

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Jorge B <jbpurple@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 10:57
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis

Marca de seguimiento: Marcar para seguimiento
Estado de marca: Marcado

Estimados Sres./Sras.:

Me dirijo a ustedes con motivo del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

En primer lugar, quiero expresar mi satisfacción por el avance que supone la elaboración de este proyecto, si bien considero que llega con un retraso considerable. La evidencia científica acumulada en los últimos años, junto con la experiencia de otros países que ya han legalizado el cannabis medicinal y de uso recreativo, avalan sobradamente la necesidad de dar este paso.

Es importante recordar que el cannabis, a diferencia de otras sustancias legalizadas como el tabaco o el alcohol, no solo presenta un menor potencial adictivo y perjudicial, sino que además posee un gran potencial terapéutico para el tratamiento de diversas enfermedades y dolencias. Numerosos estudios científicos avalan su eficacia en el manejo de dolor crónico, náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple, epilepsia, glaucoma, entre otras.

Además recordar que el cannabis es una planta con una larga historia de uso medicinal y que no es un producto farmacéutico como cualquier otro. Por lo tanto, no es necesario ni adecuado que su producción y distribución estén controladas por las grandes empresas farmacéuticas. Existen otras alternativas, como la creación de cooperativas de producción o la regulación del autocultivo, que podrían garantizar un acceso más amplio y equitativo al cannabis medicinal.

Resulta incoherente mantener una sustancia con un perfil de seguridad tan favorable en una situación legal restrictiva, mientras que ustedes permiten la comercialización de otras con un mayor potencial de daño. La reciente decisión de la ONU de eliminar el cannabis de la Lista IV de la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas, reconociendo su valor medicinal, debería ser un punto de inflexión para nuestro país.

Si bien el proyecto de Real Decreto supone un paso en la dirección correcta, considero que se queda corto al limitar la legalización al ámbito medicinal. La evidencia científica, la experiencia de otros países y la demanda social nos instan a dar un paso más y avanzar hacia la legalización completa del cannabis.

Legalizar el cannabis no solo aportaría beneficios para la salud pública, sino que también generaría importantes beneficios económicos, impulsando la creación de empleo y la inversión en investigación. Además, permitiría liberar recursos policiales y judiciales que actualmente se destinan a la lucha contra el mercado negro, reorientándolos hacia otros delitos de mayor gravedad.

La muerte reciente de dos agentes de la Guardia Civil en Cádiz durante una operación contra el tráfico de cannabis pone de manifiesto la necesidad de replantear nuestras políticas sobre esta sustancia. No podemos seguir poniendo en riesgo la vida de nuestros agentes persiguiendo una sustancia que ya es legal en muchos países y que tiene un gran potencial para generar beneficios para la sociedad española. Apelo a su responsabilidad para que tomen medidas al respecto, y evitar que esta tragedia se repita. También me gustaría aprovechar esta oportunidad para expresar mi preocupación por la falta de difusión que se ha dado a este proyecto de Real Decreto. Me enteré de su existencia por casualidad, a través de un canal no oficial, y

considero que es fundamental que la sociedad tenga la oportunidad de conocer y participar en este proceso, ya que se trata de una cuestión que afecta a todos.

En definitiva, considero que la legalización del cannabis, tanto para uso medicinal como recreativo, es una medida necesaria, justa y beneficiosa para la sociedad española. Les animo a dar un paso valiente y decidido en esta dirección, atendiendo a las necesidades de la población y al avance científico.

Agradezco su tiempo y atención a esta propuesta. Un saludo, Jorge.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Laura Rguez <laura.enf4@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 10:59
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta Pública Preparados Estandarizados Cannabis

Buenos días,

Con respecto a la propuesta del Real Decreto sobre la aprobación y regulación del uso de preparados estandarizados de cannabis para uso medicinal quería comentar que estoy a favor y espero que finalmente pueda salir adelante.

No obstante, si saliera adelante este Real Decreto, creo que sería necesario que se establecieran protocolos y guías clínicas sobre cómo y en qué situaciones se puede emplear terapéuticamente estos preparados en base a la evidencia científica sólida existente. Como bien se menciona en el documento, en ocasiones no se ha encontrado esa evidencia sólida, por lo que creo que esto sería también una oportunidad para fomentar la realización de ensayos clínicos y estudios con respecto al uso de estos preparados que ayuden a fortalecer y enriquecer la evidencia científica sobre estos. De manera que creo sería necesario que la aprobación de este RD, si ocurriese, viniera acompañada de un fomento por parte del ministerio y otras administraciones sanitarias públicas de la elaboración de dichos ensayos/estudios (lo cual también contribuiría a la imagen de España y su sanidad a nivel internacional).

Por otro lado, creo que también sería necesario un control férreo sobre estos preparados, su uso y los pacientes que los empleen como es el caso de otros medicamentos con efectos similares para evitar posibles situaciones de riesgo o peligro para el paciente o la ciudadanía (por ejemplo, en cuanto al uso de maquinaria o vehículos), cosa que seguro figurará en los protocolos de empleo de estos.

Muchas gracias y espero que el RD salga adelante.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: vicente mozos <vimosamo@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 12:02
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Regulación total

Hola, en referencia a la regularización del cannabis terapéutico me parece algo que se ha tardado mucho en hacer. A mí sólo me quita el dolor la marihuana, y he tenido que ir de forma ilegal para conseguirlo. Yo sugiero ir más lejos y hacer una regularización total, por varios motivos entre los que destaco: 1- Los impuestos del que compro revertirán en la sociedad y no en clanes de la droga que sólo se dedican a hacer el mal.

2- Trabajo

Y para los que digan que se fumará más.... Ya tenemos lugares donde comprar tabaco y alcohol y no pasa nada.

El quiera compra y el que no pues no.

Hay que ser valiente y si tiene que ser, será

Saludos

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Txema Martín <jmartinarroyo@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 12:43
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta pública cannabis medicinal

Buenas tardes:

Para la remisión de comentarios de la ciudadanía respecto al proyecto de decreto, quisiera dar mi opinión favorable a las siguientes cuestiones:

1- que el Ministerio de Sanidad se replantee la opción del autocultivo y la autoadministración de la planta en sí en forma de cogollos de marihuana.

2- que se incluyan las dolencias con dolor crónico, incluyendo el dolor crónico de espalda.

3- que a las personas que padecen dolor crónico se les despenalice la tenencia en vía pública de cannabis siempre que sea para uso medicinal, ya que los usuarios se enfrentan a sanciones administrativas por este motivo en caso de ser registrados por agentes de la autoridad.

4- que los controles en las carreteras consideren que los ciudadanos que vayan a emplear cannabis para uso medicinal pueden haber consumido hasta 48 horas antes y seguir dando positivo en cannabis sin que de ninguna manera afecte a la conducción.

Muchas gracias y un cordial saludo,

José María Martín Arroyo, DNI 44582994R

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Edur <gumiel.edur@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 14:31
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aportaciones a la regulación del cannabis medicinal en España
Datos adjuntos: Propuestas para la regulación del cannabis medicinal.pdf

Estimados Señores/as del Ministerio de Sanidad:

Me dirijo a ustedes para presentarles mis propuestas para la futura regulación del cannabis medicinal en España. Considero que este es un paso crucial para mejorar la calidad de vida de miles de pacientes que podrían beneficiarse de las propiedades terapéuticas de esta planta.

En el archivo adjunto encontrará un documento PDF con mis aportaciones detalladas, que incluyen:

- Análisis de modelos exitosos en otros países.
- Mecanismos para el acceso seguro y legal al cannabis medicinal.
- Importancia de la investigación científica y la colaboración con otros países.
- Medidas para garantizar la seguridad jurídica de los pacientes.
- Confío en que estas ideas sean de utilidad para la elaboración de una normativa que garantice el acceso al cannabis medicinal para todos los pacientes que lo necesiten.

Agradezco su atención y les deseo el mayor éxito en esta importante tarea.

Atentamente,
Edur.



Libre de virus.www.avast.com

Estimados Señores/as del Ministerio de Sanidad,

Me dirijo a ustedes con gran interés en el tema de la regulación del cannabis medicinal en España. Considero que este es un paso crucial para mejorar la calidad de vida de miles de pacientes que sufren de diversas enfermedades y que podrían beneficiarse de las propiedades terapéuticas de esta planta.

En este sentido, me gustaría realizar las siguientes aportaciones a la futura normativa:

1. Modelo Reprocann de Argentina:

Recomiendo que se analice en detalle el modelo Reprocann, creado por el gobierno argentino, que permite el autocultivo de cannabis medicinal para uso personal. Este modelo ha demostrado ser eficiente, accesible y seguro, y podría ser adaptado a la realidad española.

2. Identificaciones o validaciones para el autocultivo:

Es fundamental que se establezcan mecanismos que permitan a los pacientes cultivar su propio medicamento de forma legal y segura. Esto podría hacerse mediante la creación de identificaciones o validaciones específicas para pacientes con enfermedades que se beneficien del cannabis medicinal.

3. ONG o clubs de cultivo y elaboración:

La creación de ONG o clubs de cultivo y elaboración, como los existentes en Argentina, podría ser una alternativa para aquellos pacientes que no puedan cultivar por sí mismos. Estas entidades podrían:

- Cultivar y distribuir el cannabis medicinal a los pacientes de forma segura y controlada.
- Elaborar preparados o medicamentos más específicos para las necesidades de cada paciente.
- Ofrecer asesoramiento y apoyo a los pacientes en el uso del cannabis medicinal.

Ventajas de las ONGs o clubs de cultivo y elaboración:

- **Mayor accesibilidad:** Permiten que los pacientes que no tienen las condiciones para cultivar por sí mismos puedan acceder al cannabis medicinal.
- **Diversidad:** Ofrecen una mayor variedad de preparados y medicamentos, adaptados a las necesidades específicas de cada paciente.
- **Acompañamiento:** Brinda apoyo y asesoramiento a los pacientes en el uso del cannabis medicinal.
- **Eficiencia:** Permiten optimizar el uso del cannabis medicinal, evitando el desperdicio.
- **Control de calidad:** Garantizan la calidad y seguridad de los productos elaborados.

4. Enfermedades que se pueden tratar con cannabis:

Es importante que la futura normativa considere todas las enfermedades que pueden ser tratadas con cannabis medicinal, incluyendo la ansiedad. El cannabis ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de diversas patologías, y su uso podría ayudar a reducir la dependencia de los opiáceos, que tienen un alto número de efectos secundarios.

6. Seguridad jurídica para los pacientes:

Es necesario garantizar la seguridad jurídica de los pacientes que utilizan cannabis medicinal, evitando que sean criminalizados por su condición.

7. Investigación científica:

Es fundamental fomentar la investigación científica sobre el cannabis medicinal para ampliar el conocimiento sobre sus propiedades terapéuticas y desarrollar nuevos tratamientos.

8. Acceso universal:

El acceso al cannabis medicinal debe ser universal, sin discriminación por motivos económicos o sociales.

9. Educación y formación:

Es necesario realizar campañas de educación y formación para informar a la población sobre los beneficios terapéuticos del cannabis medicinal y disipar los mitos y la desinformación existentes.

10. Colaboración con otros países:

Es importante establecer mecanismos de colaboración con otros países que ya han regulado el cannabis medicinal para compartir experiencias y buenas prácticas.

Confío en que estas aportaciones sean de utilidad para la elaboración de una normativa que garantice el acceso seguro y eficaz al cannabis medicinal para todos los pacientes que lo necesiten.

Agradezco su atención y les deseo el mayor éxito en esta importante tarea.

Atentamente,

Edur.

¡Por una sanidad de calidad!

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Mercedes Caminal <mcaminal@yahoo.es>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 15:32
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Cannabis medicinal

Buenos días. Soy una paciente con una patología de columna vertebral muy grave, tratada, desde hace 40 años, con AINES y Tramadol. Estaría más que dispuesta a probar, desde la Sanidad Pública, otros tratamientos menos dañinos. Gracias

[Enviado desde Yahoo Mail con Android](#)

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Silvia Ferrero Bonet <silviafb73@hotmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 15:44
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Cannabis medicinal

Buenos días, como farmacéutica y enferma crónica de dolor neuropático que no responde a ningún tipo de medicación yo añadiría al programa de dispensación de cannabis medicinal que ampliaran su uso a la DEPRESIÓN, puesto que hay evidencia científica de que da muy buen resultado.

Gracias.

Atentamente
Silvia.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Francisco Navarro Ferreruela <fconavarrof@hotmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 15:54
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Proyecto Real Decreto de la aprobación del cannabis con efectos medicinales

Estoy de acuerdo con los preparados estandarizados de cannabis con efectos medicinales, ya que ayudarían a superar dolores a muchos enfermos que ahora no los superan con otros medicamentos.

Enviado desde [Outlook para Android](#)

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Méndez Méndez <mendez.basco@hotmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 17:45
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Opinión

Qué más estudios necesitan si ya se lleva usando varios años en diferentes países con un control de dispensación de dosis y siendo la planta tal cual sin necesidad de manipulación por ninguna farmacéutica. La cuestión es , si fuera así , se permitiría abrir empresas para el cultivo legal de dicha planta para uso farmacológico en España o también sería importada de otros países?

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: E-negocios <E-negocios@movistar.es>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 18:13
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Legalización y Comercialización del Cannabis Terapéutico en España. Saludos

No esta la sociedad española ni concienciada ni madura para dar ese paso, si se demuestra científicamente que la terapia medicinal sufre resultados oncológicos positivos; se podría regular internamente siempre bajo supervisión profesional cualificada.

<https://journals.openedition.org/poldev/4196?lang=es>

<https://www.publico.es/sociedad/espana-septima-potencia-mundial-cannabis-medicinal-crecer-produccion-legal-53.html>

<https://www.elperiodico.com/es/sanidad/20240205/regulacion-cannabis-medicinal-aumento-consumo-adolescentes-medicos-97569207>

<https://simplygreentrade.es/blog/2023-2024-mercado-europeo-del-cannabis/>

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Xavi Berrocal <xabeergo@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 18:17
Para: Normativa AEMPS

Mi humilde opinión sobre la regularización he estado en muchos países donde es permitido el consumo de diferentes maneras. En algunos casos para mí punto de vista son demasiado permisivos como pasa ahora por ejemplo en Nueva York, pero en España no sería viable pienso yo por el pensamiento de mucha gente incivilizada. En otros casos como el de Alemania el consumo de CBD está permitido, pero también está penado el fumar en vía pública. Aquí en España lo tenemos mejor pienso puesto que ya existen muchas asociaciones cannabicas que ya tienen un método de trabajo, se trataría de hacer un modelo para todas igual estricto y con sanciones muy duras. Y prohibido fumar en la vía pública.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Christian SA <donedulis@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 18:48
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Legalización marihuana medicinal

Buenas tardes.

Según las últimas noticias referente a la próxima legalización del cannabis medicinal, se debería tener muy en cuenta ciertas cosas.

Yo personalmente soy una persona que padece esclerosis múltiple y ya estoy tomando un fármaco llamado Sativex, el cual me alivia mucho mi patología pero he de añadir que es "una de cal y otra de arena", ya que el dicho farmaco tiene otros efectos nada agradables debido a su composición, como son dolor de estómago, náuseas y bastantes veces mareos muy fuertes.

Pues bien, he de decir que esos síntomas no me aparecen cuando consumo "cogollos" directamente sacados de la planta y los efectos son muchísimo más potentes y sin ningún efecto secundario desagradable como sucede con cierto farmaco mencionado, ya que en su formulación se le añaden componentes que ciertamente no deberían estar, ya que lo únicamente efectivo son los cannabinoides de la planta y nada más.

Desearía que ustedes tuvieran esto en cuenta, ya que lo que necesitamos los pacientes son únicamente las flores o en su defecto los cannabinoides sin ningún otro añadido más.

Y bueno, yo sería partidario de una autorización legal para el auto cultivo de 3 plantas para uso personal, con su correspondiente seguimiento y control de las fuerzas de seguridad del estado para así poder demostrar que es solo una medicina para nuestro bienestar.

Hay muchas formas de poder dejarnos cultivar nuestras propias medicinas sin dejar de hacer un correcto seguimiento para evitar que algunas personas se quieran lucrar, (cosa que un enfermo con mi patología EM), ni lo pensaría, ya que en mi caso, utilizar los COGOLLOS de la planta, me aportan muchísima mejoría en mi patología.

Tengan esto en cuenta, ya que si solo nos van a permitir consumir "formulas magistrales" aquí los mayores beneficiados serán las farmacéuticas y no nosotros los pacientes que podríamos auto cultivarnos nuestra propia medicina y tomarla como mejor veamos, eso sí, con unas pautas recetadas por nuestros médicos.

Seguramente no prestarán ninguna atención a mi sugerencia, pero de verdad que necesitamos esta medicina ya, por favor.

Un saludo

Christian Santamaría Arnaiz.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: SleePy SleePy <poblat_666@hotmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 19:12
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aportacion para ragulacion del cannabis

Quiero dar mi pequeña aportación ya que soy usuario de cannabis durante gran parte de mi vida tambien me considero una persona ejemplar con su trabajo pagando sus impuestos etc.
Solo pido que en esta regulación se estudie de verdad los restos de cannabis en el metabolismo en personas que realmente lo ustilizan dia a dia no en persona que lo usan un dia a la semana, por que los restos no son iguales y lo digo por fe. Por estar mas de 4 meses sin usarlo y seguir dando positivo eso es un sinsentido. Que se estudie realmente los varemos como en el alcohol y que los consumidores estemos tanto protegidos cuando hagamos las cosas bien tanto sancionados cuando se hacen mal. Un estudio real con unos varemos reales no un 15ng/ml que es falso.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Rafael Mena <asramegom@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 19:27
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aprobación del uso medicinal del cannabis

Debe de usarse como un fármaco con todos los controles posibles y prescrito por un médico con titulación esto mejorará a muchos enfermos y ya está usándose en muchos países y la OMS no se opone Enviado desde mi iPhone

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: inma granado . <inmacgranado@hotmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 19:41
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta pública uso cannabis medicinal

Buenas tardes.

Parezco migrañas desde que recuerde, antes de tener 8 años. Desde hace un par de años se me ha cronificado, y por suerte mi médico de cabecera me ha recetado un medicamento con el que las tengo más controladas.

Voto a favor de que se utilicen medicamentos a partir del cannabis para mitigar o eliminar el dolor. Yo ahora mismo no lo necesito, pero puede que haya personas a las que no les funcione ninguno de los tratamientos actuales. Siempre es bueno que haya una opción más.

Gracias por iniciar este proceso. Espero que se acaben legalizando estos tratamientos.

Un saludo

Inmaculada Granado Feal

NIF 32039055D

Enviado desde [Outlook para Android](#)

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Manolo López <ml9603070@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 20:01
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Mi humilde opinión acerca de la marihuana

Hola buenas, hablo como anónimo para respetar mi privacidad.

Me gustaría decir que aunque actualmente no soy Consumidor de marihuana, ciertamente me he llevado un par de años consumiéndola. Quiero aportar que los días que llegaba a casa con mucho estrés y cansancio en el cuerpo, al fumarme mi "cigarrito de cannabis" me aliviaba bastante y la tranquilidad y relajación que sentía en ese momento no la conseguía con ningún medicamento ni té verde ni ansiolíticos ni nada. Nunca me ha dado por probar una droga más fuerte, nunca. Simplemente mi "cigarrito" al llegar a casa después de un largo día de trabajo o un día de buen entrenamiento (aunque soy consciente que no es lo mejor).

Lo principal para mí son mi familia mis objetivos y metas, como cualquier otra persona; estudio, trabajo, y quiero sacarme mis oposiciones y teniendo claro eso no hay psicotrópico que me distancie de ello.

A lo que quiero llegar, es que he vivido muchos años con el miedo en el cuerpo por si algún día me multaban por tener THC en el organismo y no me parece nada justo, ya que ser un fumador casual de marihuana no me puede denigrar como persona. Ya que a mí forma de ver la marihuana es más leve que el tabaco, hasta cierto punto igual que todo. (También creo importante tomarse un tiempo de descanso de esta y cuidar el cuerpo)

Me encantaría saber más acerca de esta planta a lo largo de los años, ya que pienso que todavía queda mucho por estudiar de ella, pero mientras tanto no quiero que ninguna familia sea arruinada por ser multada sin haber hecho daño a nadie. 

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Claudio Alonso <elcla09@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 23:00
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Opinión a regulación

Buenos días, me resulta confuso e ilógico que una vacuna experimental sin los estudios necesarios sea inoculada prácticamente por obligación y una planta natural utilizada medicinalmente por cientos de años y teniendo más estudios que lo avalan no sea aprobada en un país que es de los mayores productores del mundo, está visiblemente la burocracia y ganancias del estado en este tema.

Estoy diagnosticado con epilepsia y en estos casos que se busca relajar la mente y cuerpo para evitar episodios veo lo natural como algo muy positivo antes de tanto medicamento químico.

Por su puesto estoy de acuerdo con la regulación de uso medicinal.

Enviado desde mi iPhone

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Dr. Jesus Sanchez Martos <jesussanchezmartos@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 11:40
Para: Normativa AEMPS
Asunto: ¿Uso medicinal del Cannabis?

Marca de seguimiento: Seguimiento
Estado de marca: Marcado

Buenos días. Les agradecería que nos dieran información de los ensayos clínicos finalizados o en vigor para poder adoptar esta decisión aplicando la legislación vigente.

Por otra parte los médicos desde hace años utilizamos el cannabis coló medicinas aprobadas por la AEMPS: SATIVEX Y EPIDYOLEX.

¿Se seguirá el mismo procedimiento? ¿Serán aprobados como medicamentos? ¿Será Cannabis o mezclas con otras sustancias?

Quedo a la espera de su respuesta

Dr. Jesús Sánchez Martos
Tfno 639644577
Médico y Enfermero
Catedrático de Educación para la Salud
Universidad Complutense de Madrid

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Mar B. <marblanco63@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 10:44
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Legalización cannabis medicinal

Buenos días, me dirijo a Uds. con la única intención de hacerles saber, que mientras discuten si hay o no que legalizar el cannabis medicinal, en España hay empresarios TOTALMENTE INOCENTES cumpliendo condenas aberrantes por cultivar CBD, o lo que es lo mismo, cañamo industrial.

La total ignorancia de los jueces nos pueden llevar a abusos de poder y a condenas absolutamente vergonzosas.

Estoy a favor de la legalización, pero qué hacemos con esos inocentes que están cumpliendo condena por nada? Cómo se puede condenar a alguien a 4 años y multa de 500.000€, por un delito contra la salud pública, si tiene demostrado y ratificado en el juicio, que las plantas no eran ilegales?

En que país vivimos? Queremos legalizar algo, mientras encarcelamos a aquellos que arriesgan su capital por sembrar eso mismo? Peor! Por sembrar cannabis sativa SIN thc. SOLO CBD. Y todos sabemos que el CBD es la parte beneficiosa del cannabis, sin psicoactividad.

Si necesitan información, no duden en pedírmela.

Gracias

Mar Blanco

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: hot coco <hotcocomom@hotmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 10:49
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Cannabis

Hay gente en Zuera cumpliendo condena por cultivar cáñamo.

Revisen antes eso .

No se pueden aprobar leyes si los que las tienen que ejecutar son unos ignorantes del tema.

Si se aprueba la ley, que pasa con esta gente? Si ya ahora es una injusticia, con la ley aprobada que será?

Enviado desde [Outlook para Android](#)

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Laura Saiz <laurasaizhevia@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 11:11
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consultas abiertas - Proyecto de Real Decreto Dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis

Buenos días,

Respecto a esta consulta abierta, comunicar que nos parece un gran paso adelante en la normalización de uso de cannabis terapéutico, que poco o nada tiene que ver con el recreativo.

Cuando antes el estado regule un uso y un control de lo que ingieren, mejor para todos, y especialmente para los que lo están pasando mal con cáncer u otras enfermedades. Tenemos el ejemplo en casa con nuestra madre, y esperamos que sirva para todos.

Gracias

Un saludo,

Laura Saiz
Comunicación & Marketing

--

+ 34 663 47 63 11

linkedin.com/in/laurasaizhevia/

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Angel Marin <angelmarinburgos@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 13:50
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Propuesta para la Legalización, Regulación y Estandarización del Uso Medicinal del Cannabis en España
Datos adjuntos: Propuesta para la Legalización, Regulación y Estandarización del Uso Medicinal del Cannabis en España.pdf

Estimados señores y señoras del Ministerio de Sanidad,

Espero que este mensaje les encuentre bien. Me dirijo a ustedes para compartir una propuesta detallada relacionada con la regulación, estandarización y legalización del uso medicinal del cannabis en España, un tema de creciente interés y relevancia a nivel nacional e internacional.

Adjunto a este correo encontrarán un documento que recoge evidencia, argumentos y recomendaciones basadas en estudios científicos, experiencias internacionales, y consideraciones sociales, económicas y ambientales sobre el tema. La propuesta busca contribuir al diálogo y esfuerzos actuales del Ministerio en la creación de una política integral que aborde el uso medicinal del cannabis de manera efectiva y responsable.

Además, deseo expresar mi total disposición para colaborar con el Ministerio de Sanidad en cualquier iniciativa o proyecto relacionado con este tema, aportando mi experiencia y conocimientos en la materia.

Agradezco de antemano su tiempo y consideración a esta propuesta. Quedo a su disposición para cualquier consulta o para coordinar una reunión y discutir en detalle los puntos presentados.

Atentamente,

Ángel Marín Burgos.

A la Atención del Ministerio de Sanidad,

Estimados señores y señoras,

Con el objetivo de promover un cambio significativo en la política de salud pública respecto al uso medicinal del cannabis en España, presentamos esta propuesta detallada para su legalización, regulación y estandarización. Este documento recopila evidencia, argumentos y recomendaciones basadas en estudios científicos, experiencias internacionales y consideraciones sociales, económicas y ambientales.

1. Justificación y Antecedentes

La legalización del cannabis medicinal representa una oportunidad para mejorar la calidad de vida de miles de pacientes en España. La evidencia científica sugiere que el cannabis puede ser efectivo en el tratamiento de una variedad de condiciones médicas, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, esclerosis múltiple, epilepsia, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y trastornos del sueño.

2. Beneficios del Uso Medicinal del Cannabis

- **Mejora en la Calidad de Vida:** El cannabis medicinal ha demostrado mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, proporcionando alivio a síntomas que otras medicaciones no han logrado mitigar eficazmente.
- **Alternativa a Opioides:** Ofrece una opción terapéutica con un perfil de seguridad más favorable por su baja tasa de dependencia comparado con los opioides, cuyo uso está asociado con riesgos significativos de adicción y sobredosis.
- **Impulso Económico:** La regulación del cannabis medicinal puede contribuir al crecimiento económico, creando empleos y generando ingresos fiscales.
- **Reducción del Mercado Negro:** La legalización y regulación del cannabis medicinal limitarían las operaciones del mercado negro, reduciendo el crimen relacionado y garantizando productos seguros para los pacientes.

3. Marco Regulatorio Propuesto

- **Puntos de Distribución Especializados:** Establecimiento de dispensarios médicos regulados para asegurar un acceso seguro y controlado al cannabis medicinal, ofreciendo un entorno enfocado en la salud con personal capacitado para asesorar a los pacientes.
- **Producción Local:** Promover la producción de cannabis medicinal por parte de productores españoles, garantizando la calidad y trazabilidad del producto, y apoyando la economía local.
- **Prácticas de Cultivo Sostenible:** Regulación para que el cultivo de cannabis utilice prácticas agrícolas orgánicas y sostenibles, minimizando el impacto ambiental y asegurando la seguridad de los productos.

4. Investigación y Desarrollo

Fomentar la investigación científica sobre el cannabis y sus aplicaciones terapéuticas, colaborando con instituciones académicas y centros de investigación, para ampliar el conocimiento sobre sus beneficios y riesgos, y desarrollar nuevos tratamientos basados en cannabis.

5. Educación y Concienciación

Implementar programas de educación para profesionales de la salud y el público en general, con el fin de mejorar la comprensión sobre el uso medicinal del cannabis, disipar mitos y estigmas asociados, y promover un uso responsable.

6. Recomendaciones Finales

- Establecer un comité regulador para supervisar la implementación y regulación del cannabis medicinal en España.
- Crear un registro de pacientes y prescriptores para monitorizar el uso del cannabis medicinal y evaluar su efectividad y seguridad.
- Promover la colaboración internacional para compartir mejores prácticas y lecciones aprendidas en la regulación del cannabis medicinal.

Concluimos esta propuesta reiterando la importancia de adoptar un enfoque basado en la evidencia, el cuidado del paciente y la responsabilidad social para la legalización del cannabis medicinal en España. Creemos firmemente que esta iniciativa no solo mejorará la salud y el bienestar de los ciudadanos españoles, sino que también contribuirá positivamente a la sociedad y la economía del país.

Además de presentar esta propuesta, me gustaría expresar mi disposición a colaborar con el Ministerio de Sanidad en cualquier iniciativa relacionada con la regulación y estudio del cannabis. Mi experiencia y conocimientos en este campo están a su disposición para contribuir al desarrollo de políticas informadas, programas educativos, o cualquier otro esfuerzo que requiera apoyo especializado. Estoy convencido de que, trabajando juntos, podemos avanzar significativamente en este tema de relevancia para la salud pública.

Agradecemos su atención a esta propuesta y quedamos a su disposición para cualquier consulta o aclaración adicional.

Atentamente,

Ángel Marín Burgos

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: mihaela gabriela <abcclub70@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 15:41
Para: Normativa AEMPS
Asunto: OPINION-PROPUESTA SOBRE ELABORACION Y DISPENSION DE CANABIS

HOLA . SOY IONEL TURCU CON NIE.X5311167F . SOY PRESIDENTE DE UNA ASOCIACION DE CONSUMIDORES DE USO MEDICINAL DEL AÑO2016 . LA ASOCIACION ES ABCCLUB EN LAS PALMAS DE GRAN CANARIA. EN MI OPINION PARA EL NUEVO PROYECTO DE LEY Y PARA REGULARIZAR EL CONSUMO CON CARACTER MEDICINAL Y REGULARIZAR LAS ASOCIACIONES DE CONSUMIDORE SE DEVIA ASER UNOS CAMBIOS

. NR1. LAS ASOCIACIONES TENER UN NR MAXIMO DE SOCIO ,POR EXEMPLO MAX 150 NR2. SOLO PUEDE SER SOCIO PERSONAS QUE TIENE UNA ENFERMRDAD EN LO QUAL EL CONSUMO DE CANABIS LE ALIVIA SU ENFERMEDAD . EX DE ENFERMEDADES (FIBROMIALGIA, PARKINSON, ESCLEROSIS MULTIPLE , EPILEPSIA ETC) NR3. A LOS ASOCIACIONES ACTUALES DAR UN PLASO DE 3-6 MESES DESPUES DE LA ENTRADA EN VIGOR DE ESTA LEY PARA QUE TODOS LOS SOCIOS INSCRITOS PASE POR EL MEDICO ESPECIALIZADO PARA ACREDITAR SU NECECIDAT DEL CONSUMO DE CANABIS PARA PALIAR SU ENFERMEDAD.

NR4. LAS ASOCIACIONES CONTRIBUIR CON UNA CUOTA O TASA ANUAL A UN FONDO PARA NUEVAS INVESTIGACIONES SOBRE LOS EFECTOS DEL CONSUMO DE CANABIS . EX . ASOCIACION DE MENOS DE 100 SOCIOS 5000 EUR ANUALES Y LA DE MAS DE 100 HASTA 200 SOCIOS CON 10000 EUR ANUALES

NR5. AHORA MISMO EL CONSUMO ESTA SOLO PERMITIDO DENTRO DE LA ASOCIACION , NORMA QUE ME PARESE MUY MALA. LAS PERSONA QUE UTILIZA EL CANABIS PARA PALIAR LOS EFECTOS DE SUS ENFERMEDADES LO NECECITA EN ORARIOS QUE NO SIEMPRE COINCIDE CON DE LAS ASOCIACIONES POR ESTO SE PUEDE CAMBIAR OBLIGAR LAS ASOCIACIONES EN CASO QUE EL SOCIO LO NECECITA EN SU CASA LA UTILIZACION DE ENVASES CON CIERE DE SEGURIDAD ,ETIQUETADA CON EL NOMBRE DE LA ASOCIACION Y EL NR DE SOCIO.

NR6.PARA NO FOMENTAR EL MERCADO NEGRO PERMITIR UN CULTIVO COMPARTIDO DE 2 PLANTA POR SOCIO POR CICLO DE CULTIVACION CON LA OBLIGACION DE AVIZAR A LAS AUTORIDADES DE LA ZONA DEL CULTIVO DE DICHA EXISTENCIA . LOS CULTIVOS DEVE ESTAR FUERA DE ZONAS REZIDENCIALES ,COLEGIOS .

NR7. LAS AUTORIDADES PODER CONTROLAR SI LOS CULTIVOS CUMPLE CON EL NR DE SOCIOS INSCRITOS EN DICHA ASOCIACION.

NR8. LA OBLIGACION QUE LAS PERSONAS ENCARGADA DE LA ASOCIANES ESTE INSCRITAS EN LA SEGURIDAD SOCIAL

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: MA Pakitus <mapakitus@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 16:28
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Cannabis terapéutico

Actualmente tengo una discapacidad derivada de unas hernias discales cervicales, intervenidas. Y tomo desde hace años el máximo permitido de oxicodona y muchos más calmantes que en este momento apenas me alivian el dolor y la única "solución" que me ofrecen es pasar al Fentanilo y yo intento aguantar con todas mis fuerzas, el dolor, e intentar no llegar al Fentanilo. Aunque lo veo inevitable.

Pero pienso que con cannabis terapéutico igual estaría mejor y no sería tan agresivo como el Fentanilo. Al final todo son opioides y regulado, puede ayudar y que los pacientes no tengan que dedicarse al autocultivo o pagar a un traficante para estar mejor, aparte de que muchos no lo podrían costear.

Saludos.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Cecilia Casares <ceciliacasares@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 18:09
Para: Normativa AEMPS
Asunto: aportación ciudadana madre afectada epilepsia refractaria

Buenas tardes escribo para aportar mi experiencia. Mi hija Malena de 14 años con Autismo y Epilepsia Refractaria lleva siendo tratada con distintos fármacos desde 2016 al verle las primeras crisis. Fue tratada en Fundación Giménez Díaz y actualmente hace cuatro años en Hospital Niño Jesús. Su epilepsia ha ido cambiando estos años se le ha descubierto fotosensibilidad y crisis autoinducidas. No está identificada genéticamente su epilepsia pero se encuentra en estudio. Actualmente ha estado cambiando fármacos y combinando sin buen resultado. En varias ocasiones he consultado por cannabis para este caso pero al no estar en el sistema de salud no me he animado a utilizarlo. Me interesa saber si hay posibilidades de utilizar el Epidiolex en casos de este tipo.y mi aportación es que creo que podría ser bueno para muchos. azos como el de mi hija que le ayudaran a una mejor calidad de vida.

gracias un saludo

Cecilia Casares Filgueira DNI 53959034E

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Naty Rodes <natyrodes@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 21:26
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Neuralgia del trigemino

Tengo neuralgia del trigemino y siempre he usado cannabis medicinal. Hasta que mi neurocirujana me lo desestimó por falta de información.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Manuel Sampedro Rived <msrived@hotmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 21:42
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consejo

Deberían de incluir a gente amputada o con parálisis, que le provoque dolor crónico.
Los consumibles son efectivos a largo plazo y duran más tiempo pero es mas difícil de controlar la dosis. Como rescate, para momentos de mucho dolor, en los que necesitas algo que haga efecto lo antes posible, es mucho mas efectivo inhalado.
Deberían de buscar un equilibrio entre consumirlo vía oral o inhalado.
En los casos de dolor neuropático es recomendable cannabis con proporción 1:1 thc/cbd. Sin embargo, para pacientes con epilepsia debe de contener sólo cbd. Investiguen también sobre esto ya que dependiendo del caso es aconsejable un tipo u otro de cannabis.
Y sobre todo, informen a los médicos ya que la mayoría no tienen ni idea sobre la materia y ante el desconocimiento son reacios a ello.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Jsg <asturianodel78@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 22:36
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aportes para la regulación.

Es fundamental profesionalizar el sector del cannabis en todas las etapas de su cadena. Es fundamental fiscalizar su producción, su manufactura y su comercialización. Es fundamental la trazabilidad, los controles sanitarios, los procesos de calidad vinculados a esta industria. Es fundamental la producción desde el ámbito de las cooperativas agropecuarias, los sindicatos agrarios y las redes de desarrollo regional. Es fundamental fiscalizar todos los ingresos de los productores, distribuidores, obligar a crear cooperativas, darse de autónomo y contribuir económicamente a las arcas del estado. Es fundamental formación específica de esta industria y crear en cada comunidad organismos destinados a la observación, regulación y persecución o denuncias de aquellos que no estén legalmente inscritos como productores, técnicos, auxiliares de todos aquellos puestos de la cadena. Es fundamental los controles por parte de laboratorios de análisis y calidad. Es fundamental empezar a fiscalizar y denunciar las mafias en forma de clubs y falsas asociaciones donde el dinero no se declara y queda para la directiva o directamente se adquiere el material de manos de redes mafiosas de toda la vida. Es hora de fiscalizar, regular, profesionalizar y crear foros y espacios para la investigación, la divulgación, la protección de la salud y diversos aspectos más. En Asturias necesitamos de vuestra ayuda para construir un espacio de tolerancia, información y profesionalización. A nivel personal quiero colaborar con vosotros y trabajar desde esta comunidad para llevar a buen puerto este proyecto. Atentamente: D. Jorge Serna.

Enviado desde [Correo](#) para Windows

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Bryan C <bryan.c.geral@gmail.com>
Enviado el: viernes, 16 de febrero de 2024 10:19
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Medicamentos Cannabis Medicinal

Buenos dias.

Me dirijo a usted en calidad de ciudadano español con doble nacionalidad, española y portuguesa, para plantear una preocupación importante en relación a la accesibilidad a medicamentos preparados en base a cannabis medicinal.

Soy portador de una discapacidad del 84%, con diversas patologías que incluyen dolor crónico y alergia a múltiples fármacos.

Debido a estas alergias, mi única opción de tratamiento efectivo es el cannabis medicinal.

Actualmente, tengo prescrito el medicamento "Tilray18" en Portugal. Sin embargo, en España no puedo obtenerlo debido a las restricciones legales.

Como resultado, me veo obligado a cruzar la frontera mensualmente para adquirir mi medicación en Portugal, incurriendo en costos significativos que ningún paciente debería soportar.

Tilray18 es el único medicamento con cannabis medicinal aprobado en Portugal que se puede adquirir en farmacias con su correspondiente receta, y su costo puede fácilmente superar los mil euros mensuales.

He agotado todos los medios disponibles en España durante varios años para obtener este medicamento dentro del marco legal establecido, sin éxito alguno. Varios de ellos a través de solicitudes a ustedes.

Mis severas alergias medicamentosas me dejan sin otra opción de tratamiento.

Por lo tanto, solicito respetuosamente que se incluya una provisión para un acceso inmediato a medicamentos en base a cannabis medicinal recetados como es mi medicación "Tilray18" en la regulación vigente. Además, insto a que se cubra el costo del tratamiento por parte de la seguridad social, dada la necesidad vital de esta medicación en casos de alergia severa como el mío y su elevado costo.

Agradezco sinceramente el tiempo que ha dedicado a leer esta solicitud y quedo a su disposición para cualquier consulta o duda adicional. Estoy dispuesto/a a colaborar en beneficio de todos los pacientes que se encuentran en una situación similar, pudiendo exponer mi experiencia como paciente como referencia completamente al margen de cualquier conflicto de interés más allá de la accesibilidad de los pacientes a su medicación.

Atentamente,

Bryan Custodio Vega
633380249

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: JPR <jpr3103@gmail.com>
Enviado el: viernes, 16 de febrero de 2024 10:46
Para: Proyectos Normativos Dgorden; Normativa AEMPS
Asunto: REGULACION MEDICINAL CANNABIS
Datos adjuntos: INFORME XARELTO 1.pdf

Hola buenos días

En tiendo que se quieran "zanjar deudas que tenga el Ministerio" en relación a la regulación del uso medicinal del cannabis que plantean y que dice que es una medida "rigurosa y basada en la mejor evidencia científica disponible".

Aprovecho la ocasión para que tomen también DECISION SOBRE LA FINANCIACION DEL XARELTO. En estos momentos, con el informe que les adjunto se deniega, y encima soy pensionista, y pago cada 28 dias 76,49€.

SOLICITO QUE TENGAN UN POCO DE EMPATIA, Y SE FINANCIE.

Espero respuesta

Muchas gracias

Saludos

Jesus Pedrueza
Tfno 669483652

Bilbao, 8 de noviembre de 2021

INFORME CLINICO DE JESUS PEDRUEZA RODRIGUEZ

AP: HTA. DLP. Obesidad.

SAOS

IAM ant en el 98. Stent NIR 3.0 mm a DA media y otro stent a DA ostial.

Cateterismo en el 2004 por dolor atípico con red coronaria sin lesiones.

Tto: BIOPLAK, BISOPOROL 5, AMLODIPINO 5, ENALARPIL 20, ATORVASTATINA 40

ECOCARDIOGRAMA: VI no dilatado ni hipertrofico, FEVI conservada, acinesia apical.
Valvula mitral y Valvula aortica normofuncionantes. Cavidades derechas normales.

ECOS ESTRES seriados: negativos para detectar isquemia.

Estudio reciente por sincope en verano. Holter ECG sin hallazgos.

En ECG precolonoscopia del dia 29/10 presenta Fibrilacion auricular de 88 lpm asintomatica.
En ECG hoy persiste en Fibrilaicon auricular.

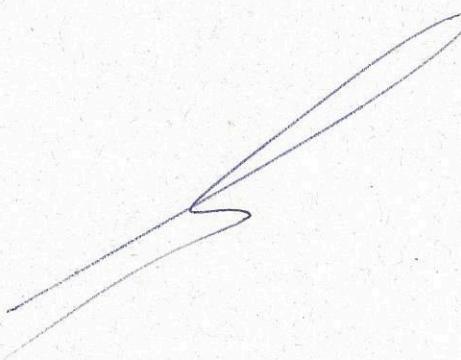
ID: Fibrilacion auricular persistente.

Indicacion de anticoagulacion a largo plazo.

Iniciar XARELTO 20 mg 1 comp/dia.

Suspender Bioplak.

Control en 1 mes



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Maria Lloret <mariallorets@gmail.com>
Enviado el: viernes, 16 de febrero de 2024 13:13
Para: Normativa AEMPS

Marca de seguimiento: Marcar para seguimiento
Estado de marca: Marcado

Hola, soy una mujer que tengo varias patologías en la zona lumbar baja y ciatica. El consumo de cbd me proporciona un alivio y mejoría notables, ya que los medicamentos a base de opiaceos me sientan fatal. Hay muchos pacientes que se beneficiarían de la legalización de esta sustancia, en mi pequeña ciudad conozco a muchos, imagínense en toda España, la gente que habrá en esas dolorosas circunstancias. Saludos de una ciudadana.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: DoMeNe domene montes <caballito_dome@hotmail.com>
Enviado el: viernes, 16 de febrero de 2024 14:38
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Legalización medicinal cannabis

Para empezar me parece de ser hipócritas legalizar el alcohol y el tabaco y no la marihuana habiendo cientos de estudios que confirman que el cannabis es mucho menos perjudicial que el tabaco o el alcohol.

¿Que decir de las muertes causadas por el alcohol? Accidentes de tráfico, familias destruidas, peleas..

Llevo consumiendo más de 15 años de forma medicinal ya que sufro de insomnio y de falta de apetito. Ninguna pastilla me ha ayudado tanto como el cannabis, ninguna.

No padezco efectos secundarios como con los tratamientos que se dan para mi situación.

La única consecuencia mala que tengo es que me pare la policía al salir de un punto de venta de droga ilegal, punto de venta el cual no inspecciona el producto, no hay condiciones de sanidad, no hay control de calidad.. gracias a que es ilegal.

Mi médico de cabecera me confirma que el mejor remedio para mí problema es el que estoy tomando aún que él no puede hacerlo por escrito ya que perdería su puesto de trabajo.

Somos millones de personas en España las que consumimos cannabis y por más que sea ilegal la vamos a seguir consumiendo.

En otros países ya se han visto los resultados de legalizarla, mejora la economía, nos abrimos a un sector muy machacado por la élite, turismo de consumo, centros de investigación, centros logísticos, etc.

Legalizar el cannabis de forma medicinal es lo mejor que le puede pasar a España en los tiempos que corremos.

Enviado desde [Outlook para Android](#)

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Raquel Chover <pekejipi@gmail.com>
Enviado el: viernes, 16 de febrero de 2024 16:59
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Propuesta: uso cannabis medicinal para epilepsia.

Hola.

Me llamo Raquel. Pertenezco a ALCE (Asociación de Epilepsia de Valencia).

Solicito que, por favor, tengan en consideración la siguiente propuesta: el uso del cannabis medicinal para las epilepsias.

Tengo 2 hij@s con esta patología, conozco a muchas familias que están de acuerdo en solicitar esto mismo, siempre bajo prescripción médica, por supuesto.

Sería un gran avance para neuropediatría y neurología. Y también una gran ayuda para mejorar la calidad de vida de muchas de nuestras infancias y adolescencias.

Gracias por tener en cuenta la propuesta.

Raquel Viguer Chover

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Sergio Jimenez Sevilla <sergiojsevilla@gmail.com>
Enviado el: sábado, 17 de febrero de 2024 5:06
Para: Normativa AEMPS

Hola buenos días, respecto a la normativa sobre el cannabis medicinal me parece una muy buena idea, lo primero como bien dicen no supera el 0,2% de THC lo q quiere decir q no tiene efectos psicoactivos lo q quiere decir q una persona actuaría de forma normal, lo segundo esq a raíz de utilizarlo el cuerpo empieza a notar buenos cambios en el cuerpo incluso notas como dolores tan básicos como x ejemplo q te duela una mano en vez de tomarte un ibuprofeno el CBD q es lo q contiene la marihuana medicinal te mejora muchísimo, cosa q el cbg al igual q el CBD hace lo mismo, yo soy consumidor de CBD y la verdad esq me va muy bien, también sería muy importante q saliera adelante xq así la gente no tendría q tratar con delincuentes y maleantes q lo q quieren es joder esta sociedad tan buena q tenemos, así q si esto sigue adelante tenéis mi apoyo y cualquier consulta como consumidor estoy para ayudarles!! Buenos días!!

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Eva Maria Beguer Griñon <evabeguer@hotmail.com>
Enviado el: domingo, 18 de febrero de 2024 6:54
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aportación

Buenos días:

Mi nombre es Eva, mi enfermedad es sudeck bilateral. No puedo andar sin muletas y sin una bota walker. Imaginarán el dolor constante que tengo. Unas veces quema como si tuviera un mechero encendido des de el pie y sube hacia arriba el dolor, y otras veces está congelado e igualmente es un escozor inexplicable. He perdido movilidad total del pie dcho. Llevo un neuroestimulador medular y están probando el programa para ver si alivia el dolor(pero desde el 2020 no puedo decir que haya funcionado) Eso m está pasando igualmente en los brazos empieza en manos y sube por los brazos. Llevo mucha medicación, pero no me calma mucho y los efectos secundarios son muy fuertes, sobre todo con morfina.

Por eso quería aportar mi opinión, ya que, si se fuera a aprobar el cannabis, ojalá, me gustaría poder ser una de los pacientes para probar. Está demostrado que va bien para el dolor. Sobre todo no creo que tenga los efectos secundarios de la morfina.

Por favor aprueben esta medicación y que yo sea partícipe de esta.

Un saludo y esperando buenas noticias

Eva Maria Beguer Griñon

Enviado desde mi iPhone

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Susana Parra <susanaparra308@gmail.com>
Enviado el: domingo, 18 de febrero de 2024 21:38
Para: Normativa AEMPS
Asunto: VOTACIÓN Y APORTACIÓN A LA REGULACIÓN DEL CANNABIS COMO USO MEDICINAL

Hola, mi nombre es Susana Parra, y quería votar a favor del nuevo decreto donde se aprueba el uso del cannabis como uso medicinal, ya que científicamente está demostrado que tiene múltiples beneficios para ciertas dolencias de algunas enfermedades: efectos de la quimioterapia, dolores crónicos, ayuda a paliar los efectos de los medicamentos de la epilepsia,... simplemente hay que intentar leer un poco, y dentro de la poca investigación que hay aún, uno se da cuenta de que es una planta muy beneficiosa.

También creo que debería regularse el uso del CBD, en concreto, ya que sin ser psicoactivo es un componente de la planta con una gran cantidad de beneficios también, utilizado principalmente por vía oral, con lo que evitariamos las consecuencias de la combustión y de la vaporización.

Por último, me gustaría aportar otra idea o sugerencia más, que ese el autocultivo y su legalización, ya que hay pacientes que tienen su dosis más que controlada, y ellos mismos podrían suministrarse la dosis adecuada sin necesidad de tener que pasar por farmacias ni por manipulación del producto por parte de los laboratorios farmacéuticos.

Gracias por la atención.

Un saludo

Susana Parra

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Proyectos Normativos Dgorden
Enviado el: lunes, 19 de febrero de 2024 11:24
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Proyecto RD sobre preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: Legalización cannabis; Nuevo Decreto Cannabis; Regulación Cannabis Medicinal ; REGULACION MEDICINAL CANNABIS; Sin título; Sin título

Buenos días,

Ha tenido entrada en este buzón de correo del Ministerio de sanidad los mensajes adjuntos que hacen referencia al *Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis* que se tramita desde la AEMPS.

Los reenviamos por si son de su interés.

Muchas gracias y un saludo,

*Ministerio de Sanidad
Pº del Prado, 18-20
28071 Madrid*

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Yerbatero <yerbaterotranqui@gmail.com>
Enviado el: viernes, 16 de febrero de 2024 0:50
Para: Proyectos Normativos Dgorden
Asunto: Legalización cannabis

Buenos días.

Soy discapacitado con dolor crónico, paciente de la unidad de dolor del hospital de Móstoles y defensor absoluto de la legalización del cannabis con thc para paliar el dolor que sufro.

Tomar opioides todos los días durante el resto de mi vida es una muerte segura, cuando vapeaba hachís con thc el estado de tranquilidad era absoluto, digo vapeaba porque ya no lo puedo conseguir en la calle.

He empeorado en el dolor. Mis médicos siempre me lo han recomendado de manera extraoficial así que vivir con esta hipocresía no es de recibo en un país progresista.

Sugiero que la legalización no sea en forma de pastillas sino en hierba o hachís para poder vaporizarlo ya que el efecto si lo ingieres no es tan eficaz en la reducción del dolor.

¡Un saludo y ya era hora! Somos siempre los últimos en todo.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: MiguelÁ <malima.malima@gmail.com>
Enviado el: lunes, 19 de febrero de 2024 8:36
Para: Proyectos Normativos Dgorden
Asunto: Nuevo Decreto Cannabis

Buenos días,

En relación al nuevo decreto sobre el uso del cannabis, me desilusiona que no se haya contemplado el autocultivo. Actualmente donde resido en las Islas Canarias, concretamente en el Puerto de la Cruz, en Tenerife, existen más de cinco clubes ó asociaciones cannábicas donde se vende cannabis y sus derivados, los cuales nunca emiten facturas de compra y sus precios a veces superan a los del tráfico callejero. También existen tiendas o Grow shop, donde se pueden adquirir semillas de cannabis y demás elementos para su cultivo y todas abiertas al público de manera legal, por lo que no entiendo cómo por otro lado siga siendo ilegal y castigado el cultivo de esta planta.

Muchas gracias por su atención. Un saludo.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Edgar Sanchez <e.sanchezjurado@gmail.com>
Enviado el: jueves, 15 de febrero de 2024 14:24
Para: Proyectos Normativos Dgorden
Asunto: Regulación Cannabis Medicinal

Hola buenas tardes, me llamo Edgar Sánchez Jurado con DNI 70903572-T y domicilio en Salamanca.

Resumiendo mi patología con 31 años:

Tengo una degeneración lumbar severa y estenosis de canal moderada desde L1 hasta S1. Los traumatólogos me han dicho que no me operan porque no me quitarían los dolores. Llevo muchos años con dolores a diario, tomando opiáceos cada vez más fuertes para no llegar nunca a quitarme los dolores. El consumir Cannabis a supuesto una ayuda bastante buena a la hora de llevar el dolor. Tanto física como psicológicamente me ha ayudado a desconectar y sobrellevarlo lo mejor que puedo.

Espero que mi pequeño testimonio pueda aportar algo de ayuda al respecto.

Un cordial saludo.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: JPR <jpr3103@gmail.com>
Enviado el: viernes, 16 de febrero de 2024 10:46
Para: Proyectos Normativos Dgorden; Normativa AEMPS
Asunto: REGULACION MEDICINAL CANNABIS
Datos adjuntos: INFORME XARELTO 1.pdf

Hola buenos días

En tiendo que se quieran "zanjar deudas que tenga el Ministerio" en relación a la regulación del uso medicinal del cannabis que plantean y que dice que es una medida "rigurosa y basada en la mejor evidencia científica disponible".

Aprovecho la ocasión para que tomen también DECISION SOBRE LA FINANCIACION DEL XARELTO. En estos momentos, con el informe que les adjunto se deniega, y encima soy pensionista, y pago cada 28 dias 76,49€.

SOLICITO QUE TENGAN UN POCO DE EMPATIA, Y SE FINANCIE.

Espero respuesta

Muchas gracias

Saludos

Jesus Pedrueza
Tfno 669483652

Bilbao, 8 de noviembre de 2021

INFORME CLINICO DE JESUS PEDRUEZA RODRIGUEZ

AP: HTA. DLP. Obesidad.

SAOS

IAM ant en el 98. Stent NIR 3.0 mm a DA media y otro stent a DA ostial.

Cateterismo en el 2004 por dolor atípico con red coronaria sin lesiones.

Tto: BIOPLAK, BISOPOROL 5, AMLODIPINO 5, ENALARPIL 20, ATORVASTATINA 40

ECOCARDIOGRAMA: VI no dilatado ni hipertrofico, FEVI conservada, acinesia apical.
Valvula mitral y Valvula aortica normofuncionantes. Cavidades derechas normales.

ECOS ESTRES seriados: negativos para detectar isquemia.

Estudio reciente por sincope en verano. Holter ECG sin hallazgos.

En ECG precolonoscopia del dia 29/10 presenta Fibrilacion auricular de 88 lpm asintomatica.
En ECG hoy persiste en Fibrilaicon auricular.

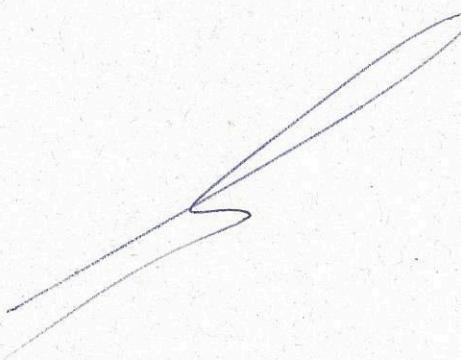
ID: Fibrilacion auricular persistente.

Indicacion de anticoagulacion a largo plazo.

Iniciar XARELTO 20 mg 1 comp/dia.

Suspender Bioplak.

Control en 1 mes



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: uxio botia <uxiobotia@gmail.com>
Enviado el: sábado, 17 de febrero de 2024 19:02
Para: Proyectos Normativos Dgorden

Por la presente :

Os comunico mi aceptación de la marihuana terapéutica,e incluso,la no terapéutica también.

Y a partir de ahora,expongo mis motivos.

Tengo la suerte de no tener grandes dolencias y de no estar enferma.Tengo 48 años ,soy madre,mujer trabajadora,y fumo marihuana.Motivos?

Porque me relaja cuando soy incapaz de hacerlo por mi misma.Porque de buena fé,se que es una sustancia natural y que goza de mil propiedades NARURALES.He demostrado a traves de un famiñiar cercano lo que estoy diciendo:!!! enferma terminal de tumor cerebral!!!

Evidentemente,no la curó.Pero le ayudo hasta lo increíble a soportar su triste futuro.

He de decir, que con el ritmo de vida q llevamos(o soportamos),el nivel de terapéutica debería de ser para muchas más personas , aún sin tener enfermedades de tal gravedad.Vive y deja vivir.

De hecho,estoy absolutamente convencida,que mi opinión la comparte una gran mayoría.Personalmente,mi enfoque con la marihuana es referido a tranquilidad,relajación y pensamientos mas objetivos.

Gracias por proporcionarnos un método directo y cercano hacia el ciudadano.Sinceramente,tengo la absoluta certeza de que no hay nadie detrás de éste mail,que lea y escuche mi petición directa y escrita.Un saludo para el que lee

Me llamó Marta García Montero y mando este mail desde el móvil de un amigo. Abrazos Señores
Mandamas

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Valentina Dez <valentinadezphotography@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 14 de febrero de 2024 14:49
Para: Proyectos Normativos Dgorden

El CBD lleva años ayudandome a mi y a mi familia con problemas como ansiedad, dolores menstruales, migrañas, dolores musculares, fases agudas de brotes en fibromialgia

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Miguel pizarro <miguel.clarinet@gmail.com>
Enviado el: lunes, 19 de febrero de 2024 12:03
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Regulación cannabis medicinal

Buenos días, creo que no es algo sencillo de regular, es necesario? Si. Se ha visto con el alcohol o incluso otras medicinas que eran perjudiciales, hay que tener un control regulatorio, nose donde se venderá, pero está claro que no todas las personas pueden consumir un gramo de paracetamol por que su cuerpo no lo aguanta, lo mismo debería ser regulado para el cannabis y sus derivados, hay extracciones más y menos fuertes que no creo que todas las personas sean aptas, así como no creo que todo el mundo necesite de x componente y si de otro. Se acabaría a largo plazo con el narco tráfico como pasó con el alcohol a lo largo de todo el mundo, no es una cosa que se acabaría mañana, pero si está disponible para prácticamente cualquier persona, debe facilitarse pero a la misma vez hay que educar y también profesionalizar a personas para que puedan en dichos establecimientos recomendar un producto u otro como pasa en las farmacias, dudo que una farmacia sea óptima para esto (soy farmacéutico) se necesita alguien más experto así como un sistema privado de salud para saber si una persona ha consumido x o z cantidad, por qué tiene que tener unos máximos para que no se vaya de las manos no puede ser que una persona consuma muy por encima de la una recomendación por qué eso haría que se descontrolara y probablemente los efectos secundarios nacieran, gracias por la antencion, ha sido muy resumido me encantaría poder hablar más sobre esto con vosotros, gracias Enviado por Miguel

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Beatriz Sanchis <embrujada22@hotmail.com>
Enviado el: lunes, 19 de febrero de 2024 19:59
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Sugerencia al cannabis medicinal

Soy consumidora de Cannabis medicinal, gracias a una asociación. Enferma de Crohn desde 1990, desde hace más de tres años dejé de tomar el tratamiento biológico para mi enfermedad y solo tomo aceite de cannabis que me proporciona la asociación , mi enfermedad está controlada y no sufro los efectos secundarios que me producía la medicación que mi médico de digestivo me pautaba (Humira), y que cada cierto tiempo me tenían que cambiar por dejar de ser efectiva, con la consecuencia de tener que estar hospitalizada y a veces intervenida quirúrgicamente, para poder superar el brote, en ocasiones volviendo a casa con menos centímetros de intestino.

Sugiero y casi que ruego, se incluya la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Crohn y CU) en la lista de enfermedades para poder tratar con Cannabis Medicinal.

Atentamente.

Beatriz Sanchis Alfageme.

Enviado desde [Outlook para Android](#)

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ruth Pérez <vmaxruth75@gmail.com>
Enviado el: martes, 20 de febrero de 2024 9:14
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.
Datos adjuntos: Cannabis medicinal como medicamento de uso tradicional.docx; Cuadro de dosis mínimas psicoactivas_1.0.0.pdf; SENTENCIA CBD 2024.pdf; Monograph - Cannabis flower.en.es.pdf; Reformas-procesales-y-otras-modificaciones-introducidas-por-el-RDL-62023-5.pdf

Hola buenos días mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES...

El cannabis es considerado un estupefaciente en virtud de los tratados de control internacionales, suscritos por España y por el resto de Estados Miembros de la Unión Europea. Esta consideración implica que la fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión de los estupefacientes de la lista I debe limitarse a fines médicos y científicos.

En el momento actual existen algunos medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, dispensables con receta oficial de estupefacientes. Estos medicamentos han sido autorizados por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, incorporada a ordenamiento jurídico español por la Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes, y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas...

CONDUCCIÓN

ADAC para un límite más alto para preguntas sobre permisos de conducir. Se aumentará el valor anterior de 1,0 ng de THC. Así lo informa LTO. La próxima semana se tomará una decisión sobre la liberación de cannabis en el Bundestag. Aún no está claro si los consumidores de cannabis podrán beneficiarse pronto de una situación jurídica más liberal. El ADAC ha presentado ahora una propuesta.

Muchos expertos en derecho de tránsito y medicina forense han pedido que se ajuste el límite actual de 1,0 nanogramos (ng) de tetrahidrocannabinol (THC) por mililitro de suero sanguíneo como prueba de incapacidad para conducir durante algún tiempo. El THC es el componente psicoactivo del cannabis y provoca principalmente los efectos intoxicantes. El límite actual se considera demasiado bajo porque, aunque puede demostrar el consumo de cannabis, "no indica necesariamente un efecto perjudicial en el tráfico rodado", como explicaron los abogados de tráfico en la 60.ª jornada de los tribunales de tráfico alemanes en agosto de 2022.

El problema

Siempre hay casos en los que las personas consumen cannabis el sábado por la noche, conducen sobrios el lunes y luego tienen un valor en sangre superior a 1,0 ng durante una parada de tráfico. Esto tiene graves consecuencias ya que, según la legislación actual, constituye un delito menor conducir bajo los efectos de determinadas sustancias tóxicas, incluido el cannabis. Se supone que tal efecto se alcanza cuando se alcanza el límite de 1,0 ng. Existe el riesgo de recibir multas de hasta 3.000 euros, una prohibición de conducir de hasta tres meses y dos puntos en el registro de infractores de tráfico de Flensburgo. Sólo existen excepciones para el cannabis recetado médica como medicamento.

Se espera que la coalición del semáforo decida sobre una legalización parcial del cannabis en el Bundestag en la próxima semana de la reunión, pero la Ley del Cannabis subyacente (CanG) no contiene ninguna regulación sobre el límite de THC. Lo único que es seguro es que esto en algún momento se establecerá en un nuevo párrafo 44 de la Ley de Consumo de Cannabis (KCanG).

Aún no está claro cuándo sucederá esto. Los semáforos esperan el resultado de un grupo de trabajo interdisciplinario dirigido por el Ministro Federal de Transporte, Volker Wissing (FDP). Este debería proponer un límite específico de THC para conducir en situaciones de tráfico antes del 31 de marzo. "El valor límite debería ser fijado por el poder legislativo", dice un documento con modificaciones a la CanG, publicado en exclusiva por LTO.

nada esta seco

Todavía no está claro si se aumentará el valor. Por ejemplo, los expertos en tráfico del grupo parlamentario del SPD habían sugerido un límite de 3,0 ng de THC por mililitro de suero sanguíneo. Los abogados de tránsito de la Asociación Alemana de Abogados señalaron que, en comparación con el límite de alcohol por mil de 0,5 por mil, el límite de THC sólo se encuentra en el rango de 4 a 16 ng/ml. Sin embargo, el ministerio de Wissing se muestra bastante cauteloso. En mayo de 2023, el ministerio dijo a LTO que no veía "ninguna necesidad de acción legislativa". Sin embargo, es seguro que Wissing se mudará.

El ADAC se ha sumado ahora al debate sobre la determinación del valor límite. La asociación pide una amplia información sobre el mayor riesgo de accidentes relacionado con la liberalización del cannabis. En cuanto al valor límite, la ADAC propone una regulación diferenciada que tiende a prever requisitos más estrictos para los conductores novatos después de obtener el permiso de conducir y para los menores de 21 años, similares a los que se aplican a los conductores ebrios durante el período de prueba. Para los conductores novedosos, se debe seguir sancionando la posibilidad de que la sustancia tóxica tenga un efecto con un contenido de THC de 1,0 nanogramos, tal como está regulado en la Ley de circulación por carretera para el alcohol.

Más allá de este grupo especialmente vulnerable, el objetivo debería ser fijar un valor "en el que realmente se pueda esperar un deterioro de la seguridad vial y no sólo sea teóricamente posible". En otras palabras: el ADAC ciertamente puede imaginar un aumento del límite para las personas mayores de 21 años. Dr. Markus Schäpe, jefe del departamento jurídico del ADAC, afirma: "Al igual que con el alcohol, necesitamos un límite claro que se base exclusivamente en los efectos del cannabis en el tráfico".

Nuevo método de medición

El ADAC también sugiere examinar otros métodos de medición, como el análisis del líquido de la cavidad bucal, para evaluar o detectar el deterioro agudo causado por el consumo de cannabis en las proximidades de la conducción. Sin embargo, la importancia de los nuevos métodos de medición debe evaluarse exhaustivamente antes de utilizarlos.

"No debemos experimentar con la seguridad vial", afirmó el fin de semana un portavoz del ADAC a petición de la dpa. El consumo de cannabis puede cambiar la percepción y afectar negativamente a la capacidad de reacción. En particular, las personas que quieren probar el cannabis después de la legalización y no han estudiado adecuadamente sus efectos que alteran la mente pueden no ser suficientemente

conscientes de este peligro. Por lo tanto, una educación intensiva de la población sobre el mayor riesgo de accidentes es esencial y debería realizarse desde una etapa temprana.

Según el ADAC , si en el futuro habrá más casos de consumo de cannabis mientras se conduce también depende de qué tan bien e intensamente se informe a la población sobre el mayor riesgo de accidentes. Debe haber suficiente información.

<https://hanfjournal.de/2024/02/18/adac-fuer-hoheren-grenzwert/>

Investigadores de un instituto de Nueva York recomiendan más cáñamo para combatir el calentamiento global.

Según los investigadores, las plantas de cannabis filtran más CO2 de la atmósfera que los árboles. También crecen más rápido y, según los investigadores, necesitan menos agua que otros cultivos. El efecto de filtración de CO2 es más del doble de potente que el de los árboles. Las plantas de cannabis pueden absorber más de 16 toneladas de CO2 al año, mientras que los árboles sólo pueden absorber seis toneladas. El CO2 permanece atrapado permanentemente en las fibras de cáñamo, que luego se procesan para obtener una variedad de productos. Estos se pueden ver en el Museo Hanf de Berlín.

El cáñamo industrial no es psicoactivo y es un cultivo muy ingenioso. Se considera el “agente limpiador de la naturaleza” y puede absorber muchas toxinas del aire. Luego se almacenan en las fibras, según Pebble Mag. El consumo de agua del cáñamo también es significativamente menor que el del algodón. Mientras que para producir una libra de algodón se utilizan 5.600 litros de agua, el cáñamo requiere menos de la mitad. No sólo eso, sino que el cáñamo produce un 200 por ciento más de fibra en la misma superficie de tierra. Esto es lo que dice Rebekah Shaman, directora ejecutiva de la British Hemp Alliance. Además, el cáñamo sólo necesita cuatro meses para crecer completamente desde una semilla (por ejemplo, las semillas de Cali Weed) hasta convertirse en una planta de cannabis. Esto significa que contribuyen a filtrar el CO2 mucho más rápidamente.

El cáñamo es una verdadera planta milagrosa. En el curso de la legalización del cannabis, los obstáculos para los productores de cáñamo industrial también pueden disminuir.

Podríamos establecernos en el mercado global con el cáñamo industrial. De hecho, Alemania podría ser pionera en este aspecto. --

<https://hanfjournal.de/2022/11/29/mehr-hanf-gegen-die-klimaerwaermung/>

La Comisión decide registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea sobre el cannabis Strasbourg, 6 de febrero de 2024.

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas.

Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión EU que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo.

Los requisitos de admisión son los siguientes:

- 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico,
- 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria,
- 3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

a Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia. La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario. El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Los organizadores piden a la Comisión: i) que convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas en materia de cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros; ii) que fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y de sus derivados prescritos para usos terapéuticos, a fin de garantizar

el pleno ejercicio del derecho a la salud, y iii) que asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para sus usos terapéuticos.

https://media.lcdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGgnZcDo8e0ig/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1707807932901?e=1709164800&v=beta&t=fqAAHvBkBSVbLwK_CGAafLX8MW4on-ILEBHG15hTO3w

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas. Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha

oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión Europea que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo. Los requisitos de admisión son los siguientes: 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico, 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria, 3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

Se trata del primer registro parcial de una ICE desde que el nuevo Reglamento ICE empezó a aplicarse en enero de 2020. Desde el inicio de la ICE, la Comisión ha registrado 110 iniciativas.<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

https://idpc.net/es/events/2023/10/67ma-sesion-de-la-comision-de-estupefacientes-cnd?utm_source=Alerta+informativa+del+IDPC+%28en+espa%C3%B1ol%29&utm_campaign=40bb839763-Alerta+mensual+del+IDPC+-+Febrero+de+202&utm_medium=email&utm_term=0_cc1c180ad4-40bb839763-151910087

NUEVO CASO DE ÉXITO: ABSUELTA CLIENTA IMPUTADA POR TRÁFICO DE DROGAS POR COMPRAR CBD**

⌚ Mi hashtag#cliente compró por hashtag#internet 200 hashtag#gramos de CBD.

∅ La Guardia Civil interceptó el paquete y le imputó un hashtag#delito de tráfico de drogas.

✓ El hashtagJuez acuerda el archivo de la causa porque el hashtagCBD no tiene efectos negativos sobre la hashtagsalud y, por tanto, no hay delito de tráfico de https://media.lcdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9VNf2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQ

RUTH PÉREZ SÁNCHEZ PERITO JUDICIAL ESPECIALIZADA EN CANNABIS

La figura del Informe Pericial Cannábico en casos relacionados con cannabis El objeto de las Periciales es analizar los documentos en cuyos aspectos técnicos afecten a esta pericial y respecto de las normas legales aplicables. En este caso el perito especialista en cannabis tiene que conocer las generalidades de esta planta, los términos sobre su cultivo, naturaleza y cuando se considera apta para su consumo como estupefaciente.

El perito judicial Auditar el informe de laboratorio, emitido por Delegación del Gobierno, sacando conclusiones firmes sobre la sustancia, su composición y naturaleza, respecto de las siguientes normas legales aplicables. La Perito hace referencia a una persona que tiene reconocimiento en un área y posee la habilidad de juzgar o decidir de forma correcta, justa e inteligente que le aporta credibilidad y autoridad en un área o materia específica. La Perito judicial es aquella figura que tiene una visión técnica objetiva sobre cuestiones involucradas en un proceso judicial. Esto es, estudia las cuestiones que se le presentan y aporta conclusiones para que un Juez tenga una visión objetiva y especializada acerca del tema tratado en cuestión. Por lo general, los jueces tienen las visiones que les aportan la Fiscalía y la Defensa, pero ambas están sesgadas en sus respectivos objetivos: acusar y defender, Por tanto, requiere de una opinión exterior que le aporte objetividad sobre el tema a debatir en el juicio. La especialista en peritaje es quien se encarga de realizar una evaluación de los hechos desde su campo de conocimiento y especialidad y aporta datos objetivos que pueden o no beneficiar a las partes implicadas. Las labores de la Perito Judicial son diversas y se adaptan continuamente a las necesidades particulares de cada caso:

- Realización de Informes Periciales y contrapericiales.
- Visitas a los laboratorios para examinar el material incautado y determinar el Peso Neto (cannabis apto para su consumo como estupefaciente).
- Toma de muestras y analíticas independientes para

la obtención del perfil de cannabinoides (THC, CBD, y CBN) del material incautado. • Exposición y defensa oral en el juicio, del informe realizado. • Convención Única de 1961 sobre estupefacientes enmendada por protocolo de 1972. • Convenio sobre sustancias psicotrópicas de 1971. • Métodos recomendados para la identificación y análisis de Cannabis y productos de Cannabis. • Determinar la cantidad neta o “útil” de Cannabis apto para consumo como estupefaciente del material vegetal incautado, conforme las definiciones contenidas en la normativa aplicable. Una pericial o contrapericial “de Parte” se puede solicitar en cualquier momento de la fase del procedimiento judicial. Si hay un procedimiento, abierto, lo mejor es en fase de Instrucción. La Prueba Pericial generalmente se estructura en dos partes: 1. Un comentario crítico de las actuaciones donde se cometan los errores o falta de rigor científico (pesaje, muestreo, analíticas, valoraciones...) y, por otra parte, 2. Se realiza una estimación o determinación de la cantidad de cannabis del material incautado. Los objetivos principales de un Informe Pericial son los siguientes: 1. Análisis de las Diligencias Previas (Actas de entrada y registro, exposición, analíticas laboratorios, valoraciones económicas, declaración imputados,) 2. Detectar posibles errores metodológicos y metrológicos, comprobar que se han seguido los protocolos de Naciones Unidas (UNODC) correctamente. 3. Determinar que en base a los datos aportados podemos afirmar con rigor científico que las sustancias intervenidas han sido analizadas correctamente y podemos sacar conclusiones firmes sobre la LEGISLACIÓN..

sustancia, su composición y naturaleza. 4. Determinar la cantidad neta de cannabis apto para consumo como estupefaciente del material incautado. Las irregularidades en las actuaciones policiales y del personal del propio laboratorio son comunes y más habituales de lo que deberían ser, pues está en juego la libertad de los imputados: • Irregularidades en la cadena de custodia. • Incumplir los protocolos de actuación de las Naciones Unidas en materia de muestreo y partes fiscalizadas (st/nar/40). • Falta de rigor científico en las analíticas realizadas y presentación de los resultados. • Errores en la determinación del Peso neto (sumidades floridas y secas) del material incautado. • Valoraciones económicas sobredimensionadas o desorbitadas, realizadas a partir de pesos erróneos. Perito especialista en cannabis La función del Perito Cannábico es explicar las características agrícolas del cannabis, y los factores importantes en estos casos generalmente, que parte de la planta se consume como estupefaciente. Que cantidad de cogollos se obtiene de la planta una vez seca y “manicurada”, así como diferentes factores que determinan el cultivo, producción y psicoactividad de la planta y sus derivados. “Por cannabis se entiende las sumidades, floridas o con fruto, de la planta de la cannabis (a excepción de la semilla y las hojas no unidas a las sumidades de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe)”. Artículo 1; Convención Única sobre Estupefacientes, 1961. En la mayor parte de las incautaciones de plantas de cannabis, se cometen varios errores, tanto de protocolo como de estimación de la cantidad de cannabis apto para su consumo como estupefaciente. Es común que simplemente se corten las raíces y parte baja del tallo principal y el resto se contabilice como si fuesen cogollos listos para su consumo, aunque se trate, en muchos casos, de plantas en crecimiento que todavía no han desarrollado flores. En casos más extremos, se pesan las plantas enteras, con raíces y cepellón de tierra incluidos

<https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cannabico>

<https://www.infopericiales.com>

Solicita tu Prueba Legal, el Informe Pericial Médico Cannábico, Pacientes con uso de Cannabis Medicinal y/o Terapéutico.

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN...!!

Compartir esta página

En Infopericiales.com estamos comprometidos en proporcionar servicios de peritajes de cannabis.

Nuestro objetivo es proporcionarte pruebas legales sólidas a través de informes periciales médicos cannábicos. Y brindar información complementaria a las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español en relación a los pacientes de cannabis y cannabinoides, que apriori se puedan ver involucrados en posibles multas administrativas y/o procedimientos judiciales.

Contamos con un equipo de peritos expertos en la materia, quienes se encargan de analizar y evaluar cada caso con rigor y profesionalismo, para ofrecer unos análisis detallados y precisos, lo que nos permite colaborar de manera eficiente en la resolución de casos relacionados con esta sustancia y obtener los datos e informes necesarios en cada situación.

iContáctanos para obtener asesoramiento especializado y soluciones personalizadas!

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

Informes Periciales Judiciales Médico Cannábicos.

En Pacientes Medicinales y/o Terapéuticos.

La figura del Informe Pericial Médico Cannábinico en casos relacionados con Informes de Cannabis Medicinal se convierte en una línea fundamental para el Archivo de la posible Multa Administrativa o Procedimiento Judicial e influye muy Positivamente en la determinación de Jueces, Fiscales, Abogados y Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español.

INFORMES PERICIALES.

-Dictámenes Judiciales.

- Informes de Parte para Pacientes Medicinales.

-Informes Periciales a Clubs Sociales de Cannabis.

-Pacientes Medicinales y Colectivos Terapéuticos.

-Programas de autoabastecimiento de Cannabis.

-Retiradas de Cannabis para el consumo y su Transporte Personal de Pacientes Medicinales Terapéuticos.

ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

En INFOPERICIALES nos especializamos en ofrecer servicios de peritaciones de cannabis. Contamos con un equipo de experto en el análisis y estudio de evidencias relacionadas con el cannabis, brindando informes objetivos y precisos para respaldar procesos legales y judiciales.

Nuestra pasión por la justicia y nuestro compromiso con la integridad nos distinguen. ¡Pronto estará disponible nuestra página web completa y detallada con toda la información que necesitas! Permanece atento a nuestras actualizaciones. PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

Pub Med - Información para Pacientes Medicinales.

Medicina complementaria y alternativa para pacientes.

La medicina complementaria y alternativa (MCA) es cualquier sistema de cuidados para la salud y médicos, así como prácticas o productos, que se considera no pertenecen a la atención convencional.

- Los tratamientos convencionales tienen su base en la evidencia científica de estudios de investigación.
- La medicina complementaria se refiere a tratamientos que se usan junto con tratamientos médicos convencionales, como el uso de acupuntura para ayudar con los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.
- La medicina alternativa se usa en vez de los tratamientos médicos convencionales.
- La medicina integrativa es todo un método de atención que combina la medicina convencional con prácticas de las MCA que se hayan mostrado más prometedoras.
-
- <https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico> **de Cannabis y Cannabinoides.** Hay muchos pacientes parecidos, pero todos los pacientes son diferentes. Este hecho, aparentemente intrascendente, es de capital importancia para entender la relación entre la investigación clínica y la práctica médica.

Ya Aristóteles señalaba que la observación de múltiples hechos particulares podría servir para extraer conclusiones generales. Este razonamiento, denominado inductivo, es uno de los pilares de la investigación biomédica.

A partir de la observación de muchos pacientes que presentan características comunes, se establecen conclusiones aplicables a futuros pacientes similares a los estudiados.

Pero todos los pacientes son diferentes. Aunque dos pacientes sufren la misma enfermedad, presentan los mismos signos y síntomas, y sus pruebas de laboratorio sean idénticas, se tratará de dos pacientes distintos.

Porque un paciente es mucho más que su enfermedad: es la persona que sufre la enfermedad, sus circunstancias, sus creencias, sus valores, sus preferencias, sus objetivos, y todos aquellos elementos que hacen que, al igual que no hay dos seres humanos iguales, no haya dos pacientes iguales.

La existencia de diferencias es la base de la práctica clínica y constituye la esencia de la medicina.

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5pS5hO9VNfJAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQhashtag

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

<https://www.farmaindustrial.com/articulos/la-figura-del-informe-pericial-cannabico-en-casos-relacionados-con-cannabis-pashw?fbclid=IwAR2WIOfepUyg2gWIPgWLK03-bW4UNG9v3Q9Bf5QITIIPgHHmnMfl0yRSmGA>

Muchas gracias por su atención espero que resulte de interés.

Quedo a su entera disposición.

Att.



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.



+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)



Fax + 34 957782101.



eMail - vmaxruth75@gmail.com



eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a

su destinatario o destinatarios.

*Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la
previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.*

En el caso de

*haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese
inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección*

Cannabis medicinal como medicamento de uso tradicional

Hacer una monografía para hacer un THMP y hacer un medicamento a base de cannabis. Nada es rápido cuando es un medicamento. El mundo de las plantas está más abierto? Hay una directiva europea de medicamentos a base de plantas. El problema lo tiene el cannabis por el tema del estupefaciente.

DIRECTIVA 2004/24/CE + RD 1345/2007 (q transpone la directiva) legislación para THMP.

RD. Medicamento a base de plantas: medicamento exclusivo como principios de sustancias vegetales. **Medicamento tradicional a base de plantas** debe cumplir las condiciones del artículo 50. No podrán comercializarse sin la previa registración como medicamento. **Criterios del registro simplificado:** medicamento con indicaciones apropiadas exclusivas para THMP que por su composición y finalidad estén diseñados para no tener prescripción ni seguimiento de tratamiento. Debe ser por vía oral externo o inhalación. 15 años de uso tradicional en la unión europea. Que no sea nocivo a la dosis conocida. **Proceso de registro:** ficha técnica del producto, sin info de propiedades farmacológicas, si son preparados vegetales no será necesario preparar la documentación de los apartados d. f. q de este artículo.

Etiquetado → el producto debe indicar que es un THMP con el fin específico (insomnio, etc). se deberá mencionar la naturaleza de utilización en cuestión.

Cual es la tradición? Hay 2 medicamentos españoles que contienen cannabis sativa y probablemente con mas de 30 años de vida en el mercado.

MONOGRAFIAS DE CANNABIS SATIVA DE LA FARMACOPEA EUROPEA.

Farmacopea es un documento normativo de obligado cumplimiento, es una especificación de métodos analíticos y criterios de aceptación para ingredientes activos y excipientes de las formas farmacéuticas. No encontramos indicación aprobada ni dosis. Únicamente es objeto de farmacopea los criterios de control de calidad.

La farmacopea europea depende del ED2M. ED2M pertenece al consejo de europea (que no es Unión Europea, se extiende mucho más). La farmacopea europea está vigente en la UE y todos los estados que han firmado. Hay 39 estados miembros actualmente (ahora están suspendidos tanto Rusia como Bielorrusia).

Características de la farmacopea: es para medicamentos, los fabricantes de complementos la pueden utilizar pero no están obligados, el objetivo es los medicamentos. La farmacopea es internacional (39 países). Todas las decisiones que se toman por consenso, si un solo país se opone, no se aprueba. Cuando es adoptada, es ley y entra en vigor el mismo día en los estados miembros y en la unión europea. Las monografías se van revisando para tenerlas updated en cuanto a metodología, etc.

Las monografías generales aplica sobre todas las monografías individuales. En las monografías individuales no se indica la calidad microbiológica porque ya se menciona en la monografía general.

Actualmente tenemos 398 monografías individuales en plantas. 6 monografías generales de drug plant preparation.

El señor que parla ha elaborat la monografía del cannabis sativa. Pasen uns 6 meses des de que es fa la monografía fins que arriba a la comisión por que la aprobi, pasen 6 meses mes desde que s'adoprt fins que es publica a la farmacopea.

La monografía del cannabis ha sido adoptada por la comisión en junio, ahora estamos en el trayecto de 6 meses hasta la publicación en la farmacopea por lo que el texto sigue siendo confidencial a día de hoy. No es confidencial el borrador que se publicó en farmaeuropa. La publicació es farà al gener del 2024 i l'entrada en vigor l'1 de juliol.

En el apartado de producción de la monografía, dice que si va a ser prescrita a pacientes, la inflorescencias deben haber sido portadas directamente de ... para que tengan el mínimo de tallos y la inflorescencia este lo mas limpia posible.

Hay distinción de droga vegetal a droga vegetal prescrita a pacientes porque hay países donde hay aceptación d que se pueda hacer una prescripción y tiene interés en que haya criterio de calidad para este tipo de droga vegetal. Para la fabricación de extractos no es necesaria esta distinción.

En la monografía tambien se incluyen ensayos de pureza (descrita en la monografía general de drogas vegetales). En los elementos extraños se prescribe una característica particular para droga prescrita para pacientes, la droga no debe contener semillas y hojas que tengan mas de un cm de longitud. En los ensayos de pureza se ha introducido un límite de cannabinoides por método HPLC.

Cannabis. Monografías de extractos → solo puede decir que está en estudio. Es un tema muy complejo. Para ver como se va a proceder, ver cual es la posición de cada país.

PREPARACION DE MONOGRAFIAS SOBRE USO TRADICIONAL DE PLANTAS MEDICINALES POR EL HMPC DE LA EMA

Cual es el procedimiento para preparar las monografias para los TAMP?

En el registro simplificado no se deben presentar ensayos clínicos ni preclínicos porque si se lleva utilizando durante 30 años o mas quiere decir que debe ser eficaz por eso la eficacia se basa en la demostración de ese uso. Algo pasa con la seguridad del medicamento. No hay que presentar ensayos muy complejos, tambien es fundamental el uso continuado para garantizar que ha estado durante muchos años al mercado y que no habido problemas que hayan hecho retirar el medicamento del mercado.

En el RD se transpone que habrá un organismo que elaborara las monografias, que es HMPC para apoyar la armonización de los medicamentos en todos los estados miembros.

Las monografias y las listas son elaboradas por los HMPC son distintas de las otras. Estas sirven de base como FT para futuros medicamentos y contienen la opinión científica del HMPC relativa a la seguridad y eficacia. Contiene indicación terapéutica, posología, etc. esta monografía no es de obligado cumplimiento pero sirve como base para FT.

Hay monografias que recogen el well established use o el uso tradicional. El uso tradicional se acepta en base a la existencia de suficientes datos sobre seguridad i eficacia plausible (+ 30 años al mercado), para el uso establecido se requiere ensayo clínico con resultados aceptables, cumplir guías europeas para la valoración de la eficacia del tratamiento para esa patología. La monografía del well-established use suele ser para extractos y es una monografía mas "veraz" que la del HMPC. Las MO no son de obligado cumplimiento.

El procedimiento nacional es el mayoritario para solicitar el registro TAMP aunque podría hacerse tambien por reconocimiento mutuo. Los tiempos de autorización de comercialización son bastante largos.

Para registrar el TAMP debe presentar documentación NO CLINICA. El laboratorio solicitante es el que lo debe preparar.

El principal objetivo es favorecer el registro de HMPC y armonizar.

ANEXO I:

Cuadros de cantidades de notoria importancia y dosis mínimas psicoactivas
de las principales sustancias tóxicas objeto de tráfico de drogas,
actualmente vigentes

TABLA

CANTIDADES DE NOTORIA IMPORTANCIA

SUSTANCIA	Nombres alternativos o comerciales	Fiscalización	Cantidad de notoria importancia
Opiáceos y sustancias farmacológicamente relacionadas			
HEROINA	CABALLO	LISTA I Y IV C.U. 1961	300 grs.
MORFINA	Cloruro mórfico andromaco. Cloruro mórfico braun. Morfina braun Morfina serra. MST continuo Sevedrol Skenan	LISTA I.C.U. 1961	1000 grs.
METADONA	METASEDIN	LISTA I.C.U. 1961	120 grs.
BUPRENORFINA	BUPREX. PREFIN.	LISTA III C. Viena 1971	1'2 grs.
DEXTROPROPOXIFENO	DARVON. DEPRANCOL.	LISTA II C.U. 1961	300 grs.

PENTAZOCINA	PENTAZOCINA FIDES. SOSEGON	LISTA III C. VIENA 1971	180 gras.
FENTANILO	DUROGESIC FENTANEST	LISTA I C.U. 1961	50 mg.
DIHIDROCODEINA	CONTUGESIC.	LISTA II CU. 1961	180 grs.
LEVOACETIL- METADOL	LAAM. ORLAM.	LISTA I C.U. 1961	90 grs.
PETIDINA	MEPERIDINA DOLANTINA	LISTA I C.U. 1961	150 grs.
TRAMADOL	ADOLONTA TIONER TRADONAL TRALGIOL TRAMADOL ASTA MÉDICA		200grs.
<u>DERIVADOS DE COCAINA:</u> CLORHIDRATO DE COCAÍNA	NIEVE PERICO SPEDBALL (junto con heroína)	LISTA I.C.U. 1961	750 grs.
<u>DERIVADOS DE CANNABIS:</u>	HIERBA.	Lista I y IV C.U.	

-MARIHUANA	GRIFA. COSTO. MARÍA CHOCOLATE.	1961 Lista II C. Viena 1971	10 Kg. 2'5 Kg.
-HACHÍS		Lista I y IV C.U. 1961 Lista II C. Viena 1971	300 gr.
-ACEITE DE HACHIS		IDEM	
L.S.D. (DIETILAMINA DEL ÁCIDO ISÉRGICO)	TRIPI. ACIDO.	LISTA I. C.VIENA 1971	300 mg.
<u>DERIVADOS DE LA FENILETILAMINA:</u> SULFATO DE ANFETAMINA	ANFETAS. CENTRAMINA (no comercializado ya) SPEDD.	LISTA II C. VIENA 1971	90 grs. 75 grs.

ANFEPRAMONA	DELGAMER	LISTA IV C. VIENA 1971	
CLOBENZOREX	FINEDAL	ANEXO II R.D. 2829/77	45 grs.
FENPROPOREX	ANTIOBES RETARD. GRASMIN. TEGISEC. SPEED TRIPI (en ocasiones)	LISTA IV C. VIENA 1971	1'5 grs.
D. METANFETAMINA		LISTA II C. VIENA 1971	30 grs.

<u>HIPNÓTICOS</u> <u>SEDANTES:</u>			
-			
ALPRAZOLAM	ALPRAZOLAM EFARMES ALPRAZOLAM GEMINIS ALPRAZOLAM MERCK	LISTA IV C. VIENA 1971	5 grs.
TRIAZOLAM	TRANKIMAZIN	LISTA IV C. VIENA 1971	1'5 grs.
FLUNITRAZEPAM	HALCION	LISTA III C. VIENA 1971	5 grs.
LORAZEPAM	ROHIPNOL		
	DONIX. IDALPREM. LORAZEPAM MEDICAL ORFIDALWYETH	LISTA IV C. VIENA 1971	
CLORAZEPATO POTÁSICO	PLACINORAL SEDIZEPAN		
	NANSIUS. TRANSILIUM.	LISTA IV C. VIENA 1971	75 grs.
DI			

Fenetilaminas de anillo sustituído (Drogas de síntesis)			
MDA	PÍLDORA DEL AMOR	LISTA I C. VIENA 1971	240 grs.
MDMA	ÉXTASIS	LISTA I C. VIENA 1971	240 grs.
MDEA	EVA	LISTA I C. VIENA 1971	240 grs.

DOSIS MINIMAS PSICOACTIVAS

SUSTANCIA TOXICA	HEROINA	COCAINA	HASCHIS	LSD	MDMA	MORFINA
DOSIS MINIMA	0,66 mg ó	50 mg ó	10 mg ó	20 mcg ó 0,000002	20 mg ó	2 mg ó

SICOACTIVA	0,00066	0,05 gr	0,01 gr	gr	0,02 gr	0,002 gr
------------	---------	---------	---------	----	---------	----------

Fte: Instituto Nacional de Toxicología

Los datos que se consignan en este cuadro, expresan en gramos, miligramos o microgramos, las dosis mínimas psicoactivas, esto es, que afectan a las funciones físicas o síquicas de una persona.



Juzgado de Instrucción Nº 1 de Bilbao
Bilboko Instrukzioko 1 zk.ko Epaitegia

C/ Buenos Aires, 6 2º Planta - Bilbao
94-4016458 - instruccion1.bilbao@justicia.eus
NIG: [REDACTED]

000 [REDACTED] Sección: R-1 Diligencias Previas / Aurretiazko eginbideak
Nº atestado: NO TIENE

A U T O N.º 000 [REDACTED] /2023

Magistrado QUE LO DICTA: D./D.^a Juan [REDACTED]

Lugar: Bilbao

Fecha: 25 de diciembre del 2023

Firmado por:
[REDACTED]
Juez

URL firma electrónica./Sinadura elektronikoaren URLa: <https://psp.justicia.eus/SCDD/index.html>

Fecha: 25/12/2023 18:25

[REDACTED]

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO.- Las presentes diligencias previas se tramitan por supuesto/s delito/s contra la salud pública (trafico de drogas que no causan grave daño a la salud).

Figura en calidad de investigado/a [REDACTED].

SEGUNDO.- Se han practicado las diligencias encaminadas a determinar la naturaleza y circunstancias de los hechos con el resultado que consta en los autos.

FUNDAMENTOS DE DERECHO

PRIMERO.- Dispone el artículo 779.1.1.^a de la Ley de Enjuiciamiento Criminal (LECr), que practicadas sin demora las diligencias pertinentes, si resultare que los hechos no son constitutivos de infracción penal o que no aparece suficientemente justificada la perpetración del delito, el Juez acordará el sobreseimiento que corresponda.

SEGUNDO.- En el presente caso, los hechos por los que se instruyen las presentes diligencias no son constitutivos de infracción penal puesto que la cantidad intervenida de THC es inferior al 0'5% y por tanto carece de efecto nocivo para la salud. Por ello, de acuerdo con lo establecido en el artículo 637.2.^º de la LECr, procede acordar el sobreseimiento libre de la causa.

PARTE DISPOSITIVA



Se acuerda el sobreseimiento LIBRE de la causa.

Una vez sea firme esta resolución, archívense las actuaciones.

Notifíquese esta resolución al Ministerio Fiscal y a las partes personadas

MODO DE IMPUGNACIÓN: Contra esta resolución cabe interponer recurso de **REFORMA**, ante este Juzgado, en el plazo de **TRES DÍAS** desde su notificación.

Así mismo, cabe interponer recurso de **APELACIÓN**, bien directamente en el plazo de **CINCO DÍAS** desde su notificación, bien subsidiariamente junto con el de reforma para el caso de que este último no fuera estimado.

La interposición de cualquiera de estos recursos no suspenderá la eficacia de este auto.

Las víctimas no personadas con abogado/a y procurador/a pueden interponer los recursos antes indicados en el plazo de **VEINTE DÍAS**.

Lo acuerda y firma S. S. Doy fe.

Firma del/de la Magistrado

Firma del/de la Letrado de la
Administración de Justicia

La difusión del texto de esta resolución a partes no interesadas en el proceso en el que ha sido dictada solo podrá llevarse a cabo previa disociación de los datos de carácter personal que el mismo contuviera y con pleno respeto al derecho a la intimidad, a los derechos de las personas que requieran un especial deber de tutela o a la garantía del anonimato de las víctimas o perjudicados, cuando proceda.

Los datos personales incluidos en esta resolución no podrán ser cedidos, ni comunicados con fines contrarios a las leyes.

EUROPEO FARMACOPEA

flor de cannabis

*Publicado de acuerdo con el
Convenio para la elaboración de una farmacopea europea
(Colección de Tratados Europeos N° 50)*



European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare | Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé



Consejo Europeo

Estrasburgo

La Farmacopea Europea es una publicación de la Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos y la Atención Sanitaria del Consejo de Europa (EDQM).

Reservados todos los derechos. Se autoriza la reproducción de extractos (hasta 500 palabras), excepto con fines comerciales, siempre que se preserve la integridad del texto y el extracto no se utilice fuera de contexto, no proporcione información incompleta o no induzca a error al público. lector en cuanto a la naturaleza, alcance o contenido del texto. Quedan excluidas de esta autorización las figuras y tablas.

El texto fuente debe mencionarse de la siguiente manera: "© Consejo de Europa, año de publicación". Todas las demás solicitudes relativas a la reproducción/traducción de todo o parte del documento deben dirigirse al EDQM por correo electrónico a publicaciones.info@edqm.eu.

© Consejo de Europa, 2023

Dirección Europea para la Calidad de los
Medicamentos y la Atención Sanitaria (EDQM)
Consejo Europeo
7 calle Kastner, CS 30026
F-67081 Estrasburgo
Francia
Sitio web: www.edqm.eu

La siguiente monografía se proporciona únicamente a título informativo. La versión oficial aparecerá en Ph. Eur. suplemento 11.5.



07/2024:3028

FLOR DE CANNABIS

Hilos de cannabis

DEFINICIÓN

Inflorescencia femenina seca, entera o fragmentada y completamente desarrollada de *Cannabis sativa*.

Contenido: si el medicamento a base de hierbas se va a recetar a pacientes como medicamento, los contenidos medidos de tetrahidrocannabinol total y cannabidiol total, respectivamente, no se desvían de los valores indicados en la etiqueta en más de ± 10 por ciento.

Tipo dominante de THC:

- tetrahidrocannabinol total, expresado como Δ₉-tetrahidrocannabinol ($C_{21}H_{30}OH_2$; METRO:314,5): mínimo 5,0 por ciento (droga deshidratada);
- cannabidiol total, expresado como cannabidiol ($C_{21}H_{30}OH_2$; METRO:314,5): máximo 1,0 por ciento (droga desecada).

THC/CBD tipo intermedio:

- tetrahidrocannabinol total, expresado como Δ₉-tetrahidrocannabinol ($C_{21}H_{30}OH_2$; METRO:314,5): mínimo 1,0 por ciento (droga deshidratada);
- cannabidiol total, expresado como cannabidiol ($C_{21}H_{30}OH_2$; METRO:314,5): mínimo 1,0 por ciento (droga deshidratada);
- Relación tetrahidrocannabinol total/cannabidiol total: 0,2 a 5,0 (fármaco seco).

Tipo dominante de CBD:

- tetrahidrocannabinol total, expresado como Δ₉-tetrahidrocannabinol ($C_{21}H_{30}OH_2$; METRO:314,5): máximo 1,0 por ciento (droga deshidratada);
- cannabidiol total, expresado como cannabidiol ($C_{21}H_{30}OH_2$; METRO:314,5): mínimo 5,0 por ciento (droga deshidratada).

PRODUCCIÓN

Si el medicamento a base de hierbas se va a recetar a pacientes como medicamento, la inflorescencia se corta en la base dejando un mínimo de raquis.

IDENTIFICACIÓN

R. Dependiendo de la variedad, el color de la droga a base de hierbas varía de verde oscuro a amarillo pálido o de marrón claro a marrón rojizo. Toda la inflorescencia femenina es una panícula densa o más o menos laxa, compuesta por brácteas alargadas, sésiles o casi sésiles (de unos 10 mm de largo) con márgenes dentados, entremezcladas con las flores. La inflorescencia fragmentada, comprende partes del eje de la inflorescencia, las brácteas y la panícula, junto con flores individuales u órganos florales. Las flores femeninas son muy pequeñas (unos 2 mm) con un pedicelo corto. El perianto es monosépalo y apétalo. El sépalo, a menudo denominado bractéola, se envuelve alrededor del ovario unilocular que tiene dos estilos, cada uno de los cuales termina en una fina y

Estigma de color marrón anaranjado que es más largo que el cálix. La inflorescencia es más o menos densamente pilosa, con tricomas cubrientes y tricomas glandulares que producen una resina pegajosa de olor aromático.

B. Examen microscópico (2.8.23), sobre la droga vegetal molida o molida (no tamizada). El color varía del verde oscuro al verde amarillento o del marrón claro al marrón rojizo. Examinar bajo un microscopio usando *solución de hidrato de cloral R*. La droga vegetal molida o molida presenta los siguientes caracteres diagnósticos (Figura 3028-1): tricomas glandulares o de cobertura muy numerosos, libres o adheridos a la epidermis, de diferentes tipos: a) tricomas glandulares enteros, con un tallo multiseriado, multicelular y una cabeza multicelular cubierta por una cutícula abovedada (sección transversal [E]), o fragmentos de estos tricomas que comprenden el tallo o la cabeza [A] únicamente; algunos tienen el tallo muy corto [Ha], otros son sésiles; algunos todavía tienen la cutícula abovedada sobre las células glandulares (vista de superficie [Da], sección transversal [Ea]) mientras que otros ya no la tienen [A]; b) pequeños tricomas glandulares con un tallo uni o biserrado y una cabeza uni, bi o cuadrangular que contiene gotitas de color amarillo anaranjado (vista de superficie [Bc, Ca, J], vista lateral [Cb, La, Lb]); c) tricomas de cubierta unicelulares cistolíticos [Fa, Ka] y no cistolíticos; Los tricomas que los cubren, cónicos y cistolíticos, tienen paredes engrosadas, una base ancha y un extremo curvo o punta aguda, con un depósito de carbonato de calcio globular, grueso y claramente visible (vista de superficie [Ba], sección transversal [Ka]), o una base más estrecha y paredes marcadamente picadas [Fa]; los tricomas que los cubren, no cistolíticos, son más alargados y tienen paredes engrosadas y lisas [Hb]; fragmentos de la epidermis superior de las brácteas (vista de superficie [B, F, L]) a veces cubiertos por una cutícula fina y estriada compuesta por células poligonales con paredes rígidas [Bb], tricomas cistolíticos [Ba, Fa] y pequeños tricomas glandulares (vista de superficie [Bc], vista lateral [La, Lb]); la epidermis superior suele estar asociada con un parénquima en empalizada con algunas células que contienen pequeños cristales agrupados de oxalato de calcio [Bd]; fragmentos de la epidermis inferior de las brácteas [D] que comprenden células con paredes ligeramente sinuosas [Db], estomas anomocíticos (2.8.3) [Dc], tricomas glandulares pequeños [Dd] y tricomas glandulares con tallo multicelular y cabeza multicelular [Da]; fragmentos de la lámina de las brácteas (sección transversal [K]) que comprenden la epidermis superior cubierta por una cutícula [Kb], con células rectangulares y tricomas cistolíticos de cobertura [Ka], y la capa de parénquima en empalizada con algunas células que contienen un pequeño racimo de cristales de oxalato de calcio [Kc]; fragmentos de la epidermis inferior de las bractéolas [H] con células ligeramente onduladas [Hc], tricomas glandulares de tallo corto [Ha], estomas anomocíticos [Hd], tricomas de cobertura no cistolíticos [Hb] y pequeños tricomas glandulares [He]; pequeños grupos de cristales del mesófilo subyacente son claramente visibles en los fragmentos de las epidermis de las bractéolas [Hf]; fragmentos de estigmas de color marrón anaranjado que muestran células epidérmicas con paredes muy finas y apenas visibles, que terminan en grandes papillas con un extremo redondeado [G]; fragmentos del eje de la inflorescencia [N] que comprenden fibras de celulosa, vasos espirales [Na] o anulares y células de la médula con paredes reticuladas [Nb], algunas de las cuales contienen cristales agrupados de oxalato de calcio de aproximadamente 30 µm de diámetro; cristales de racimo libres de oxalato de calcio [M].

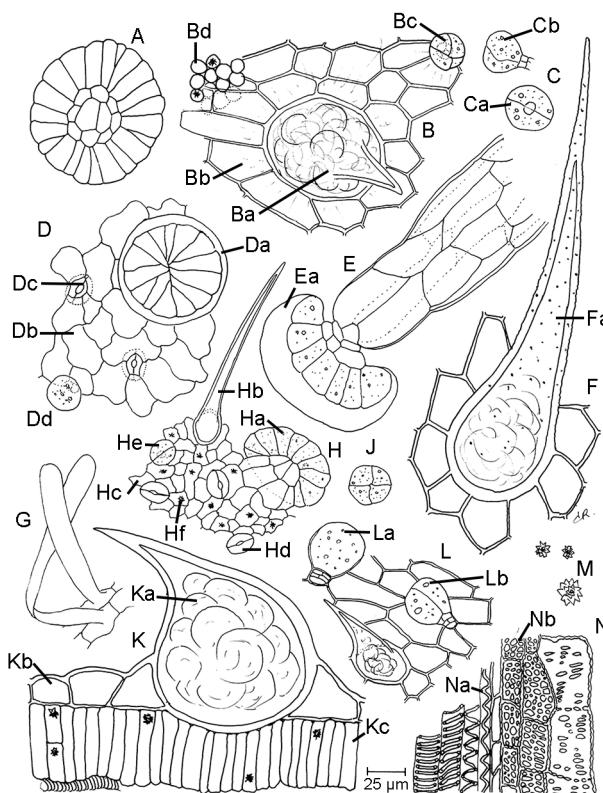


Figura 3028-1. -Ilustración para la prueba de identificación B de fresado.
o droga a base de hierbas molida de flor de cannabis

C. Cromatografía en capa fina de alta resolución (2.8.25).

Solución de prueba. Introducir 0,5 g de la droga vegetal cortada o molida (no tamizada) en un tubo de ensayo y agregar 5,0 mL de *metanol R*. Tape el tubo y mezcle usando un mezclador vórtex durante 10 s. Sonicar durante 5 minutos, luego mezclar usando un mezclador vórtex durante 10 s. Repita esta operación dos veces. Centrifugar y utilizar el sobrenadante.

Solución de referencia (a). Disolver 5,0 mg de *cannabidiol R* en 1,0 ml de Δ_9 -solución de tetrahidrocannabinol *R*.

Solución de referencia (b). Diluir 0,25 ml de solución de referencia (a) a 1,0 ml con *metanol R*.

Solución de referencia (c). Disolver 1 mg de *cannabidiol R* y 1 mg de ácido cannabidiólico *R* en *metanol R* diluir a 1 mL con el mismo solvente.

Marcador de intensidad: soluciones de referencia (a) y (b):

- Δ_9 -tetrahidrocannabinol.

Lámina: TLC octadecilsilicona gel de sílice *F254* placa *R* (2-10 µm).

Fase móvil: agua *R*, α -ácido acético glacial *R*, *metanol R* (10:10:80 V/V/V).

Solicitud: 2,0 µL, en bandas de 8 mm. **Desarrollo:** 70 mm desde el borde inferior de la placa. **El secado:** en corriente de aire a temperatura ambiente durante 5 min.

Detección: tratar con reactivos de vainillina *R*, calentar a 100 °C durante 3 min y luego dejar enfriar durante 3 min; examinar a la luz del día.

Idoneidad del sistema: solución de referencia (c):

- el cromatograma muestra en el tercio medio 2 zonas distintas, que pueden estar en contacto; la zona inferior (ácido cannabidiólico) y la zona superior (cannabidiol) son de color gris a violeta rojizo.

Resultados: ver a continuación la secuencia de zonas presentes en los cromatogramas obtenidos con la solución de referencia (a) y la solución problema. Además, en el cromatograma obtenido con la solución problema pueden estar presentes otras zonas muy débiles. Si está presente, la zona debida a Δ_9 -el ácido tetrahidrocannabinólico es más intenso que la zona debido a Δ_9 -tetrahidrocannabinol. Si está presente, la zona debida al ácido cannabidiólico es más intensa que la zona debida al cannabidiol.

Parte superior del plato			
Referencia solución (una)	Solución de prueba (THC-domi- tipo nant)	Solución de prueba (THC/CBD- intermedio tipo comido)	Solución de prueba (CBD-domi- tipo nant)
	Cannabidiol: un violeta rojizo zona	Un rojizo-zona violeta, desmayarse a muy débil (cannabidiol)	Un rojizo-zona violeta, desmayarse a muy débil (cannabidiol)
	Δ_9 -Tetrahidrocannabinol: un violeta rojizo zona	Un violáceo rojizo dejar zona, débil a equivalente (Δ_9 -tetraquiamidrocannabinol)	Un violáceo rojizo dejar zona, débil (Δ_9 -tetraquiamidrocannabinol)
			De gris a rojo-plato-violeta zona, muy débil, puede ser ausente (Δ_9 -tetrahydrocannabinol)
		Un violáceo rojizo zona del 'queiler, en- tiempo. (Δ_9 -tetrahydrocannabinólico nótico)	Un violáceo rojizo dejar zona (Δ_9 -tetraquiamidrocannabinólico nótico)
			Un violáceo rojizo dejar zona, muy débil (Δ_9 -tetrahydrocannabinólico nótico)

PRUEBAS

CBN total. Cromatografía líquida (2.2.29).

Solución de prueba (a). A 0,50 g de medicamento a base de hierbas cortado o molido (no tamizado) en un tubo de centrifuga adecuado provisto de tapón de rosca, agregue 40 ml de *etanol (96 por ciento) R* y agitar durante 15 min. Centrifugar a aproximadamente 1700 *gramos* transferir el sobrenadante claro a un matraz. Repetir la extracción dos veces con 25 mL de *etanol (96 por ciento) R*. Combinar los sobrenadantes y diluir a 100,0 mL con *etanol (96 por ciento) R*. Filtrar a través de un filtro de membrana (tamaño de poro nominal 0,22 µm).

Solución de prueba (b). Diluir 1,0 ml de solución problema (a) a 10,0 mL con *metanol R*.

Solución de referencia (a). Disolver 20,0 mg de *cannabidiol para cannabis CRS* en *metanol R* diluir a 100,0 mL con el mismo disolvente.

Solución de referencia (b). Diluir 5,0 mL de solución de referencia (a) a 20,0 mL con *metanol R*.

Solución de referencia (c). Diluir 10,0 mL de solución de referencia (a) a 25,0 mL con *metanol R*.

Solución de referencia (d). A 50 mg de *flor de cannabis para la idoneidad del sistema CRS* en un tubo de centrifuga adecuado provisto de tapón de rosca, añadir 4 mL de *etanol (96 por ciento) R* agitar durante 15 min. Centrifugar la solución a aproximadamente 1700 *gramos* transferir el sobrenadante claro a un matraz. Repetir la extracción dos veces con 2,5 mL de *etanol (96 por ciento) R*. Combinar los sobrenadantes y diluir a 10 mL con *etanol (96 por ciento) R*. Filtrar a través de un filtro de membrana (tamaño de poro nominal 0,22 µm).

Solución de referencia (e). Diluir 1 mL de solución de referencia (d) a 10 mL con *metanol R*.

Columna:

- tamaño: $yo=0,15$ m, $\emptyset = 4,6$ mm;
- fase estacionaria: gel de sílice octadecilsilicona con inclusión polar y núcleo sólido con tapa terminal para cromatografía *R* (2,7 µm);
- temperatura: 35 °C.

Fase móvil: 0,1 por ciento V/V solución de ácido trifluoroacético R, acetonitrilo para cromatografía R (41:59 V/V).

Tasa de flujo: 2,0 ml/min.

Detección: espectrofotómetro a 228 nm.

Inyección: 5 µL de solución de prueba (a) y soluciones de referencia (b) y (d).

tiempo de ejecución: 5,0 veces el tiempo de retención del cannabidiol.

Identificación de picos: utilizar el cromatograma obtenido con la solución de referencia (b) para identificar el pico debido al cannabidiol; Utilice el cromatograma suministrado con *flor de cannabis para la idoneidad del sistema HRSy* el cromatograma obtenido con la solución de referencia (d) para identificar los picos debidos a Δ₉-tetrahidrocannabinol, Δ₉-ácido tetrahidrocannabinólico, ácido cannabidiólico, cannabidiol, ácido cannabidiólico, cannabicromeno, cannabigerol y ácido cannabigerólico.

Retención relativa con referencia al cannabidiol (tiempo de retención = aproximadamente 6,9 min): ácido cannabidiólico = aproximadamente 1,10; cannabigerol = aproximadamente 1,17; cannabidiol = aproximadamente 1,48; ácido cannabigerólico = aproximadamente 1,63; Δ₉-tetrahidrocannabinol = aproximadamente 1,76; ácido cannabidiólico = aproximadamente 2,38; cannabicromeno = aproximadamente 2,48; Δ₉-ácido tetrahidrocannabinólico = aproximadamente 2,78.

Idoneidad del sistema: solución de referencia (d):

- **resolución:** mínimo 2,0 entre los picos debido al ácido cannabigerólico y Δ₉-tetrahidrocannabinol;
- **relación pico-valle:** mínimo 1,5, donde $h_{pág}$ =altura por encima de la línea base del pico debido al cannabigerol y h_c =altura por encima de la línea de base del punto más bajo de la curva que separa este pico del pico debido al ácido cannabidiólico; mínimo 5,0, donde $h_{pág}$ =altura por encima de la línea base del pico debido al ácido cannabidiólico y h_c =altura por encima de la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del pico debido al cannabicromeno.

Calcule el contenido porcentual del CBN total, utilizando la siguiente expresión:

$$\frac{(A_1 \cdot 0.405) + (A_3 \cdot 0.901 \cdot 0.876)}{A_2 \cdot 1.097} \text{ metroz' pag' 4}$$

A_1 = área del pico debido al cannabinol en el cromatograma obtenido con la solución de prueba (a);

A_2 = área del pico debido al cannabidiol en el cromatograma obtenido con la solución de referencia (b);

A_3 = área del pico debido al ácido cannabidiólico en el cromatograma obtenido con la solución problema (a);

metroz' = masa del fármaco a base de hierbas a examinar utilizado para preparar la solución de prueba (a), en gramos;

metroz' = masa *de cannabidiol para cannabis CRS* utilizado para preparar la solución de referencia (a), en gramos;

pag' = contenido porcentual de cannabidiol en *cannabidiol para cannabis CRS*;

0,405 = factor de corrección del cannabinol con referencia al cannabidiol;

0,901 = factor de corrección del ácido cannabidiólico con referencia al cannabidiol;

0,876 = Relación entre la masa molecular del cannabinol y la del ácido cannabidiólico.

Límite:

- **CBN total:** máximo 1,0 por ciento.

Asunto extranjero(2.8.2): máximo 2 por ciento; Si el medicamento a base de hierbas se va a recetar a pacientes como medicamento, no contiene semillas y el medicamento a base de hierbas completo no contiene hojas de más de 1,0 cm de longitud.

Realizar la determinación con 25-50 g.

Pérdida por secado(2.2.32): máximo 12,0 por ciento, determinado sobre 1.000 g de droga vegetal cortada o molida (no tamizada) secando aproximadamente 100 g *detamiz molecular Ra* una presión entre 1,5 kPa y 2,5 kPa a 40 °C durante 24 h.

Arsénico(2.4.27): máximo 0,2 ppm si el medicamento a base de plantas se va a prescribir a los pacientes como medicamento.

Cadmio(2.4.27): máximo 1,0 ppm, o máximo 0,3 ppm si el medicamento a base de hierbas se va a prescribir a los pacientes como medicamento.

Dirigir(2.4.27): máximo 5,0 ppm, o máximo 0,5 ppm si el medicamento a base de hierbas se va a prescribir a los pacientes como medicamento.

Mercurio(2.4.27): máximo 0,1 ppm.

ENSAYO

Este procedimiento ha sido validado para un rango analítico del 0,2 por ciento al 32,0 por ciento de Δ₉-tetrahidrocannabinol, Δ₉-ácido tetrahidrocannabinólico, cannabidiol y ácido cannabidiólico respectivamente.

Cromatografía líquida (2.2.29) como se describe en la prueba para CBN total, con las siguientes modificaciones.

Inyección: solución de prueba (a), y soluciones de referencia (c) y (e).

Idoneidad del sistema: solución de referencia (e):

- **resolución:** mínimo 2,0 entre los picos debido al cannabidiol y al ácido cannabidiólico.

Calcule el contenido porcentual de tetrahidrocannabinol total, expresado con Δ₉-tetrahidrocannabinol, utilizando la siguiente expresión:

$$\frac{((A_1 \cdot 1.097) + (A_3 \cdot 0.691 \cdot 0.877))}{A_2 \cdot 1.097} \text{ metroz' pag' 4}$$

A_1 = área del pico debido a Δ₉-tetrahidrocannabinol en el cromatograma obtenido con la solución problema (b);

A_2 = área del pico debido al cannabidiol en el cromatograma obtenido con la solución de referencia (c);

A_3 = área del pico debido a Δ₉-ácido tetrahidrocannabinólico en el cromatograma obtenido con la solución problema (b);

metroz' = masa del fármaco a base de hierbas a examinar utilizado para preparar la solución de prueba (a), en gramos;

metroz' = masa *de cannabidiol para cannabis CRS* utilizado para preparar la solución de referencia (a), en gramos;

pag' = contenido porcentual de cannabidiol en *cannabidiol para cannabis CRS*;

1,097 = factor de corrección de Δ₉-tetrahidrocannabinol con referencia al cannabidiol;

0,691 = factor de corrección de Δ₉-ácido tetrahidrocannabinólico con referencia al cannabidiol;

0,877 = relación de la masa molecular de Δ₉-tetrahidrocannabinol al de Δ₉-ácido tetrahidrocannabinólico.

Calcule el contenido porcentual de cannabidiol total, expresado como cannabidiol, utilizando la siguiente expresión:

$$\frac{(A_1 + (A_3 \cdot 0.596 \cdot 0.877))}{A_2 \cdot 1.097} \text{ metroz' pag' 4}$$

A_1 = área del pico debido al cannabidiol en el cromatograma obtenido con la solución de prueba (b);

A_2 = área del pico debido al cannabidiol en el cromatograma obtenido con la solución de referencia (c);

A_3 = área del pico debido al ácido cannabidiólico en el cromatograma obtenido con la solución problema (b);

- metro.* = masa del fármaco a base de hierbas a examinar utilizado para preparar la solución de prueba (a), en gramos;
- metro.* = masa *de cannabidiol para cannabis CRS* utilizado para preparar la solución de referencia (a), en gramos;
- pag* = contenido porcentual de cannabidiol en *cannabidiol para cannabis CRS*;
- 0.596 = factor de corrección del ácido cannabidiólico con referencia al cannabidiol;
- 0.877 = relación entre la masa molecular del cannabidiol y la del ácido cannabidiólico.

ALMACENAMIENTO

En un recipiente hermético.

ETIQUETADO

La etiqueta indica el contenido porcentual de tetrahidrocannabinol total y cannabidiol total.

Además, la etiqueta indica si el medicamento a base de hierbas debe prescribirse a los pacientes como medicamento.

Cannabidiol. $C_{21}H_{30}OH_2$. (*METRO*:314.5). 1221500. [13956-29-1]. (1'R,2'R)-5'-Metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1', 2',3',4'-tetrahidro[1,1'-bifenil]-2,6-diol.

Contenido: mínimo 95,0 por ciento.

 Δ_9 -Solución de tetrahidrocannabinol. 1222301.

Una solución de 5,0 mg/ml de Δ_9 -tetrahidrocannabinol *Ren metanol R*.

Δ_9 -Tetrahidrocannabinol. $C_{21}H_{30}OH_2$. (*METRO*:314.5). 1222300. [3 de agosto de 1972]. (6a*R*,10*aR*)-6,6,9-Trimetil-3-pentil-6a,7,8,10atetrahidro-6*h*-dibenzo[*b,d*]piran-1-ol.

Contenido: mínimo 95,0 por ciento.

Ácido cannabidiólico. $C_{22}H_{30}OH_4$. (*METRO*:358.5). 1221600. [1244-58-2]. (1'R,2'R)-2,6-Dihidroxi-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro[1,1'-ácido bifenil]-3-carboxílico.

Contenido: mínimo 95,0 por ciento.

Gel de sílice para cromatografía, octadecilsililo, con inclusión polar, núcleo sólido, tapado en los extremos. 1222100.

Gel de sílice con partículas esféricas de sílice que contienen un núcleo de sílice sólido no poroso rodeado por una fina capa exterior de sílice porosa con grupos octadecilsililo polares incrustados. Para minimizar cualquier interacción con compuestos básicos, se tapa cuidadosamente los extremos para cubrir la mayoría de los grupos sililo restantes.



Reformas procesales y otras modificaciones introducidas por el RDL

6/2023

**Dosieres legislativos y
cuadros comparativos a tu
disposición.**

ÍNDICE

- **Dosier legislativo del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo.**
- **Modificación del Real Decreto de 14 de septiembre de 1882 por el que se aprueba la Ley de Enjuiciamiento Criminal por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.**
- **Modificaciones de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa introducidas por el RDL 6/2023 de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.**
- **Modificación de la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.**
- **Modificación de la Ley 36/2011, de 10 de octubre, reguladora de la jurisdicción social por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre. Cuadro comparativo**
- **Modificaciones de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local introducidas por el RDL 6/2023 de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.**
- **Modificaciones de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo introducidas por el RDL 6/2023 de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.**
- **Reforma de la función pública introducidas por el RDL 6/2023 de 19 de diciembre.**
- **Modificación de la Ley 15/2015, de 2 de julio, de la Jurisdicción Voluntaria por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre. Cuadro comparativo**

Dosier legislativo del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo.

Dosieres Legislativos vLex - Núm. 12-2023, Diciembre 2023

El BOE de 20 de diciembre de 2023 publica el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se adoptan medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR) en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver].

El [real decreto-ley](#) incluye un conjunto de medidas para la **transformación digital y procesal** de la Administración de Justicia, que ello comportará una mejora del servicio público a la ciudadanía. Estas medidas pueden ser enmarcadas en **dos bloques**: el primer bloque tiene por objeto la **adaptación** de la administración de justicia **al marco tecnológico y digital**, mientras que el segundo bloque está destinado a la **eficiencia procesal**, para dar celeridad y agilizar los procedimientos judiciales ante el incremento de la litigiosidad.

Contexto normativo

Tras el impacto causado por la pandemia, España ha iniciado un nuevo ciclo económico impulsado por el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia.

En efecto, el ambicioso programa de reformas e inversiones financiadas con los **fondos europeos Next Generation EU** es uno de los principales factores que explican el dinamismo de la actividad, el empleo y la inversión registrado en España desde el verano de 2021. Un dinamismo que se mantiene incluso en el complejo contexto internacional.

Después de un intenso trabajo con la Comisión Europea, el 13 de julio de 2021, se aprobó por Decisión de Ejecución del Consejo el Plan de Recuperación de España, para impulsar la **inversión pública y privada** dentro de un programa de reforma estructural de gran calado, comparable al que supuso la incorporación a la Unión Europea en 1986, para **modernizar la economía española** y retomar la senda de progreso y prosperidad lograda durante las décadas anteriores a la gran crisis financiera iniciada en 2008.

Si bien dichas iniciativas estaban incluidas en el Proyecto de Ley de medidas de eficiencia digital y el Proyecto de ley de medidas de eficiencia procesal, tramitadas durante la anterior legislatura, no pudieron ser aprobadas debido a la disolución de las Cortes.

Con su aprobación en plazo, España cumple el compromiso asumido con la Comisión Europea para la recepción del cuarto desembolso de los fondos Next Generation EU, por un importe de **10.000 millones de euros**.

Principales novedades introducidas por la ley

Adaptación al marco tecnológico y digital

El libro primero ([arts. 1 a 104](#)) lleva la rúbrica “*Medidas de Eficiencia Digital y Procesal del Servicio Público de Justicia*” que consta de un título preliminar y 8 títulos:

- * El [título preliminar](#) define el **objeto** de la norma, que es regular la utilización de las **tecnologías de la información** por parte de los ciudadanos y ciudadanas y los y las profesionales en sus relaciones con la Administración de Justicia y en las relaciones de la Administración de Justicia con el resto de administraciones públicas, y sus organismos públicos y entidades de derecho público vinculadas y dependientes.
- * El [título I](#) regula los **derechos y deberes digitales** en el ámbito de la Administración de Justicia, el cual recoge y actualiza los derechos y deberes reconocidos en la Ley 18/2011, de 5 de julio. Como novedades destacables, cabe destacar la itineración de **expedientes electrónicos** y la transmisión de documentos electrónicos entre cualesquiera órganos judiciales o fiscales; la **interoperabilidad** de datos mediante el intercambio de expedientes electrónicos tanto entre órganos judiciales o fiscales como entre la Administración de Justicia y el resto de Administraciones Públicas.
- * El [título II](#) regula el **acceso digital a la Administración de Justicia**. La accesibilidad al sistema de Justicia es uno de los aspectos clave que la norma pretende mejorar. Cabe destacar el reconocimiento del derecho de la ciudadanía y de los profesionales a relacionarse con la Administración de Justicia por medios electrónicos. Ello se traduce, entre otros aspectos, en la creación de la **Carpeta Justicia**, en la que cada persona podrá acceder a sus asuntos, conocer sus actos de comunicación para que, si tiene obligación de hacerlo, o voluntariamente lo desea, pueda atender los mismos, todo ello mediante un sistema de identificación seguro, consultar los expedientes en los que sea parte o interesada y pedir cita previa para ser atendida.
- * En el [título III](#) se refiere a la **tramitación electrónica** de los **procedimientos judiciales**, orientada al dato, siendo esta una de las grandes novedades de esta ley. De la regulación contenida sobre esta materia cabe destacar los siguientes aspectos:
 - 1. La iniciación y tramitación** del procedimiento, deberán ser **electrónicas** para aquellas personas que estén obligadas a comunicarse con la Administración de Justicia por medios electrónicos.
 - 2. Principio general de orientación al dato:** contribuirá a un mejor diseño de las políticas públicas, gracias al análisis de los numerosos datos que genera la Administración de Justicia, debido a que la tramitación de expedientes dejará de estar orientada al documento y pasará a estar orientada al dato.
 - 3. Intercambios masivos de información:** Debido a las especiales características de aquellos o aquellas intervenientes que por diversas razones tienen un gran volumen de asuntos en los órganos judiciales.

4. Expediente judicial electrónico, en el que incluye todos los documentos, trámites, actuaciones electrónicas y grabaciones audiovisuales que forman parte de cada procedimiento judicial.

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

6. Actos de comunicación por vía electrónica y Punto Común de Actos de Comunicación.

7. Actuaciones automatizadas, proactivas y asistidas

* El [título IV](#) regula los **actos y servicios no presenciales**, los cuales se realizarán de forma telemática, por videoconferencia u otro sistema similar, siempre que el ciudadano o ciudadana así lo interese y sea posible en función de la naturaleza del acto o información requerida y con cumplimiento de la normativa aplicable en materia de protección de datos de carácter personal.

* El [título V](#) del libro primero disciplina los **Registros de la Administración de Justicia y los archivos electrónicos**.

* El [título VI](#) regula el **Portal de Datos de la Administración de Justicia**, que debe facilitar a la ciudadanía y a los profesionales información procesada y precisa sobre la actividad, carga de trabajo y otros datos relevantes de todos los órganos, servicios y oficinas judiciales y fiscales de España, proveída por los sistemas de Justicia en los términos que defina el Comité Técnico Estatal de la Administración Judicial Electrónica.

* El [título VII](#) del libro primero, manteniendo en este aspecto la estructura de la Ley 18/2011, de 5 de julio, regula la **cooperación entre las administraciones** con competencias en materia de Justicia, el Esquema Judicial de Interoperabilidad y Seguridad y las demás normas sobre seguridad.

* En cuanto al [título VIII](#) del libro primero, recoge las **medidas de eficiencia procesal** del servicio público de justicia, que pasamos analizar a continuación.

Eficiencia procesal

Las medidas de eficiencia procesal, se encuentran en el [título VIII](#) del libro primero, en el que supone la **modificación de diferentes leyes procesales**, para armonizar la regulación procesal civil, penal, contencioso-administrativa y social con el contexto de tramitación electrónica.

Reforma de la Ley de Enjuiciamiento Criminal

En el ámbito de la **jurisdicción penal**, la norma presente prevé disposiciones de gran importancia, en la que se puede destacar la disposición introducida en el artículo 258 bis de la Real Decreto de 14 de septiembre de 1882 por el que se aprueba la Ley de Enjuiciamiento Criminal [Ver] en el que se establece una regla de **preferencia** para la realización de **actos procesales** mediante presencia **telemática**, de la que se **exceptúan** expresamente las actuaciones de naturaleza personal, como los interrogatorios de partes o testigos, además de las excepciones propias del Derecho

Penal, preservándose además la facultad de la autoridad judicial para determinar la posible realización de cualquier acto procesal mediante presencia física.

Reforma de la Ley jurisdicción contencioso-administrativa

En el ámbito del **proceso contencioso-administrativo**, también se aborda la modificación de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa, con el objeto no solo de dotar a los juzgados y tribunales de herramientas que permitan **agilizar la tramitación** como la **resolución** de los pleitos de que conocen, sino también de profundizar en el **uso de medios electrónicos**.

Reforma de la Ley de Enjuiciamiento Civil

En el ámbito de la **jurisdicción civil**, se introducen modificaciones en la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil, medidas en las que se tienen en cuenta la situación y necesidades de las **personas mayores**, para eliminar las barreras que les impiden participar en los procesos judiciales en igualdad de condiciones, contribuyendo a la creación de un servicio público de Justicia inclusivo y amigable.

También se incluyen otras medidas, como la ampliación de materias que con independencia de su cuantía se tramitarán por las normas del **juicio verbal**, o la incorporación del **procedimiento testigo**, o las reformas introducidas en los **procesos de familia** y en la **ejecución**, persiguen dotar de mayor celeridad a los pleitos, sin merma alguna de las garantías procesales ni derechos de las partes.

Reforma de la Ley de Jurisdicción voluntaria

Se modifica también la Ley 15/2015, de 2 de julio, de la Jurisdicción Voluntaria para adaptarla a las medidas de eficiencia procesal incluidas en este libro primero, en cuanto a la tramitación electrónica.

Las principales novedades introducidas en la misma son: la inclusión en la iniciación del expediente de jurisdicción voluntaria además de los datos y circunstancias de identificación del solicitante, con indicación de un domicilio a efectos de notificaciones, **una dirección de correo electrónico** en los casos de las personas que se hallan **obligadas** a intervenir con la Administración de Justicia por medios electrónicos, siendo tal aportación voluntaria en los demás casos.

Además la solicitud podrá presentarse **por cualquier medio**, incluyendo los previstos en la normativa de acceso electrónico de los ciudadanos a la Administración de Justicia.

También se establece la obligación en los expedientes de declaración de ausencia de publicar la resolución de admisión en el **Tablón Judicial Edictal Único**.

Reforma de la función pública

El libro segundo ([arts. 105 a 127](#)) que lleva por rúbrica “*Medidas legislativas urgentes en materia de función pública*” y que consta de un total de cuatro títulos, en el que

recoge cambios estructurales en el modelo de la Función Pública, con avances en la Planificación Estratégica de los recursos y la incorporación de la evaluación del desempeño o nuevos sistemas de acceso

- * El **título I** del libro segundo se refiere a la **planificación estratégica de los recursos** humanos, que se vincula estrechamente con la planificación plurianual de la Administración del Estado, tanto presupuestaria como funcional.
- * El **título II** del libro segundo regula el **acceso y la selección**. Como novedades en este ámbito, este **real decreto-ley** potencia la agilidad y eficiencia en los procesos selectivos, como el establecimiento de la duración máxima de los procesos selectivos y la territorialización de las pruebas.
- * El **título III** del libro segundo recoge el desarrollo de la regulación de la **evaluación del desempeño** que está ligada a la planificación estratégica, y carrera profesional, introduciendo la carrera horizontal. La evaluación del desempeño consiste en un procedimiento en el que se lleva a cabo la valoración de la conducta profesional y la medición del cumplimiento de objetivos colectivos e individuales con la finalidad de mejorar la productividad de las diferentes unidades y la calidad de los servicios públicos.
- * El **título IV** del libro segundo, finalmente, contempla la figura del **personal directivo público profesional** que se define como aquel que desempeña funciones directivas para el desarrollo de políticas y programas públicos, con margen de autonomía de acuerdo con los criterios e instrucciones directas de sus superiores, responsabilidad en su gestión y control del cumplimiento de los objetivos propuestos en desarrollo de los planes de actuación de la organización en la que desempeñen sus funciones.

Reforma de la Ley Reguladora de las Bases del Régimen Local

El libro tercero, bajo la rúbrica “Reforma de la [Ley 7/1985, de 2 de abril](#), Reguladora de las Bases del Régimen Local” consta de un sólo artículo ([art. 127](#)), con el objetivo de **acelerar y ampliar** el despliegue de los **servicios públicos locales** a través de medios digitales y garantizar la prestación de servicios públicos en los municipios pequeños.

Entre las principales reformas:

- * Se mejora el **Padrón municipal** para permitir su actualización en tiempo real. Se actualizan los datos obligatorios que deben constar en la inscripción conforme a la nueva normativa en **materia de extranjería**, al tiempo que se concreta la obligación de que los datos relativos al domicilio habitual incluyan la **referencia catastral**, siempre que el domicilio cuente con referencia catastral o código equivalente. Asimismo, se recoge en una norma con rango legal la aportación de datos voluntarios, de acuerdo con lo dispuesto en el [Reglamento de Población y Demarcación Territorial](#) de las Entidades Locales, así como con las distintas instrucciones técnicas procedentes del Instituto Nacional de Estadística (INE).
- * Se modifica también la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local para **reducir el número de habitantes necesario para la creación de nuevos municipios**. Ello también se aplicará también a los procedimientos de desanexión iniciados o en tramitación que aún no se hayan inscrito en el **Registro de Entidades Locales**.

- * Se introduce el **principio de diferenciación** en la **atribución de competencias a los municipios**, en términos de ponderación específica de la capacidad de gestión de la entidad local a los efectos de promover las adaptaciones o medidas que procedan en tal sentido.
- * Se incluyen medidas específicas de **apoyo y colaboración con los municipios de menor población**, con el fin de incluir la figura de la gestión colaborativa en los municipios de menos de 20.000 habitantes.
- * Obligación de las entidades locales de crear y mantener un **Portal de Internet de información a los vecinos**, así como de acceso a los servicios públicos digitalizados, promoviendo la utilización de las tecnologías de la información.
- * Obligación de las entidades locales de elaborar **Planes que tengan por objeto la implementación de mecanismos digitales** que faciliten la accesibilidad de los vecinos y empresas a los servicios públicos.

Reforma de la Ley del mecenazgo

Se regula en el libro cuarto, en el que también consta al igual que el libro anterior, de un solo artículo ([art. 129](#)) en el que denomina “*Modificación de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo*” incorporando modificaciones en la misma, contemplando una mejora del régimen de incentivos fiscales, para fomentar esa actividad en todos los sectores.

Dicha reforma de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] tiene la finalidad de crear un **marco jurídico, fiscal y laboral** adecuado para el sector de la cultura y otros, que permita mejorar la protección social de los distintos agentes y aumentar la participación de inversores.

El objetivo es **fomentar** el mecenazgo en todos los sectores económicos. Se pretende potenciar figuras como el micromecenazgo o la donación continuada y aumentar la participación de inversiones privadas.

Con los cambios introducidos se incrementan los **incentivos fiscales** al mecenazgo, tanto si es efectuado por personas físicas, como por personas jurídicas o por no residentes.

Estructura de la norma

Este [real decreto-ley](#) se estructura en una parte expositiva y una parte dispositiva que consta de cuatro libros, conformados por **129 artículos**.

Finalmente el texto se cierra con **dieciséis disposiciones adicionales, once disposiciones transitorias, una disposición derogatoria, nueve disposiciones finales y un anexo de definiciones**.

Entrada en vigor

En la Disposición final novena de dicho [real decreto-ley](#) se regula su entrada en vigor en el que establece que entrará en vigor **el día siguiente** al de su publicación en el BOE, esto es, **el 21 de diciembre de 2023**.

Sin embargo el libro primero, las disposiciones adicionales primera a novena, y las disposiciones transitorias primera a tercera (medidas de eficiencia digital) entrarán en vigor a los veinte días de su publicación en el BOE, esto es, el **9 de enero de 2024**.

No obstante, las previsiones contenidas en el [título VIII](#) del libro primero (medidas de eficiencia procesal en el que se modifica la regulación procesal civil, penal, contencioso-administrativa y social con el contexto de tramitación electrónica) y en las disposiciones finales primera, segunda y cuarta, entrarán en vigor a los tres meses de su publicación en el BOE, esto es, el **20 de marzo de 2024**.

El libro cuarto (modificaciones operadas en la ley del mecenazgo) entrará en vigor el **1 de enero del año 2024**.

Desde la entrada en vigor del libro primero del presente [real decreto-ley](#), los servicios y sistemas tecnológicos previstos en el mismo o que sean necesarios para la plena operatividad de sus preceptos, serán plenamente aplicables en todas las **Comunidades Autónomas** que ya cuenten con los mismos. Sin embargo, las Comunidades Autónomas que aún no cuenten con tales sistemas o servicios, o que, contando con los mismos, aún no hayan operado su plena integración con los nodos, servicios o sistemas comunes del Ministerio de la Presidencia, Justicia y Relaciones con las Cortes deberán en todo caso, llevar a cabo su plena aplicación e integración el **30 de noviembre de 2025**.

Modificación del Real Decreto de 14 de septiembre de 1882 por el que se aprueba la Ley de Enjuiciamiento Criminal por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.

Revista de Derecho vLex - Núm. 235, Diciembre 2023

Autor: vLEX

En el [título VIII](#) del libro primero del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se adoptan medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR) en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [\[Ver\]](#) regula las medidas de eficiencia procesal, en el que supone la modificación de diferentes leyes procesales, entre ellas el Real Decreto de 14 de septiembre de 1882 por el que se aprueba la Ley de Enjuiciamiento Criminal [\[Ver\]](#) ([LECrim.](#)) para armonizar las mismas con el contexto de tramitación electrónica.

En el ámbito de la **jurisdicción penal**, la norma presente prevé disposiciones de gran importancia, en la que se puede destacar la disposición introducida en el artículo 258 bis de la LECrim. en el que se establece una regla de **preferencia** para la realización de **actos procesales** mediante presencia **telemática**, de la que se **exceptúan** expresamente las actuaciones de naturaleza personal, como los interrogatorios de partes o testigos, además de las excepciones propias del Derecho Penal, preservándose además la facultad de la autoridad judicial para determinar la posible realización de cualquier acto procesal mediante presencia física.

Cuadro comparativo

Texto original del Real Decreto de 14 de septiembre de 1882 por el que se aprueba la Ley de Enjuiciamiento Criminal [\[Ver\]](#)

Modificación introducida [Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre](#)

Artículo 109

En el acto de recibirse declaración

Artículo 109

por el Juez al ofendido que tuviese la capacidad legal necesaria, el Secretario judicial le instruirá del derecho que le asiste para mostrarse parte en el proceso y renunciar o no a la restitución de la cosa, reparación del daño e indemnización del perjuicio causado por el hecho punible.

Asimismo le informará de los derechos recogidos en la legislación vigente, pudiendo delegar esta función en personal especializado en la asistencia a víctimas.

Si fuera menor o tuviere la capacidad judicialmente modificada, se practicará igual diligencia con su representante legal o la persona que le asista.

Fuera de los casos previstos en los dos párrafos anteriores, no se hará a los interesados en las acciones civiles o penales notificación alguna que prolongue o detenga el curso de la causa, lo cual no obsta para que el Secretario judicial procure instruir de aquel derecho al ofendido ausente. En cualquier caso, en los procesos que se sigan por delitos comprendidos en el [artículo 57](#) del [Código Penal](#), el Secretario judicial asegurará la comunicación a la víctima de los actos procesales que puedan afectar a su seguridad.

En el acto de recibirse declaración por el Juez **la persona ofendida o perjudicada**, el letrado o letrada de la Administración de Justicia le instruirá del derecho que le asiste para mostrarse parte en el proceso y renunciar o no a la restitución de la cosa, reparación del daño e indemnización del perjuicio causado por el hecho punible.

Asimismo, le informará de los derechos recogidos en la legislación vigente, pudiendo delegar esta función en personal especializado en la asistencia a víctimas.

Si fuera menor o tuviere la capacidad judicialmente modificada se practicará igual diligencia con su representante legal o la persona que le asista.

En los procesos en los que participen personas con discapacidad, se realizarán las adaptaciones y los ajustes que sean necesarios. Dichas adaptaciones podrán venir referidas a la comunicación, la comprensión y la interacción con el entorno. Se deberá garantizar que:

a) Todas las comunicaciones con las personas con discapacidad, orales o escritas, se realicen en un lenguaje claro, sencillo y accesible, de un modo que tenga en cuenta sus características personales y sus necesidades, haciendo uso de medios como la lectura fácil. Si fuera necesario, la comunicación también se hará a la persona que preste apoyo a la persona con discapacidad para el ejercicio de su capacidad jurídica.

b) Se facilite a la persona con discapacidad la asistencia o apoyos

necesarios para que pueda hacerse entender, lo que incluirá la interpretación en las lenguas de signos reconocidas legalmente y los medios de apoyo a la comunicación oral de personas sordas, con discapacidad auditiva y sordociegas.

c) Se permita la participación de un profesional experto que a modo de facilitador realice tareas de adaptación y ajuste necesarias para que la persona con discapacidad pueda entender y ser entendida.

d) La persona con discapacidad pueda estar acompañada de una persona de su elección desde el primer contacto con las autoridades y funcionarios. Fuera de los casos previstos en los dos párrafos anteriores, no se hará a los interesados en las acciones civiles o penales notificación alguna que prolongue o detenga el curso de la causa, lo cual no obsta para que el letrado o letrada de la Administración de Justicia procure instruir de aquel derecho al ofendido ausente.

En cualquier caso, en los procesos que se sigan por delitos comprendidos en el [artículo 57](#) del [Código Penal](#), el letrado o letrada de la Administración de Justicia asegurará la comunicación a la víctima de los actos procesales que puedan afectar a su seguridad.»

Artículo 252

Los Tribunales remitirán directamente al Registro Central de Procesados y Penados, establecido

Artículo 252

Los tribunales remitirán, **a través de procedimientos electrónicos, al Registro Central de Penados y al**

en el Ministerio de Gracia y Justicia, notas autorizadas de las sentencias firmes en las que se imponga alguna pena por delito y de los autos en que se declare la rebeldía de los procesados, con arreglo a los modelos que se les envíen al efecto

Registro Central de Medidas Cautelares, Requisitorias y Sentencias no Firmes y al Registro Central para la Protección de las Víctimas de Violencia Doméstica y de Género, establecidos en el Ministerio Justicia, respectivamente, notas autorizadas de las sentencias firmes en las que se imponga alguna pena o medida de seguridad por delito y de los autos en que se declare la rebeldía de los procesados. **En los procedimientos de cancelación de la inscripción de antecedentes penales en el Registro Central de Penados iniciados a instancia del interesado, una vez transcurrido el plazo máximo establecido sin que se haya dictado y notificado resolución expresa, la solicitud se entenderá desestimada**

Artículo 258 bis (se introduce un nuevo artículo relativo a la celebración de actos procesales mediante presencia telemática)

1. Constituido el órgano judicial en su sede, los actos de juicio, vistas, audiencias, comparecencias, declaraciones y, en general, todas las actuaciones procesales, se realizarán preferentemente, salvo que el juez o jueza o tribunal, en atención a las circunstancias, disponga otra cosa, mediante presencia telemática, siempre que las oficinas judiciales o fiscales tengan a su disposición los medios técnicos necesarios para ello, con las especialidades previstas en los artículos 325, 731 bis y 306 de la Ley de Enjuiciamiento Criminal, de conformidad con lo dispuesto en el apartado 3 del artículo 229 y artículo 230 de la Ley Orgánica del Poder Judicial, y supletoriamente por lo

dispuesto en la el artículo 137 bis de la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil. La intervención mediante presencia telemática se practicará siempre a través de punto de acceso seguro, de conformidad con la normativa que regule el uso de la tecnología en la Administración de Justicia.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado anterior, será necesaria la presencia física del acusado en la sede del órgano judicial de enjuiciamiento en los juicios por delito grave y juicios de Tribunal de Jurado, sin perjuicio de lo previsto en los tratados internacionales en los que España sea parte, las normas de la Unión Europea y demás normativa aplicable a la cooperación con autoridades extranjeras para el desempeño de la función jurisdiccional.

En los juicios por delito menos grave, cuando la pena excede de dos años de prisión o, si fuera de distinta naturaleza, cuando su duración no exceda de seis años, el acusado comparecerá físicamente ante la sede del órgano de enjuiciamiento si así lo solicita este o su letrado, o si el órgano judicial lo estima necesario. La decisión deberá adoptarse en auto motivado. En el resto de juicios, cuando el acusado comparezca, lo hará físicamente ante la sede del órgano de enjuiciamiento si así lo solicita él o su letrado, o si el órgano judicial lo estima necesario. La decisión deberá adoptarse en auto motivado.

En todo caso, en los procesos y juicios, cuando el acusado resida en la misma demarcación del órgano judicial que conozca o deba conocer de la causa, su comparecencia en juicio deberá realizarse de manera física en la sede del órgano judicial o enjuiciamiento, salvo que concurran causas justificadas o de fuerza mayor.

Cuando se disponga la presencia física del investigado o acusado, será también necesaria la presencia física de su defensa letrada. Cuando se permita su declaración telemática, el abogado del investigado o acusado comparecerá junto con este o en la sede del órgano judicial. Cuando el acusado decida no comparecer en la sede del órgano judicial, deberá notificarlo con, al menos, cinco días de antelación.

3. Se garantizará especialmente que las declaraciones o interrogatorios de las partes acusadoras, testigos o peritos se realicen de forma telemática en los siguientes supuestos, salvo que el Juez o Tribunal, mediante resolución motivada, en atención a las circunstancias del caso concreto, estime necesaria su presencia física:

a) Cuando sean víctimas de violencia de género, de violencia sexual, de trata de seres humanos o cuando sean víctimas menores de edad o con discapacidad.

Todas ellas podrán intervenir desde

los lugares donde se encuentren recibiendo oficialmente asistencia, atención, asesoramiento o protección, o desde cualquier otro lugar, siempre que dispongan de medios suficientes para asegurar su identidad y las adecuadas condiciones de la intervención.

b) Cuando el testigo o perito comparezca en su condición de Autoridad o funcionario público, realizando entonces su intervención desde un punto de acceso seguro.

4. Lo dispuesto en este artículo será de aplicación igualmente a las actuaciones que se celebren ante los letrados o letradas de la Administración de Justicia o ante el Ministerio fiscal.

5. En las citaciones se informará de la posibilidad de declarar de forma telemática en las condiciones establecidas en este artículo.»

Artículo 265

Las denuncias podrán hacerse por escrito o de palabra, personalmente o por medio de mandatario con poder especial

Artículo 265

1. Las denuncias podrán hacerse por escrito o de palabra, personalmente o por medio de mandatario con poder especial.

2. La denuncia contendrá la identificación de la persona denunciante y la narración circunstanciada del hecho. En caso de persona jurídica o ente sin personalidad jurídica, deberá identificarse también la persona física que formula la denuncia en su nombre, indicando su relación con la persona jurídica o el ente sin personalidad denunciante.

Igualmente, si fueran conocidas, contendrá la identificación de las personas que lo hayan cometido y de quienes lo hayan presenciado o tengan información sobre él. También indicará la existencia de cualquier fuente de conocimiento de la que el denunciante tenga noticia, que pueda servir para esclarecer el hecho denunciado

Artículo 266

La denuncia que se hiciere por escrito deberá estar firmada por el denunciador; y si no pudiere hacerlo, por otra persona a su ruego. La autoridad o funcionario que la recibiere rubricará y sellará todas las hojas a presencia del que la presentare, quien podrá también rubricarla por sí o por medio de otra persona a su ruego

Artículo 266

La denuncia que se haga por escrito deberá estar firmada **por el denunciante de forma autógrafa o manuscrita, si es presencial, y si no pudiere hacerlo, por otra persona a su ruego; o si se interpone por vía telemática, con firma electrónica conforme a lo establecido en artículo 10 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y en el Reglamento (UE) n.º 910/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de julio de 2014, relativo a la identificación electrónica y los servicios de confianza para las transacciones electrónicas en el mercado interior y por la que se deroga la Directiva 1999/93/CE.**

En el caso de las personas jurídicas, se firmará con certificado electrónico cualificado con atributo de representante, o los medios previstos en la regulación de firma digital que permitan identificar la persona jurídica, así como la persona física que formula la denuncia

Artículo 512

Si el presunto reo no fuere habido en su domicilio y se ignorase su paradero, el Juez acordará que sea buscado por requisitorias que se enviarán a los Jueces de Instrucción en cuyo territorio hubiese motivo para sospechar que aquél se halle, expidiéndose por el Secretario judicial los oficios oportunos; y en todo caso se publicarán aquéllas en el Boletín Oficial del Estado y el diario oficial de la Comunidad Autónoma respectiva, fijándose también copias autorizadas, en forma de edicto, en la Oficina del Juzgado o Tribunal que conozca de la causa y en la de los Jueces de instrucción a quienes se hubiese requerido

Artículo 512

Si el presunto reo no fuere habido en su domicilio y se ignorase su paradero, el juez o jueza acordará que sea buscado por requisitorias **que se enviarán al Sistema de Registros Administrativos de Apoyo a la Administración de Justicia (SIRAJ), dando las órdenes oportunas a las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado y a los Cuerpos de Policía Autonómica de aquellas Comunidades Autónomas con competencias en materia de seguridad pública; y, en todo caso, el Sistema de Registros Administrativos de Apoyo a la Administración de Justicia remitirá la información para su publicación en el Tablón Edictal Judicial Único, garantizándose la interoperabilidad entre ambas plataformas.**

Artículo 514

La requisitoria original y un ejemplar de cada periódico en que se hubiese publicado se unirán a la causa

Artículo 514

La requisitoria original y el justificante del envío realizado al Sistema de Registros Administrativos de Apoyo a la Administración de Justicia y de la remisión al Tablón Edictal Judicial único se unirán a la causa.

Artículo 643

Cuando en el caso a que se refiere el artículo anterior fuere desconocido el paradero de los interesados en el ejercicio de la acción penal, se les llamará por edictos que se publicarán a las puertas del Tribunal mismo, en los periódicos de la

Artículo 643

Cuando en el caso a que se refiere el artículo anterior fuere desconocido el paradero de los interesados en el ejercicio de la acción penal, **se les llamará por edictos que se publicarán en el Tablón Edictal Judicial Único.**

localidad o en los de la capital de la provincia, y podrán publicarse también en la Gaceta de Madrid. Transcurrido el término de emplazamiento sin comparecer los interesados, se procederá como previene el artículo anterior.

Transcurrido el término de emplazamiento sin comparecer los interesados, se procederá como previene el artículo anterior.

Artículo 743

1. El desarrollo de las sesiones del juicio oral se registrará en soporte apto para la grabación y reproducción del sonido y de la imagen. El Secretario judicial deberá custodiar el documento electrónico que sirva de soporte a la grabación. Las partes podrán pedir, a su costa, copia de las grabaciones originales. 2. Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios el Secretario judicial garantizará la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica reconocida u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías. En este caso, la celebración del acto no requerirá la presencia en la sala del Secretario judicial salvo que lo hubieran solicitado las partes, al menos dos días antes de la celebración de la vista, o que excepcionalmente lo considere necesario el Secretario judicial, atendiendo a la complejidad del asunto, al número y naturaleza de las pruebas a practicar, al número de intervenientes, a la posibilidad de que se produzcan incidencias que no pudieran registrarse, o a la concurrencia de otras circunstancias igualmente excepcionales que lo justifiquen, supuesto en el cual el

Artículo 743

1. El desarrollo de las sesiones del juicio oral y resto de actuaciones orales se documentarán conforme a lo preceptuado en los artículos 146 y 147 de la Ley de Enjuiciamiento Civil. La oficina judicial deberá asegurar la correcta incorporación de la grabación al expediente judicial electrónico. Si los sistemas no proveen expediente judicial electrónico, el letrado o letrada de la Administración de Justicia deberá custodiar el documento electrónico que sirva de soporte a la grabación.

Las partes podrán pedir a su costa copia o, en su caso, acceso electrónico de las grabaciones originales.

2. Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios, estos garantizarán la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido. A tal efecto, el letrado o letrada de la Administración de Justicia hará uso de la firma electrónica u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías.

En este caso, la celebración del acto no requerirá la presencia en la sala del letrado o letrada de la Administración de Justicia salvo que lo hubieran solicitado las partes, al menos dos días antes de la

Secretario judicial extenderá acta sucinta en los términos previstos en el apartado siguiente.

celebración de la vista, o que excepcionalmente lo considere necesario el letrado o letrada de la Administración de Justicia atendiendo a la complejidad del asunto, al número y naturaleza de las pruebas a practicar, al número de intervenientes, a la posibilidad de que se produzcan incidencias que no pudieran registrarse, o a la concurrencia de otras circunstancias igualmente excepcionales que lo justifiquen. En estos casos, el letrado o letrada de la Administración de Justicia extenderá acta sucinta en los términos previstos.

Artículo 954

3. Se podrá solicitar la revisión de una resolución judicial firme cuando el Tribunal Europeo de Derechos Humanos haya declarado que dicha resolución fue dictada en violación de alguno de los derechos reconocidos en el [Convenio Europeo para la Protección de los Derechos Humanos y Libertades Fundamentales](#) y sus Protocolos, siempre que la violación, por su naturaleza y gravedad, entrañe efectos que persistan y no puedan cesar de ningún otro modo que no sea mediante esta revisión. En este supuesto, la revisión sólo podrá ser solicitada por quien, estando legitimado para interponer este recurso, hubiera sido demandante ante el Tribunal Europeo de Derechos Humanos. La solicitud deberá formularse en el plazo de un año desde que adquiera firmeza la

Artículo 954

3. Se podrá solicitar la revisión de una resolución judicial firme cuando el Tribunal Europeo de Derechos Humanos haya declarado que dicha resolución fue dictada en violación de alguno de los derechos reconocidos en el [Convenio Europeo para la Protección de los Derechos Humanos y libertades Fundamentales](#) y sus Protocolos, siempre que la violación, por su naturaleza y gravedad, entrañe efectos que persistan y no puedan cesar de ningún otro modo que no sea mediante esta revisión. En este supuesto, la revisión solo podrá ser solicitada por quien, estando legitimado para interponer este recurso, hubiera sido demandante ante el Tribunal Europeo de Derechos Humanos. La solicitud deberá formularse en el plazo de un año desde que adquiera firmeza la sentencia del referido Tribunal.

sentencia del referido Tribunal.

En estos supuestos, salvo en aquellos procedimientos en que alguna de las partes esté representada y defendida por el abogado o abogada del Estado, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado a la Abogacía General del Estado de la presentación de la demanda de revisión, así como de la decisión sobre su admisión.

La Abogacía del Estado podrá intervenir, sin tener la condición de parte, por propia iniciativa o a instancia del órgano judicial, mediante la aportación de información o presentación de observaciones escritas sobre cuestiones relativas a la ejecución de la Sentencia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos.

El letrado o letrada de la Administración de Justicia notificará igualmente la decisión de la revisión a la Abogacía General del Estado.

Del mismo modo, en caso de estimarse la revisión, los letrados o letradas de la Administración de Justicia de los tribunales correspondientes informarán a la Abogacía General del Estado de las principales actuaciones que se lleven a cabo como consecuencia de la revisión

Disposición final novena

Las previsiones contenidas en el [título VIII](#) del libro primero (medidas de eficiencia procesal en el que se modifica la regulación procesal civil, penal, contencioso-administrativa y social con el contexto de tramitación electrónica) **entrarán en vigor** a los tres meses de su publicación en el BOE, esto es, el **20 de marzo de 2024**

Modificaciones de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa introducidas por el RDL 6/2023 de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.

Revista de Derecho vLex - Núm. 235, Diciembre 2023

Autor: vLex

En el libro primero del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver] se aborda la modificación de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa, con el objeto no solo de dotar a los juzgados y tribunales de herramientas que permitan **agilizar la tramitación** como la **resolución** de los pleitos de que conocen, sino también de profundizar en el uso de medios electrónicos.

Falta de jurisdicción

En el artículo 5 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se concreta la presentación de nueva demanda en caso de la apreciación de oficio de la falta de jurisdicción. Asimismo, se hace necesario modificar el artículo 59.

Texto original del artículo 5 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 5 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. La Jurisdicción Contencioso-administrativa es improrrogable.
 2. Los órganos de este orden jurisdiccional apreciarán de oficio la falta de jurisdicción y resolverán sobre la | <ol style="list-style-type: none"> 1. La Jurisdicción Contencioso-administrativa es improrrogable.
 2. Los órganos de este orden jurisdiccional apreciarán de oficio la falta de jurisdicción y resolverán sobre la |
|--|--|

misma, previa audiencia de las partes y del Ministerio Fiscal por plazo común de diez días.

3. En todo caso, esta declaración será fundada y se efectuará indicando siempre el concreto orden jurisdiccional que se estime competente. Si la parte demandante se personare ante el mismo en el plazo de un mes desde la notificación de la resolución que declare la falta de jurisdicción, se entenderá haberlo efectuado en la fecha en que se inició el plazo para interponer el recurso contencioso-administrativo, si hubiere formulado éste siguiendo las indicaciones de la notificación del acto o ésta fuese defectuosa.

misma, previa audiencia de las partes y del Ministerio Fiscal por plazo común de diez días.

3. En el supuesto previsto en el apartado anterior, si la nueva demanda que se formule ante el juzgado o tribunal competente del orden jurisdiccional indicado en la referida resolución se presenta en el plazo de un mes desde que fuera notificada, se entenderá presentada en la fecha en que se inició el plazo para interponer el recurso contencioso-administrativo, si se hubiere formulado éste siguiendo las indicaciones de la notificación del acto o ésta fuese defectuosa. Al objeto de acreditar tales extremos la parte interesada podrá solicitar testimonio de los particulares necesarios al órgano judicial que haya dictado la resolución a que se refiere el apartado anterior.

Texto original del artículo 59 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 59 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Del escrito formulando alegaciones previas el Secretario judicial dará traslado por cinco días al actor, el cual podrá subsanar el defecto, si procediera, en el plazo de diez días.
2. Evacuado el traslado, se seguirá la tramitación prevista para los incidentes.
3. El auto desestimatorio de las alegaciones previas no será susceptible de recurso y dispondrá que se conteste la demanda en el plazo que reste.

1. Del escrito formulando alegaciones previas el Secretario judicial dará traslado por cinco días al actor, el cual podrá subsanar el defecto, si procediera, en el plazo de diez días.
2. Evacuado el traslado, se seguirá la tramitación prevista para los incidentes.
3. El auto desestimatorio de las alegaciones previas no será susceptible de recurso y dispondrá que se conteste la demanda en el plazo que reste.

4. El auto estimatorio de las alegaciones previas declarará la inadmisibilidad del recurso y, una vez firme, el Secretario judicial ordenará la devolución del expediente administrativo a la oficina de donde procediere. Si se hubiere declarado la falta de jurisdicción o de competencia, se estará a lo que determinan los artículos 5.º 3 y 7.º 3.

4. El auto estimatorio de las alegaciones previas declarará la inadmisibilidad del recurso. Si se hubiere declarado la falta de jurisdicción o de competencia, se estará a lo que determinan los artículos 5.3 y 7.3.

Declaración de incompetencia

En el artículo 7 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se concreta la forma en que se declarará la incompetencia.

Texto original del artículo 7 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 7 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Los órganos del orden jurisdiccional contencioso-administrativo que fueren competentes para conocer de un asunto lo serán también para todas sus incidencias y para hacer ejecutar las sentencias que dictaren en los términos señalados en el artículo 103.1.

2. La competencia de los Juzgados y Salas de lo Contencioso-administrativo no será prorrogable y deberá ser apreciada por los mismos, incluso de oficio, previa audiencia de las partes y del Ministerio Fiscal por plazo común de diez días.

3. La declaración de incompetencia adoptará la forma de auto y deberá efectuarse antes de la sentencia, remitiéndose las actuaciones al órgano

1. Los órganos del orden jurisdiccional contencioso-administrativo que fueren competentes para conocer de un asunto lo serán también para todas sus incidencias y para hacer ejecutar las sentencias que dictaren en los términos señalados en el artículo 103.1.

2. La competencia de los Juzgados y Salas de lo Contencioso-administrativo no será prorrogable y deberá ser apreciada por los mismos, incluso de oficio, previa audiencia de las partes y del Ministerio Fiscal por plazo común de diez días.

3. La declaración de incompetencia adoptará la forma de auto y deberá efectuarse antes de la sentencia, remitiéndose las actuaciones al órgano

de la Jurisdicción que se estime competente para que ante él siga el curso del proceso. Si la competencia pudiera corresponder a un Tribunal superior en grado, se acompañará una exposición razonada, estándose a lo que resuelva éste.

de la jurisdicción que se estime competente para que ante él siga el curso del proceso, con emplazamiento a las partes para que en el plazo de diez días comparezcan ante el mismo. Si la competencia pudiera corresponder a un tribunal superior en grado, se acompañará una exposición razonada, estándose a lo que resuelva éste.

Acumulación de procesos

En el artículo 36 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se concreta aspectos relativos a la petición de acumulación de procesos.

Texto original del artículo 36 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 36 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Si antes de la sentencia se dictare o se tuviere conocimiento de la existencia de algún acto, disposición o actuación que guarde con el que sea objeto del recurso en tramitación la relación prevista en el artículo 34, el demandante podrá solicitar, dentro del plazo que señala el artículo 46, la ampliación del recurso a aquel acto administrativo, disposición o actuación.

2. De esta petición, que producirá la suspensión del curso del procedimiento, el Letrado de la Administración de Justicia dará traslado a las partes para que presenten alegaciones en el plazo común de cinco días.

3. Si el órgano jurisdiccional accediere a la ampliación, continuará la suspensión

1. Si antes de la sentencia se dictare o se tuviere conocimiento de la existencia de algún acto, disposición o actuación que guarde con el que sea objeto del recurso en tramitación la relación prevista en el artículo 34, el demandante podrá solicitar, dentro del plazo que señala el artículo 46, la ampliación del recurso a aquel acto administrativo, disposición o actuación.

2. De esta petición, que producirá la suspensión del curso del procedimiento, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado a las partes para que presenten alegaciones en el plazo común de cinco días. No obstante lo anterior, se mantendrán los señalamientos ya acordados, siempre que la decisión sobre la ampliación se

de la tramitación del proceso en tanto no se alcance respecto de aquélla el mismo estado que tuviere el procedimiento inicial.

4. Será asimismo aplicable lo dispuesto en el apartado 1 de este artículo cuando en los recursos contencioso-administrativos interpuestos contra actos presuntos la Administración dictare durante su tramitación resolución expresa respecto de la pretensión inicialmente deducida. En tal caso podrá el recurrente desistir del recurso interpuesto con fundamento en la aceptación de la resolución expresa que se hubiere dictado o solicitar la ampliación a la resolución expresa. Una vez producido el desistimiento del recurso inicialmente interpuesto, el plazo para recurrir la resolución expresa, que será de dos meses, se contará desde el día siguiente al de la notificación de la misma.

produzca antes de la celebración de aquellos actos y no interfiera en los derechos de las partes ni en el interés de terceros.

3. Si el órgano jurisdiccional accediere a la ampliación, continuará la suspensión de la tramitación del proceso en tanto no se alcance respecto de aquélla el mismo estado que tuviere el procedimiento inicial.

4. Será asimismo aplicable lo dispuesto en el apartado 1 de este artículo cuando en los recursos contencioso-administrativos interpuestos contra actos presuntos la Administración dictare durante su tramitación resolución expresa respecto de la pretensión inicialmente deducida. En tal caso podrá el recurrente desistir del recurso interpuesto con fundamento en la aceptación de la resolución expresa que se hubiere dictado o solicitar la ampliación a la resolución expresa. Una vez producido el desistimiento del recurso inicialmente interpuesto, el plazo para recurrir la resolución expresa, que será de dos meses, se contará desde el día siguiente al de la notificación de la misma.

Referencias al recurso de súplica

En el artículo 39 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se elimina la referencia al **recurso de súplica**, la cual se entendía hecha al **recurso de reposición** según establece la disposición adicional 8 añadida por el artículo 14.67 de la Ley 13/2009, de 3 de noviembre.

Texto original del artículo 39 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 39 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Contra las resoluciones sobre acumulación, ampliación y tramitación preferente sólo se dará **recurso de súplica**.

Contra las resoluciones sobre acumulación, ampliación y tramitación preferente sólo se dará **recurso de reposición**.

Modificaciones relativas a la interposición del recurso y reclamación del expediente

En los artículo 47 y 48 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se introducen cuestiones relativas a la remisión electrónica del recurso.

Texto original del artículo 47 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 47 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Una vez cumplido lo dispuesto en el artículo 45.3, el Secretario judicial en el siguiente día hábil acordará, si lo solicita el recurrente, que se anuncie la interposición del recurso y remitirá el oficio para su publicación por el órgano competente, sin perjuicio de que sea costeada por el recurrente, en el periódico oficial que proceda atendiendo al ámbito territorial de competencia del órgano autor de la actividad administrativa recurrida. El Secretario judicial podrá también acordar de oficio la publicación, si lo estima conveniente.

1. Una vez cumplido lo dispuesto en el artículo 45.3, el letrado de la Administración de Justicia en el siguiente día hábil acordará, si lo solicita el recurrente, que se anuncie la interposición del recurso y remitirá el oficio electrónicamente para su publicación por el órgano competente, sin perjuicio de que sea costeada por el recurrente, en el periódico oficial que proceda atendiendo al ámbito territorial de competencia del órgano autor de la actividad administrativa recurrida. El letrado de la Administración de Justicia podrá también acordar de oficio la

2. Si se hubiera iniciado el recurso mediante demanda en los supuestos previstos por el artículo 45.5 y éste se dirige contra una disposición general, deberá procederse a la publicación del anuncio de interposición de aquél, en el que se concederán quince días para la personación de quienes tengan interés legítimo en sostener la conformidad a Derecho de la disposición, acto o conducta impugnados. Transcurrido este plazo, el Secretario judicial procederá a dar traslado de la demanda y de los documentos que la acompañen para que sea contestada primero por la Administración y luego por los demás demandados que se hubieran personado.

publicación, si lo estima conveniente.

2. Si se hubiera iniciado el recurso mediante demanda en los supuestos previstos por el artículo 45.5 y éste se dirige contra una disposición general, deberá procederse a la publicación del anuncio de interposición de aquél, en el que se concederán quince días para la personación de quienes tengan interés legítimo en sostener la conformidad a Derecho de la disposición, acto o conducta impugnados. Transcurrido este plazo, el Secretario judicial procederá a dar traslado de la demanda y de los documentos que la acompañen para que sea contestada primero por la Administración y luego por los demás demandados que se hubieran personado.

Texto original del artículo 48 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 48 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. El Secretario judicial, al acordar lo previsto en el apartado 1 del artículo anterior, o mediante diligencia si la publicación no fuere necesaria, requerirá a la Administración que le remita el expediente administrativo, ordenándole que practique los emplazamientos previstos en el artículo 49. El expediente se reclamará al órgano autor de la disposición o acto impugnado o a aquél al que se impute la inactividad o vía de hecho. Se hará siempre una copia autentificada de los expedientes tramitados en grados o fases anteriores, antes de devolverlos a su oficina de procedencia.

1. El letrado o letrada de la Administración de Justicia, al acordar lo previsto en el apartado 1 del artículo anterior, o mediante diligencia si la publicación no fuere necesaria, requerirá a la Administración que le remita el expediente administrativo, ordenándole que practique los emplazamientos previstos en el artículo 49. El expediente se reclamará al órgano autor de la disposición o acto impugnado o a aquél al que se impute la inactividad o vía de hecho.

2. No se reclamará el expediente en el caso del apartado 2 del artículo anterior,

<p>2. No se reclamará el expediente en el caso del apartado 2 del artículo anterior, sin perjuicio de la facultad otorgada por el apartado 5 de este artículo 48.</p>	<p>sin perjuicio de la facultad otorgada por el apartado 5 de este artículo 48.</p>
<p>3. El expediente deberá ser remitido en el plazo improrrogable de veinte días, a contar desde que la comunicación judicial tenga entrada en el registro general del órgano requerido. La entrada se pondrá en conocimiento del órgano jurisdiccional.</p>	<p>3. El expediente deberá ser remitido en el plazo improrrogable de veinte días, a contar desde que la comunicación judicial tenga entrada en el registro general del órgano requerido. La entrada se pondrá en conocimiento del órgano jurisdiccional.</p>
<p>4. El expediente, original o copiado, se enviará completo, foliado y, en su caso, autentificado, acompañado de un índice, asimismo autentificado, de los documentos que contenga. La Administración conservará siempre el original o una copia autenticada de los expedientes que envíe. Si el expediente fuera reclamado por diversos Juzgados o Tribunales, la Administración enviará copias autenticadas del original o de la copia que conserve.</p>	<p>4. El expediente se enviará completo, en soporte electrónico, foliado, autentificado y acompañado de un índice, asimismo autentificado, de los documentos que contenga. Al remitir el expediente, la Administración deberá identificar al órgano responsable del cumplimiento de la resolución judicial. Si el expediente fuera reclamado por varios juzgados o tribunales, la Administración enviará copias en soporte electrónico del mismo, que deberán reunir los requisitos anteriormente expresados.</p>
<p>5. Cuando el recurso contra la disposición se hubiere iniciado por demanda, el Tribunal podrá recabar de oficio o a petición del actor el expediente de elaboración. Recibido el expediente, el Secretario judicial lo pondrá de manifiesto a las partes por cinco días para que formulen alegaciones.</p>	<p>5. Cuando el recurso contra la disposición se hubiere iniciado por demanda, el tribunal podrá recabar de oficio o a petición del actor el expediente de elaboración, que se remitirá en soporte electrónico. Recibido el expediente, el letrado o letrada de la Administración de Justicia lo entregará a las partes por cinco días para que formulen alegaciones.</p>
<p>6. Se excluirán del expediente, mediante resolución motivada, los documentos clasificados como secreto oficial, haciéndolo constar así en el índice de documentos y en el lugar del expediente donde se encontraran los documentos excluidos.</p>	<p>6. Se excluirán del expediente, mediante resolución motivada, los documentos clasificados como secreto oficial, haciéndolo constar así en el índice de documentos y en el lugar del expediente donde se encontraran los documentos excluidos.</p>
<p>7. Transcurrido el plazo de remisión del</p>	<p>7. Transcurrido el plazo de remisión del</p>

expediente sin haberse recibido completo, se reiterará la reclamación y, si no se enviara en el término de diez días contados como dispone el apartado 3, tras constatarse su responsabilidad, previo apercibimiento del Secretario judicial notificado personalmente para formulación de alegaciones, el Juez o Tribunal impondrá una multa coercitiva de trescientos a mil doscientos euros a la autoridad o empleado responsable. La multa será reiterada cada veinte días, hasta el cumplimiento de lo requerido.

De darse la causa de imposibilidad de determinación individualizada de la autoridad o empleado responsable, la Administración será la responsable del pago de la multa sin perjuicio de que se repercuta contra el responsable.

8. Contra los autos en los que se acuerde la imposición de multas a las que se refiere el apartado anterior podrá interponerse recurso de súplica(*) en los términos previstos en el artículo 79.

9. Si no se hubieran satisfecho voluntariamente, las multas firmes se harán efectivas por vía judicial de apremio.

10. Impuestas las tres primeras multas coercitivas sin lograr que se remita el expediente completo, el Juez o Tribunal pondrá los hechos en conocimiento del Ministerio Fiscal, sin perjuicio de seguir imponiendo nuevas multas. El requerimiento cuya desatención pueda dar lugar a la tercera multa coercitiva contendrá el oportuno apercibimiento.

expediente sin haberse recibido completo, se reiterará la reclamación y, si no se enviara en el término de diez días contados como dispone el apartado 3, tras constatarse su responsabilidad, previo apercibimiento del letrado o letrada de la Administración de Justicia notificado personalmente para formulación de alegaciones, el juez, la jueza o el tribunal impondrán una multa coercitiva de trescientos a mil doscientos euros a la autoridad o empleado responsable. La multa será reiterada cada veinte días, hasta el cumplimiento de lo requerido.

De darse la causa de imposibilidad de determinación individualizada de la autoridad o empleado responsable, la Administración será la responsable del pago de la multa sin perjuicio de que se repercuta contra el responsable

8. Contra los autos en los que se acuerde la imposición de multas a las que se refiere el apartado anterior podrá interponerse recurso de reposición en los términos previstos en el artículo 79.

9. Si no se hubieran satisfecho voluntariamente, las multas firmes se harán efectivas por vía judicial de apremio.

10. Impuestas las tres primeras multas coercitivas sin lograr que se remita el expediente completo, el Juez o Tribunal pondrá los hechos en conocimiento del Ministerio Fiscal, sin perjuicio de seguir imponiendo nuevas multas. El requerimiento cuya desatención pueda dar lugar a la tercera multa coercitiva contendrá el oportuno apercibimiento.

11. La Administración remitirá el

expediente electrónicamente, utilizando, a tal efecto, los sistemas de interoperabilidad que resulten aplicables, al objeto de que el expediente administrativo en soporte electrónico así remitido quede automáticamente integrado en los sistemas de gestión procesal correspondientes.

Modificaciones relativas al emplazamiento de los demandados y la admisión del recurso

En el artículo 49 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se concretan cuestiones relativas a la **recepción del expediente** y en caso de que no sea posible emplazar a algún interesado.

Texto original del artículo 49 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 49 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. La resolución por la que se acuerde remitir el expediente se notificará en los cinco días siguientes a su adopción, a cuantos aparezcan como interesados en él, emplazándoles para que puedan personarse como demandados en el plazo de nueve días. La notificación se practicará con arreglo a lo dispuesto en la Ley que regule el procedimiento administrativo común.

En los recursos contra las decisiones adoptadas por los órganos administrativos a los que corresponde resolver los recursos especiales y las reclamaciones en materia de contratación a que se refiere la

1. La resolución por la que se acuerde remitir el expediente se notificará en los cinco días siguientes a su adopción, a cuantos aparezcan como interesados en él, emplazándoles para que puedan personarse como demandados en el plazo de nueve días. La notificación se practicará con arreglo a lo dispuesto en la Ley que regule el procedimiento administrativo común.

En los recursos contra las decisiones adoptadas por los órganos administrativos a los que corresponde resolver los recursos especiales y las reclamaciones en materia de contratación a que se refiere la

<p>legislación de Contratos del Sector Público se emplazará como parte demandada a las personas, distintas del recurrente, que hubieren comparecido en el recurso administrativo, para que puedan personarse como demandados en el plazo de nueve días.</p> <p>2. Hechas las notificaciones, se enviará el expediente al Juzgado o Tribunal, incorporando la justificación del emplazamiento o emplazamientos efectuados, salvo que no hubieran podido practicarse dentro del plazo fijado para la remisión del expediente, en cuyo caso éste se enviará sin demora, y la justificación de los emplazamientos una vez se ultimen.</p> <p>3. Recibido el expediente, el Secretario judicial, a la vista del resultado de las actuaciones administrativas y del contenido del escrito de interposición y documentos anejos, comprobará que se han efectuado las debidas notificaciones para emplazamiento y, si advirtiere que son incompletas, ordenará a la Administración que se practiquen las necesarias para asegurar la defensa de los interesados que sean identificables.</p> <p>4. Cuando no hubiera sido posible emplazar a algún interesado en el domicilio que conste, el Secretario judicial mandará insertar el correspondiente edicto en el periódico oficial que proceda atendiendo al ámbito territorial de competencia del órgano autor de la actividad administrativa recurrida. Los emplazados por edictos podrán personarse hasta el momento en que hubiere de dárseles traslado para contestar a la demanda.</p> <p>5. En el supuesto previsto en el artículo</p>	<p>legislación de Contratos del Sector Público se emplazará como parte demandada a las personas, distintas del recurrente, que hubieren comparecido en el recurso administrativo, para que puedan personarse como demandados en el plazo de nueve días.</p> <p>2. Hechas las notificaciones, se enviará el expediente al Juzgado o Tribunal, incorporando la justificación del emplazamiento o emplazamientos efectuados, salvo que no hubieran podido practicarse dentro del plazo fijado para la remisión del expediente, en cuyo caso éste se enviará sin demora, y la justificación de los emplazamientos una vez se ultimen.</p> <p>3. Recibido el expediente, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, a la vista del resultado de las actuaciones administrativas y del contenido del escrito de interposición y documentos anejos, comprobará que se han efectuado las debidas notificaciones para emplazamiento y, si advirtiere que son incompletas, ordenará a la Administración que se practiquen las necesarias para asegurar la defensa de los interesados que sean identificables.</p> <p>4. Cuando no hubiera sido posible emplazar a algún interesado en el domicilio que conste, el letrado o letrada de la Administración de Justicia mandará insertar el correspondiente edicto en el Tablón Edictal Judicial Único. Los emplazados por edictos podrán personarse hasta el momento en que hubiere de dárseles traslado para contestar a la demanda.</p> <p>5. En el supuesto previsto en el artículo</p>
--	--

47.2 se estará a lo que en él se dispone.

6. El emplazamiento de los demandados en el recurso de lesividad se efectuará personalmente por plazo de nueve días.

6. El emplazamiento de los demandados en el recurso de lesividad se efectuará personalmente por plazo de nueve días.

Remisión vía telemática del expediente

En el artículo 52 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se modifica el modo en el que se remitirá la **demandas y el expediente** a las partes.

Texto original del artículo 52 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 52 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Recibido el expediente administrativo en el Juzgado o Tribunal y comprobados, y en su caso completados, los emplazamientos, por el Secretario judicial se acordará que se entregue al recurrente para que se deduzca la demanda en el plazo de veinte días, salvo que concurra alguno de los supuestos del artículo 51, en cuyo caso dará cuenta al Tribunal para que resuelva lo que proceda. Cuando los recurrentes fuesen varios, y aunque no actuasen bajo una misma dirección, la demanda se formulará simultáneamente por todos ellos. La entrega del expediente se efectuará en original o copia.

2. Si la demanda no se hubiere presentado dentro del plazo, el Juzgado o Sala, de oficio, declarará por auto la caducidad del recurso. No obstante, se admitirá el escrito de demanda, y

1. Recibido el expediente administrativo en soporte electrónico en el juzgado o tribunal y comprobados, y en su caso completados, los emplazamientos, por el letrado o letrada de la Administración de Justicia se acordará su incorporación a los autos en ese mismo soporte y su entrega al recurrente para que se deduzca la demanda en el plazo de veinte días, salvo que concurra alguno de los supuestos del artículo 51, en cuyo caso dará cuenta al tribunal para que resuelva lo que proceda. Cuando los recurrentes fuesen varios, y aunque no actuasen bajo una misma dirección, la demanda se formulará simultáneamente por todos ellos. La entrega del expediente a las partes se efectuará mediante su remisión por vía telemática al tiempo de notificar la resolución en que así se disponga o a través del punto de acceso electrónico al expediente judicial.

producirá sus efectos legales, si se presentare dentro del día en que se notifique el auto.

2. Si la demanda no se hubiere presentado dentro del plazo, el Juzgado o Sala, de oficio, declarará por auto la caducidad del recurso. No obstante, se admitirá el escrito de demanda, y producirá sus efectos legales, si se presentare dentro del día en que se notifique el auto.

Expediente judicial electrónico

En los artículos 54 y 55 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se modifican cuestiones relativas al acceso electrónico al **expediente judicial**.

Texto original del artículo 54 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 54 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Presentada la demanda, el Secretario judicial dará traslado de la misma, con entrega del expediente administrativo, a las partes demandadas que hubieran comparecido, para que la contesten en el plazo de veinte días. Si la demanda se hubiere formalizado sin haberse recibido el expediente administrativo, emplazará a la Administración demandada para contestar, apercibiéndola de que no se admitirá la contestación si no va acompañada de dicho expediente.

2. Si el defensor de la Administración demandada estima que la disposición o actuación administrativa recurrida pudiera no ajustarse a Derecho, podrá solicitar la suspensión del procedimiento por un plazo de veinte días para comunicar su parecer razonado a aquéllo.

1. Presentada la demanda, el Secretario judicial dará traslado de la misma, con entrega del expediente administrativo, a las partes demandadas que hubieran comparecido, para que la contesten en el plazo de veinte días. Si la demanda se hubiere formalizado sin haberse recibido el expediente administrativo, emplazará a la Administración demandada para contestar, apercibiéndola de que no se admitirá la contestación si no va acompañada de dicho expediente.

2. Si el defensor de la Administración demandada estima que la disposición o actuación administrativa recurrida pudiera no ajustarse a Derecho, podrá solicitar la suspensión del procedimiento por un plazo de veinte días para comunicar su parecer razonado a aquéllo.

<p>El Secretario judicial, previa audiencia del demandante, acordará lo procedente.</p> <p>3. La contestación se formulará primero por la Administración demandada. Cuando hubieren de hacerlo, además de la Administración, otros demandados, y aunque no actuaren bajo una misma dirección, la contestación se formulará simultáneamente por todos ellos. En este caso no habrá lugar a la entrega del expediente administrativo, que será puesto de manifiesto en la Oficina judicial, pero sí de la copia del mismo, con los gastos a cargo de estos demandados.</p> <p>4. Si la Administración demandada fuere una entidad local y no se hubiere personado en el proceso pese a haber sido emplazada, se le dará no obstante traslado de la demanda para que, en el plazo de veinte días, pueda designar representante en juicio o comunicar al órgano judicial, por escrito, los fundamentos por los que estimare improcedente la pretensión del actor.</p>	<p>El Secretario judicial, previa audiencia del demandante, acordará lo procedente.</p> <p>3. La contestación se formulará primero por la Administración demandada. Cuando hubieren de hacerlo, además de la Administración, otros demandados, y aunque no actuaren bajo una misma dirección, la contestación se formulará simultáneamente por todos ellos. En todos los casos la entrega del expediente se efectuará mediante su remisión por vía telemática al tiempo de notificar la resolución en que así se disponga o a través del punto de acceso electrónico al expediente judicial.</p> <p>4. Si la Administración demandada fuere una entidad local y no se hubiere personado en el proceso pese a haber sido emplazada, se le dará no obstante traslado de la demanda para que, en el plazo de veinte días, pueda designar representante en juicio o comunicar al órgano judicial, por escrito, los fundamentos por los que estimare improcedente la pretensión del actor.</p>
--	--

Texto original del artículo 55 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 55 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

<p>1. Si las partes estimasen que el expediente administrativo no está completo, podrán solicitar, dentro del plazo para formular la demanda o la contestación, que se reclamen los antecedentes para completarlo.</p> <p>2. La solicitud a que se refiere el</p>	<p>1. Si las partes estimasen que el expediente administrativo no está completo, podrán solicitar, dentro del plazo para formular la demanda o la contestación, que se reclamen los antecedentes para completarlo. A estos efectos se entenderá que el expediente administrativo está integrado por los</p>
--	--

apartado anterior suspenderá el curso del plazo correspondiente.

3. El Secretario judicial resolverá lo pertinente en el plazo de tres días. La Administración, al remitir de nuevo el expediente, deberá indicar en el índice a que se refiere el artículo 48.4 los documentos que se han adicionado.

documentos y demás actuaciones que lo conforman según lo dispuesto en el artículo 70 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Los documentos o elementos de prueba que formen parte de un expediente administrativo distinto no podrán solicitarse a través del trámite previsto en el presente artículo.

2. La solicitud a que se refiere el apartado anterior suspenderá el curso del plazo correspondiente.

3. El letrado o letrada de la Administración de Justicia resolverá lo pertinente en el plazo de tres días.

Si acepta la solicitud y esta se hubiera formulado dentro de los diez primeros días del plazo para formular la demanda o la contestación, el plazo se reiniciará una vez el expediente completo remitido por la Administración se haya puesto a disposición de la parte solicitante. Si rechazara la solicitud o si, aun aceptándola, esta se hubiera presentado una vez transcurridos los diez primeros días antes referidos, el cómputo del plazo simplemente se reanudará, salvo que, en este último caso, el letrado o letrada de la Administración de Justicia considere oportuno que el plazo se reinicie atendido el volumen o la importancia para la causa de los documentos añadidos.

En ningún caso el plazo se reiniciará cuando la solicitud de complemento la hubiera formulado la Administración demandada.

La Administración, al remitir de nuevo el expediente, deberá indicar en el índice a

que se refiere el artículo 48.4 los documentos que se han adicionado.

Presentación de documentos en actos celebrados por videoconferencia

En el artículo 60 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se introduce un apartado relativo a la **presentación de documentos** en el curso de actos judiciales o procesales celebrados por **videoconferencia**.

Texto original del artículo 60 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 60 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Solamente se podrá pedir el recibimiento del proceso a prueba por medio de otrosí, en los escritos de demanda y contestación y en los de alegaciones complementarias. En dichos escritos deberán expresarse en forma ordenada los puntos de hecho sobre los que haya de versar la prueba y los medios de prueba que se propongan.

2. Si de la contestación a la demanda resultaran nuevos hechos de trascendencia para la resolución del pleito, el recurrente podrá pedir el recibimiento a prueba y expresar los medios de prueba que se propongan dentro de los cinco días siguientes a aquél en que se haya dado traslado de la misma, sin perjuicio de que pueda hacer uso de su derecho a aportar documentos conforme a lo dispuesto en el apartado 4 del artículo 56.

3. Se recibirá el proceso a prueba cuando

1. Solamente se podrá pedir el recibimiento del proceso a prueba por medio de otrosí, en los escritos de demanda y contestación y en los de alegaciones complementarias. En dichos escritos deberán expresarse en forma ordenada los puntos de hecho sobre los que haya de versar la prueba y los medios de prueba que se propongan.

2. Si de la contestación a la demanda resultaran nuevos hechos de trascendencia para la resolución del pleito, el recurrente podrá pedir el recibimiento a prueba y expresar los medios de prueba que se propongan dentro de los cinco días siguientes a aquél en que se haya dado traslado de la misma, sin perjuicio de que pueda hacer uso de su derecho a aportar documentos conforme a lo dispuesto en el apartado 4 del artículo 56.

3. Se recibirá el proceso a prueba cuando

<p>exista disconformidad en los hechos y éstos fueran de trascendencia, a juicio del órgano jurisdiccional, para la resolución del pleito. Si el objeto del recurso fuera una sanción administrativa o disciplinaria, el proceso se recibirá siempre a prueba cuando exista disconformidad en los hechos.</p> <p>4. La prueba se desarrollará con arreglo a las normas generales establecidas para el proceso civil, siendo el plazo para practicarla de treinta días. No obstante, se podrán aportar al proceso las pruebas practicadas fuera de este plazo por causas no imputables a la parte que las propuso.</p> <p>5. Las Salas podrán delegar en uno de sus Magistrados o en un Juzgado de lo Contencioso-administrativo la práctica de todas o algunas de las diligencias probatorias, y el representante en autos de la Administración podrá, a su vez, delegar en un funcionario público de la misma la facultad de intervenir en la práctica de pruebas.</p> <p>6. En el acto de emisión de la prueba pericial, el Juez otorgará, a petición de cualquiera de las partes, un plazo no superior a cinco días para que las partes puedan solicitar aclaraciones al dictamen emitido.</p> <p>7. De acuerdo con las leyes procesales, en aquellos procedimientos en los que las alegaciones de la parte actora se fundamenten en actuaciones discriminatorias por razón de sexo, orientación e identidad sexual, expresión de género o características sexuales y aporte indicios fundados sobre su existencia, corresponderá a la parte demandada la aportación de una</p>	<p>exista disconformidad en los hechos y éstos fueran de trascendencia, a juicio del órgano jurisdiccional, para la resolución del pleito. Si el objeto del recurso fuera una sanción administrativa o disciplinaria, el proceso se recibirá siempre a prueba cuando exista disconformidad en los hechos.</p> <p>4. La prueba se desarrollará con arreglo a las normas generales establecidas para el proceso civil, siendo el plazo para practicarla de treinta días. No obstante, se podrán aportar al proceso las pruebas practicadas fuera de este plazo por causas no imputables a la parte que las propuso.</p> <p>5. Las Salas podrán delegar en uno de sus Magistrados o en un Juzgado de lo Contencioso-administrativo la práctica de todas o algunas de las diligencias probatorias, y el representante en autos de la Administración podrá, a su vez, delegar en un funcionario público de la misma la facultad de intervenir en la práctica de pruebas.</p> <p>6. En el acto de emisión de la prueba pericial, el Juez otorgará, a petición de cualquiera de las partes, un plazo no superior a cinco días para que las partes puedan solicitar aclaraciones al dictamen emitido.</p> <p>7. De acuerdo con las leyes procesales, en aquellos procedimientos en los que las alegaciones de la parte actora se fundamenten en actuaciones discriminatorias por razón de sexo, orientación e identidad sexual, expresión de género o características sexuales y aporte indicios fundados sobre su existencia, corresponderá a la parte demandada la aportación de una</p>
--	--

justificación objetiva y razonable, suficientemente probada, de las medidas adoptadas y de su proporcionalidad.

A los efectos de lo dispuesto en el párrafo anterior, el órgano judicial, de oficio o a instancia de parte, podrá recabar informe o dictamen de los organismos públicos competentes.

justificación objetiva y razonable, suficientemente probada, de las medidas adoptadas y de su proporcionalidad.

A los efectos de lo dispuesto en el párrafo anterior, el órgano judicial, de oficio o a instancia de parte, podrá recabar informe o dictamen de los organismos públicos competentes.

8. La presentación de documentos en el curso de actos judiciales o procesales celebrados por videoconferencia se ajustará a lo establecido por la Ley que regule el uso de las tecnologías en la Administración de Justicia.

Modificación del régimen de celebración de vistas

En el artículo 63 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se modifica el régimen de **celebración de vistas**.

Texto original del artículo 63 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 63 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Si se acordara la celebración de vista, el Secretario judicial señalará la fecha de la audiencia por riguroso orden de antigüedad de los asuntos, excepto los referentes a materias que por prescripción de la ley o por acuerdo motivado del órgano jurisdiccional, fundado en circunstancias excepcionales, deban tener preferencia, los cuales, estando conclusos, podrán ser antepuestos a los demás cuyo señalamiento aún no se hubiera hecho.

1. Si se acordara la celebración de vista, el Secretario judicial señalará la fecha de la audiencia por riguroso orden de antigüedad de los asuntos, excepto los referentes a materias que por prescripción de la ley o por acuerdo motivado del órgano jurisdiccional, fundado en circunstancias excepcionales, deban tener preferencia, los cuales, estando conclusos, podrán ser antepuestos a los demás cuyo señalamiento aún no se hubiera hecho.

<p>En el señalamiento de las vistas el Secretario judicial atenderá asimismo a los criterios establecidos en el artículo 182 de la Ley de Enjuiciamiento Civil.</p> <p>2. En el acto de la vista, se dará la palabra a las partes por su orden para que de forma sucinta expongan sus alegaciones. El Juez o el Presidente de la Sala, por sí o a través del Magistrado ponente, podrá invitar a los defensores de las partes, antes o después de los informes orales, a que concreten los hechos y puntualicen, aclaren o rectifiquen cuanto sea preciso para delimitar el objeto de debate.</p> <p>3. El desarrollo de la vista se registrará en soporte apto para la grabación y reproducción del sonido y de la imagen. El Secretario judicial deberá custodiar el documento electrónico que sirva de soporte a la grabación. Las partes podrán pedir, a su costa, copia de las grabaciones originales.</p> <p>4. Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios, el Secretario judicial garantizará la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica reconocida u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías. En este caso, la celebración del acto no requerirá la presencia en la sala del Secretario judicial, salvo que lo hubieran solicitado las partes, al menos dos días antes de la celebración de la vista, o que excepcionalmente el Secretario judicial lo considere necesario, atendiendo a la complejidad del asunto, al número y naturaleza de las pruebas a practicar, al número de intervenientes, a la posibilidad de que se produzcan incidencias que no</p>	<p>En el señalamiento de las vistas el Secretario judicial atenderá asimismo a los criterios establecidos en el artículo 182 de la Ley de Enjuiciamiento Civil.</p> <p>2. En el acto de la vista, se dará la palabra a las partes por su orden para que de forma sucinta expongan sus alegaciones. El Juez o el Presidente de la Sala, por sí o a través del Magistrado ponente, podrá invitar a los defensores de las partes, antes o después de los informes orales, a que concreten los hechos y puntualicen, aclaren o rectifiquen cuanto sea preciso para delimitar el objeto de debate.</p> <p>3. El desarrollo de las sesiones del juicio oral y resto de actuaciones orales se documentarán conforme a lo preceptuado en los artículos 146 y 147 de la Ley de Enjuiciamiento Civil. La oficina judicial deberá asegurar la correcta incorporación de la grabación al expediente judicial electrónico. Si los sistemas no proveen expediente judicial electrónico, el letrado de la Administración de Justicia deberá custodiar el documento electrónico que sirva de soporte a la grabación. Las partes podrán pedir a su costa copia o, en su caso, acceso electrónico de las grabaciones originales.</p> <p>4. Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios, estos garantizarán la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido. A tal efecto, el letrado de la Administración de Justicia hará uso de la firma electrónica u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías. En este caso, la celebración del acto no requerirá la presencia en la sala del letrado de la Administración de Justicia</p>
---	---

pudieran registrarse, o a la concurrencia de otras circunstancias igualmente excepcionales que lo justifiquen, supuesto en el cual el Secretario judicial extenderá acta sucinta en los términos previstos en el apartado siguiente.

5. Si los mecanismos de garantía previstos en el apartado anterior no se pudiesen utilizar, el Secretario judicial deberá consignar en el acta los siguientes extremos: número y clase de procedimiento; lugar y fecha de celebración; tiempo de duración, asistentes al acto; alegaciones de las partes; resoluciones que adopte el Juez o Tribunal; así como las circunstancias e incidencias que no pudieran constar en aquel soporte. A este acta se incorporarán los soportes de la grabación de las sesiones.

6. Cuando los medios de registro previstos en este artículo no se pudiesen utilizar por cualquier causa, el Secretario judicial extenderá acta de cada sesión, recogiendo en ella, con la extensión y detalle necesarios, las alegaciones de las partes, las incidencias y reclamaciones producidas y las resoluciones adoptadas.

7. El acta prevista en los apartados 5 y 6 de este artículo, se extenderá por procedimientos informáticos, sin que pueda ser manuscrita más que en las ocasiones en que la sala en que se esté celebrando la actuación careciera de medios informáticos. En estos casos, al terminar la sesión el Secretario judicial leerá el acta, haciendo en ella las rectificaciones que las partes reclamen, si las estima procedentes. Este acta se firmará por el Secretario judicial tras el Juez o Presidente, las partes, sus

salvo que lo hubieran solicitado las partes, al menos dos días antes de la celebración de la vista, o que excepcionalmente lo considere necesario el letrado de la Administración de Justicia atendiendo a la complejidad del asunto, al número y naturaleza de las pruebas a practicar, al número de intervinientes, a la posibilidad de que se produzcan incidencias que no pudieran registrarse, o a la concurrencia de otras circunstancias igualmente excepcionales que lo justifiquen. En estos casos, el letrado de la Administración de Justicia extenderá acta sucinta en los términos previstos en el apartado siguiente.

5. Si los mecanismos de garantía previstos en el apartado anterior no se pudiesen utilizar, el Secretario judicial deberá consignar en el acta los siguientes extremos: número y clase de procedimiento; lugar y fecha de celebración; tiempo de duración, asistentes al acto; alegaciones de las partes; resoluciones que adopte el Juez o Tribunal; así como las circunstancias e incidencias que no pudieran constar en aquel soporte. A este acta se incorporarán los soportes de la grabación de las sesiones.

6. Cuando los medios de registro previstos en este artículo no se pudiesen utilizar por cualquier causa, el Secretario judicial extenderá acta de cada sesión, recogiendo en ella, con la extensión y detalle necesarios, las alegaciones de las partes, las incidencias y reclamaciones producidas y las resoluciones adoptadas.

7. El acta prevista en los apartados 5 y 6 de este artículo, se extenderá por procedimientos informáticos, sin que pueda ser manuscrita más que en las

representantes o defensores y los peritos, en su caso.

ocasiones en que la sala en que se esté celebrando la actuación careciera de medios informáticos. En estos casos, al terminar la sesión el Secretario judicial leerá el acta, haciendo en ella las rectificaciones que las partes reclamen, si las estima procedentes. Este acta se firmará por el Secretario judicial tras el Juez o Presidente, las partes, sus representantes o defensores y los peritos, en su caso.

Acción popular

En los artículos 74, 76 y 77 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se concreta la actuación del Letrado de la Administración de Justicia en caso de acción popular.

Texto original del artículo 74 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 74 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. El recurrente podrá desistir del recurso en cualquier momento anterior a la sentencia.

2. Para que el desistimiento del representante en juicio produzca efectos será necesario que lo ratifique el recurrente o que esté autorizado para ello. Si desistiere la Administración pública, habrá de presentarse testimonio del acuerdo adoptado por el órgano competente con arreglo a los requisitos exigidos por las leyes o reglamentos respectivos.

3. El Secretario judicial dará traslado a las demás partes, y en los supuestos de acción popular al Ministerio Fiscal, por

1. El recurrente podrá desistir del recurso en cualquier momento anterior a la sentencia.

2. Para que el desistimiento del representante en juicio produzca efectos será necesario que lo ratifique el recurrente o que esté autorizado para ello. Si desistiere la Administración pública, habrá de presentarse testimonio del acuerdo adoptado por el órgano competente con arreglo a los requisitos exigidos por las leyes o reglamentos respectivos.

3. El letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado a las demás partes, y en los supuestos de

plazo común de cinco días Si prestaren su conformidad al desistimiento o no se opusieren a él, dictará decreto en el que declarará terminado el procedimiento, ordenando el archivo de los autos y la devolución del expediente administrativo a la oficina de procedencia.

4. En otro caso, o cuando apreciare daño para el interés público, dará cuenta al Juez o Tribunal para que resuelva lo que proceda.

5. Si fueren varios los recurrentes, el procedimiento continuará respecto de aquellos que no hubieren desistido.

6. El desistimiento no implicará necesariamente la condena en costas.

7. Cuando se hubiera desistido del recurso porque la Administración demandada hubiera reconocido totalmente en vía administrativa las pretensiones del demandante, y después la Administración dictase un nuevo acto total o parcialmente revocatorio del reconocimiento, el actor podrá pedir que continúe el procedimiento en el estado en que se encontrase, extendiéndose al acto revocatorio. Si el Juez o Tribunal lo estimase conveniente, concederá a las partes un plazo común de diez días para que formulen por escrito alegaciones complementarias sobre la revocación.

8. Desistido un recurso de apelación o de casación, el Secretario judicial sin más trámites declarará terminado el procedimiento por decreto, ordenando el archivo de los autos y la devolución de las actuaciones recibidas al órgano jurisdiccional de procedencia.

acción popular al Ministerio Fiscal, por plazo común de cinco días. Si prestaren su conformidad al desistimiento o no se opusieren a él, dictará decreto en el que declarará terminado el procedimiento, ordenando el archivo de los autos.

4. En otro caso, o cuando apreciare daño para el interés público, dará cuenta al Juez o Tribunal para que resuelva lo que proceda.

5. Si fueren varios los recurrentes, el procedimiento continuará respecto de aquellos que no hubieren desistido.

6. El desistimiento no implicará necesariamente la condena en costas.

7. Cuando se hubiera desistido del recurso porque la Administración demandada hubiera reconocido totalmente en vía administrativa las pretensiones del demandante, y después la Administración dictase un nuevo acto total o parcialmente revocatorio del reconocimiento, el actor podrá pedir que continúe el procedimiento en el estado en que se encontrase, extendiéndose al acto revocatorio. Si el Juez o Tribunal lo estimase conveniente, concederá a las partes un plazo común de diez días para que formulen por escrito alegaciones complementarias sobre la revocación.

8. Desistido un recurso de apelación o de casación, el Secretario judicial sin más trámites declarará terminado el procedimiento por decreto, ordenando el archivo de los autos y la devolución de las actuaciones recibidas al órgano jurisdiccional de procedencia.

Texto original del artículo 76 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 76 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Si interpuesto recurso contencioso-administrativo la Administración demandada reconociese totalmente en vía administrativa las pretensiones del demandante, cualquiera de las partes podrá ponerlo en conocimiento del Juez o Tribunal, cuando la Administración no lo hiciera.

2. El Secretario judicial mandará oír a las partes por plazo común de cinco días y, previa comprobación de lo alegado, el Juez o Tribunal dictará auto en el que declarará terminado el procedimiento y ordenará el archivo del recurso y la devolución del expediente administrativo, si el reconocimiento no infringiera manifiestamente el ordenamiento jurídico. En este último caso dictará sentencia ajustada a Derecho.

1. Si interpuesto recurso contencioso-administrativo la Administración demandada reconociese totalmente en vía administrativa las pretensiones del demandante, cualquiera de las partes podrá ponerlo en conocimiento del Juez o Tribunal, cuando la Administración no lo hiciera.

2. El letrado o letrada de la Administración de Justicia mandará oír a las partes por plazo común de cinco días y, previa comprobación de lo alegado, el juez, la jueza o el tribunal dictarán auto en el que declarará terminado el procedimiento y ordenará el archivo del recurso, si el reconocimiento no infringiera manifiestamente el ordenamiento jurídico. En este último caso dictará sentencia ajustada a Derecho.

Texto original del artículo 77 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 77 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. En los procedimientos en primera o única instancia, el Juez o Tribunal, de oficio o a solicitud de parte, una vez formuladas la demanda y la contestación, podrá someter a la consideración de las partes el reconocimiento de hechos o documentos, así como la posibilidad de

1. En los procedimientos en primera o única instancia, el Juez o Tribunal, de oficio o a solicitud de parte, una vez formuladas la demanda y la contestación, podrá someter a la consideración de las partes el reconocimiento de hechos o documentos, así como la posibilidad de

<p>alcanzar un acuerdo que ponga fin a la controversia, cuando el juicio se promueva sobre materias susceptibles de transacción y, en particular, cuando verse sobre estimación de cantidad.</p> <p>Los representantes de las Administraciones públicas demandadas necesitarán la autorización oportuna para llevar a efecto la transacción, con arreglo a las normas que regulan la disposición de la acción por parte de los mismos.</p> <p>2. El intento de conciliación no suspenderá el curso de las actuaciones salvo que todas las partes personadas lo solicitasen y podrá producirse en cualquier momento anterior al día en que el pleito haya sido declarado concluso para sentencia.</p> <p>3. Si las partes llegaran a un acuerdo que implique la desaparición de la controversia, el Juez o Tribunal dictará auto declarando terminado el procedimiento, siempre que lo acordado no fuera manifiestamente contrario al ordenamiento jurídico ni lesivo del interés público o de terceros.</p>	<p>alcanzar un acuerdo que ponga fin a la controversia, cuando el juicio se promueva sobre materias susceptibles de transacción y, en particular, cuando verse sobre estimación de cantidad.</p> <p>Los representantes de las Administraciones públicas demandadas necesitarán la autorización oportuna para llevar a efecto la transacción, con arreglo a las normas que regulan la disposición de la acción por parte de los mismos.</p> <p>2. El intento de conciliación no suspenderá el curso de las actuaciones salvo que todas las partes personadas lo solicitasen y podrá producirse en cualquier momento anterior al día en que el pleito haya sido declarado concluso para sentencia.</p> <p>3. Si las partes llegaran a un acuerdo que implique la desaparición de la controversia, el Juez o Tribunal dictará auto declarando terminado el procedimiento, siempre que lo acordado no fuera manifiestamente contrario al ordenamiento jurídico ni lesivo del interés público o de terceros.</p> <p>4. En todo caso, las actuaciones previstas en este artículo podrán llevarse a cabo por medios electrónicos.</p>
---	---

Recursos contra resoluciones procesales

Recursos contra providencias y autos

En el artículo 79 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se elimina la referencia al **recurso de súplica**, la cual se entendía hecha al **recurso de reposición** según establece la disposición adicional 8 añadida por el artículo 14.67 de la Ley 13/2009, de 3 de noviembre.

Texto original del artículo 79 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 79 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Contra las providencias y los autos no susceptibles de apelación o casación podrá interponerse recurso de súplica(*), sin perjuicio del cual se llevará a efecto la resolución impugnada, salvo que el órgano jurisdiccional, de oficio o a instancia de parte, acuerde lo contrario.

2. No es admisible el recurso de reposición contra las resoluciones expresamente exceptuadas del mismo en esta Ley, ni contra los autos que resuelvan los recursos de reposición y los de aclaración.

3. El recurso de súplica(*) se interpondrá en el plazo de cinco días a contar desde el siguiente al de la notificación de la resolución impugnada.

4. Interpuesto el recurso en tiempo y forma, el Secretario judicial dará traslado de las copias del escrito a las demás partes, por término común de cinco días, a fin de que puedan impugnarlo si lo estiman conveniente. Transcurrido dicho plazo, el órgano jurisdiccional resolverá por auto dentro del tercer día.

1. Contra las providencias y los autos no susceptibles de apelación o casación podrá interponerse recurso de reposición, sin perjuicio del cual se llevará a efecto la resolución impugnada, salvo que el órgano jurisdiccional, de oficio o a instancia de parte, acuerde lo contrario.

2. No es admisible el recurso de reposición contra las resoluciones expresamente exceptuadas del mismo en esta Ley, ni contra los autos que resuelvan los recursos de reposición y los de aclaración.

3. El recurso de reposición se interpondrá en el plazo de cinco días a contar desde el siguiente al de la notificación de la resolución impugnada.

4. Interpuesto el recurso en tiempo y forma, el Secretario judicial dará traslado de las copias del escrito a las demás partes, por término común de cinco días, a fin de que puedan impugnarlo si lo estiman conveniente. Transcurrido dicho plazo, el órgano jurisdiccional resolverá por auto dentro del tercer día.

Recurso ordinario de apelación

En los artículos 81 y 85 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se elimina la referencia al **recurso de súplica**, la cual se entendía hecha al **recurso de reposición** según establece la disposición adicional 8 añadida por el artículo 14.67 de la Ley 13/2009, de 3 de noviembre.

<p>Texto original del artículo 81 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa</p>	<p>Modificación introducida en el artículo 81 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa</p>
<p>1. Las sentencias de los Juzgados de lo Contencioso-administrativo y de los Juzgados Centrales de lo Contencioso-administrativo serán susceptibles de recurso de apelación, salvo que se hubieran dictado en los asuntos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Aquellos cuya cuantía no exceda de 30.000 euros. b) Los relativos a materia electoral comprendidos en el artículo 8.º 4. <p>2. Serán siempre susceptibles de apelación las sentencias siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Las que declaran la inadmisibilidad del recurso en el caso de la letra a) del apartado anterior. b) Las dictadas en el procedimiento para la protección de los derechos fundamentales de la persona. c) Las que resuelvan litigios entre Administraciones públicas. d) Las que resuelvan impugnaciones indirectas de disposiciones generales. 	<p>1. Las sentencias de los Juzgados de lo Contencioso-administrativo y de los Juzgados Centrales de lo Contencioso-administrativo serán susceptibles de recurso de apelación, salvo que se hubieran dictado en los asuntos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Aquellos cuya cuantía no exceda de 30.000 euros. b) Los relativos a materia electoral comprendidos en el artículo 8.º 4. <p>2. Serán siempre susceptibles de apelación las sentencias siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Las que declaran la inadmisibilidad del recurso en el caso de la letra a) del apartado anterior. b) Las dictadas en el procedimiento para la protección de los derechos fundamentales de la persona. c) Las que resuelvan litigios entre Administraciones públicas. d) Las que resuelvan impugnaciones indirectas de disposiciones generales. e) Las que, con independencia de la cuantía del procedimiento, sean susceptibles de extensión de efectos.

Texto original del artículo 85 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 85 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. El recurso de apelación se interpondrá ante el Juzgado que hubiere dictado la sentencia que se apele, dentro de los quince días siguientes al de su notificación, mediante escrito razonado que deberá contener las alegaciones en que se fundamente el recurso. Transcurrido el plazo de quince días sin haberse interpuesto el recurso de apelación, el Secretario judicial declarará la firmeza de la sentencia.

2. Si el escrito presentado cumple los requisitos previstos en el apartado anterior y se refiere a una sentencia susceptible de apelación, el Secretario judicial dictará resolución admitiendo el recurso, contra la que no cabrá recurso alguno, y dará traslado del mismo a las demás partes para que, en el plazo común de quince días, puedan formalizar su oposición. En otro caso, lo pondrá en conocimiento del Juez que, si lo estima oportuno, denegará la admisión por medio de auto, contra el que podrá interponerse recurso de queja, que se sustanciará en la forma establecida en la [Ley de Enjuiciamiento Civil](#).

3. En los escritos de interposición del recurso y de oposición al mismo las partes podrán pedir el recibimiento a prueba para la práctica de las que hubieran sido denegadas o no hubieran sido debidamente practicadas en primera instancia por causas que no les sean imputables. En dichos escritos, los funcionarios públicos, en los procesos a

1. El recurso de apelación se interpondrá ante el Juzgado que hubiere dictado la sentencia que se apele, dentro de los quince días siguientes al de su notificación, mediante escrito razonado que deberá contener las alegaciones en que se fundamente el recurso. Transcurrido el plazo de quince días sin haberse interpuesto el recurso de apelación, el Secretario judicial declarará la firmeza de la sentencia.

2. Si el escrito presentado cumple los requisitos previstos en el apartado anterior y se refiere a una sentencia susceptible de apelación, el Secretario judicial dictará resolución admitiendo el recurso, contra la que no cabrá recurso alguno, y dará traslado del mismo a las demás partes para que, en el plazo común de quince días, puedan formalizar su oposición. En otro caso, lo pondrá en conocimiento del Juez que, si lo estima oportuno, denegará la admisión por medio de auto, contra el que podrá interponerse recurso de queja, que se sustanciará en la forma establecida en la [Ley de Enjuiciamiento Civil](#).

3. En los escritos de interposición del recurso y de oposición al mismo las partes podrán pedir el recibimiento a prueba para la práctica de las que hubieran sido denegadas o no hubieran sido debidamente practicadas en primera instancia por causas que no les sean imputables.

<p>que se refiere el artículo 23.3, designarán un domicilio para notificaciones en la sede de la Sala de lo Contencioso-administrativo competente.</p>	<p>4. En el escrito de oposición, la parte apelada, si entendiera admitida indebidamente la apelación, deberá hacerlo constar, en cuyo caso el Secretario judicial dará vista a la apelante, por cinco días, de esta alegación. También podrá el apelado, en el mismo escrito, adherirse a la apelación, razonando los puntos en que crea que le es perjudicial la sentencia, y en este caso el Secretario dará traslado al apelante del escrito de oposición por plazo de diez días, al solo efecto de que pueda oponerse a la adhesión.</p>
<p>5. Transcurridos los plazos a que se refieren los apartados 2 y 4 anteriores, el Juzgado elevará los autos y el expediente administrativo, en unión de los escritos presentados, ordenándose el emplazamiento de las partes para su comparecencia en el plazo de treinta días ante la Sala de lo Contencioso-administrativo competente, que resolverá, en su caso, lo que proceda sobre la discutida admisión del recurso o sobre el recibimiento a prueba.</p>	<p>5. Transcurridos los plazos a que se refieren los apartados 2 y 4 anteriores, el Juzgado elevará los autos y el expediente administrativo, en unión de los escritos presentados, ordenándose el emplazamiento de las partes para su comparecencia en el plazo de treinta días ante la Sala de lo Contencioso-administrativo competente, que resolverá, en su caso, lo que proceda sobre la discutida admisión del recurso o sobre el recibimiento a prueba.</p>
<p>6. Cuando la Sala estime procedente la prueba solicitada, su práctica tendrá lugar con citación de las partes.</p>	<p>6. Cuando la Sala estime procedente la prueba solicitada, su práctica tendrá lugar con citación de las partes.</p>
<p>7. Las partes, en los escritos de interposición y de oposición al recurso, podrán solicitar que se celebre vista, que se presenten conclusiones o que el pleito sea declarado concluso, sin más trámites, para sentencia.</p>	<p>7. Las partes, en los escritos de interposición y de oposición al recurso, podrán solicitar que se celebre vista, que se presenten conclusiones o que el pleito sea declarado concluso, sin más trámites, para sentencia.</p>
<p>8. El Secretario judicial acordará la</p>	<p>8. El Secretario judicial acordará la celebración de vista, en cuyo caso hará el oportuno señalamiento, o la presentación</p>

celebración de vista, en cuyo caso hará el oportuno señalamiento, o la presentación de conclusiones si lo hubieren solicitado todas las partes o si se hubiere practicado prueba. La Sala también podrá acordar que se celebre vista, que señalará el secretario, o que se presenten conclusiones escritas cuando lo estimare necesario, atendida la índole del asunto. Será de aplicación a estos trámites lo dispuesto en los artículos 63 a 65.

Celebrada la vista o presentadas las conclusiones, el Secretario judicial declarará que el pleito ha quedado concluso para sentencia.

9. La Sala dictará sentencia en el plazo de diez días desde la declaración de que el pleito está concluso para sentencia.

10. Cuando la Sala revoque en apelación la sentencia impugnada que hubiere declarado la inadmisibilidad del recurso contencioso-administrativo, resolverá al mismo tiempo sobre el fondo del asunto.

de conclusiones si lo hubieren solicitado todas las partes o si se hubiere practicado prueba. La Sala también podrá acordar que se celebre vista, que señalará el secretario, o que se presenten conclusiones escritas cuando lo estimare necesario, atendida la índole del asunto. Será de aplicación a estos trámites lo dispuesto en los artículos 63 a 65.

Celebrada la vista o presentadas las conclusiones, el Secretario judicial declarará que el pleito ha quedado concluso para sentencia.

9. La Sala dictará sentencia en el plazo de diez días desde la declaración de que el pleito está concluso para sentencia.

10. Cuando la Sala revoque en apelación la sentencia impugnada que hubiere declarado la inadmisibilidad del recurso contencioso-administrativo, resolverá al mismo tiempo sobre el fondo del asunto.

Recurso de casación

En el artículo 92 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se elimina la referencia al **recurso de súplica**, la cual se entendía hecha al **recurso de reposición** según establece la disposición adicional 8 añadida por el artículo 14.67 de la Ley 13/2009, de 3 de noviembre.

Texto original del artículo 92 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 92 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

<p>1. Admitido el recurso, el Letrado de la Administración de Justicia de la Sección de Admisión de la Sala de lo Contencioso-administrativo del Tribunal Supremo dictará diligencia de ordenación en la que dispondrá remitir las actuaciones a la Sección de dicha Sala competente para su tramitación y decisión y en la que hará saber a la parte recurrente que dispone de un plazo de treinta días, a contar desde la notificación de aquélla, para presentar en la Secretaría de esa Sección competente el escrito de interposición del recurso de casación. Durante este plazo, las actuaciones procesales y el expediente administrativo estarán de manifiesto en la Oficina judicial.</p> <p>2. Transcurrido dicho plazo sin presentar el escrito de interposición, el Letrado de la Administración de Justicia declarará desierto el recurso, ordenando la devolución de las actuaciones recibidas a la Sala de que procedieran. Contra tal declaración sólo podrán interponerse los recursos que prevé el artículo 102 bis de esta Ley.</p> <p>3. El escrito de interposición deberá, en apartados separados que se encabezaran con un epígrafe expresivo de aquello de lo que tratan:</p> <p>a) Exponer razonadamente por qué han sido infringidas las normas o la jurisprudencia que como tales se identificaron en el escrito de preparación, sin poder extenderse a otra u otras no consideradas entonces, debiendo analizar, y no sólo citar, las sentencias del Tribunal Supremo que a juicio de la parte son expresivas de aquella jurisprudencia, para justificar su</p>	<p>1. Admitido el recurso, el letrado de la Administración de Justicia de la Sección de Admisión de la Sala de lo Contencioso-administrativo del Tribunal Supremo dictará diligencia de ordenación en la que dispondrá remitir las actuaciones a la Sección de dicha Sala competente para su tramitación y decisión y en la que hará saber a la parte recurrente que dispone de un plazo de treinta días, a contar desde la notificación de aquélla, para presentar en la Secretaría de esa Sección competente el escrito de interposición del recurso de casación. Durante este plazo, las actuaciones procesales y el expediente administrativo estarán de manifiesto en la Oficina judicial o por medios electrónicos.</p> <p>2. Transcurrido dicho plazo sin presentar el escrito de interposición, el Letrado de la Administración de Justicia declarará desierto el recurso, ordenando la devolución de las actuaciones recibidas a la Sala de que procedieran. Contra tal declaración sólo podrán interponerse los recursos que prevé el artículo 102 bis de esta Ley.</p> <p>3. El escrito de interposición deberá, en apartados separados que se encabezaran con un epígrafe expresivo de aquello de lo que tratan:</p> <p>a) Exponer razonadamente por qué han sido infringidas las normas o la jurisprudencia que como tales se identificaron en el escrito de preparación, sin poder extenderse a otra u otras no consideradas entonces, debiendo analizar, y no sólo citar, las sentencias del Tribunal Supremo que a juicio de la parte son expresivas de aquella</p>
---	--

<p>aplicabilidad al caso; y</p> <p>b) Precisar el sentido de las pretensiones que la parte deduce y de los pronunciamientos que solicita.</p> <p>4. Si el escrito de interposición no cumpliera lo exigido en el apartado anterior, la Sección de la Sala de lo Contencioso-administrativo del Tribunal Supremo competente para la resolución del recurso acordará oír a la parte recurrente sobre el incumplimiento detectado y, sin más trámites, dictará sentencia inadmitiéndolo si entendiera tras la audiencia que el incumplimiento fue cierto. En ella, impondrá a dicha parte las costas causadas, pudiendo tal imposición ser limitada a una parte de ellas o hasta una cifra máxima.</p> <p>5. En otro caso, acordará dar traslado del escrito de interposición a la parte o partes recurridas y personadas para que puedan oponerse al recurso en el plazo común de treinta días. Durante este plazo estarán de manifiesto las actuaciones procesales y el expediente administrativo en la Oficina judicial. En el escrito de oposición no podrá pretenderse la inadmisión del recurso.</p> <p>6. Transcurrido dicho plazo, háyanse presentado o no los escritos de oposición, la Sección competente para la decisión del recurso, de oficio o a petición de cualquiera de las partes formulada por otrosí en los escritos de interposición u oposición, acordará la celebración de vista pública salvo que entendiera que la índole del asunto la hace innecesaria, en cuyo caso declarará que el recurso queda concluso y pendiente de votación y fallo. El señalamiento del día en que haya de</p>	<p>jurisprudencia, para justificar su aplicabilidad al caso; y</p> <p>b) Precisar el sentido de las pretensiones que la parte deduce y de los pronunciamientos que solicita.</p> <p>4. Si el escrito de interposición no cumpliera lo exigido en el apartado anterior, la Sección de la Sala de lo Contencioso-administrativo del Tribunal Supremo competente para la resolución del recurso acordará oír a la parte recurrente sobre el incumplimiento detectado y, sin más trámites, dictará sentencia inadmitiéndolo si entendiera tras la audiencia que el incumplimiento fue cierto. En ella, impondrá a dicha parte las costas causadas, pudiendo tal imposición ser limitada a una parte de ellas o hasta una cifra máxima.</p> <p>5. En otro caso, acordará dar traslado del escrito de interposición a la parte o partes recurridas y personadas para que puedan oponerse al recurso en el plazo común de treinta días. Durante este plazo estarán de manifiesto las actuaciones procesales y el expediente administrativo en la Oficina judicial o por medios electrónicos. En el escrito de oposición no podrá pretenderse la inadmisión del recurso.</p> <p>6. Transcurrido dicho plazo, háyanse presentado o no los escritos de oposición, la Sección competente para la decisión del recurso, de oficio o a petición de cualquiera de las partes formulada por otrosí en los escritos de interposición u oposición, acordará la celebración de vista pública salvo que entendiera que la índole del asunto la hace innecesaria, en cuyo caso declarará que el recurso queda concluso y</p>
--	---

celebrarse la vista o en que haya de tener lugar el acto de votación y fallo respetará la programación que, atendiendo prioritariamente al criterio de mayor antigüedad del recurso, se haya podido establecer.

7. Cuando la índole del asunto lo aconsejara, el Presidente de la Sala de lo Contencioso-administrativo del Tribunal Supremo, de oficio o a petición de la mayoría de los Magistrados de la Sección antes indicada, podrá acordar que los actos de vista pública o de votación y fallo tengan lugar ante el Pleno de la Sala.

8. La Sección competente, o el Pleno de la Sala en el caso previsto en el apartado anterior, dictará sentencia en el plazo de diez días desde que termine la deliberación para votación y fallo.

pendiente de votación y fallo. El señalamiento del día en que haya de celebrarse la vista o en que haya de tener lugar el acto de votación y fallo respetará la programación que, atendiendo prioritariamente al criterio de mayor antigüedad del recurso, se haya podido establecer.

7. Cuando la índole del asunto lo aconsejara, el Presidente de la Sala de lo Contencioso-administrativo del Tribunal Supremo, de oficio o a petición de la mayoría de los Magistrados de la Sección antes indicada, podrá acordar que los actos de vista pública o de votación y fallo tengan lugar ante el Pleno de la Sala.

8. La Sección competente, o el Pleno de la Sala en el caso previsto en el apartado anterior, dictará sentencia en el plazo de diez días desde que termine la deliberación para votación y fallo.

Recursos contra las resoluciones del Letrado de la Administración de Justicia

En el artículo 102 bis de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se elimina la referencia al **recurso de súplica**, la cual se entendía hecha al **recurso de reposición** según establece la disposición adicional 8 añadida por el artículo 14.67 de la Ley 13/2009, de 3 de noviembre.

Texto original del artículo 102 bis de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 102 bis de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Contra las diligencias de ordenación y decretos no definitivos del Secretario judicial cabrá recurso de reposición ante

1. Contra las diligencias de ordenación y decretos no definitivos del Secretario judicial cabrá recurso de reposición ante

<p>el Secretario que dictó la resolución recurrida, excepto en los casos en que la Ley prevea recurso directo de revisión.</p>	<p>El recurso de reposición se interpondrá en el plazo de cinco días a contar desde el siguiente al de la notificación de la resolución impugnada.</p>	<p>Si no se cumplieran los requisitos establecidos en el párrafo anterior, se inadmitirá mediante decreto directamente recurrible en revisión.</p>	<p>Interpuesto el recurso en tiempo y forma, el Secretario judicial dará traslado de las copias del escrito a las demás partes, por término común de tres días, a fin de que puedan impugnarlo si lo estiman conveniente. Transcurrido dicho plazo, el Secretario judicial resolverá mediante decreto dentro del tercer día.</p>	<p>2. Contra el decreto resolutivo de la reposición no se dará recurso alguno, sin perjuicio de reproducir la cuestión al recurrir, si fuere procedente, la resolución definitiva.</p>	<p>Cabrá recurso directo de revisión contra los decretos por los que se ponga fin al procedimiento o impidan su continuación. Dicho recurso carecerá de efectos suspensivos sin que, en ningún caso, proceda actuar en sentido contrario a lo que se hubiese resuelto.</p>	<p>Cabrá interponer igualmente recurso directo de revisión contra los decretos en aquellos casos en que expresamente se prevea.</p>	<p>3. El recurso de revisión deberá interponerse en el plazo de cinco días mediante escrito en el que deberá citarse la infracción en que la resolución hubiera incurrido.</p>	<p>el Secretario que dictó la resolución recurrida, excepto en los casos en que la Ley prevea recurso directo de revisión.</p>	<p>El recurso de reposición se interpondrá en el plazo de cinco días a contar desde el siguiente al de la notificación de la resolución impugnada.</p>	<p>Si no se cumplieran los requisitos establecidos en el párrafo anterior, se inadmitirá mediante decreto directamente recurrible en revisión.</p>	<p>Interpuesto el recurso en tiempo y forma, el Secretario judicial dará traslado de las copias del escrito a las demás partes, por término común de tres días, a fin de que puedan impugnarlo si lo estiman conveniente. Transcurrido dicho plazo, el Secretario judicial resolverá mediante decreto dentro del tercer día.</p>	<p>2. Cabrá recurso de revisión ante el juez, la jueza o el tribunal contra el decreto resolutivo de la reposición y recurso directo de revisión contra los decretos por los que se ponga fin al procedimiento o impidan su continuación. Dichos recursos carecerán de efectos suspensivos sin que, en ningún caso, proceda actuar en sentido contrario a lo que se hubiese resuelto.</p>	<p>Cabrá interponer igualmente recurso directo de revisión contra los decretos en aquellos casos en que expresamente se prevea.</p>
--	--	--	--	---	---	--	--	--	--	--	--	--	--

la infracción en que la resolución hubiera incurrido.	Cumplidos los anteriores requisitos, el Secretario judicial, mediante diligencia de ordenación, admitirá el recurso, concediendo a las demás partes personadas un plazo común de cinco días para impugnarlo, si lo estiman conveniente.
Cumplidos los anteriores requisitos, el Secretario judicial, mediante diligencia de ordenación, admitirá el recurso, concediendo a las demás partes personadas un plazo común de cinco días para impugnarlo, si lo estiman conveniente.	Si no se cumplieran los requisitos de admisibilidad del recurso, el Juzgado o Tribunal lo inadmitirá mediante providencia.
Si no se cumplieran los requisitos de admisibilidad del recurso, el Juzgado o Tribunal lo inadmitirá mediante providencia.	Transcurrido el plazo para impugnación, háganse presentado o no escritos, el Juzgado o Tribunal resolverá sin más trámites, mediante auto, en un plazo de cinco días.
Transcurrido el plazo para impugnación, háganse presentado o no escritos, el Juzgado o Tribunal resolverá sin más trámites, mediante auto, en un plazo de cinco días.	Contra las resoluciones sobre admisión o inadmisión no cabrá recurso alguno.
Contra las resoluciones sobre admisión o inadmisión no cabrá recurso alguno.	4. Contra el auto dictado resolviendo el recurso de revisión únicamente cabrá recurso de apelación y de casación en los supuestos previstos en los artículos 80 y 87 de esta Ley, respectivamente.
4. Contra el auto dictado resolviendo el recurso de revisión únicamente cabrá recurso de apelación y de casación en los supuestos previstos en los artículos 80 y 87 de esta Ley, respectivamente.	

Ejecución de sentencias y demás títulos ejecutivos

En los artículos 103 y 104 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se modifica la redacción del primer apartado para que exista concordancia con la nueva rúbrica del Capítulo IV del Título IV “**Ejecución de sentencias y demás títulos ejecutivos**”.

Texto original del artículo 103 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 103 de la Ley 29/1998, de 13 de julio,

reguladora de la Jurisdicción
Contencioso-administrativa

1. La potestad de hacer ejecutar las sentencias y demás resoluciones judiciales corresponde exclusivamente a los Juzgados y Tribunales de este orden jurisdiccional, y su ejercicio compete al que haya conocido del asunto en primera o única instancia.

2. Las partes están obligadas a cumplir las sentencias en la forma y términos que en éstas se consignen.

3. Todas las personas y entidades públicas y privadas están obligadas a prestar la colaboración requerida por los Jueces y Tribunales de lo Contencioso-administrativo para la debida y completa ejecución de lo resuelto.

4. Serán nulos de pleno derecho los actos y disposiciones contrarios a los pronunciamientos de las sentencias, que se dicten con la finalidad de eludir su cumplimiento.

5. El órgano jurisdiccional a quien corresponda la ejecución de la sentencia declarará, a instancia de parte, la nulidad de los actos y disposiciones a que se refiere el apartado anterior, por los trámites previstos en los apartados 2 y 3 del artículo 109, salvo que careciese de competencia para ello conforme a lo dispuesto en esta Ley.

1. La potestad de hacer ejecutar las sentencias y demás títulos ejecutivos adoptados en el proceso corresponde exclusivamente a los juzgados y tribunales de este orden jurisdiccional, y su ejercicio compete al que haya conocido del asunto en primera o única instancia.

2. Las partes están obligadas a cumplir las sentencias en la forma y términos que en éstas se consignen.

3. Todas las personas y entidades públicas y privadas están obligadas a prestar la colaboración requerida por los Jueces y Tribunales de lo Contencioso-administrativo para la debida y completa ejecución de lo resuelto.

4. Serán nulos de pleno derecho los actos y disposiciones contrarios a los pronunciamientos de las sentencias, que se dicten con la finalidad de eludir su cumplimiento.

5. El órgano jurisdiccional a quien corresponda la ejecución de la sentencia declarará, a instancia de parte, la nulidad de los actos y disposiciones a que se refiere el apartado anterior, por los trámites previstos en los apartados 2 y 3 del artículo 109, salvo que careciese de competencia para ello conforme a lo dispuesto en esta Ley.

Texto original del artículo 104 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 104 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. Luego que sea firme una sentencia, el Secretario judicial lo comunicará en el plazo de diez días al órgano que hubiera realizado la actividad objeto del recurso, a fin de que, recibida la comunicación, la lleve a puro y debido efecto y practique lo que exija el cumplimiento de las declaraciones contenidas en el fallo, y en el mismo plazo indique el órgano responsable del cumplimiento de aquél.

2. Transcurridos dos meses a partir de la comunicación de la sentencia o el plazo fijado en ésta para el cumplimiento del fallo conforme al artículo 71.1.c), cualquiera de las partes y personas afectadas podrá instar su ejecución forzosa.

3. Atendiendo a la naturaleza de lo reclamado y a la efectividad de la sentencia, ésta podrá fijar un plazo inferior para el cumplimiento, cuando lo dispuesto en el apartado anterior lo haga ineficaz o cause grave perjuicio.

1. Luego que sea firme una sentencia, el letrado o letrada de la Administración de Justicia lo comunicará en el plazo de diez días al órgano previamente identificado como responsable de su cumplimiento, a fin de que, recibida la comunicación, la lleve a puro y debido efecto y practique lo que exija el cumplimiento de las declaraciones contenidas en el fallo.

2. Transcurridos dos meses a partir de la comunicación de la sentencia o el plazo fijado en ésta para el cumplimiento del fallo conforme al artículo 71.1.c), cualquiera de las partes y personas afectadas podrá instar su ejecución forzosa.

3. Atendiendo a la naturaleza de lo reclamado y a la efectividad de la sentencia, ésta podrá fijar un plazo inferior para el cumplimiento, cuando lo dispuesto en el apartado anterior lo haga ineficaz o cause grave perjuicio.

Protección de los derechos fundamentales de la persona

En los artículos 116, 119 y 122 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se modifican aspectos relativos a la remisión del expediente electrónico.

<p>Texto original del artículo 116 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa</p>	<p>Modificación introducida en el artículo 116 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa</p>
<p>1. En el mismo día de la presentación del recurso o en el siguiente, el Secretario judicial requerirá con carácter urgente al órgano administrativo correspondiente, acompañando copia del escrito de interposición, para que en el plazo máximo de cinco días a contar desde la recepción del requerimiento remita el expediente acompañado de los informes y datos que estime procedentes, con apercibimiento de cuanto se establece en el artículo 48.</p> <p>2. Al remitir el expediente, el órgano administrativo lo comunicará a todos los que aparezcan como interesados en el mismo, acompañando copia del escrito de interposición y emplazándoles para que puedan comparecer como demandados ante el Juzgado o Sala en el plazo de cinco días.</p> <p>3. La Administración, con el envío del expediente, y los demás demandados, al comparecer, podrán solicitar razonadamente la inadmisión del recurso y la celebración de la comparecencia a que se refiere el artículo 117.2.</p> <p>4. La falta de envío del expediente administrativo dentro del plazo previsto en el apartado anterior no suspenderá el curso de los autos.</p> <p>5. Cuando el expediente administrativo se recibiese en el Juzgado o Sala una vez transcurrido el plazo establecido en el apartado 1 de este artículo, el Secretario</p>	<p>1. En el mismo día de la presentación del recurso o en el siguiente, el letrado o letrada de la Administración de Justicia requerirá con carácter urgente al órgano administrativo correspondiente, acompañando copia del escrito de interposición, para que en el plazo máximo de cinco días a contar desde la recepción del requerimiento remita el expediente administrativo en soporte electrónico, acompañado de los informes y datos que estime procedentes, que también se enviarán en soporte electrónico, y con apercibimiento de cuanto se establece en el artículo 48.</p> <p>2. Al remitir el expediente, el órgano administrativo lo comunicará a todos los que aparezcan como interesados en el mismo, acompañando copia del escrito de interposición y emplazándoles para que puedan comparecer como demandados ante el Juzgado o Sala en el plazo de cinco días.</p> <p>3. La Administración, con el envío del expediente, y los demás demandados, al comparecer, podrán solicitar razonadamente la inadmisión del recurso y la celebración de la comparecencia a que se refiere el artículo 117.2.</p> <p>4. La falta de envío del expediente administrativo dentro del plazo previsto en el apartado anterior no suspenderá el curso de los autos.</p> <p>5. Cuando el expediente administrativo se</p>

judicial lo pondrá de manifiesto a las partes por plazo de cuarenta y ocho horas, en el que podrán hacer alegaciones, y sin alteración del curso del procedimiento.

recibiese en el juzgado o Sala una vez transcurrido el plazo establecido en el apartado 1, el letrado o letrada de la Administración de Justicia lo entregará a las partes por plazo de cuarenta y ocho horas, en el que podrán hacer alegaciones, y sin alteración del curso del procedimiento.

Texto original del artículo 119 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 119 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Formalizada la demanda, el Secretario judicial dará traslado de la misma al Ministerio Fiscal y a las partes demandadas para que, a la vista del expediente, presenten sus alegaciones en el plazo común e improrrogable de ocho días y acompañen los documentos que estimen oportunos.

Formalizada la demanda, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado de la misma, con entrega del expediente administrativo, al Ministerio Fiscal y a las partes demandadas para que presenten sus alegaciones en el plazo común e improrrogable de ocho días y acompañen los documentos que estimen oportunos.

Texto original del artículo 122 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 122 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. En el caso de prohibición o de propuesta de modificación de reuniones previstas en la [Ley Orgánica Reguladora del Derecho de Reunión](#) que no sean aceptadas por los promotores, éstos podrán interponer recurso contencioso-administrativo ante el Tribunal competente. El recurso se interpondrá dentro de las cuarenta y

1. En el caso de prohibición o de propuesta de modificación de reuniones previstas en la [Ley Orgánica Reguladora del Derecho de Reunión](#) que no sean aceptadas por los promotores, éstos podrán interponer recurso contencioso-administrativo ante el Tribunal competente. El recurso se interpondrá dentro de las cuarenta y

ocho horas siguientes a la notificación de la prohibición o modificación, trasladándose por los promotores copia debidamente registrada del escrito del recurso a la autoridad gubernativa, con el objeto de que ésta remita inmediatamente el expediente.

2. El Secretario judicial, en el plazo improrrogable de cuatro días, y poniendo de manifiesto el expediente si se hubiera recibido, convocará al representante legal de la Administración, al Ministerio Fiscal y a los recurrentes o a la persona que éstos designen como representante a una audiencia en la que el Tribunal, de manera contradictoria, oirá a todos los personados y resolverá sin ulterior recurso.

En cuanto se refiere a la grabación de la audiencia y a su documentación, serán aplicables las disposiciones contenidas en el artículo 63.

3. La decisión que se adopte únicamente podrá mantener o revocar la prohibición o las modificaciones propuestas.

ocho horas siguientes a la notificación de la prohibición o modificación, trasladándose por los promotores copia debidamente registrada del escrito del recurso a la autoridad gubernativa, con el objeto de que ésta remita inmediatamente el expediente.

2. El letrado o letrada de la Administración de Justicia, en el plazo improrrogable de cuatro días, y haciendo entrega del expediente si se hubiera recibido, convocará al representante legal de la Administración, al Ministerio Fiscal y a los recurrentes o a la persona que éstos designen como representante a una audiencia en la que el tribunal, de manera contradictoria, oirá a todos los personados y resolverá sin ulterior recurso.

En cuanto se refiere a la grabación de la audiencia y a su documentación, serán aplicables las disposiciones contenidas en el artículo 63.

3. La decisión que se adopte únicamente podrá mantener o revocar la prohibición o las modificaciones propuestas.

Suspensión administrativa previa de acuerdos

En el artículo 127 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se introducen cambios relativos a la **remisión del expediente electrónico**.

Texto original del artículo 127 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 127 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

<p>1. En los casos en que, conforme a las Leyes, la suspensión administrativa de actos o acuerdos de Corporaciones o Entidades públicas deba ir seguida de la impugnación o traslado de aquéllos ante la Jurisdicción Contencioso-administrativa, se procederá conforme a lo dispuesto en este precepto.</p> <p>2. En el plazo de los diez días siguientes a la fecha en que se hubiera dictado el acto de suspensión o en el que la Ley establezca, deberá interponerse el recurso contencioso-administrativo mediante escrito fundado, o darse traslado directo del acuerdo suspendido al órgano jurisdiccional, según proceda, acompañando en todo caso copia del citado acto de suspensión.</p> <p>3. Interpuesto el recurso o trasladado el acuerdo suspendido, el Secretario judicial requerirá a la corporación o entidad que lo hubiera dictado para que en el plazo de diez días remita el expediente administrativo, alegue lo que estime conveniente en defensa de aquél y notifique a cuantos tuvieran interés legítimo en su mantenimiento o anulación la existencia del procedimiento, a efectos de su comparecencia ante el órgano jurisdiccional en el plazo de diez días.</p> <p>4. Recibido el expediente administrativo, el Secretario judicial lo pondrá de manifiesto junto con las actuaciones a los comparecidos en el procedimiento, convocándolos para la celebración de la vista, que se celebrará como mínimo a los diez días de la puesta de manifiesto del expediente.</p>	<p>1. En los casos en que, conforme a las Leyes, la suspensión administrativa de actos o acuerdos de Corporaciones o Entidades públicas deba ir seguida de la impugnación o traslado de aquéllos ante la Jurisdicción Contencioso-administrativa, se procederá conforme a lo dispuesto en este precepto.</p> <p>2. En el plazo de los diez días siguientes a la fecha en que se hubiera dictado el acto de suspensión o en el que la Ley establezca, deberá interponerse el recurso contencioso-administrativo mediante escrito fundado, o darse traslado directo del acuerdo suspendido al órgano jurisdiccional, según proceda, acompañando en todo caso copia del citado acto de suspensión.</p> <p>3. Interpuesto el recurso o trasladado el acuerdo suspendido, el letrado o letrada de la Administración de Justicia requerirá a la corporación o entidad que lo hubiera dictado para que en el plazo de diez días remita el expediente administrativo en soporte electrónico, alegue lo que estime conveniente en defensa de aquél y notifique a cuantos tuvieran interés legítimo en su mantenimiento o anulación la existencia del procedimiento, a efectos de su comparecencia ante el órgano jurisdiccional en el plazo de diez días.</p> <p>4. Recibido el expediente administrativo, el letrado o letrada de la Administración de Justicia lo entregará junto con las actuaciones a los comparecidos en el procedimiento, convocándolos para la celebración de la vista, que se celebrará como mínimo a los diez días de la entrega del expediente.</p>
---	--

5. El órgano jurisdiccional podrá, motivadamente, sustituir el trámite de vista por el de alegaciones escritas, que se presentarán en el plazo común de los diez días siguientes a la notificación del auto en que así se acuerde. Podrá también abrir un período de prueba, para mejor proveer, por plazo no superior a quince días.

6. Celebrada la vista o deducidas las alegaciones a que se refieren los apartados anteriores, se dictará sentencia por la que se anule o confirme el acto o acuerdo objeto del recurso, disponiendo lo que proceda en cuanto a la suspensión.

5. El órgano jurisdiccional podrá, motivadamente, sustituir el trámite de vista por el de alegaciones escritas, que se presentarán en el plazo común de los diez días siguientes a la notificación del auto en que así se acuerde. Podrá también abrir un período de prueba, para mejor proveer, por plazo no superior a quince días.

6. Celebrada la vista o deducidas las alegaciones a que se refieren los apartados anteriores, se dictará sentencia por la que se anule o confirme el acto o acuerdo objeto del recurso, disponiendo lo que proceda en cuanto a la suspensión.

Costas procesales

En el artículo 139 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se introducen modificaciones limitando la condena en costas en los supuestos de primera o única instancia, manteniendo el régimen anterior para el caso de recursos.

Texto original del artículo 139 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en el artículo 139 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

1. En primera o única instancia, el órgano jurisdiccional, al dictar sentencia o al resolver por auto los recursos o incidentes que ante el mismo se promovieren, impondrá las costas a la parte que haya visto rechazadas todas sus pretensiones, salvo que aprecie y así lo razonne, que el caso presentaba serias dudas de hecho o de derecho.

1. En primera o única instancia, el órgano jurisdiccional, al dictar sentencia o al resolver por auto los recursos o incidentes que ante el mismo se promovieren, impondrá las costas a la parte que haya visto rechazadas todas sus pretensiones, salvo que aprecie y así lo razonne, que el caso presentaba serias dudas de hecho o de derecho.

<p>En los supuestos de estimación o desestimación parcial de las pretensiones, cada parte abonará las costas causadas a su instancia y las comunes por mitad, salvo que el órgano jurisdiccional, razonándolo debidamente, las imponga a una de ellas por haber sostenido su acción o interpuesto el recurso con mala fe o temeridad.</p> <p>2. En los recursos se impondrán las costas al recurrente si se desestima totalmente el recurso, salvo que el órgano jurisdiccional, razonándolo debidamente, aprecie la concurrencia de circunstancias que justifiquen su no imposición.</p> <p>3. En el recurso de casación se impondrán las costas de conformidad con lo previsto en el artículo 93.4.</p> <p>4. La imposición de las costas podrá ser a la totalidad, a una parte de éstas o hasta una cifra máxima.</p> <p>5. Para la exacción de las costas impuestas a particulares, la Administración acreedora utilizará el procedimiento de apremio, en defecto de pago voluntario.</p> <p>6. En ningún caso se impondrán las costas al Ministerio Fiscal.</p> <p>7. Las costas causadas en los autos serán reguladas y tasadas según lo dispuesto en la Ley de Enjuiciamiento Civil.</p>	<p>En los supuestos de estimación o desestimación parcial de las pretensiones, cada parte abonará las costas causadas a su instancia y las comunes por mitad, salvo que el órgano jurisdiccional, razonándolo debidamente, las imponga a una de ellas por haber sostenido su acción o interpuesto el recurso con mala fe o temeridad.</p> <p>2. En los recursos se impondrán las costas al recurrente si se desestima totalmente el recurso, salvo que el órgano jurisdiccional, razonándolo debidamente, aprecie la concurrencia de circunstancias que justifiquen su no imposición.</p> <p>3. En el recurso de casación se impondrán las costas de conformidad con lo previsto en el artículo 93.4.</p> <p>4. En primera o única instancia, la parte condenada en costas estará obligada a pagar una cantidad total que no exceda de la tercera parte de la cuantía del proceso, por cada uno de los favorecidos por esa condena; a estos solos efectos, las pretensiones de cuantía indeterminada se valorarán en 18.000 euros, salvo que, por razón de la complejidad del asunto, el tribunal disponga razonadamente otra cosa.</p> <p>En los recursos, y sin perjuicio de lo previsto en el apartado anterior, la imposición de costas podrá ser a la totalidad, a una parte de éstas o hasta una cifra máxima.</p> <p>5. Para la exacción de las costas impuestas a particulares, la Administración acreedora utilizará el procedimiento de apremio, en defecto de pago voluntario.</p>
--	---

- 6. En ningún caso se impondrán las costas al Ministerio Fiscal.
- 7. Las costas causadas en los autos serán reguladas y tasadas según lo dispuesto en la [Ley de Enjuiciamiento Civil](#).

Disposiciones adicionales

En la disposición adicional cuarta y disposición adicional decimoprimera de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa se concreta la competencia de la Sala de lo Contencioso- Administrativo de la Audiencia Nacional para conocer de los actos y disposiciones dictados por determinados órganos, así como la remisión a determinados conceptos.

Texto original de la disposición adicional cuarta de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Modificación introducida en la disposición adicional cuarta de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Serán recurribles:

1. Los actos administrativos no susceptibles de recurso ordinario dictados por el Banco de España y las resoluciones del Ministro de Economía y Hacienda que resuelvan recursos ordinarios contra actos dictados por el Banco de España, así como las disposiciones dictadas por la citada entidad, directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional de conformidad con lo dispuesto en la [Ley 13/1994, de 1 de junio](#), de Autonomía del Banco de España.
2. Los actos administrativos no susceptibles de recurso ordinario dictados por la Comisión Nacional del

Serán recurribles:

1. Los actos administrativos no susceptibles de recurso ordinario dictados por el Banco de España y las resoluciones del Ministro de Economía y Hacienda que resuelvan recursos ordinarios contra actos dictados por el Banco de España, así como las disposiciones dictadas por la citada entidad, directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional de conformidad con lo dispuesto en la [Ley 13/1994, de 1 de junio](#), de Autonomía del Banco de España.
2. Los actos administrativos no susceptibles de recurso ordinario dictados por la Comisión Nacional del

<p>Mercado de Valores y las resoluciones del Ministro de Economía y Hacienda que resuelvan recursos ordinarios contra actos dictados por la Comisión Nacional del Mercado de Valores, así como las disposiciones dictadas por la citada entidad, directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional.</p> <p>3. Las resoluciones y actos del Presidente y del Consejo de la Comisión Nacional de la Competencia, directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional.</p> <p>4. Las resoluciones de la Junta Arbitral regulada por la Ley Orgánica 3/1996, de 27 de diciembre, de Modificación parcial de la Ley Orgánica 8/1980, de 22 de septiembre, de Financiación de las Comunidades Autónomas, directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional.</p> <p>5. Los actos y disposiciones dictados por la Agencia Española de Protección de Datos, Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia, Consejo de Transparencia y Buen Gobierno, Consejo Económico y Social, Instituto Cervantes, Consejo de Seguridad Nuclear, Consejo de Universidades, Autoridad Independiente de Protección del Informante, A.A.I. y Sección Segunda de la Comisión de Propiedad Intelectual, directamente, ante la Sala de lo Contencioso-Administrativo de la Audiencia Nacional.</p> <p>6. Las resoluciones del Ministro de Economía y Competitividad que resuelvan</p>	<p>Mercado de Valores y las resoluciones del Ministro de Economía y Hacienda que resuelvan recursos ordinarios contra actos dictados por la Comisión Nacional del Mercado de Valores, así como las disposiciones dictadas por la citada entidad, directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional.</p> <p>3. Las resoluciones y actos del Presidente y del Consejo de la Comisión Nacional de la Competencia, directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional.</p> <p>4. Las resoluciones de la Junta Arbitral regulada por la Ley Orgánica 3/1996, de 27 de diciembre, de Modificación parcial de la Ley Orgánica 8/1980, de 22 de septiembre, de Financiación de las Comunidades Autónomas, directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional.</p> <p>5. Los actos y disposiciones dictados por la Agencia Española de Protección de Datos, Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia, Consejo de Transparencia y Buen Gobierno, Consejo Económico y Social, Instituto Cervantes, Consejo de Seguridad Nuclear, Consejo de Universidades, Autoridad Independiente de Protección del Informante, A.A.I., y Secciones Primera y Segunda de la Comisión de Propiedad Intelectual, directamente, ante la Sala de lo Contencioso- Administrativo de la Audiencia Nacional.</p> <p>6. Las resoluciones del Ministro de Economía y Competitividad que resuelvan</p>
--	--

recursos de alzada contra actos dictados por el Instituto de Contabilidad y Auditoría de Cuentas, así como las resoluciones de carácter normativo dictadas por el Instituto de Contabilidad y Auditoría de Cuentas directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-Administrativo de la Audiencia Nacional.

7. Las resoluciones del Consejo Gestor del Fondo de apoyo a la solvencia de empresas estratégicas directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional.

recursos de alzada contra actos dictados por el Instituto de Contabilidad y Auditoría de Cuentas, así como las resoluciones de carácter normativo dictadas por el Instituto de Contabilidad y Auditoría de Cuentas directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-Administrativo de la Audiencia Nacional.

7. Las resoluciones del Consejo Gestor del Fondo de apoyo a la solvencia de empresas estratégicas directamente, en única instancia, ante la Sala de lo Contencioso-administrativo de la Audiencia Nacional.

Se añade la disposición adicional decimoprimera de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa

Todas las referencias al expediente administrativo contenidas en la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa, se entenderán hechas al expediente administrativo en soporte electrónico.

Entrada en vigor

Las disposiciones referentes a la modificación de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-administrativa contenidas en el título VIII del libro primero, entrarán en vigor **a los tres meses de su publicación** en el «Boletín Oficial del Estado».

Modificación de la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre. Cuadro comparativo

Revista de Derecho vLex - Núm. 235, Diciembre 2023

Autor: vLex

Introducción

El BOE de 20 de diciembre publica el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver], **con entrada en vigor el día siguiente al de su publicación en el BOE**, con determinadas excepciones.

En el ámbito de la jurisdicción civil, se introducen modificaciones en la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil, medidas en las que se tienen en cuenta la situación y necesidades de las personas mayores, para eliminar las barreras que les impiden participar en los procesos judiciales en igualdad de condiciones, contribuyendo a la creación de un servicio público de Justicia inclusivo y amigable.

También se incluyen otras medidas, como la ampliación de materias que con independencia de su cuantía se tramitarán por las normas del juicio verbal, o la incorporación del procedimiento testigo, o las reformas introducidas en los procesos de familia y en la ejecución, persiguen dotar de mayor celeridad a los pleitos, sin merma alguna de las garantías procesales ni derechos de las partes.

Cuadro comparativo

Comentado lo anterior mediante el **cuadro comparativo** que consta a continuación se muestra la reforma que han sufrido varios preceptos de la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil a raíz de la publicación del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre.

Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil	Modificaciones introducidas por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre
Artículo 7 bis. Ajustes para personas con discapacidad. 1. En los procesos en los que	Artículo 7 bis. Ajustes para personas con discapacidad y personas mayores.

<p>participen personas con discapacidad, se realizarán las adaptaciones y los ajustes que sean necesarios para garantizar su participación en condiciones de igualdad.</p>	<p>1. En los procesos en los que participen personas con discapacidad y personas mayores que lo soliciten o, en todo caso, personas con una edad de ochenta años o más, se realizarán las adaptaciones y los ajustes que sean necesarios para garantizar su participación en condiciones de igualdad.</p>
<p>Dichas adaptaciones y ajustes se realizarán, tanto a petición de cualquiera de las partes o del Ministerio Fiscal, como de oficio por el propio Tribunal, y en todas las fases y actuaciones procesales en las que resulte necesario, incluyendo los actos de comunicación. Las adaptaciones podrán venir referidas a la comunicación, la comprensión y la interacción con el entorno.</p>	<p>A estos efectos, se considerarán personas mayores las personas con una edad de sesenta y cinco años o más.</p>
<p>2. Las personas con discapacidad tienen el derecho a entender y ser entendidas en cualquier actuación que deba llevarse a cabo. A tal fin:</p>	<p>En el caso de las personas con discapacidad, dichas adaptaciones y ajustes se realizarán, tanto a petición de cualquiera de las partes o del Ministerio Fiscal, como de oficio por el propio tribunal.</p>
<p>a) Todas las comunicaciones con las personas con discapacidad, orales o escritas, se harán en un lenguaje claro, sencillo y accesible, de un modo que tenga en cuenta sus características personales y sus necesidades, haciendo uso de medios como la lectura fácil. Si fuera necesario, la comunicación también se hará a la persona que preste apoyo a la persona con discapacidad para el ejercicio de su capacidad jurídica.</p>	<p>En el caso de las personas mayores que no alcancen la edad de ochenta años, dichas adaptaciones y ajustes se realizarán a petición de la persona interesada.</p>
<p>b) Se facilitará a la persona con discapacidad la asistencia o apoyos necesarios para que pueda hacerse entender, lo que incluirá la interpretación en las lenguas de signos reconocidas legalmente y los medios de apoyo a la comunicación oral de personas sordas, con discapacidad auditiva y sordociegas.</p>	<p>En el caso de las personas con una edad de ochenta años o más dichas adaptaciones y ajustes se realizarán, tanto a petición de la persona interesada como de oficio por el propio tribunal.</p>
<p>c) Se permitirá la participación de un profesional experto que a modo de facilitador realice tareas de adaptación y ajuste necesarias para</p>	<p>Las adaptaciones se realizarán en todas las fases y actuaciones procesales en las que resulte necesario, incluyendo los actos de comunicación, y podrán venir referidas a la comunicación, la comprensión y la interacción con el entorno.</p>
	<p>2. Las personas con discapacidad, así como las personas mayores, tienen el derecho a entender y ser entendidas en cualquier actuación que deba llevarse a cabo. A tal fin:</p>
	<p>a) Todas las comunicaciones, orales o escritas, dirigidas a personas con</p>

<p>que la persona con discapacidad pueda entender y ser entendida.</p> <p>d) La persona con discapacidad podrá estar acompañada de una persona de su elección desde el primer contacto con las autoridades y funcionarios.»</p>	<p>discapacidad, con una edad de ochenta o más años, y a personas mayores que lo hubieran solicitado se harán en un lenguaje claro, sencillo y accesible, de un modo que tenga en cuenta sus características personales y sus necesidades, haciendo uso de medios como la lectura fácil. Si fuera necesario, la comunicación también se hará a la persona que preste apoyo a la persona con discapacidad para el ejercicio de su capacidad jurídica.</p> <p>b) Se facilitará a la persona con discapacidad la asistencia o apoyos necesarios para que pueda hacerse entender, lo que incluirá la interpretación en las lenguas de signos reconocidas legalmente y los medios de apoyo a la comunicación oral de personas sordas, con discapacidad auditiva y sordociegas.</p> <p>c) Se permitirá la participación de un profesional experto que a modo de facilitador realice tareas de adaptación y ajuste necesarias para que la persona con discapacidad pueda entender y ser entendida.</p> <p>d) La persona con discapacidad y las personas mayores podrán estar acompañadas de una persona de su elección desde el primer contacto con las autoridades y funcionarios.</p> <p>3. Todos los procedimientos, tanto en fase declarativa como de ejecución, en los que alguna de las partes interesadas sea una persona con una edad de ochenta años o más, conforme a lo dispuesto en este artículo, serán de tramitación preferente.</p>
---	--

Se añade un nuevo artículo 11 quater:

Artículo 11 quater. Legitimación para la defensa de los derechos e intereses de los trabajadores por

cuenta propia o autónomos del arte y la cultura.

1. Las asociaciones de profesionales del sector artístico y cultural legalmente constituidas que tengan por objeto su defensa y protección, estarán legitimadas para defender en juicio los derechos e intereses de sus asociados y los de la asociación, así como los intereses generales de los trabajadores por cuenta propia o autónomos del arte y la cultura, siempre que cuenten con su autorización. También gozarán de la misma legitimación las federaciones, confederaciones y uniones constituidas por estas asociaciones.
2. Cuando los trabajadores por cuenta propia o autónomos del arte y la cultura afectados sean una pluralidad indeterminada o de difícil determinación, la legitimación para demandar en juicio la defensa de estos intereses difusos corresponderá exclusivamente a las entidades profesionales indicadas en el apartado anterior.
3. El Ministerio Fiscal estará legitimado para ejercitar cualquier acción en defensa de los intereses de los trabajadores por cuenta propia o autónomos del arte y la cultura

Artículo 22. Terminación del proceso por satisfacción extraprocesal o carencia sobrevenida de objeto. Caso especial de enervación del desahucio.

1. Cuando, por circunstancias sobrevenidas a la demanda y a la reconvención, dejare de haber interés legítimo en obtener la tutela judicial pretendida, porque se hayan satisfecho, fuera del proceso, las pretensiones del actor y, en su caso, del demandado reconviniente o por cualquier otra causa, se pondrá de

Artículo 22. Terminación del proceso por satisfacción extraprocesal o carencia sobrevenida de objeto. Caso especial de enervación del desahucio.

1. Cuando, por circunstancias sobrevenidas a la demanda y a la reconvención, dejare de haber interés legítimo en obtener la tutela judicial pretendida, porque se hayan satisfecho, fuera del proceso, las pretensiones del actor y, en su caso, del demandado reconviniente o por cualquier otra causa, se pondrá de

<p>manifiesto esta circunstancia y, si hubiere acuerdo de las partes, se decretará por el Letrado de la Administración de Justicia la terminación del proceso, sin que proceda condena en costas.</p>	<p>manifiesto esta circunstancia y, si hubiere acuerdo de las partes, se decretará por el Letrado de la Administración de Justicia la terminación del proceso, sin que proceda condena en costas.</p>
<p>2. Si alguna de las partes sostuviere la subsistencia de interés legítimo, negando motivadamente que se haya dado satisfacción extraprocesal a sus pretensiones o con otros argumentos, el Letrado de la Administración de Justicia convocará a las partes, en el plazo de diez días, a una comparecencia ante el Tribunal que versará sobre ese único objeto.</p>	<p>2. Si alguna de las partes sostuviere la subsistencia de interés legítimo, negando motivadamente que se haya dado satisfacción extraprocesal a sus pretensiones o con otros argumentos, el Letrado de la Administración de Justicia convocará a las partes, en el plazo de diez días, a una comparecencia ante el Tribunal que versará sobre ese único objeto.</p>
<p>Terminada la comparecencia, el tribunal decidirá mediante auto, dentro de los diez días siguientes, si procede, o no, continuar el juicio, imponiéndose las costas de estas actuaciones a quien viere rechazada su pretensión.</p>	<p>Terminada la comparecencia, el tribunal decidirá mediante auto, dentro de los diez días siguientes, si procede, o no, continuar el juicio, imponiéndose las costas de estas actuaciones a quien viere rechazada su pretensión.</p>
<p>3. Contra el auto que ordene la continuación del juicio no cabrá recurso alguno. Contra el que acuerde su terminación, cabrá recurso de apelación.</p>	<p>3. Contra el auto que ordene la continuación del juicio no cabrá recurso alguno. Contra el que acuerde su terminación, cabrá recurso de apelación.</p>
<p>4. Los procesos de desahucio de finca urbana o rústica por falta de pago de las rentas o cantidades debidas por el arrendatario terminarán mediante decreto dictado al efecto por el letrado de la Administración de Justicia si, requerido aquél en los términos previstos en el apartado 3 del artículo 440, paga al actor o pone a su disposición en el Tribunal o notarialmente, dentro del plazo conferido en el requerimiento, el importe de las cantidades reclamadas en la demanda y el de las que adeude en el momento de dicho pago enervador del desahucio. Si el demandante se opusiera a la enervación por no cumplirse los anteriores requisitos, se citará a las</p>	<p>Se modifica el párrafo primero del apartado 4: 4. Los procesos de desahucio de finca urbana o rústica por falta de pago de las rentas o cantidades debidas por el arrendatario terminarán mediante decreto dictado al efecto por el letrado de la Administración de Justicia si, requerido aquél en los términos previstos en el apartado 5 del artículo 438, paga al actor o pone a su disposición en el Tribunal o notarialmente, dentro del plazo conferido en el requerimiento, el importe de las cantidades reclamadas en la demanda y el de las que adeude en el momento de dicho pago enervador del desahucio. Si el demandante se opusiera a la enervación por no cumplirse los</p>

<p>partes a la vista prevenida en el artículo 443 de esta Ley, tras la cual el Juez dictará sentencia por la que declarará enervada la acción o, en otro caso, estimará la demanda habiendo lugar al desahucio.</p> <p>Lo dispuesto en el párrafo anterior no será de aplicación cuando el arrendatario hubiera enervado el desahucio en una ocasión anterior, excepto que el cobro no hubiera tenido lugar por causas imputables al arrendador, ni cuando el arrendador hubiese requerido de pago al arrendatario por cualquier medio fehaciente con, al menos, treinta días de antelación a la presentación de la demanda y el pago no se hubiese efectuado al tiempo de dicha presentación.</p> <p>5. La resolución que declare enervada la acción de desahucio condenará al arrendatario al pago de las costas devengadas, salvo que las rentas y cantidades debidas no se hubiesen cobrado por causas imputables al arrendador.</p>	<p>anteriores requisitos, se citará a las partes a la vista prevenida en el artículo 443 de esta Ley, tras la cual el Juez dictará sentencia por la que declarará enervada la acción o, en otro caso, estimará la demanda habiendo lugar al desahucio.</p> <p>Lo dispuesto en el párrafo anterior no será de aplicación cuando el arrendatario hubiera enervado el desahucio en una ocasión anterior, excepto que el cobro no hubiera tenido lugar por causas imputables al arrendador, ni cuando el arrendador hubiese requerido de pago al arrendatario por cualquier medio fehaciente con, al menos, treinta días de antelación a la presentación de la demanda y el pago no se hubiese efectuado al tiempo de dicha presentación.</p> <p>5. La resolución que declare enervada la acción de desahucio condenará al arrendatario al pago de las costas devengadas, salvo que las rentas y cantidades debidas no se hubiesen cobrado por causas imputables al arrendador.</p>
--	---

Artículo 24. Apoderamiento del procurador.	Artículo 24. Apoderamiento del procurador.
<p>1. El poder en que la parte otorgue su representación al procurador habrá de estar autorizado por notario o ser conferido apud acta por comparecencia personal ante el letrado de la Administración de Justicia de cualquier oficina judicial o por comparecencia electrónica en la correspondiente sede judicial.</p> <p>2. La copia electrónica del poder notarial de representación, informática o digitalizada, se acompañará al primer escrito que el procurador presente.</p> <p>3. El otorgamiento apud acta por</p>	<p>1. El poder en que la parte otorgue su representación al procurador se podrá conferir en alguna de las siguientes formas:</p> <p>a) Por comparecencia electrónica, a través de una sede judicial electrónica, en el registro electrónico de apoderamientos judiciales apud acta.</p> <p>b) Ante notario o por comparecencia personal, sea presencial o por medios electrónicos, ante el letrado o letrada de la Administración de Justicia de cualquier oficina judicial. En estos casos, se procederá a la</p>

<p>comparecencia personal o electrónica deberá ser efectuado al mismo tiempo que la presentación del primer escrito o, en su caso, antes de la primera actuación, sin necesidad de que a dicho otorgamiento concurra el procurador. Este apoderamiento podrá igualmente acreditarse mediante la certificación de su inscripción en el archivo electrónico de apoderamientos apud acta de las oficinas judiciales.</p>	<p>inscripción en el registro electrónico de apoderamientos judiciales dependiente del Ministerio de la Presidencia, Justicia y Relaciones con las Cortes.</p> <p>2. El otorgamiento apud acta por comparecencia personal o electrónica deberá ser efectuado al mismo tiempo que la presentación del primer escrito o, en su caso, antes de la primera actuación, sin necesidad de que a dicho otorgamiento concurra el procurador. La representación procesal se acreditará mediante consulta automatizada orientada al dato que confirme la inscripción de esta en el Registro Electrónico de Apoderamientos Judiciales, cuando el sistema así lo permita. En otro caso, se acreditará mediante la certificación de la inscripción en el Registro Electrónico de Apoderamientos Judiciales.</p> <p>3. Los apoderamientos inscritos en el Registro Electrónico de Apoderamientos de la Administración General del Estado producirán efectos en el procedimiento judicial, siempre que se ajusten a lo previsto en esta Ley y que se cumplan los requisitos técnicos previstos en la Ley que regule los usos de la tecnología en la Administración de Justicia y su desarrollo reglamentario o por normativa técnica.</p>
---	---

Artículo 34. Cuenta del procurador.	Artículo 34. Cuenta del procurador.
<p>1. Cuando un procurador tenga que exigir de su poderdante moroso las cantidades que éste le adeude por los derechos y gastos que hubiere suplido para el asunto, podrá presentar ante el letrado de la Administración de Justicia del lugar en que éste radicare cuenta detallada y justificada, manifestando que le son debidas y no satisfechas</p>	<p>1. Cuando un procurador tenga que exigir de su poderdante moroso las cantidades que éste le adeude por los derechos y gastos que hubiere suplido para el asunto, podrá presentar ante el letrado de la Administración de Justicia del lugar en que éste radicare cuenta detallada y justificada, manifestando que le son debidas y no satisfechas</p>

las cantidades que de ella resulten y reclame. Igual derecho que los procuradores tendrán sus herederos respecto a los créditos de esta naturaleza que aquéllos les dejaren. No será preceptiva la intervención de abogado ni procurador.

2. Presentada la cuenta y admitida por el letrado de la Administración de Justicia, éste requerirá al poderdante para que pague dicha suma o impugne la cuenta por ser indebida, en el plazo de diez días, bajo apercibimiento de apremio si no pagare ni formulare impugnación.

Si, dentro de dicho plazo, se opusiere el poderdante, el letrado de la Administración de Justicia dará traslado al procurador por tres días para que se pronuncie sobre la impugnación. A continuación, el Letrado de la Administración de Justicia examinará la cuenta y las actuaciones procesales, así como la documentación aportada, y dictará, en el plazo de diez días, decreto determinando la cantidad que haya de satisfacerse al procurador, bajo apercibimiento de apremio si el pago no se efectuase dentro de los cinco días siguientes a la notificación.

El decreto a que se refiere el párrafo anterior no será susceptible de recurso, pero no prejuzgará, ni siquiera parcialmente, la sentencia que pudiere recaer en juicio ordinario ulterior.

3. Si el poderdante no formulare oposición dentro del plazo establecido, se despachará ejecución por la cantidad a que ascienda la cuenta.

las cantidades que de ella resulten y reclame. Igual derecho que los procuradores tendrán sus herederos respecto a los créditos de esta naturaleza que aquéllos les dejaren. No será preceptiva la intervención de abogado ni procurador.

Se modifica el apartado 2: 2. Presentada la cuenta y admitida por el letrado o letrada de la Administración de Justicia, éste o ésta requerirá al poderdante para que pague dicha suma o impugne la cuenta por ser indebida, en el plazo de diez días, bajo apercibimiento de apremio si no pagare ni formulare impugnación.

Si, dentro de dicho plazo, se opusiere el poderdante, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado al procurador por tres días para que se pronuncie sobre la impugnación. A continuación, el letrado o letrada de la Administración de Justicia examinará la cuenta y las actuaciones procesales, así como la documentación aportada, y dictará, en el plazo de diez días, decreto determinando la cantidad que haya de satisfacerse al procurador, bajo apercibimiento de apremio si el pago no se efectuase dentro de los cinco días siguientes a la notificación.

Este decreto y el auto que resuelva el recurso de revisión no prejuzgarán, ni siquiera parcialmente, la sentencia que pudiera recaer en juicio declarativo posterior.

3. Si el poderdante no formulare oposición dentro del plazo establecido, se despachará ejecución por la cantidad a que ascienda la cuenta.

Se añade el apartado 4: 4. Si la reclamación se dirige contra una persona física, el procurador deberá

aportar junto con la cuenta el contrato suscrito con el cliente, y el letrado o letrada de la Administración de Justicia, previamente a efectuar el requerimiento, dará cuenta al juez o la jueza para que pueda apreciar el posible carácter abusivo de cualquier cláusula que constituya el fundamento de la petición o que hubiese determinado la cantidad exigible. El juez o jueza examinará de oficio si alguna de las cláusulas que constituye el fundamento de la petición o que hubiese determinado la cantidad exigible puede ser calificada como abusiva. Cuando apreciare que alguna cláusula puede ser calificada como tal, dará audiencia por cinco días a las partes. Oídas estas, resolverá lo procedente mediante auto dentro de los cinco días siguientes. Para dicho trámite no será preceptiva la intervención de abogado ni de procurador. De estimar el carácter abusivo de alguna de las cláusulas contractuales, el auto que se dicte determinará las consecuencias de tal consideración acordando, bien la improcedencia de la pretensión, bien la continuación del procedimiento sin aplicación de las consideradas abusivas. Si el tribunal no estimase la existencia de cláusulas abusivas, lo declarará así y el letrado o letrada de la Administración de Justicia procederá a requerir al deudor en los términos previstos en el apartado 2. El auto que se dicte será directamente apelable en todo caso. El pronunciamiento, una vez firme, tendrá fuerza de cosa juzgada.

Artículo 35. Honorarios de los abogados.

1. Los abogados podrán reclamar frente a la parte a la que defiendan el pago de los honorarios que hubieren devengado en el asunto,

Artículo 35. Honorarios de los abogados.

1. Los abogados podrán reclamar frente a la parte a la que defiendan el pago de los honorarios que hubieren devengado en el asunto,

<p>presentando minuta detallada y manifestando formalmente que esos honorarios les son debidos y no han sido satisfechos. Igual derecho que los abogados tendrán sus herederos respecto a los créditos de esta naturaleza que aquéllos les dejaren. No será preceptiva la intervención de abogado ni procurador.</p>	<p>presentando minuta detallada y manifestando formalmente que esos honorarios les son debidos y no han sido satisfechos. Igual derecho que los abogados tendrán sus herederos respecto a los créditos de esta naturaleza que aquéllos les dejaren. No será preceptiva la intervención de abogado ni procurador.</p>
<p>2. Presentada esta reclamación, el letrado de la Administración de Justicia requerirá al deudor para que pague dicha suma o impugne la cuenta, en el plazo de diez días, bajo apercibimiento de apremio si no pagare ni formulare impugnación.</p>	<p>Se modifica el apartado 2: 2. Presentada esta reclamación, el letrado o letrada de la Administración de Justicia requerirá al deudor para que pague dicha suma o impugne la cuenta, en el plazo de diez días, bajo apercibimiento de apremio si no pagare ni formulare impugnación.</p>
<p>Si, dentro del citado plazo, los honorarios se impugnaren por indebidos, se estará a lo dispuesto en los párrafos segundo y tercero del apartado 2 del artículo anterior.</p>	<p>Si, dentro del citado plazo, los honorarios se impugnaren por indebidos, se estará a lo dispuesto en los párrafos segundo y tercero del apartado 2 del artículo anterior.</p>
<p>Si se impugnaran los honorarios por excesivos, el letrado de la Administración de Justicia dará traslado al abogado por tres días para que se pronuncie sobre la impugnación. Si no se aceptara la reducción de honorarios que se le reclama, el letrado de la Administración de Justicia procederá previamente a su regulación conforme a lo previsto en los artículos 241 y siguientes, salvo que el abogado acredite la existencia de presupuesto previo en escrito aceptado por el impugnante, y dictará decreto fijando la cantidad debida, bajo apercibimiento de apremio si no se pagase dentro de los cinco días siguientes a la notificación.</p>	<p>Si se impugnaran los honorarios por excesivos, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado al abogado por cinco días para que se pronuncie sobre la impugnación. Si no se aceptara la reducción de honorarios que se le reclama, el letrado o letrada de la Administración de Justicia procederá previamente a su regulación conforme a lo previsto en los artículos 241 y siguientes, salvo que el abogado o la abogada acredite la existencia de presupuesto previo en escrito aceptado por el impugnante, y dictará decreto fijando la cantidad debida, bajo apercibimiento de apremio si no se pagase dentro de los cinco días siguientes a la notificación, y contra el que cabrá interponer recurso directo de revisión.</p>
<p>Dicho decreto no será susceptible de recurso, pero no prejuzgará, ni siquiera parcialmente, la sentencia que pudiere recaer en juicio ordinario ulterior.</p>	<p>Este decreto y el auto que resuelva el recurso de revisión no prejuzgarán, ni siquiera parcialmente, la sentencia</p>
<p>3. Si el deudor de los honorarios no</p>	

formular oposición dentro del plazo establecido, se despachará ejecución por la cantidad a que ascienda la minuta.	que pudiera recaer en juicio declarativo posterior. 3. Si el deudor de los honorarios no formular oposición dentro del plazo establecido, se despachará ejecución por la cantidad a que ascienda la minuta.
	Se añade un nuevo apartado 4: 4. Si la reclamación se dirige contra una persona física, el abogado o abogada deberá aportar junto con la cuenta el contrato suscrito con el cliente y el letrado o letrada de la Administración de Justicia, previamente a efectuar el requerimiento, dará cuenta al juez o la jueza para que pueda apreciar el posible carácter abusivo de cualquier cláusula que constituya el fundamento de la petición o que hubiese determinado la cantidad exigible.
	El juez o jueza examinará de oficio si alguna de las cláusulas que constituye el fundamento de la petición o que hubiese determinado la cantidad exigible puede ser calificada como abusiva.
	Cuando apreciare que alguna cláusula puede ser calificada como tal, dará audiencia por cinco días a las partes. Oídas estas, resolverá lo procedente mediante auto dentro de los cinco días siguientes. Para dicho trámite no será preceptiva la intervención de abogado ni de procurador.
	De estimar el carácter abusivo de alguna de las cláusulas contractuales, el auto que se dicte determinará las consecuencias de tal consideración acordando, bien la improcedencia de la pretensión, bien la continuación del procedimiento sin aplicación de las consideradas abusivas.

Si el tribunal no estimase la existencia de cláusulas abusivas, lo declarará así y el letrado o letrada de la Administración de Justicia procederá a requerir al deudor en los términos previstos en el apartado 2.

El auto que se dicte será directamente apelable en todo caso. El pronunciamiento, una vez firme, tendrá fuerza de cosa juzgada.

Artículo 41. Recursos contra la resolución sobre suspensión de las actuaciones por prejudicialidad penal.

1. Contra la resolución que deniegue la suspensión del asunto civil se podrá interponer recurso de reposición. La solicitud de suspensión podrá, no obstante, reproducirse durante la segunda instancia y, en su caso, durante la tramitación de los recursos extraordinarios por infracción procesal o de casación.
2. Contra el auto que acuerde la suspensión se dará recurso de apelación y contra los autos dictados en apelación acordando o confirmando la suspensión se dará, en su caso, recurso extraordinario por infracción procesal.
3. Contra la resolución del Letrado de la Administración de Justicia que acuerde el alzamiento de la suspensión podrá ser interpuesto recurso directo de revisión.

Artículo 41. Recursos contra la resolución sobre suspensión de las actuaciones por prejudicialidad penal.

1. Contra la resolución que deniegue la suspensión del asunto civil se podrá interponer recurso de reposición. La solicitud de suspensión podrá, no obstante, reproducirse durante la segunda instancia y, en su caso, durante la tramitación de los recursos extraordinarios por infracción procesal o de casación.

Se modifica el apartado 2: 2. Contra el auto que acuerde la suspensión se dará recurso de apelación y contra los autos dictados en apelación acordando o confirmando la suspensión no cabrá recurso alguno.

3. Contra la resolución del Letrado de la Administración de Justicia que acuerde el alzamiento de la suspensión podrá ser interpuesto recurso directo de revisión.

Se añade un nuevo artículo 43 bis:

Artículo 43 bis. Cuestión prejudicial europea.

1. Cuando un tribunal estime que para poder emitir su fallo, en

cualquier fase del procedimiento, resulta necesaria una decisión sobre la interpretación o la validez del Derecho de la Unión, en los términos del [artículo 267](#) del [Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea](#), dictará providencia en la que, concretando suficientemente la duda interpretativa o de validez del Derecho de la Unión, dará audiencia por un plazo común de diez días a las partes y, en los casos en los que legalmente proceda, al Ministerio Fiscal. El auto de planteamiento de la cuestión prejudicial ante el Tribunal de Justicia de la Unión Europea acordará la suspensión de las actuaciones hasta que conste en autos la resolución del Tribunal de Justicia de la Unión Europea que decida la cuestión prejudicial o se acuerde la retirada de la cuestión prejudicial. Contra la providencia y el auto mencionados en este apartado no cabe recurso.

2. Cuando se encuentre pendiente ante el Tribunal de Justicia de la Unión Europea una cuestión prejudicial directamente vinculada con el objeto del litigio de que conoce un tribunal, ya planteada por otro órgano jurisdiccional de cualquier Estado miembro de la Unión Europea, si el tribunal estima necesaria la decisión del Tribunal de Justicia de la Unión Europea para resolver el litigio, podrá suspender motivadamente el procedimiento. La suspensión se acordará, mediante auto, previa audiencia por plazo común de diez días de las partes y, en los casos que legalmente proceda, del Ministerio Fiscal. Contra el auto que deniegue la petición cabrá recurso de reposición, y contra el auto que acuerde la suspensión cabrá presentar recurso de apelación. La suspensión a la que se refiere este apartado se alzará por el letrado o letrada de la Administración de Justicia una vez acreditada la

resolución del Tribunal de Justicia de la Unión Europea o, en otros supuestos, por auto del propio tribunal que acordó la suspensión.

Artículo 48. Apreciación de oficio de la falta de competencia objetiva.

1. La falta de competencia objetiva se apreciará de oficio, tan pronto como se advierta, por el tribunal que esté conociendo del asunto.
2. Cuando el tribunal que conozca del asunto en segunda instancia o en trámite de recurso extraordinario por infracción procesal o de casación entienda que el tribunal ante el que se siguió la primera instancia carecía de competencia objetiva, decretará la nulidad de todo lo actuado, dejando a salvo el derecho de las partes a ejercitar sus acciones ante la clase de tribunal que corresponda.
3. En los casos a que se refieren los apartados anteriores, el Letrado de la Administración de Justicia dará vista a las partes y al Ministerio Fiscal por plazo común de diez días, resolviendo el Tribunal por medio de auto.
4. El auto que declare la falta de competencia objetiva indicará la clase de tribunal al que corresponde el conocimiento del asunto.

Artículo 48. Apreciación de oficio de la falta de competencia objetiva.

1. La falta de competencia objetiva se apreciará de oficio, tan pronto como se advierta, por el tribunal que esté conociendo del asunto.
- Se modifica el apartado 2:** 2. Cuando el tribunal que conozca del asunto en segunda instancia o en trámite de recurso de casación entienda que el tribunal ante el que se siguió la primera instancia carecía de competencia objetiva, decretará la nulidad de todo lo actuado, dejando a salvo el derecho de las partes a ejercitar sus acciones ante la clase de tribunal que corresponda.
3. En los casos a que se refieren los apartados anteriores, el Letrado de la Administración de Justicia dará vista a las partes y al Ministerio Fiscal por plazo común de diez días, resolviendo el Tribunal por medio de auto.
4. El auto que declare la falta de competencia objetiva indicará la clase de tribunal al que corresponde el conocimiento del asunto.

Artículo 67. Recursos en materia de competencia territorial.

1. Contra los autos que resuelvan sobre la competencia territorial no se dará recurso alguno.
2. En los recursos de apelación y extraordinario por infracción procesal sólo se admitirán alegaciones de falta de competencia territorial

Artículo 67. Recursos en materia de competencia territorial.

1. Contra los autos que resuelvan sobre la competencia territorial no se dará recurso alguno.
- Se modifica el apartado 2:** 2. En los recursos de apelación y de casación sólo se admitirán alegaciones de falta de competencia territorial

cuando, en el caso de que se trate, fueren de aplicación normas imperativas.	cuando, en el caso de que se trate, fueren de aplicación normas imperativas.
--	--

Artículo 68. Obligatoriedad del reparto. Tratamiento procesal.	Artículo 68. Obligatoriedad del reparto. Tratamiento procesal.
<p>1. Todos los asuntos civiles serán repartidos entre los Juzgados de Primera Instancia cuando haya más de uno en el partido. La misma regla se aplicará a los asuntos de los que deban entender las Audiencias Provinciales cuando estén divididas en Secciones.</p> <p>2. Los Letrados de la Administración de Justicia no permitirán que se curse ningún asunto sujeto a reparto si no constare en él la diligencia correspondiente. En caso de que no conste dicha diligencia, se anulará, a instancia de cualquiera de las partes, cualquier actuación que no consista en ordenar que el asunto pase a reparto.</p> <p>3. Contra las decisiones relativas al reparto no procederá la declinatoria, pero cualquiera de los litigantes podrá impugnar la infracción de las normas de reparto vigentes en el momento de la presentación del escrito o de la solicitud de incoación de las actuaciones.</p> <p>4. Las resoluciones dictadas por tribunales distintos de aquél o aquéllos a los que correspondiese conocer según las normas de reparto se declararán nulas a instancia de la parte a quien perjudicaren, siempre que la nulidad se hubiese instado en el trámite procesal inmediatamente posterior al momento en que la parte hubiera tenido conocimiento de la infracción de las normas de reparto y dicha infracción no se hubiere corregido conforme a lo previsto en el apartado anterior.</p>	<p>1. Todos los asuntos civiles serán repartidos entre los Juzgados de Primera Instancia cuando haya más de uno en el partido. La misma regla se aplicará a los asuntos de los que deban entender las Audiencias Provinciales cuando estén divididas en Secciones.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. Los letrados de la Administración de Justicia no permitirán que se curse ningún asunto sujeto a reparto si no constare en él la diligencia o anotación electrónica correspondiente. En caso de que no conste dicha diligencia o anotación electrónica, se anulará, a instancia de cualquiera de las partes, cualquier actuación que no consista en ordenar que el asunto pase a reparto.</p> <p>3. Contra las decisiones relativas al reparto no procederá la declinatoria, pero cualquiera de los litigantes podrá impugnar la infracción de las normas de reparto vigentes en el momento de la presentación del escrito o de la solicitud de incoación de las actuaciones.</p> <p>4. Las resoluciones dictadas por tribunales distintos de aquél o aquéllos a los que correspondiese conocer según las normas de reparto se declararán nulas a instancia de la parte a quien perjudicaren, siempre que la nulidad se hubiese instado en el trámite procesal inmediatamente posterior al momento en que la parte hubiera tenido conocimiento de la infracción de las normas de reparto y dicha infracción no se hubiere</p>

corregido conforme a lo previsto en el apartado anterior.

Artículo 73. Admisibilidad por motivos procesales de la acumulación de acciones.	Artículo 73. Admisibilidad por motivos procesales de la acumulación de acciones.
<p>1. Para que sea admisible la acumulación de acciones será preciso:</p>	<p>Se modifica el apartado 1: 1. Para que sea admisible la acumulación de acciones será preciso:</p>
<p>1.º Que el Tribunal que deba entender de la acción principal posea jurisdicción y competencia por razón de la materia o por razón de la cuantía para conocer de la acumulada o acumuladas. Sin embargo, a la acción que haya de sustanciarse en juicio ordinario podrá acumularse la acción que, por sí sola, se habría de ventilar, por razón de su cuantía, en juicio verbal.</p>	<p>1.º Que el tribunal que deba entender de la acción principal posea jurisdicción y competencia por razón de la materia o por razón de la cuantía para conocer de la acumulada o acumuladas. Sin embargo, a la acción que haya de sustanciarse en juicio ordinario podrá acumularse la acción que, por sí sola, se habría de ventilar, por razón de su cuantía, en juicio verbal.</p>
<p>No obstante lo dispuesto en el párrafo anterior, cuando se acumulen inicialmente varias acciones conexas cuyo conocimiento se atribuya a tribunales con diferente competencia objetiva, corresponderá conocer de todas ellas a los Juzgados de lo Mercantil si éstos resultaren competentes para conocer de la principal y las demás fueren conexas o prejudiciales a ella. En caso de que no se diera tal conexión o prejudicialidad, se procederá conforme a lo establecido en el apartado 3.</p>	<p>No obstante, lo dispuesto en el párrafo anterior, cuando se acumulen inicialmente varias acciones conexas cuyo conocimiento se atribuya a tribunales con diferente competencia objetiva, corresponderá conocer de todas ellas a los Juzgados de lo Mercantil si éstos resultaren competentes para conocer de la principal y las demás fueren conexas o prejudiciales a ella. En caso de que no se diera tal conexión o prejudicialidad, se procederá conforme a lo establecido en el apartado 3.</p>
<p>Cuando la acción principal deba ser conocida por los Juzgados de Primera Instancia, no se permitirá la acumulación inicial de cualesquiera otras que no sean de su competencia objetiva, de conformidad con lo previsto en el párrafo primero de este número.</p>	<p>Cuando la acción principal deba ser conocida por los Juzgados de Primera Instancia, no se permitirá la acumulación inicial de cualesquiera otras que no sean de su competencia objetiva, de conformidad con lo previsto en el párrafo primero de este número.</p>
<p>2.º Que las acciones acumuladas no deban, por razón de su materia, ventilarse en juicios de diferente tipo.</p>	<p>2.º Que las acciones acumuladas no deban, por razón de su materia, ventilarse en juicios de diferente tipo.</p>

<p>3.º Que la ley no prohíba la acumulación en los casos en que se ejercent determinadas acciones en razón de su materia o por razón del tipo de juicio que se haya de seguir.</p> <p>2. También se acumularán en una misma demanda distintas acciones cuando así lo dispongan las leyes, para casos determinados.</p> <p>3. Si se hubieren acumulado varias acciones indebidamente, el Letrado de la Administración de Justicia requerirá al actor, antes de proceder a admitir la demanda, para que subsane el defecto en el plazo de cinco días, manteniendo las acciones cuya acumulación fuere posible. Transcurrido el término sin que se produzca la subsanación, o si se mantuviera la circunstancia de no acumulabilidad entre las acciones que se pretendieran mantener por el actor, dará cuenta al Tribunal para que por el mismo se resuelva sobre la admisión de la demanda.</p>	<p>No obstante, cabrá la acumulación de la acción para instar la liquidación del régimen económico matrimonial y la acción de división de la herencia en el caso de que la disolución del régimen económico matrimonial se haya producido como consecuencia del fallecimiento de uno o ambos cónyuges y haya identidad subjetiva entre los legitimados para intervenir en uno y otro procedimiento. En caso de que se acumulen ambas acciones se sustanciarán de acuerdo con los presupuestos y trámites del procedimiento de división judicial de la herencia.</p> <p>3.º Que la ley no prohíba la acumulación en los casos en que se ejercent determinadas acciones por razón de su materia o por razón del tipo de juicio que se haya de seguir.</p> <p>2. También se acumularán en una misma demanda distintas acciones cuando así lo dispongan las leyes, para casos determinados.</p> <p>3. Si se hubieren acumulado varias acciones indebidamente, el Letrado de la Administración de Justicia requerirá al actor, antes de proceder a admitir la demanda, para que subsane el defecto en el plazo de cinco días, manteniendo las acciones cuya acumulación fuere posible. Transcurrido el término sin que se produzca la subsanación, o si se mantuviera la circunstancia de no acumulabilidad entre las acciones que se pretendieran mantener por el actor, dará cuenta al Tribunal para que por el mismo se resuelva sobre la admisión de la demanda.</p>
--	---

Artículo 77. Procesos acumulables.

1. Salvo lo dispuesto en el artículo 555 de esta Ley sobre la acumulación de procesos de ejecución, sólo procederá la acumulación de

Artículo 77. Procesos acumulables.

1. Salvo lo dispuesto en el artículo 555 de esta Ley sobre la acumulación de procesos de ejecución, sólo procederá la acumulación de

<p>procesos declarativos que se sustancien por los mismos trámites o cuya tramitación pueda unificarse sin pérdida de derechos procesales, siempre que concurra alguna de las causas expresadas en este capítulo.</p>	<p>procesos declarativos que se sustancien por los mismos trámites o cuya tramitación pueda unificarse sin pérdida de derechos procesales, siempre que concurra alguna de las causas expresadas en este capítulo.</p>
<p>Se entenderá que no hay pérdida de derechos procesales cuando se acuerde la acumulación de un juicio ordinario y un juicio verbal, que proseguirán por los trámites del juicio ordinario, ordenando el tribunal en el auto por el que acuerde la acumulación, y de ser necesario, retrotraer hasta el momento de contestación a la demanda las actuaciones del juicio verbal que hubiere sido acumulado, a fin de que siga los trámites previstos para el juicio ordinario.</p>	<p>Se entenderá que no hay pérdida de derechos procesales cuando se acuerde la acumulación de un juicio ordinario y un juicio verbal, que proseguirán por los trámites del juicio ordinario, ordenando el tribunal en el auto por el que acuerde la acumulación, y de ser necesario, retrotraer hasta el momento de contestación a la demanda las actuaciones del juicio verbal que hubiere sido acumulado, a fin de que siga los trámites previstos para el juicio ordinario.</p>
<p>2. Cuando los procesos estuvieren pendientes ante distintos tribunales, no cabrá su acumulación si el tribunal del proceso más antiguo careciese de competencia objetiva por razón de la materia o por razón de la cuantía para conocer del proceso o procesos que se quieran acumular.</p>	<p>2. Cuando los procesos estuvieren pendientes ante distintos tribunales, no cabrá su acumulación si el tribunal del proceso más antiguo careciese de competencia objetiva por razón de la materia o por razón de la cuantía para conocer del proceso o procesos que se quieran acumular.</p>
<p>No obstante lo anterior, podrá instarse la acumulación de procesos ante el Juzgado de lo Mercantil, aunque no esté conociendo del proceso más antiguo y alguno de ellos se esté tramitando ante un Juzgado de Primera Instancia, siempre que se cumplan los demás requisitos mencionados en los artículos 76 y 78.</p>	<p>No obstante lo anterior, podrá instarse la acumulación de procesos ante el Juzgado de lo Mercantil, aunque no esté conociendo del proceso más antiguo y alguno de ellos se esté tramitando ante un Juzgado de Primera Instancia, siempre que se cumplan los demás requisitos mencionados en los artículos 76 y 78.</p>
<p>3. Tampoco procederá la acumulación cuando la competencia territorial del tribunal que conozca del proceso más moderno tenga en la Ley carácter inderogable para las partes.</p>	<p>3. Tampoco procederá la acumulación cuando la competencia territorial del tribunal que conozca del proceso más moderno tenga en la Ley carácter inderogable para las partes.</p>
<p>4. Para que sea admisible la acumulación de procesos será</p>	<p>Se añade un nuevo apartado 4: 4. Podrán acumularse los</p>

<p>preciso que éstos se encuentren en primera instancia, y que en ninguno de ellos haya finalizado el juicio a que se refiere el artículo 433 de esta Ley.</p>	<p>procedimientos de división judicial de patrimonios cuando se trate de acumular al procedimiento de división judicial de la herencia el procedimiento de liquidación de régimen económico matrimonial promovido cuando uno o ambos cónyuges hubieran fallecido."</p> <p>5. Para que sea admisible la acumulación de procesos será preciso que éstos se encuentren en primera instancia, y que en ninguno de ellos haya finalizado el juicio a que se refiere el artículo 433 de esta ley.</p>
--	---

<p>Artículo 85. Efectos del auto que deniega la acumulación.</p> <p>1. Denegada la acumulación, los juicios se sustanciarán separadamente.</p> <p>2. El auto que deniegue la acumulación condenará a la parte que la hubiera promovido al pago de las costas del incidente.</p>	<p>Artículo 85. Efectos del auto que deniega la acumulación.</p> <p>1. Denegada la acumulación, los juicios se sustanciarán separadamente.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. El auto que deniegue la acumulación condenará a la parte que la hubiera promovido al pago de las costas del incidente si hubiere actuado con temeridad o mala fe.</p>
--	---

<p>Artículo 129. Lugar de las actuaciones judiciales.</p> <p>1. Las actuaciones judiciales se realizarán en la sede de la Oficina judicial, salvo aquellas que por su naturaleza se deban practicar en otro lugar.</p> <p>2. Las actuaciones que deban realizarse fuera del partido judicial donde radique la sede del tribunal que conozca del proceso se practicarán, cuando proceda, mediante auxilio judicial.</p> <p>3. No obstante lo dispuesto en el apartado anterior, los tribunales</p>	<p>Artículo 129. Lugar de las actuaciones judiciales.</p> <p>1. Las actuaciones judiciales se realizarán en la sede de la Oficina judicial, salvo aquellas que por su naturaleza se deban practicar en otro lugar.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. Las actuaciones que deban realizarse fuera del partido judicial donde radique la sede del tribunal que conozca del proceso se practicarán, cuando proceda, mediante videoconferencia siempre que sea posible y, en otro caso, mediante auxilio judicial.</p>
--	--

podrán constituirse en cualquier lugar del territorio de su circunscripción para la práctica de las actuaciones cuando fuere necesario o conveniente para la buena administración de justicia.

También podrán desplazarse fuera del territorio de su circunscripción para la práctica de actuaciones de prueba, conforme a lo prevenido en esta Ley y en el [artículo 275](#) de la [Ley Orgánica del Poder Judicial](#).

3. No obstante lo dispuesto en el apartado anterior, los tribunales podrán constituirse en cualquier lugar del territorio de su circunscripción para la práctica de las actuaciones cuando fuere necesario o conveniente para la buena administración de justicia.

También podrán desplazarse fuera del territorio de su circunscripción para la práctica de actuaciones de prueba, conforme a lo prevenido en esta Ley y en el [artículo 275](#) de la [Ley Orgánica del Poder Judicial](#).

Se añade un nuevo apartado 4: 4. Las actuaciones judiciales también se podrán realizar a través de videoconferencia, en los términos establecidos en el [artículo 229](#) de la [Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial](#).

Se añade un nuevo artículo 129 bis:

Artículo 129 bis. Celebración de actos procesales mediante presencia telemática.

1. Constituido el Juzgado o Tribunal en su sede, los actos de juicio, vistas, audiencias, comparecencias, declaraciones y, en general, todos los actos procesales, se realizarán preferentemente mediante presencia telemática, siempre que las oficinas judiciales tengan a su disposición los medios técnicos necesarios para ello. La intervención mediante presencia telemática se practicará siempre a través de punto de acceso seguro, de conformidad con la normativa que regule el uso de la tecnología en la Administración de Justicia.

2. No obstante, lo establecido en el apartado anterior, en los actos que tengan por objeto la audiencia, declaración o interrogatorio de

partes, testigos o peritos, la exploración de la persona menor de edad, el reconocimiento judicial personal o la entrevista a persona con discapacidad, será necesaria la presencia física de la persona que haya de intervenir y, cuando ésta sea una de las partes, la de su defensa letrada. Se exceptúan de lo previsto en este apartado los casos siguientes:

a) Aquellos en que el juez o tribunal, en atención a las circunstancias del caso, disponga otra cosa.

b) Cuando la persona que haya de intervenir resida en municipio distinto de aquel en el que tenga su sede el tribunal. En este caso podrá intervenir, a su petición, en un lugar seguro dentro del municipio en que resida, de conformidad con la normativa que regule el uso de la tecnología en la Administración de Justicia.

c) En los casos en que el interviniente lo haga en su condición de autoridad o funcionario público, realizando entonces su intervención desde un punto de acceso seguro.

3. El juez o tribunal podrá en todo caso determinar mediante resolución motivada la participación física de cualquier interviniente de los señalados en las letras b) y c) del apartado 2 anterior, cuando estime, en atención a causas precisas y en el caso concreto, que el acto requiere su presencia física.

4. Lo dispuesto en este artículo será de aplicación a las actuaciones que se celebren únicamente ante los letrados de la Administración de Justicia o los representantes del Ministerio fiscal, que en estos casos podrán también resolver lo establecido en los apartados 2 y 3.

5. Se adoptarán las medidas necesarias para asegurar que en el uso de métodos electrónicos se garantizan los derechos de todas las partes del proceso. En especial, el derecho a la asistencia letrada efectiva, a la interpretación y traducción y a la información y acceso a los expedientes judiciales.

Artículo 135. Presentación de escritos, a efectos del requisito de tiempo de los actos procesales.

1. Cuando las oficinas judiciales y los sujetos intervenientes en un proceso estén obligados al empleo de los sistemas telemáticos o electrónicos existentes en la Administración de Justicia conforme al artículo 273, remitirán y recibirán todos los escritos, iniciadores o no, y demás documentos a través de estos sistemas, salvo las excepciones establecidas en la ley, de forma tal que esté garantizada la autenticidad de la comunicación y quede constancia fehaciente de la remisión y la recepción íntegras, así como de la fecha en que éstas se hicieren. Esto será también de aplicación a aquellos intervenientes que, sin estar obligados, opten por el uso de los sistemas telemáticos o electrónicos.

Se podrán presentar escritos y documentos en formato electrónico todos los días del año durante las veinticuatro horas.

Presentados los escritos y documentos por medios telemáticos, se emitirá automáticamente recibo por el mismo medio, con expresión del número de entrada de registro y de la fecha y la hora de presentación, en la que se tendrán por presentados a todos los efectos. En caso de que la presentación tenga lugar en día u hora inhábil a efectos procesales conforme a la ley, se entenderá

Artículo 135. Presentación de escritos, a efectos del requisito de tiempo de los actos procesales.

1. Cuando las oficinas judiciales y los sujetos intervenientes en un proceso estén obligados al empleo de los sistemas telemáticos o electrónicos existentes en la Administración de Justicia conforme al artículo 273, remitirán y recibirán todos los escritos, iniciadores o no, y demás documentos a través de estos sistemas, salvo las excepciones establecidas en la ley, de forma tal que esté garantizada la autenticidad de la comunicación y quede constancia fehaciente de la remisión y la recepción íntegras, así como de la fecha en que éstas se hicieren. Esto será también de aplicación a aquellos intervenientes que, sin estar obligados, opten por el uso de los sistemas telemáticos o electrónicos.

Se podrán presentar escritos y documentos en formato electrónico todos los días del año durante las veinticuatro horas.

Presentados los escritos y documentos por medios telemáticos, se emitirá automáticamente recibo por el mismo medio, con expresión del número de entrada de registro y de la fecha y la hora de presentación, en la que se tendrán por presentados a todos los efectos. En caso de que la presentación tenga lugar en día u hora inhábil a efectos procesales conforme a la ley, se entenderá

<p>efectuada el primer día y hora hábil siguiente.</p>	<p>efectuada el primer día y hora hábil siguiente.</p>
<p>A efectos de prueba y del cumplimiento de requisitos legales que exijan disponer de los documentos originales o de copias fehacientes, se estará a lo previsto en el artículo 162.</p>	<p>A efectos de prueba y del cumplimiento de requisitos legales que exijan disponer de los documentos originales o de copias fehacientes, se estará a lo previsto en el artículo 162.</p>
<p>2. Cuando la presentación de escritos perentorios dentro de plazo por los medios telemáticos o electrónicos a que se refiere el apartado anterior no sea posible por interrupción no planificada del servicio de comunicaciones telemáticas o electrónicas, siempre que sea posible se dispondrán las medidas para que el usuario resulte informado de esta circunstancia, así como de los efectos de la suspensión, con indicación expresa, en su caso, de la prórroga de los plazos de inminente vencimiento. El remitente podrá proceder, en este caso, a su presentación en la oficina judicial el primer día hábil siguiente acompañando el justificante de dicha interrupción.</p>	<p>Se modifica el apartado 2: 2. Cuando la presentación de escritos perentorios dentro de plazo por los medios electrónicos a que se refiere el apartado anterior no sea posible por interrupción no planificada del servicio de comunicaciones telemáticas o electrónicas, siempre que sea posible se dispondrán las medidas para que el usuario resulte informado de esta circunstancia, así como de los efectos de la suspensión, con indicación expresa, en su caso, de la prórroga de los plazos de inminente vencimiento. El remitente podrá proceder, en este caso, a su presentación en la oficina judicial el primer día hábil siguiente acompañando el justificante de dicha interrupción.</p>
<p>En los casos de interrupción planificada deberá anunciarse con la antelación suficiente, informando de los medios alternativos de presentación que en tal caso procedan.</p>	<p>En los casos de interrupción planificada deberá anunciarse con la antelación suficiente, informando de los medios alternativos de presentación que en tal caso procedan.</p>
<p>3. Si el servicio de comunicaciones telemáticas o electrónicas resultase insuficiente para la presentación de los escritos o documentos, se deberá presentar en soporte electrónico en la oficina judicial ese día o el día siguiente hábil, junto con el justificante expedido por el servidor de haber intentado la presentación sin éxito. En estos casos, se entregará recibo de su recepción.</p>	<p>Cuando la presentación de escritos perentorios dentro de plazo se vea impedida por limitaciones, incluso horarias, en el uso de soluciones tecnológicas de la Administración de Justicia, establecidas de conformidad con la normativa que regule el uso de la tecnología en la Administración de Justicia, como regla, el remitente podrá proceder a su presentación el primer día hábil siguiente, justificándolo suficientemente ante la oficina judicial. En el caso de que la</p>
<p>4. Sin perjuicio de lo anterior, los escritos y documentos se</p>	

presentarán en soporte papel cuando los interesados no estén obligados a utilizar los medios telemáticos y no hubieran optado por ello, cuando no sean susceptibles de conversión en formato electrónico y en los demás supuestos previstos en las leyes. Estos documentos, así como los instrumentos o efectos que se acompañen quedarán depositados y custodiados en el archivo, de gestión o definitivo, de la oficina judicial, a disposición de las partes, asignándoseles un número de orden, y dejando constancia en el expediente judicial electrónico de su existencia.

En caso de presentación de escritos y documentos en soporte papel, el funcionario designado para ello estampará en los escritos de iniciación del procedimiento y de cualesquiera otros cuya presentación esté sujeta a plazo perentorio el correspondiente sello en el que se hará constar la oficina judicial ante la que se presenta y el día y hora de la presentación.

5. La presentación de escritos y documentos, cualquiera que fuera la forma, si estuviere sujeta a plazo, podrá efectuarse hasta las quince horas del día hábil siguiente al del vencimiento del plazo.

En las actuaciones ante los tribunales civiles, no se admitirá la presentación de escritos en el juzgado que preste el servicio de guardia.

imposibilidad de la presentación se deba a la naturaleza del documento a presentar o al tamaño del archivo, el remitente deberá proceder, en este caso, a la presentación del escrito por medios electrónicos y presentar en la oficina judicial dentro del primer día hábil siguiente el documento o documentos que no haya podido adjuntar.

3. Si el servicio de comunicaciones telemáticas o electrónicas resultase insuficiente para la presentación de los escritos o documentos, se deberá presentar en soporte electrónico en la oficina judicial ese día o el día siguiente hábil, junto con el justificante expedido por el servidor de haber intentado la presentación sin éxito. En estos casos, se entregará recibo de su recepción.

4. Sin perjuicio de lo anterior, los escritos y documentos se presentarán en soporte papel cuando los interesados no estén obligados a utilizar los medios telemáticos y no hubieran optado por ello, cuando no sean susceptibles de conversión en formato electrónico y en los demás supuestos previstos en las leyes. Estos documentos, así como los instrumentos o efectos que se acompañen quedarán depositados y custodiados en el archivo, de gestión o definitivo, de la oficina judicial, a disposición de las partes, asignándoseles un número de orden, y dejando constancia en el expediente judicial electrónico de su existencia.

En caso de presentación de escritos y documentos en soporte papel, el funcionario designado para ello estampará en los escritos de iniciación del procedimiento y de cualesquiera otros cuya presentación esté sujeta a plazo perentorio el correspondiente sello en el que se hará constar la oficina judicial ante la

que se presenta y el día y hora de la presentación.

Se modifica el apartado 5: 5. La presentación de escritos y documentos, cualquiera que fuera la forma, si estuviere sujeta a plazo, procesal o sustantivo, podrá efectuarse hasta las quince horas del día hábil siguiente al del vencimiento del plazo.

En las actuaciones ante los tribunales civiles, no se admitirá la presentación de escritos en el juzgado que preste el servicio de guardia.

Se añade el artículo 137 bis:

Artículo 137 bis. Realización de actuaciones judiciales mediante el sistema de videoconferencia.

1. Las actuaciones judiciales realizadas por videoconferencia deberán documentarse en la forma establecida en el artículo 147 de esta ley. El tribunal velará por el cumplimiento del principio de publicidad, acordando las medidas que sean necesarias para que las actuaciones procesales que sean públicas y se celebren por este medio sean accesibles a los ciudadanos.

2. Los y las profesionales, así como las partes, peritos y testigos que deban intervenir en cualquier actuación por videoconferencia lo harán desde la oficina judicial correspondiente al partido judicial de su domicilio o lugar de trabajo. En el caso de disponer de medios adecuados, dicha intervención también se podrá llevar a cabo desde el juzgado de paz de su domicilio o de su lugar de trabajo.

3. Cuando el juez o la jueza, en

atención a las circunstancias concurrentes, lo estime oportuno, estas intervenciones podrán hacerse desde cualquier lugar, siempre que disponga de los medios que permitan asegurar la identidad del interveniente conforme a lo que se determine reglamentariamente. En todo caso, cuando el declarante sea menor de edad o persona sobre la que verse un procedimiento de medidas judiciales de apoyo de personas con discapacidad, la declaración por videoconferencia solo se podrá hacer desde una oficina judicial, en los términos del apartado 2.

Las víctimas de violencia de género, violencia sexual, trata de seres humanos, y víctimas menores de edad o con discapacidad podrán intervenir desde los lugares donde se encuentren recibiendo oficialmente asistencia, atención, asesoramiento y protección, o desde cualquier otro lugar si así lo estima oportuno el juez siempre que dispongan de medios suficientes para asegurar su identidad y las adecuadas condiciones de la intervención conforme a lo que se determine reglamentariamente.

4. El uso de medios de videoconferencia deberá solicitarse con la antelación suficiente y, en todo caso, diez días antes del señalado para la actuación correspondiente.

5. Lo dispuesto en los apartados anteriores será de aplicación también a aquellas actuaciones que hayan de realizarse únicamente ante los Letrados de la Administración de Justicia.

6. Lo dispuesto en este artículo deberá realizarse garantizando la accesibilidad universal.

Artículo 146. Documentación de las actuaciones.

1. Las actuaciones procesales que no consistan en escritos y documentos se documentarán por medio de actas y diligencias. Cuando se utilicen medios técnicos de grabación o reproducción, el Letrado de la Administración de Justicia garantizará la autenticidad de lo grabado o reproducido.

2. Cuando la ley disponga que se levante acta, se recogerá en ella, con la necesaria extensión y detalle, todo lo actuado.

Si se tratase de actuaciones que conforme a esta ley hayan de registrarse en soporte apto para la grabación y reproducción, y el Letrado de la Administración de Justicia dispusiere de firma electrónica reconocida u otro sistema de seguridad que conforme a la ley garantice la autenticidad e integridad de lo grabado, el documento electrónico así generado constituirá el acta a todos los efectos.

Si los mecanismos de garantía previstos en el párrafo anterior no se pudiesen utilizar el Letrado de la Administración de Justicia deberá consignar en el acta los siguientes extremos: número y clase de procedimiento, lugar y fecha de celebración, tiempo de duración, asistentes al acto, peticiones y propuestas de las partes, en caso de proposición de pruebas, declaración de pertinencia y orden en la práctica de las mismas, resoluciones que adopte el Juez o Tribunal, así como las circunstancias e incidencias que no pudieran constar en aquel

Artículo 146. Documentación de las actuaciones.

Se modifica el apartado 1: 1. Las actuaciones procesales que no consistan en escritos y documentos se documentarán por medio de actas y diligencias.

Cuando se utilicen medios técnicos de grabación o reproducción, estos deberán asegurar la autenticidad, integridad e inalterabilidad de lo grabado en los términos que establezca la normativa que regule los usos de la tecnología en la Administración de Justicia. El letrado o letrada de la Administración de Justicia velará en todo caso por el uso adecuado de los mismos, y a los fines anteriores hará uso de la firma electrónica u otro sistema de seguridad que sea conforme a la ley.

Se modifica el apartado 2: 2. Cuando la ley disponga que se levante acta, se recogerá en ella, con la necesaria extensión y detalle, todo lo actuado.

Si se tratase de actuaciones que conforme a esta ley hayan de registrarse en soporte apto para la grabación y reproducción, y el letrado o letrada de la Administración de Justicia dispusiere de firma electrónica u otro sistema de seguridad que conforme a la ley garantice la autenticidad e integridad de lo grabado, el documento electrónico así generado constituirá el acta a todos los efectos. Sin perjuicio de cualesquiera otras medidas de identificación de los intervenientes, estos deberán expresar, bajo su responsabilidad, ante la autoridad que presida el acto su nombre y apellidos de forma que quede constancia en la grabación.

soporte.

En estos casos, o cuando los medios de registro previstos en este artículo no se pudiesen utilizar por cualquier causa, el acta se extenderá por procedimientos informáticos, sin que pueda ser manuscrita más que en las ocasiones en que la sala en que se esté celebrando la actuación careciera de medios informáticos.

3. Los tribunales podrán emplear medios técnicos de documentación y archivo de sus actuaciones y de los escritos y documentos que recibieren, con las garantías a que se refiere el apartado 1 del artículo 135 de esta Ley. También podrán emplear medios técnicos de seguimiento del estado de los procesos y de estadística relativa a éstos.

Si los mecanismos de garantía previstos en el párrafo anterior no se pudiesen utilizar, el letrado o letrada de la Administración de Justicia deberá consignar en el acta los siguientes extremos: número y clase de procedimiento; lugar y fecha de celebración; tiempo de duración; asistentes al acto; peticiones y propuestas de las partes; en caso de proposición de pruebas, declaración de pertinencia y orden en la práctica de las mismas; resoluciones que adopte el juez o Tribunal, así como las circunstancias e incidencias que no pudieran constar en aquel soporte.

En estos casos, o cuando los medios de registro previstos en este artículo no se pudiesen utilizar por cualquier causa, el acta se extenderá por procedimientos informáticos, sin que pueda ser manuscrita más que en las ocasiones en que la sala en que se esté celebrando la actuación careciera de medios informáticos.

3. Los tribunales podrán emplear medios técnicos de documentación y archivo de sus actuaciones y de los escritos y documentos que recibieren, con las garantías a que se refiere el apartado 1 del artículo 135 de esta Ley. También podrán emplear medios técnicos de seguimiento del estado de los procesos y de estadística relativa a éstos.

Artículo 147. Documentación de las actuaciones mediante sistemas de grabación y reproducción de la imagen y el sonido.

Las actuaciones orales en vistas, audiencias y comparecencias celebradas ante los jueces o magistrados o, en su caso, ante los letrados de la Administración de Justicia, se registrarán en soporte

Artículo 147. Documentación de las actuaciones mediante sistemas de grabación y reproducción de la imagen y el sonido.

Las actuaciones orales en vistas, audiencias y comparecencias celebradas ante los jueces o magistrados o, en su caso, ante los letrados de la Administración de Justicia, se registrarán en soporte

<p>apto para la grabación y reproducción del sonido y la imagen y no podrán transcribirse.</p> <p>Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios, el Letrado de la Administración de Justicia garantizará la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica reconocida u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías. En este caso, la celebración del acto no requerirá la presencia en la sala del Letrado de la Administración de Justicia salvo que lo hubieran solicitado las partes, al menos dos días antes de la celebración de la vista, o que excepcionalmente lo considere necesario el Letrado de la Administración de Justicia atendiendo a la complejidad del asunto, al número y naturaleza de las pruebas a practicar, al número de intervenientes, a la posibilidad de que se produzcan incidencias que no pudieran registrarse, o a la concurrencia de otras circunstancias igualmente excepcionales que lo justifiquen. En estos casos, el Letrado de la Administración de Justicia extenderá acta sucinta en los términos previstos en el artículo anterior.</p> <p>Las actuaciones orales y vistas grabadas y documentadas en soporte digital no podrán transcribirse, salvo en aquellos casos en que una ley así lo determine.</p> <p>El Letrado de la Administración de Justicia deberá custodiar el documento electrónico que sirva de soporte a la grabación. Las partes podrán pedir, a su costa, copia de las grabaciones originales.</p>	<p>apto para la grabación y reproducción del sonido y la imagen.</p> <p>Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios, estos garantizarán la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido. A tal efecto, el letrado o letrada de la Administración de Justicia hará uso de la firma electrónica u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías. En este caso, la celebración del acto no requerirá la presencia en la sala del letrado o letrada de la Administración de Justicia salvo que lo hubieran solicitado las partes, al menos dos días antes de la celebración de la vista, o que excepcionalmente lo considere necesario el letrado letrada de la Administración de Justicia atendiendo a la complejidad del asunto, al número y naturaleza de las pruebas a practicar, al número de intervenientes, a la posibilidad de que se produzcan incidencias que no pudieran registrarse, o a la concurrencia de otras circunstancias igualmente excepcionales que lo justifiquen. En estos casos, el letrado o letrada de la Administración de Justicia extenderá acta sucinta en los términos previstos en el artículo anterior.</p> <p>Las actuaciones orales y vistas grabadas y documentadas en soporte digital no podrán transcribirse, salvo en aquellos casos en que una ley así lo determine.</p> <p>La oficina judicial deberá asegurar la correcta incorporación de la grabación al expediente judicial electrónico.</p> <p>Si los sistemas no proveen expediente judicial electrónico, el letrado o letrada de la Administración de Justicia deberá custodiar el documento electrónico</p>
---	---

que sirva de soporte a la grabación.

Las partes podrán pedir, a su costa, copia o acceso electrónico de las grabaciones originales.

Artículo 148. Formación, custodia y conservación de los autos.

Los Letrados de la Administración de Justicia responderán de la debida formación de los autos dejando constancia de las resoluciones que dicten los Tribunales, o ellos mismos cuando así lo autorice la ley. Igualmente responderán de la conservación y custodia de los mismos, salvo el tiempo en que estuvieren en poder del Juez o Magistrado ponente u otros Magistrados integrantes del Tribunal.

Artículo 148. Formación, custodia y conservación de los autos.

Los letrados de la Administración de Justicia responderán de la debida formación de los autos, dejando constancia de las resoluciones que dicten los tribunales, o ellos mismos cuando así lo autorice la ley. Igualmente responderán de la conservación y custodia de los mismos, salvo el tiempo en que estuvieren en poder del juez o magistrado ponente u otros magistrados integrantes del Tribunal.

En los casos en que el órgano judicial cuente con expediente judicial electrónico, responderán de su debida formación, aplicando u ordenando la aplicación, dentro del ámbito de su competencia, de la normativa sobre archivo judicial electrónico.

Artículo 152. Forma de los actos de comunicación. Respuesta.

1. Los actos de comunicación se realizarán bajo la dirección del letrado de la Administración de Justicia, que será el responsable de la adecuada organización del servicio. Tales actos se ejecutarán por:

1.º Los funcionarios del Cuerpo de Auxilio Judicial.

2.º El procurador de la parte que lo solicite.

A tal efecto, en todo escrito que dé inicio a un procedimiento judicial, de

Artículo 152. Forma de los actos de comunicación. Respuesta.

1. Los actos de comunicación se realizarán bajo la dirección del letrado de la Administración de Justicia, que será el responsable de la adecuada organización del servicio. Tales actos se ejecutarán por:

1.º Los funcionarios del Cuerpo de Auxilio Judicial.

2.º El procurador de la parte que lo solicite.

A tal efecto, en todo escrito que dé inicio a un procedimiento judicial, de

<p>ejecución, o a otra instancia, el solicitante deberá expresar si interesa que todos los actos de comunicación se realicen por su procurador. Si no se manifestare nada al respecto, el letrado de la Administración de Justicia dará curso a los autos, realizándose tales actos por los funcionarios del Cuerpo de Auxilio Judicial. Asimismo, serán realizados por estos últimos si los demandados, ejecutados o recurridos no solicitan expresamente en su escrito de personación que se realicen por su procurador o si las partes fueran beneficiarias del derecho de asistencia jurídica gratuita.</p>	<p>ejecución, o a otra instancia, el solicitante deberá expresar si interesa que todos los actos de comunicación se realicen por su procurador. Si no se manifestare nada al respecto, el letrado de la Administración de Justicia dará curso a los autos, realizándose tales actos por los funcionarios del Cuerpo de Auxilio Judicial. Asimismo, serán realizados por estos últimos si los demandados, ejecutados o recurridos no solicitan expresamente en su escrito de personación que se realicen por su procurador o si las partes fueran beneficiarias del derecho de asistencia jurídica gratuita.</p>
<p>Los solicitantes podrán, de forma motivada y concurriendo justa causa, pedir la modificación del régimen inicial, procediendo el letrado de la Administración de Justicia, si lo considera justificado, a realizar los sucesivos actos de comunicación conforme a la nueva petición.</p>	<p>Los solicitantes podrán, de forma motivada y concurriendo justa causa, pedir la modificación del régimen inicial, procediendo el letrado de la Administración de Justicia, si lo considera justificado, a realizar los sucesivos actos de comunicación conforme a la nueva petición.</p>
<p>Se tendrán por válidamente realizados estos actos de comunicación cuando en la diligencia quede constancia suficiente de haber sido practicados en la persona, en el domicilio, en la dirección electrónica habilitada al efecto, por comparecencia electrónica o por los medios telemáticos o electrónicos elegidos por el destinatario.</p>	<p>Se tendrán por válidamente realizados estos actos de comunicación cuando en la diligencia quede constancia suficiente de haber sido practicados en la persona, en el domicilio, en la dirección electrónica habilitada al efecto, por comparecencia electrónica o por los medios telemáticos o electrónicos elegidos por el destinatario.</p>
<p>A estos efectos, el procurador acreditará, bajo su responsabilidad, la identidad y condición del receptor del acto de comunicación, cuidando de que en la copia quede constancia fehaciente de la recepción, de su fecha y hora y del contenido de lo comunicado.</p>	<p>A estos efectos, el procurador acreditará, bajo su responsabilidad, la identidad y condición del receptor del acto de comunicación, cuidando de que en la copia quede constancia fehaciente de la recepción, de su fecha y hora y del contenido de lo comunicado.</p>
<p>2. Los actos de comunicación se practicarán por medios electrónicos cuando los sujetos intervinientes en un proceso estén obligados al</p>	<p>Se modifica el apartado 2: 2. Los actos de comunicación se practicarán por medios electrónicos:</p>

<p>empleo de los sistemas telemáticos o electrónicos existentes en la Administración de Justicia conforme al artículo 273, o cuando aquéllos, sin estar obligados, opten por el uso de esos medios, con sujeción, en todo caso, a las disposiciones contenidas en la normativa reguladora del uso de las tecnologías de la información y la comunicación en la Administración de Justicia.</p>	<p>a) Cuando los sujetos intervenientes en un proceso estén obligados al empleo de los sistemas electrónicos existentes en la Administración de Justicia conforme al artículo 273.</p>
<p>No obstante, los actos de comunicación no se practicarán por medios electrónicos cuando el acto vaya acompañado de elementos que no sean susceptibles de conversión en formato electrónico o así lo disponga la ley.</p>	<p>b) Cuando, no estando comprendidos en el supuesto anterior, los intervenientes se hayan obligado contractualmente a hacer uso de los medios electrónicos existentes en la Administración de Justicia para resolver los litigios que se deriven de esa relación jurídica concreta que les vincula, debiendo indicar los medios de los que pretenden valerse. En los contratos de adhesión en los que intervengan consumidores y usuarios, el acto de comunicación se practicará conforme a lo dispuesto para aquellos supuestos en los que los intervenientes no estén obligados a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia, siendo esta última forma la que tendrá validez a efectos de cómputo de plazos.</p>
<p>El destinatario podrá identificar un dispositivo electrónico, servicio de mensajería simple o una dirección de correo electrónico que servirán para informarle de la puesta a su disposición de un acto de comunicación, pero no para la práctica de notificaciones. En tal caso, con independencia de la forma en que se realice el acto de comunicación, la oficina judicial enviará el referido aviso. La falta de práctica de este aviso no impedirá que la notificación sea considerada plenamente válida.</p>	<p>c) Cuando aquéllos, sin estar obligados, opten por el uso de esos medios.</p>
<p>3. Los actos de comunicación se efectuarán en alguna de las formas siguientes, según disponga esta Ley:</p>	<p>En los casos previstos en este apartado, la notificación se realizará de conformidad con las disposiciones contenidas en la normativa reguladora del uso de las tecnologías de la información y la comunicación en la Administración de Justicia.</p>
<p>1.^a A través de procurador, tratándose de comunicaciones a quienes estén personados en el proceso con representación de aquél.</p> <p>2.^a Remisión de lo que haya de comunicarse mediante correo, telegrama, correo electrónico o cualquier otro medio electrónico que permita dejar en los autos constancia fehaciente de la recepción, de su fecha y hora y del</p>	<p>Los actos de comunicación que deban practicarse por medios electrónicos, cuando vayan acompañados de elementos que no sean susceptibles de conversión en formato electrónico deberán practicarse por este medio, pero indicando la forma por la que se va a hacer entrega de dichos elementos. Si este acto de comunicación diese lugar a la apertura de un plazo procesal, este comenzará a computar</p>

<p>contenido de lo comunicado.</p> <p>3.^a Entrega al destinatario de copia literal de la resolución que se le haya de notificar, del requerimiento que el tribunal o el letrado de la Administración de Justicia le dirija, o de la cédula de citación o emplazamiento.</p> <p>4.^a En todo caso, por el personal al servicio de la Administración de Justicia, a través de medios telemáticos, cuando se trate del Ministerio Fiscal, de la Abogacía del Estado, de los Letrados de las Cortes Generales y de las Asambleas Legislativas, o del Servicio Jurídico de la Administración de la Seguridad Social, de las demás Administraciones públicas de las Comunidades Autónomas o de los Entes Locales, si no tuvieran designado procurador.</p> <p>4. En la cédula se hará constar claramente el carácter judicial del escrito, y expresará el tribunal o letrado de la Administración de Justicia que hubiese dictado la resolución y el asunto en que haya recaído, el nombre y apellidos de la persona a quien se haga la citación o emplazamiento, y del procurador encargado de cumplimentarlo, en su caso, el objeto de éstos y el lugar, día y hora en que deba comparecer el citado, o el plazo dentro del cual deba realizarse la actuación a que se refiera el emplazamiento, con la prevención de los efectos que, en cada caso, la ley establezca.</p> <p>5. En las notificaciones, citaciones y emplazamientos no se admitirá ni consignará respuesta alguna del interesado, a no ser que así se hubiera mandado. En los requerimientos se admitirá la respuesta que dé el requerido,</p>	<p>desde el momento en que consten recibidos por el destinatario todos los elementos que componen el acto.</p> <p>El destinatario deberá identificar un dispositivo electrónico, servicio de mensajería simple o una dirección de correo electrónico que servirán para informarle de la puesta a su disposición de un acto de comunicación, pero no para la práctica de notificaciones. En tal caso, con independencia de la forma en que se realice el acto de comunicación, la oficina judicial enviará el referido aviso. La falta de práctica de este aviso no impedirá que la notificación correctamente efectuada sea considerada plenamente válida.</p> <p>3. Los actos de comunicación se efectuarán en alguna de las formas siguientes, según disponga esta Ley:</p> <p>1.^a A través de procurador, tratándose de comunicaciones a quienes estén personados en el proceso con representación de aquél.</p> <p>2.^a Remisión de lo que haya de comunicarse mediante correo, telegrama, correo electrónico o cualquier otro medio electrónico que permita dejar en los autos constancia fehaciente de la recepción, de su fecha y hora y del contenido de lo comunicado.</p> <p>3.^a Entrega al destinatario de copia literal de la resolución que se le haya de notificar, del requerimiento que el tribunal o el letrado de la Administración de Justicia le dirija, o de la cédula de citación o emplazamiento.</p> <p>4.^a En todo caso, por el personal al servicio de la Administración de Justicia, a través de medios telemáticos, cuando se trate del Ministerio Fiscal, de la Abogacía del</p>
--	--

consignándola suintamente en la diligencia.

Estado, de los Letrados de las Cortes Generales y de las Asambleas Legislativas, o del Servicio Jurídico de la Administración de la Seguridad Social, de las demás Administraciones públicas de las Comunidades Autónomas o de los Entes Locales, si no tuvieran designado procurador.

4. En la cédula se hará constar claramente el carácter judicial del escrito, y expresará el tribunal o letrado de la Administración de Justicia que hubiese dictado la resolución y el asunto en que haya recaído, el nombre y apellidos de la persona a quien se haga la citación o emplazamiento, y del procurador encargado de cumplimentarlo, en su caso, el objeto de éstos y el lugar, día y hora en que deba comparecer el citado, o el plazo dentro del cual deba realizarse la actuación a que se refiera el emplazamiento, con la prevención de los efectos que, en cada caso, la ley establezca.

5. En las notificaciones, citaciones y emplazamientos no se admitirá ni consignará respuesta alguna del interesado, a no ser que así se hubiera mandado. En los requerimientos se admitirá la respuesta que dé el requerido, consignándola suintamente en la diligencia.

Se añade un nuevo apartado 6:6. Si se practicase un mismo acto de comunicación dos o más veces, tendrá eficacia a efectos procesales la primera fecha en que se hubiese verificado, con independencia del medio que se hubiere empleado, a salvo los casos en los que las leyes procesales prevean expresamente la posibilidad de que una resolución se comunique más de una vez, en cuyo caso tendrá los efectos que dichas leyes determinen.

Artículo 155. Actos de comunicación con las partes aún no personadas o no representadas por procurador. Domicilio.	Artículo 155. Actos de comunicación con las partes aún no personadas o no representadas por procurador o procuradora. Domicilio.
<p>1. Cuando las partes no actúen representadas por procurador o se trate del primer emplazamiento o citación al demandado, los actos de comunicación se harán por remisión al domicilio de los litigantes. En la cédula de emplazamiento o citación se hará constar el derecho a solicitar asistencia jurídica gratuita y el plazo para solicitarla.</p> <p>2. El domicilio del demandante será el que haya hecho constar en la demanda o en la petición o solicitud con que se inicie el proceso. Asimismo, el demandante designará, como domicilio del demandado, a efectos del primer emplazamiento o citación de éste, uno o varios de los lugares a que se refiere el apartado siguiente de este artículo. Si el demandante designare varios lugares como domicilios, indicará el orden por el que, a su entender, puede efectuarse con éxito la comunicación.</p> <p>Asimismo, el demandante deberá indicar cuantos datos conozca del demandado y que puedan ser de utilidad para la localización de éste, como números de teléfono, de fax, dirección de correo electrónico o similares, que se utilizarán con sujeción a lo dispuesto en la Ley 18/2011, de 5 de julio, reguladora del uso de las tecnologías de la información y la comunicación en la Administración de Justicia.</p> <p>El demandado, una vez comparecido, podrá designar, para sucesivas comunicaciones, un domicilio distinto.</p> <p>3. A efectos de actos de</p>	<p>1. Cuando la parte no representada por procurador o procuradora venga obligada legal o contractualmente a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia, el acto de comunicación se realizará por medios electrónicos de conformidad con el artículo 162.</p> <p>No obstante, si el acto de comunicación tuviese por objeto el primer emplazamiento o citación, o la realización o intervención personal de las partes en determinadas actuaciones procesales y transcurrieran tres días sin que el destinatario acceda a su contenido, se procederá a su publicación por la vía del Tablón Edictal Judicial Único conforme a lo dispuesto en el artículo 164.</p> <p>Además, en todo caso, también podrá practicarse mediante entrega de la copia de la resolución si el obligado se personase en la sede del órgano judicial, dejando constancia de ello en la diligencia que se extienda.</p> <p>2. Cuando la parte no representada por procurador no venga obligada legal o contractualmente a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia:</p> <p>a) Si se trata del primer emplazamiento o citación al demandado, se podrá practicar por remisión a su domicilio, o en forma telemática en los términos previstos en el artículo 162.</p> <p>El acto de comunicación practicado por medios electrónicos producirá plenos efectos procesales sólo en el</p>

<p>comunicación, podrá designarse como domicilio el que aparezca en el padrón municipal o el que conste oficialmente a otros efectos, así como el que aparezca en Registro oficial o en publicaciones de Colegios profesionales, cuando se trate, respectivamente, de empresas y otras entidades o de personas que ejerzan profesión para la que deban colegiarse obligatoriamente. También podrá designarse como domicilio, a los referidos efectos, el lugar en que se desarrolle actividad profesional o laboral no ocasional.</p>	<p>caso de que fuese aceptado voluntariamente por su destinatario. Si puesto a disposición del destinatario en la sede judicial electrónica, no constara la recepción por el destinatario en plazo de tres días, se practicará por remisión al domicilio.</p>
<p>Cuando en la demanda se ejercite una acción de aquellas a las que se refiere el número 1º del apartado 1 del artículo 250, se entenderá que si las partes no han acordado señalar en el contrato de arrendamiento un domicilio en el que se llevarán a cabo los actos de comunicación, éste será, a todos los efectos, el de la vivienda o local arrendado.</p>	<p>En todo caso, si constara una dirección de correo electrónico o servicio de mensajería de contacto del destinatario, se dará aviso informativo de la puesta a su disposición de la resolución tanto en el órgano judicial como en la sede judicial electrónica.</p>
<p>Si la demanda se dirigiese a una persona jurídica, podrá igualmente señalarse el domicilio de cualquiera que aparezca como administrador, gerente o apoderado de la empresa mercantil, o presidente, miembro o gestor de la Junta de cualquier asociación que apareciese en un Registro oficial.</p>	<p>b) Si el acto de comunicación, no siendo primer emplazamiento o citación, tuviese por objeto la realización o intervención personal de las partes en determinadas actuaciones procesales, se practicará en los términos del literal a), excepto que el interveniente no obligado a ello haya optado previamente por el uso de medios electrónicos, en cuyo caso se estará a lo establecido en el literal c) para estos supuestos.</p>
<p>4. Si las partes no estuviesen representadas por procurador, las comunicaciones efectuadas en cualquiera de los lugares previstos en el apartado anterior, que se hayan designado como domicilios, surtirán plenos efectos en cuanto se acredite la correcta remisión de lo que haya de comunicarse aunque no conste su recepción por el destinatario.</p>	<p>c) En el caso de actos de comunicación distintos de los previstos en los literales a) y b), las comunicaciones efectuadas surtirán plenos efectos en cuanto se acredite la correcta remisión de lo que haya de comunicarse a cualquiera de los lugares que se hayan designado como domicilio aunque no conste su recepción por el destinatario, o cuando el destinatario, sin estar obligado, haya optado por el uso de medios electrónicos y la comunicación se haya remitido en los términos previstos en el artículo 162, habiendo transcurrido tres días sin que el destinatario acceda a su contenido.</p>
<p>No obstante, si la comunicación tuviese por objeto la personación en juicio o la realización o intervención personal de las partes en</p>	<p>3. El domicilio del demandante será el que haya hecho constar en la</p>

determinadas actuaciones procesales y no constare la recepción por el interesado, se estará a lo dispuesto en el artículo 158.

5. Cuando las partes cambiasen su domicilio durante la sustanciación del proceso, lo comunicarán inmediatamente a la Oficina judicial.

Asimismo deberán comunicar los cambios relativos a su número de teléfono, fax, dirección de correo electrónico o similares, siempre que estos últimos estén siendo utilizados como instrumentos de comunicación con la Oficina judicial.

demandas o en la petición o solicitud con que se inicie el proceso. Asimismo, el demandante designará, como domicilio del demandado, uno o varios de los lugares siguientes: el que aparezca en el padrón municipal o el que conste oficialmente a otros efectos, así como el que aparezca en Registro oficial o en publicaciones de colegios profesionales, cuando se trate, respectivamente, de empresas y otras entidades o de personas que ejerzan profesión para la que deban colegiarse obligatoriamente. También podrá designarse como domicilio, a los referidos efectos, el lugar en que se desarrolle actividad profesional o laboral no ocasional. Cuando en la demanda se ejercite una acción de aquellas a las que se refiere el numeral 1.º del apartado 1 del artículo 250, se entenderá que si las partes no han acordado señalar en el contrato de arrendamiento un domicilio en el que se llevarán a cabo los actos de comunicación, éste será, a todos los efectos, el de la vivienda o local arrendado.

Si la demanda se dirigiese a una persona jurídica, podrá igualmente señalarse el domicilio de cualquiera que aparezca como administrador, gerente o apoderado de la empresa mercantil, o presidente, miembro o gestor de la Junta de cualquier asociación que apareciese en un Registro oficial.

Si el demandante designare varios lugares como domicilios, indicará el orden por el que, a su entender, puede efectuarse con éxito la comunicación.

Asimismo, el demandante deberá indicar, además de los requisitos establecidos en el artículo 399, cuantos datos conozca del demandado y que puedan ser de utilidad para la localización de éste,

como número de identificación fiscal o de extranjeros, números de teléfono, de fax, dirección de correo electrónico o similares, que se utilizarán con sujeción a lo dispuesto en la Ley que regule el uso de la tecnología en la Administración de Justicia. La persona demandada, una vez comparecido, podrá designar, para sucesivas comunicaciones, un domicilio distinto, o uno de los medios de comunicación electrónica de los previstos en el artículo 162.

Cuando las partes cambiasen su domicilio durante la sustanciación del proceso, lo comunicarán inmediatamente a la oficina judicial.

Asimismo, deberán comunicar los cambios relativos a su número de teléfono, fax, dirección de correo electrónico o similares, o a cualquier otro dato identificativo que altere la práctica de los actos de comunicación realizados en virtud del artículo 162 de esta ley, siempre que estos últimos datos estén siendo utilizados como instrumentos de comunicación con la oficina judicial.

4. En el supuesto de que los actos de comunicación con las partes aún no personadas o no representadas por procurador se hubiesen practicado dos o más veces, se estará a lo establecido en el apartado 6 del artículo 152. En la cédula de emplazamiento o citación, o en el acto de comunicación de que se trate, se hará constar expresamente esta previsión y también el derecho a solicitar asistencia jurídica gratuita.

Artículo 156. Averiguaciones del tribunal sobre el domicilio.

1. En los casos en que el demandante manifestare que le es imposible designar un domicilio o residencia del demandado, a efectos de su

Artículo 156. Averiguaciones del tribunal sobre el domicilio.

1. En los casos en que el demandante manifestare que le es imposible designar un domicilio o residencia del demandado, a efectos de su

<p>personación, se utilizarán por el Letrado de la Administración de Justicia los medios oportunos para averiguar esas circunstancias, pudiendo dirigirse, en su caso, a los Registros, organismos, Colegios profesionales, entidades y empresas a que se refiere el apartado 3 del artículo 155.</p> <p>Al recibir estas comunicaciones, los Registros y organismos públicos procederán conforme a las disposiciones que regulen su actividad.</p> <p>2. En ningún caso se considerará imposible la designación de domicilio a efectos de actos de comunicación si dicho domicilio constara en archivos o registros públicos, a los que pudiere tenerse acceso.</p> <p>3. Si de las averiguaciones a que se refiere el apartado 1 resultare el conocimiento de un domicilio o lugar de residencia, se practicará la comunicación de la segunda forma establecida en el apartado 2 del artículo 152, siendo de aplicación, en su caso, lo previsto en el artículo 158.</p> <p>4. Si estas averiguaciones resultaren infructuosas, el Letrado de la Administración de Justicia ordenará que la comunicación se lleve a cabo mediante edictos.</p>	<p>personación, se utilizarán por el Letrado de la Administración de Justicia los medios oportunos para averiguar esas circunstancias, pudiendo dirigirse, en su caso, a los Registros, organismos, Colegios profesionales, entidades y empresas a que se refiere el apartado 3 del artículo 155.</p> <p>Al recibir estas comunicaciones, los Registros y organismos públicos procederán conforme a las disposiciones que regulen su actividad.</p> <p>2. En ningún caso se considerará imposible la designación de domicilio a efectos de actos de comunicación si dicho domicilio constara en archivos o registros públicos, a los que pudiere tenerse acceso.</p> <p>Se modifica el apartado 3: 3. Si de las averiguaciones a que se refiere el apartado 1 resultare el conocimiento de un domicilio o lugar de residencia, en los casos en que proceda de conformidad con el artículo 155 se practicará la comunicación de la forma establecida en el artículo 152.3.2.ª, siendo de aplicación, en su caso, lo previsto en el artículo 158.</p> <p>4. Si estas averiguaciones resultaren infructuosas, el Letrado de la Administración de Justicia ordenará que la comunicación se lleve a cabo mediante edictos.</p>
--	--

Artículo 158. Comunicación mediante entrega.

Cuando, en los casos del apartado 1 del artículo 155, no pudiera acreditarse que el destinatario ha recibido una comunicación que tenga por finalidad la personación en juicio o la realización o intervención personal de las partes en determinadas actuaciones

Artículo 158. Comunicación mediante entrega.

Cuando el destinatario del acto de comunicación no venga obligado legal o contractualmente a relacionarse por medios electrónicos con la Administración de Justicia y no pudiera acreditarse que ha recibido una comunicación que tenga por finalidad su personación en juicio o

procesales, se procederá a su entrega en la forma establecida en el artículo 161.

la realización o intervención personal en determinadas actuaciones procesales, se procederá a su entrega en la forma establecida en el artículo 161

Artículo 160. Remisión de las comunicaciones por correo, telegrama u otros medios semejantes.

1. Cuando proceda la remisión de la copia de la resolución o de la cédula por correo certificado o telegrama con acuse de recibo, o por cualquier otro medio semejante que permita dejar en los autos constancia fehaciente de haberse recibido la notificación, de la fecha de la recepción, y de su contenido, el Letrado de la Administración de Justicia dará fe en los autos de la remisión y del contenido de lo remitido, y unirá a aquéllos, en su caso, el acuse de recibo o el medio a través del cual quede constancia de la recepción o la documentación aportada por el procurador que así lo acredite, de haber procedido éste a la comunicación.

2. A instancia de parte y a costa de quien lo interese, podrá ordenarse que la remisión se haga de manera simultánea a varios lugares de los previstos en el apartado 3 del artículo 155.

3. Cuando el destinatario tuviere su domicilio en el partido donde radique la sede del tribunal, y no se trate de comunicaciones de las que dependa la personación o la realización o intervención personal en las actuaciones, podrá remitirse, por cualquiera de los medios a que se refiere el apartado 1, cédula de emplazamiento para que el destinatario comparezca en dicha sede a efectos de ser notificado o requerido o de dársele traslado de

Artículo 160. Remisión de las comunicaciones por correo, telegrama u otros medios semejantes.

1. Cuando proceda la remisión de la copia de la resolución o de la cédula por correo certificado o telegrama con acuse de recibo, o por cualquier otro medio semejante que permita dejar en los autos constancia fehaciente de haberse recibido la notificación, de la fecha de la recepción, y de su contenido, el Letrado de la Administración de Justicia dará fe en los autos de la remisión y del contenido de lo remitido, y unirá a aquéllos, en su caso, el acuse de recibo o el medio a través del cual quede constancia de la recepción o la documentación aportada por el procurador que así lo acredite, de haber procedido éste a la comunicación.

2. A instancia de parte y a costa de quien lo interese, podrá ordenarse que la remisión se haga de manera simultánea a varios lugares de los previstos en el apartado 3 del artículo 155.

Se modifica el apartado 3: 3. Cuando el destinatario tuviere su domicilio en el partido donde radique la sede del tribunal, y no se trate de comunicaciones de las que dependa la personación o la realización o intervención personal en las actuaciones, podrá remitirse, por cualquiera de los medios a que se refiere el apartado 1, cédula de emplazamiento para que el destinatario comparezca en la sede del tribunal o en la sede judicial

<p>algún escrito.</p> <p>La cédula expresará con la debida precisión el objeto para el que se requiere la comparecencia del emplazado, indicando el procedimiento y el asunto a que se refiere, con la advertencia de que, si el emplazado no aparece, sin causa justificada, dentro del plazo señalado, se tendrá por hecha la comunicación de que se trate o por efectuado el traslado.</p>	<p>electrónica a efectos de ser notificado o requerido o de dársele traslado de algún escrito.</p> <p>La cédula expresará con la debida precisión el objeto para el que se requiere la comparecencia del emplazado, indicando el procedimiento y el asunto a que se refiere, con la advertencia de que, si el emplazado no aparece, sin causa justificada, dentro del plazo señalado, se tendrá por hecha la comunicación de que se trate o por efectuado el traslado.</p>	<p>Se añaden los apartados 4 y 5:</p> <p>4. Para la realización de actos de comunicación, a elección del ciudadano, podrán utilizarse los sistemas de identificación previstos en la Ley reguladora del uso de tecnologías en la administración de justicia.</p> <p>5. Con independencia del medio por el que se realice el acto de comunicación, los órganos de la Administración de Justicia enviarán un aviso al dispositivo electrónico de su destinatario o a la dirección de correo electrónico que les conste, informándole de la puesta a su disposición del acto de comunicación en la sede judicial electrónica o en la dirección electrónica habilitada única. La falta de práctica de este aviso no impedirá que el acto de comunicación sea considerado plenamente válido.</p>
<p>Artículo 161. Comunicación por medio de copia de la resolución o de cédula.</p> <p>1. La entrega al destinatario de la comunicación de la copia de la resolución o de la cédula se efectuará en la sede del tribunal o en el domicilio de la persona que deba ser notificada, requerida, citada o emplazada, sin perjuicio de lo</p>		<p>Artículo 161. Comunicación por medio de copia de la resolución o de cédula.</p> <p>Se modifica el apartado 1:</p> <p>1. La entrega al destinatario de la comunicación de la copia de la resolución o de la cédula se efectuará en la sede judicial electrónica, en la sede del tribunal o en el domicilio de la persona que</p>

previsto en el ámbito de la ejecución.	deba ser notificada, requerida, citada o emplazada, sin perjuicio de lo previsto en el ámbito de la ejecución.
La entrega se documentará por medio de diligencia que será firmada por el funcionario o Procurador que la efectúe y por la persona a quien se haga, cuyo nombre se hará constar.	La entrega domiciliaria se documentará por medio de diligencia que será firmada por el funcionario o por el procurador que la efectúe y por la persona a quien se haga, cuyos datos identificativos se harán constar.
2. Cuando el destinatario de la comunicación sea hallado en el domicilio y se niegue a recibir la copia de la resolución o la cédula o no quiera firmar la diligencia acreditativa de la entrega, el funcionario o procurador que asuma su práctica le hará saber que la copia de la resolución o la cédula queda a su disposición en la oficina judicial, produciéndose los efectos de la comunicación, de todo lo cual quedará constancia en la diligencia.	2. Cuando el destinatario de la comunicación sea hallado en el domicilio y se niegue a recibir la copia de la resolución o la cédula o no quiera firmar la diligencia acreditativa de la entrega, el funcionario o procurador que asuma su práctica le hará saber que la copia de la resolución o la cédula queda a su disposición en la oficina judicial, produciéndose los efectos de la comunicación, de todo lo cual quedará constancia en la diligencia.
3. Si el domicilio donde se pretende practicar la comunicación fuere el lugar en el que el destinatario tenga su domicilio según el padrón municipal, o a efectos fiscales, o según registro oficial o publicaciones de colegios profesionales, o fuere la vivienda o local arrendado al demandado, y no se encontrare allí dicho destinatario, podrá efectuarse la entrega, en sobre cerrado, a cualquier empleado, familiar o persona con la que conviva, mayor de catorce años, que se encuentre en ese lugar, o al conserje de la finca, si lo tuviere, advirtiendo al receptor que está obligado a entregar la copia de la resolución o la cédula al destinatario de ésta, o a darle aviso, si sabe su paradero, advirtiendo en todo caso al receptor de su responsabilidad en relación a la protección de los datos del destinatario.	3. Si el domicilio donde se pretende practicar la comunicación fuere el lugar en el que el destinatario tenga su domicilio según el padrón municipal, o a efectos fiscales, o según registro oficial o publicaciones de colegios profesionales, o fuere la vivienda o local arrendado al demandado, y no se encontrare allí dicho destinatario, podrá efectuarse la entrega, en sobre cerrado, a cualquier empleado, familiar o persona con la que conviva, mayor de catorce años, que se encuentre en ese lugar, o al conserje de la finca, si lo tuviere, advirtiendo al receptor que está obligado a entregar la copia de la resolución o la cédula al destinatario de ésta, o a darle aviso, si sabe su paradero, advirtiendo en todo caso al receptor de su responsabilidad en relación a la protección de los datos del destinatario.
Si la comunicación se dirigiere al lugar de trabajo no ocasional del destinatario, en ausencia de éste, la entrega se efectuará a persona que manifieste conocer a aquél o, si	Si la comunicación se dirigiere al

<p>existiere dependencia encargada de recibir documentos u objetos, a quien estuviere a cargo de ella, con las mismas advertencias del párrafo anterior.</p> <p>En la diligencia se hará constar el nombre de la persona destinataria de la comunicación y la fecha y la hora en la que fue buscada y no encontrada en su domicilio, así como el nombre de la persona que recibe la copia de la resolución o la cédula y la relación de dicha persona con el destinatario, produciendo todos sus efectos la comunicación así realizada.</p> <p>4. En el caso de que no se halle a nadie en el domicilio al que se acuda para la práctica de un acto de comunicación, el Letrado de la Administración de Justicia, funcionario o procurador, procurará averiguar si vive allí su destinatario. Si ya no residiese o trabajase en el domicilio al que se acude y alguna de las personas consultadas conociese el actual, éste se consignará en la diligencia negativa de comunicación, procediéndose a la realización del acto de comunicación en el domicilio facilitado. Si no pudiera conocerse por este medio el domicilio del demandado y el demandante no hubiera designado otros posibles domicilios, se procederá de conformidad con lo establecido en el artículo 156.</p>	<p>lugar de trabajo no ocasional del destinatario, en ausencia de éste, la entrega se efectuará a persona que manifieste conocer a aquél o, si existiere dependencia encargada de recibir documentos u objetos, a quien estuviere a cargo de ella, con las mismas advertencias del párrafo anterior.</p> <p>En la diligencia se hará constar el nombre de la persona destinataria de la comunicación y la fecha y la hora en la que fue buscada y no encontrada en su domicilio, así como el nombre de la persona que recibe la copia de la resolución o la cédula y la relación de dicha persona con el destinatario, produciendo todos sus efectos la comunicación así realizada.</p> <p>4. En el caso de que no se halle a nadie en el domicilio al que se acuda para la práctica de un acto de comunicación, el Letrado de la Administración de Justicia, funcionario o procurador, procurará averiguar si vive allí su destinatario. Si ya no residiese o trabajase en el domicilio al que se acude y alguna de las personas consultadas conociese el actual, éste se consignará en la diligencia negativa de comunicación, procediéndose a la realización del acto de comunicación en el domicilio facilitado. Si no pudiera conocerse por este medio el domicilio del demandado y el demandante no hubiera designado otros posibles domicilios, se procederá de conformidad con lo establecido en el artículo 156.</p>
---	---

Artículo 162. Actos de comunicación por medios electrónicos, informáticos y similares.

1. Cuando las oficinas judiciales y las

Artículo 162. Actos de comunicación por medios electrónicos, informáticos y similares.

1. Cuando las oficinas judiciales y las

<p>partes o los destinatarios de los actos de comunicación estén obligados a enviarlos y recibirlas por medios electrónicos, telemáticos, infotelecomunicaciones o de otra clase semejante, que permitan el envío y la recepción de escritos y documentos, de forma tal que esté garantizada la autenticidad de la comunicación y de su contenido y quede constancia fehaciente de la remisión y recepción íntegras y del momento en que se hicieron, o cuando los destinatarios opten por estos medios, los actos de comunicación se efectuarán por aquellos, con el resguardo acreditativo de su recepción que proceda.</p>	<p>partes o los destinatarios de los actos de comunicación estén obligados, legal o contractualmente, a enviarlos y recibirlas por medios electrónicos, infotelecomunicaciones o de otra clase semejante, que permitan el envío y la recepción de escritos y documentos, de forma tal que esté garantizada la autenticidad de la comunicación y de su contenido y quede constancia fehaciente de la remisión y recepción íntegras y del momento en que se hicieron, o cuando los destinatarios opten por estos medios, así como en cualquier otro caso que establezca la ley, los actos de comunicación se efectuarán por aquellos, con el resguardo acreditativo de su recepción que proceda.</p>
<p>Los profesionales y destinatarios obligados a utilizar estos medios, así como los que opten por los mismos, deberán comunicar a las oficinas judiciales el hecho de disponer de los medios antes indicados y la dirección electrónica habilitada a tal efecto.</p>	<p>Los y las profesionales y destinatarios obligados a utilizar estos medios, así como los que opten por los mismos, deberán comunicar a las oficinas judiciales el hecho de disponer de los medios antes indicados y la dirección electrónica habilitada a tal efecto.</p>
<p>Asimismo se constituirá en el Ministerio de Justicia un registro accesible electrónicamente de los medios indicados y las direcciones correspondientes a los organismos públicos y profesionales obligados a su utilización.</p>	<p>Asimismo, se constituirá en el Ministerio de la Presidencia, Justicia y Relaciones con las Cortes un registro accesible electrónicamente de los medios indicados y las direcciones correspondientes a los organismos públicos y profesionales obligados a su utilización.</p>
<p>2. En cualquiera de los supuestos a los que se refiere este artículo, cuando constando la correcta remisión del acto de comunicación por dichos medios técnicos, salvo los practicados a través de los servicios de notificaciones organizados por los Colegios de Procuradores, transcurrieran tres días sin que el destinatario acceda a su contenido, se entenderá que la comunicación ha sido efectuada legalmente desplegando plenamente sus efectos.</p>	<p>2. En cualquiera de los supuestos a los que se refiere este artículo, cuando constando la correcta remisión del acto de comunicación por dichos medios técnicos, salvo los practicados a través de los servicios de notificaciones organizados por los Colegios de Procuradores, transcurrieran tres días sin que el destinatario acceda a su contenido, se entenderá que la comunicación ha sido efectuada legalmente desplegando plenamente sus efectos.</p>
<p>Se exceptuarán aquellos supuestos</p>	<p>Se exceptuarán aquellos supuestos</p>

<p>en los que el destinatario justifique la falta de acceso al sistema de notificaciones durante ese periodo. Si la falta de acceso se debiera a causas técnicas y éstas persistiesen en el momento de ponerlas en conocimiento, el acto de comunicación se practicará mediante entrega de copia de la resolución. En cualquier caso, la notificación se entenderá válidamente recibida en el momento en que conste la posibilidad de acceso al sistema. No obstante, caso de producirse el acceso transcurrido dicho plazo pero antes de efectuada la comunicación mediante entrega, se entenderá válidamente realizada la comunicación en la fecha que conste en el resguardo acreditativo de su recepción.</p>	<p>efectos. En este caso, los plazos para desarrollar actuaciones procesales comenzarán a computarse desde el día hábil siguiente al tercero.</p> <p>Se exceptuarán aquellos supuestos en los que el destinatario justifique que no pudo acceder al sistema de notificaciones durante ese periodo. Si la falta de acceso se debiera a causas técnicas y éstas persistiesen en el momento de ponerse en conocimiento de la Administración de Justicia, el acto de comunicación se practicará mediante entrega de copia de la resolución. En este supuesto, no obstante, en el caso de producirse el acceso transcurrido dicho plazo, pero antes de efectuada la comunicación mediante entrega, se entenderá válidamente realizada la comunicación en la fecha que conste en el resguardo acreditativo de la recepción electrónica.</p>
<p>No se practicarán actos de comunicación a los profesionales por vía electrónica durante los días del mes de agosto, salvo que sean hábiles para las actuaciones que corresponda.</p>	<p>Se exceptuarán también aquellos supuestos de fuerza mayor en que los Colegios de Procuradores hayan suspendido el reenvío del servicio de notificaciones durante el plazo máximo de tres días según lo previsto en el artículo 151.2.</p>
<p>3. Cuando la autenticidad de resoluciones, documentos, dictámenes o informes presentados o transmitidos por los medios a que se refiere el apartado anterior sólo pudiera ser reconocida o verificada mediante su examen directo o por otros procedimientos, podrán, no obstante, ser presentados en soporte electrónico mediante imágenes digitalizadas de los mismos, en la forma prevista en los artículos 267 y 268 de esta Ley, si bien, en caso de que alguna de las partes, el Tribunal en los procesos de familia, provisión de medidas judiciales de apoyo o filiación, o el Ministerio Fiscal, así lo solicitasen, habrán de aportarse aquellos en su soporte papel original, en el plazo o momento procesal que a tal efecto se señale.</p>	<p>No se practicarán actos de comunicación a los y las profesionales por vía electrónica durante los días del mes de agosto ni durante los días que median entre el 24 de diciembre y el 6 de enero del año siguiente, ambos inclusive, salvo que sean hábiles para las actuaciones que corresponda.</p>
	<p>3. Cuando la autenticidad de resoluciones, documentos, dictámenes o informes presentados o transmitidos por los medios a que se refiere el apartado anterior sólo pudiera ser reconocida o verificada mediante su examen directo o por otros procedimientos, podrán, no obstante, ser presentados en soporte</p>

electrónico mediante imágenes digitalizadas de los mismos, en la forma prevista en los artículos 267 y 268, si bien, en caso de que alguna de las partes, el tribunal en los procesos de familia, de medidas judiciales de apoyo de personas con discapacidad o de filiación, o el Ministerio Fiscal así lo solicitasen, habrán de aportarse aquéllos en su soporte papel original, en el plazo o momento procesal que a tal efecto se señale.

Artículo 164. Comunicación edictal.

Cuando, practicadas en su caso las averiguaciones a que se refiere el artículo 156, no pudiere conocerse el domicilio del destinatario de la comunicación, o cuando no pudiere hallársele ni efectuarse la comunicación con todos sus efectos, conforme a lo establecido en los artículos anteriores, o cuando así se acuerde en el caso a que se refiere el apartado 2 del artículo 157, el Letrado de la Administración de Justicia, consignadas estas circunstancias, mandará que se haga la comunicación fijando la copia de la resolución o la cédula en el tablón de anuncios de la oficina judicial de conformidad con la [Ley 18/2011, de 5 de julio](#), reguladora del uso de las tecnologías de la información y la comunicación en la Administración de Justicia, salvaguardando en todo caso los derechos e intereses de menores, así como otros derechos y libertades que pudieran verse afectados por la publicidad de los mismos. Tal publicidad podrá ser sustituida, en los términos que reglamentariamente se determinen, por la utilización de otros medios telemáticos, informáticos o electrónicos.

Sólo a instancia de parte, y a su costa, se publicará en el "Boletín

Artículo 164. Comunicación edictal.

Cuando, practicadas en su caso las averiguaciones a que se refiere el artículo 156, no pudiere conocerse el domicilio del destinatario de la comunicación, o cuando no pudiere hallársele ni efectuarse la comunicación con todos sus efectos, conforme a lo establecido en los artículos anteriores, o cuando así se acuerde en el caso a que se refiere el apartado 2 del artículo 157, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, consignadas estas circunstancias, mandará que se haga la comunicación, a través del Tablón Edictal Judicial Único, salvaguardando en todo caso los derechos e intereses de menores, así como otros derechos y libertades que pudieran verse afectados por la publicidad de los mismos.

En todo caso en la comunicación o publicación a que se refiere el párrafo anterior, en atención al superior interés de los menores y para preservar su intimidad, deberán omitirse los datos personales, nombres y apellidos, domicilio, o cualquier otro dato o circunstancia que directa o indirectamente pudiera permitir su identificación.

En los procesos de desahucio de finca urbana o rústica por falta de

<p>"Oficial" de la provincia, en el de la Comunidad Autónoma, en el "Boletín Oficial del Estado" o en un diario de difusión nacional o provincial.</p> <p>En todo caso en la comunicación o publicación a que se refieren los párrafos anteriores, en atención al superior interés de los menores y para preservar su intimidad, deberán omitirse los datos personales, nombres y apellidos, domicilio, o cualquier otro dato o circunstancia que directa o indirectamente pudiera permitir su identificación.</p> <p>En los procesos de desahucio de finca urbana o rústica por falta de pago de rentas o cantidades debidas o por expiración legal o contractual del plazo y en los procesos de reclamación de estas rentas o cantidades debidas, cuando no pudiere hallársele ni efectuarle la comunicación al arrendatario en los domicilios designados en el párrafo segundo del apartado 3 del artículo 155, ni hubiese comunicado de forma fehaciente con posterioridad al contrato un nuevo domicilio al arrendador, al que éste no se hubiese opuesto, se procederá, sin más trámites, a fijar la cédula de citación o requerimiento en el tablón de anuncios de la oficina judicial.</p>	<p>pago de rentas o cantidades debidas o por expiración legal o contractual del plazo y en los procesos de reclamación de estas rentas o cantidades debidas, cuando no pudiere hallarse al arrendatario ni efectuarle la comunicación al arrendatario en los domicilios designados en el párrafo segundo del apartado 3 del artículo 155, ni hubiese comunicado de forma fehaciente con posterioridad al contrato un nuevo domicilio al arrendador, al que éste no se hubiese opuesto, se procederá, sin más trámites, a realizar la comunicación a través del Tablón Edictal Judicial Único.</p>
--	---

Artículo 169. Casos en que procede el auxilio judicial.

1. Los tribunales civiles están obligados a prestarse auxilio en las actuaciones que, habiendo sido ordenadas por uno, requieran la colaboración de otro para su práctica.
2. Se solicitará el auxilio judicial para las actuaciones que hayan de efectuarse fuera de la circunscripción del tribunal que conozca del asunto, incluidos los

Artículo 169. Casos en que procede el auxilio judicial.

1. Los tribunales civiles están obligados a prestarse auxilio en las actuaciones que, habiendo sido ordenadas por uno, requieran la colaboración de otro para su práctica.
- Se modifica el apartado 2:** 2. Se solicitará el auxilio judicial para las actuaciones que hayan de efectuarse fuera de la circunscripción del tribunal que conozca del asunto,

<p>actos de reconocimiento judicial, cuando el tribunal no considere posible o conveniente hacer uso de la facultad que le concede esta Ley de desplazarse fuera de su circunscripción para practicarlas.</p> <p>3. También podrá pedirse el auxilio judicial para las actuaciones que hayan de practicarse fuera del término municipal en que tenga su sede el tribunal que las haya ordenado, pero dentro del partido judicial o circunscripción correspondiente.</p> <p>4. El interrogatorio de las partes, la declaración de los testigos y la ratificación de los peritos se realizará en la sede del Juzgado o tribunal que esté conociendo del asunto de que se trate, aunque el domicilio de las personas mencionadas se encuentre fuera de la circunscripción judicial correspondiente.</p> <p>Sólo cuando por razón de la distancia, dificultad del desplazamiento, circunstancias personales de la parte, del testigo o del perito, o por cualquier otra causa de análogas características resulte imposible o muy gravosa la comparecencia de las personas citadas en la sede del Juzgado o tribunal, se podrá solicitar el auxilio judicial para la práctica de los actos de prueba señalados en el párrafo anterior.</p>	<p>incluidos los actos de reconocimiento judicial, cuando el tribunal no considere posible o conveniente hacer uso de la facultad que le concede esta ley de desplazarse fuera de su circunscripción para practicarlas y no sea posible su práctica por videoconferencia.</p> <p>3. También podrá pedirse el auxilio judicial para las actuaciones que hayan de practicarse fuera del término municipal en que tenga su sede el tribunal que las haya ordenado, pero dentro del partido judicial o circunscripción correspondiente.</p> <p>Se modifica el apartado 4: 4. El interrogatorio de las partes, la declaración de los testigos y la ratificación de los peritos se realizará en la sede del juzgado o tribunal que esté conociendo del asunto de que se trate, salvo que el domicilio de las personas mencionadas se encuentre fuera de la circunscripción judicial correspondiente, en cuyo caso se realizarán en la forma prevista en el artículo 137 bis.</p> <p>Sólo cuando a juicio del juez o de la jueza no sea conveniente realizarlas por videoconferencia y por razón de la distancia, dificultad del desplazamiento, circunstancias personales de la parte, del testigo o del perito, o por cualquier otra causa de análogas características resulte imposible o muy gravosa la comparecencia de las personas citadas en la sede del juzgado o tribunal, se podrá solicitar el auxilio judicial para la práctica de los actos de prueba señalados en este artículo.</p>
--	---

Artículo 170. Órgano al que corresponde prestar el auxilio judicial.

Artículo 170. Órgano al que corresponde prestar el auxilio judicial.

<p>Corresponderá prestar el auxilio judicial a la Oficina del Juzgado de Primera Instancia del lugar en cuya circunscripción deba practicarse. No obstante lo anterior, si en dicho lugar tuviera su sede un Juzgado de Paz, y el auxilio judicial consistiere en un acto de comunicación, a éste le corresponderá practicar la actuación.</p>	<p>Corresponderá prestar el auxilio judicial a la Oficina del Juzgado de Primera Instancia del lugar en cuya circunscripción deba practicarse. No obstante lo anterior, si en dicho lugar tuviera su sede un Juzgado de Paz, y el auxilio judicial consistiere en un acto de comunicación o la intervención en un acto procesal a través de videoconferencia en los términos regulados en el artículo 137 bis de esta ley, a éste le corresponderá practicar la actuación.</p>
--	--

Artículo 171. Exhorto.	Artículo 171. Exhorto.
<p>1. El auxilio judicial se solicitará por el Tribunal que lo requiera mediante exhorto dirigido a la Oficina judicial del que deba prestarlo y que contendrá:</p> <p>1.º La designación de los tribunales exhortante y exhortado.</p> <p>2.º La indicación del asunto que motiva la expedición del exhorto.</p> <p>3.º La designación de las personas que sean parte en el asunto, así como de sus representantes y defensores.</p> <p>4.º La indicación de las actuaciones cuya práctica se interesa.</p> <p>5.º Cuando las actuaciones interesadas hayan de practicarse dentro de un plazo, se indicará también la fecha en la que éste finaliza.</p> <p>6.º Si para el cumplimiento del exhorto fuera preciso acompañar documentos, se hará expresa mención de todos ellos.</p> <p>2. La expedición y autorización de los exhortos corresponderá al Letrado de la Administración de Justicia.</p>	<p>1. El auxilio judicial se solicitará por el Tribunal que lo requiera mediante exhorto dirigido a la Oficina judicial del que deba prestarlo y que contendrá:</p> <p>1.º La designación de los tribunales exhortante y exhortado.</p> <p>2.º La indicación del asunto que motiva la expedición del exhorto.</p> <p>3.º La designación de las personas que sean parte en el asunto, así como de sus representantes y defensores.</p> <p>4.º La indicación de las actuaciones cuya práctica se interesa.</p> <p>5.º Cuando las actuaciones interesadas hayan de practicarse dentro de un plazo, se indicará también la fecha en la que éste finaliza.</p> <p>6.º Si para el cumplimiento del exhorto fuera preciso acompañar documentos, se hará expresa mención de todos ellos.</p> <p>2. La expedición y autorización de los exhortos corresponderá al Letrado de la Administración de Justicia.</p>

Se añaden dos nuevos apartados 3 y

4: 3. Cuando el auxilio judicial tenga por objeto la petición de datos o documentos que obren en expedientes judiciales electrónicos o metadatados en sistemas electrónicos de otros órganos de la Administración de Justicia, siempre que los medios electrónicos a disposición de los órganos implicados lo permitan la solicitud podrá transmitirse y cumplirse, sin necesidad de exhorto, por los medios electrónicos que se habiliten al efecto que, en todo caso, deberán asegurar la identificación del órgano transmisor y receptor, así como del momento y contenido de la solicitud y de la transmisión.

4. Tampoco será preceptivo el exhorto en el caso de actuaciones procesales que hayan de celebrarse con participación telemática de todos o algunos de los intervenientes desde una oficina judicial.

Artículo 183. Solicitud de nuevo señalamiento de vista u otros actos procesales.

1. Si a cualquiera de los que hubieren de acudir a una vista le resultare imposible asistir a ella en el día señalado, por causa de fuerza mayor u otro motivo de análoga entidad, tales como nacimiento y cuidado de menor, enfermedad grave y accidente con hospitalización, fallecimiento de cónyuge o de persona a la que estuviese unido en relación análoga al matrimonio, fallecimiento de parientes hasta segundo grado de consanguinidad o afinidad o baja laboral certificada por la seguridad social o sistema sanitario o de previsión social equivalente, lo manifestará de inmediato al tribunal, acreditando cumplidamente la causa o motivo y solicitando señalamiento de nueva vista o resolución que

Artículo 183. Solicitud de nuevo señalamiento de vista u otros actos procesales.

1. Si a cualquiera de los que hubieren de acudir a una vista le resultare imposible asistir a ella en el día señalado, por causa de fuerza mayor u otro motivo de análoga entidad, tales como nacimiento y cuidado de menor, enfermedad grave y accidente con hospitalización, fallecimiento de cónyuge o de persona a la que estuviese unido en relación análoga al matrimonio, fallecimiento de parientes hasta segundo grado de consanguinidad o afinidad o baja laboral certificada por la seguridad social o sistema sanitario o de previsión social equivalente, lo manifestará de inmediato al tribunal, acreditando cumplidamente la causa o motivo y solicitando señalamiento de nueva vista o resolución que

<p>atienda a la situación.</p> <p>2. Cuando sea el abogado o abogada de una de las partes quien considerare imposible acudir a la vista o acto procesal de que se trate, si se considerase atendible y acreditada la situación que se alegue, el letrado o letrada de la Administración de Justicia hará nuevo señalamiento.</p> <p>3. Cuando sea la parte quien alegue la situación de imposibilidad, prevista en el apartado primero, el Letrado de la Administración de Justicia, si considerase atendible y acreditada la situación que se alegue, adoptará una de las siguientes resoluciones:</p> <p>1.^a Si la vista fuese de procesos en los que la parte no esté asistida de abogado o representada por procurador, efectuará nuevo señalamiento.</p> <p>2.^a Si la vista fuese para actuaciones en que, aun estando la parte asistida por abogado o representada por procurador, sea necesaria la presencia personal de la parte, efectuará igualmente nuevo señalamiento de vista.</p> <p>En particular, si la parte hubiese sido citada a la vista para responder al interrogatorio regulado en los artículos 301 y siguientes, el Letrado de la Administración de Justicia efectuará nuevo señalamiento, con las citaciones que sean procedentes. Lo mismo resolverá cuando esté citada para interrogatorio una parte contraria a la que alegase y acreditase la imposibilidad de asistir.</p> <p>4. El Letrado de la Administración de Justicia pondrá en conocimiento del Tribunal la fecha y hora fijadas para el nuevo señalamiento, en el mismo día o en el día hábil siguiente a aquél en que hubiera sido acordado.</p>	<p>atienda a la situación.</p> <p>2. Cuando sea el abogado o abogada de una de las partes quien considerare imposible acudir a la vista o acto procesal de que se trate, si se considerase atendible y acreditada la situación que se alegue, el letrado o letrada de la Administración de Justicia hará nuevo señalamiento.</p> <p>3. Cuando sea la parte quien alegue la situación de imposibilidad, prevista en el apartado primero, el Letrado de la Administración de Justicia, si considerase atendible y acreditada la situación que se alegue, adoptará una de las siguientes resoluciones:</p> <p>1.^a Si la vista fuese de procesos en los que la parte no esté asistida de abogado o representada por procurador, efectuará nuevo señalamiento.</p> <p>2.^a Si la vista fuese para actuaciones en que, aun estando la parte asistida por abogado o representada por procurador, sea necesaria la presencia personal de la parte, efectuará igualmente nuevo señalamiento de vista.</p> <p>En particular, si la parte hubiese sido citada a la vista para responder al interrogatorio regulado en los artículos 301 y siguientes, el Letrado de la Administración de Justicia efectuará nuevo señalamiento, con las citaciones que sean procedentes. Lo mismo resolverá cuando esté citada para interrogatorio una parte contraria a la que alegase y acreditase la imposibilidad de asistir.</p> <p>Se añade el apartado 3 bis: 3 bis. Si una de las partes o de las personas que han de intervenir en la vista es una persona con una edad de ochenta años o más, podrá solicitar y así se acordará por el letrado o la</p>
---	--

<p>5. Cuando un testigo o perito que haya sido citado a vista por el Tribunal manifieste y acredite encontrarse en la misma situación de imposibilidad expresada en el primer apartado de este precepto, el Letrado de la Administración de Justicia dispondrá que se oiga a las partes por plazo común de tres días sobre si se deja sin efecto el señalamiento de la vista y se efectúa uno nuevo o si se cita al testigo o perito para la práctica de la actuación probatoria fuera de la vista señalada. Transcurrido el plazo, el Tribunal decidirá lo que estime conveniente, y si no considerase atendible o acreditada la excusa del testigo o del perito, mantendrá el señalamiento de la vista y el Letrado de la Administración de Justicia lo notificará así a aquéllos, requiriéndoles a comparecer, con el apercibimiento que prevé el apartado segundo del artículo 292.</p> <p>6. Cuando el Letrado de la Administración de Justicia, al resolver sobre las situaciones a que se refieren los apartados 2 y 3 anteriores, entendiera que el abogado o el litigante han podido proceder con dilación injustificada o sin fundamento alguno, dará cuenta al Juez o Tribunal, quien podrá imponerles multa de hasta seiscientos euros, sin perjuicio de lo que el Secretario resuelva sobre el</p>	<p>letrada de la Administración de Justicia que se practique el señalamiento en las primeras horas de audiencia o bien en las últimas, en función de las necesidades de la persona afectada.</p> <p>4. El Letrado de la Administración de Justicia pondrá en conocimiento del Tribunal la fecha y hora fijadas para el nuevo señalamiento, en el mismo día o en el día hábil siguiente a aquél en que hubiera sido acordado.</p> <p>5. Cuando un testigo o perito que haya sido citado a vista por el Tribunal manifieste y acredite encontrarse en la misma situación de imposibilidad expresada en el primer apartado de este precepto, el Letrado de la Administración de Justicia dispondrá que se oiga a las partes por plazo común de tres días sobre si se deja sin efecto el señalamiento de la vista y se efectúa uno nuevo o si se cita al testigo o perito para la práctica de la actuación probatoria fuera de la vista señalada. Transcurrido el plazo, el Tribunal decidirá lo que estime conveniente, y si no considerase atendible o acreditada la excusa del testigo o del perito, mantendrá el señalamiento de la vista y el Letrado de la Administración de Justicia lo notificará así a aquéllos, requiriéndoles a comparecer, con el apercibimiento que prevé el apartado segundo del artículo 292.</p> <p>6. Cuando el Letrado de la Administración de Justicia, al resolver sobre las situaciones a que se refieren los apartados 2 y 3 anteriores, entendiera que el abogado o el litigante han podido proceder con dilación injustificada o sin fundamento alguno, dará cuenta al Juez o Tribunal, quien podrá imponerles multa de hasta seiscientos euros, sin perjuicio de lo que el Secretario resuelva sobre el</p>
---	--

nuevo señalamiento.

La misma multa podrá imponerse por el Tribunal en los supuestos previstos en el apartado 5 de este artículo, de entender que concurren las circunstancias a que se alude en el párrafo anterior.

Artículo 196. Deliberación y votación de las resoluciones en tribunales colegiados.

En los tribunales colegiados se discutirán y votarán las resoluciones inmediatamente después de la vista, si ésta se celebre y, en otro caso, señalará el Presidente el día en que se hayan de discutir y votar, dentro del plazo señalado por la Ley.

Artículo 196. Deliberación y votación de las resoluciones en tribunales colegiados.

En los tribunales colegiados se discutirán y votarán las resoluciones inmediatamente después de la vista, si ésta se celebre y, en otro caso, señalará el Presidente el día en que se hayan de discutir y votar, dentro del plazo señalado por la Ley. En ambos casos, la deliberación y votación podrán tener lugar por medios electrónicos, cuando se cuente con ellos, de conformidad con lo que establezca la normativa que regule los usos de la tecnología en la Administración de Justicia.

Artículo 206. Clases de resoluciones.

1. Son resoluciones judiciales las providencias, autos y sentencias dictadas por los jueces y Tribunales.

En los procesos de declaración, cuando la ley no exprese la clase de resolución judicial que haya de emplearse, se observarán las siguientes reglas:

1.^a Se dictará providencia cuando la resolución se refiera a cuestiones procesales que requieran una decisión judicial por así establecerlo la ley, siempre que en tales casos no exigiera expresamente la forma de auto.

2.^a Se dictarán autos cuando se

Artículo 206. Clases de resoluciones.

Se modifica el apartado 1: 1. Son resoluciones judiciales las providencias, autos y sentencias dictadas por los jueces y tribunales.

En los procesos de declaración, cuando la ley no exprese la clase de resolución judicial que haya de emplearse, se observarán las siguientes reglas:

1.^a Se dictará providencia cuando la resolución se refiera a cuestiones procesales que requieran una decisión judicial por así establecerlo la ley, siempre que en tales casos no exigiera expresamente la forma de auto.

<p>decidan recursos contra providencias o decretos, cuando se resuelva sobre admisión o inadmisión de demanda, reconvención, acumulación de acciones, admisión o inadmisión de la prueba, aprobación judicial de transacciones, acuerdos de mediación y convenios, medidas cautelares y nulidad o validez de las actuaciones.</p>	<p>2.^a Se dictarán autos cuando se decidan recursos contra providencias o decretos, cuando se resuelva sobre admisión o inadmisión de demanda, reconvención, acumulación de acciones, admisión o inadmisión de la prueba, aprobación judicial de transacciones, acuerdos de mediación y convenios, medidas cautelares y nulidad o validez de las actuaciones.</p>
<p>También revestirán la forma de auto las resoluciones que versen sobre presupuestos procesales, anotaciones e inscripciones registrales y cuestiones incidentales, tengan o no señalada en esta Ley tramitación especial, siempre que en tales casos la ley exigiera decisión del Tribunal, así como las que pongan fin a las actuaciones de una instancia o recurso antes de que concluya su tramitación ordinaria, salvo que, respecto de estas últimas, la ley hubiera dispuesto que deban finalizar por decreto.</p>	<p>También revestirán la forma de auto las resoluciones que versen sobre presupuestos procesales, anotaciones e inscripciones registrales y cuestiones incidentales, tengan o no señalada en esta ley tramitación especial, siempre que en tales casos la ley exigiera decisión del tribunal así como las que pongan fin a las actuaciones de una instancia o recurso antes de que concluya su tramitación ordinaria, salvo que, respecto de estas últimas, la ley hubiera dispuesto que deban finalizar por decreto. El recurso de casación podrá decidirse mediante auto en los casos previstos en el artículo 487.1.</p>
<p>3.^a Se dictará sentencia para poner fin al proceso, en primera o segunda instancia, una vez que haya concluido su tramitación ordinaria prevista en la ley. También se resolverán mediante sentencia los recursos extraordinarios y los procedimientos para la revisión de sentencias firmes.</p>	<p>3.^a Se dictará sentencia para poner fin al proceso, en primera o segunda instancia, una vez que haya concluido su tramitación ordinaria prevista en la ley. También se resolverán mediante sentencia los recursos de casación y los procedimientos para la revisión de sentencias firmes, salvo lo dispuesto en el artículo 487.1.</p>
<p>2. Las resoluciones de los Letrados de la Administración de Justicia se denominarán diligencias y decretos.</p>	<p>2. Las resoluciones de los Letrados de la Administración de Justicia se denominarán diligencias y decretos.</p>
<p>Cuando la ley no exprese la clase de resolución que haya de emplearse, se observarán las siguientes reglas:</p>	<p>Cuando la ley no exprese la clase de resolución que haya de emplearse, se observarán las siguientes reglas:</p>
<p>1.^a Se dictará diligencia de ordenación cuando la resolución tenga por objeto dar a los autos el curso que la ley establezca.</p>	<p>1.^a Se dictará diligencia de ordenación cuando la resolución tenga por objeto dar a los autos el curso que la</p>
<p>2.^a Se dictará decreto cuando se admita a trámite la demanda, cuando</p>	

<p>se ponga término al procedimiento del que el Secretario tuviera atribuida competencia exclusiva y, en cualquier clase de procedimiento, cuando fuere preciso o conveniente razonar lo resuelto.</p> <p>3.ª Se dictarán diligencias de constancia, comunicación o ejecución a los efectos de reflejar en autos hechos o actos con trascendencia procesal.</p> <p>3. En los procesos de ejecución se seguirán, en lo que resulten aplicables, las reglas establecidas en los apartados anteriores.</p>	<p>ley establezca.</p> <p>2.ª Se dictará decreto cuando se admita a trámite la demanda, cuando se ponga término al procedimiento del que el Secretario tuviera atribuida competencia exclusiva y, en cualquier clase de procedimiento, cuando fuere preciso o conveniente razonar lo resuelto.</p> <p>3.ª Se dictarán diligencias de constancia, comunicación o ejecución a los efectos de reflejar en autos hechos o actos con trascendencia procesal.</p> <p>3. En los procesos de ejecución se seguirán, en lo que resulten aplicables, las reglas establecidas en los apartados anteriores.</p>
---	---

Artículo 212. Publicación y archivo de las sentencias.

1. Las sentencias y demás resoluciones definitivas, una vez extendidas y firmadas por quienes las hubieran dictado, serán publicadas y depositadas en la Oficina judicial, ordenándose por el Letrado de la Administración de Justicia su notificación y archivo, dándoseles publicidad en la forma permitida u ordenada en la Constitución y las leyes.

2. Sin perjuicio de lo establecido en el párrafo segundo del apartado 1 del artículo 236 quinque de la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial, se permitirá a cualquier interesado el acceso al texto de las sentencias o a determinados extremos de las mismas. Este acceso sólo podrá llevarse a cabo previa disociación de los datos de carácter personal que los mismos contuvieran y con pleno respeto al derecho a la intimidad, a los derechos de las personas que

Artículo 212. Publicación y archivo de las sentencias.

1. Las sentencias y demás resoluciones definitivas, una vez extendidas y firmadas por quienes las hubieran dictado, serán publicadas y depositadas en la Oficina judicial, ordenándose por el Letrado de la Administración de Justicia su notificación y archivo, dándoseles publicidad en la forma permitida u ordenada en la Constitución y las leyes.

2. Sin perjuicio de lo establecido en el párrafo segundo del apartado 1 del artículo 236 quinque de la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial, se permitirá a cualquier interesado el acceso al texto de las sentencias o a determinados extremos de las mismas. Este acceso sólo podrá llevarse a cabo previa disociación de los datos de carácter personal que los mismos contuvieran y con pleno respeto al derecho a la intimidad, a los derechos de las personas que

requieran un especial deber de tutela, a la garantía del anonimato de los perjudicados, cuando proceda, así como, con carácter general, para evitar que las sentencias puedan ser usadas con fines contrarios a las leyes.

3. Las sentencias que se dicten en los procedimientos sobre la aplicación de los artículos 81 y 82 del Tratado de la Comunidad Europea o los artículos 1 y 2 de la Ley de Defensa de la Competencia se comunicarán por el Letrado de la Administración de Justicia a la Comisión Nacional de la Competencia.

4. Los Letrados de la Administración de Justicia pondrán en los autos certificación literal de las sentencias y demás resoluciones definitivas.

requieran un especial deber de tutela, a la garantía del anonimato de los perjudicados, cuando proceda, así como, con carácter general, para evitar que las sentencias puedan ser usadas con fines contrarios a las leyes.

3. Las sentencias que se dicten en los procedimientos sobre la aplicación de los artículos 81 y 82 del Tratado de la Comunidad Europea o los artículos 1 y 2 de la Ley de Defensa de la Competencia se comunicarán por el Letrado de la Administración de Justicia a la Comisión Nacional de la Competencia.

Se modifica el apartado 4: 4. En los casos en que el tribunal no cuente con expediente judicial electrónico, los letrados de la Administración de Justicia pondrán en los autos certificación literal de las sentencias y demás resoluciones definitivas. En los casos en que el tribunal cuente con expediente judicial electrónico, se velará por la incorporación y constancia en el mismo de la sentencia, firmada electrónicamente en los términos que prevea la normativa que regule el uso de la tecnología en la Administración de Justicia.

Artículo 213. Libro de sentencias.

En cada tribunal se llevará, bajo la custodia del Letrado de la Administración de Justicia, un libro de sentencias, en el que se incluirán firmadas todas las definitivas, autos de igual carácter, así como los votos particulares que se hubieren formulado, que serán ordenados correlativamente según su fecha.

Artículo 213. Libro de sentencias.

En cada tribunal se llevará, bajo la custodia del letrado o letrada de la Administración de Justicia, un libro de sentencias, en el que se incluirán firmadas todas las definitivas, autos de igual carácter, así como los votos particulares que se hubieren formulado, que serán ordenados correlativamente según su fecha. Cuando los sistemas informáticos permitan la generación de libros electrónicos, el letrado o letrada de

la Administración de Justicia velará por el adecuado uso de los sistemas.

Artículo 213 bis. Libro de decretos.

En cada Tribunal se llevará, bajo la responsabilidad y custodia del Letrado de la Administración de Justicia, un libro de decretos, en el que se incluirán firmados todos los definitivos, que serán ordenados cronológicamente.

Artículo 213 bis. Libro de decretos.

En cada Tribunal se llevará, bajo la responsabilidad y custodia del letrado o letrada de la Administración de Justicia, un libro de decretos, en el que se incluirán firmados todos los definitivos, que serán ordenados cronológicamente. Cuando los sistemas informáticos permitan la generación de libros electrónicos, el letrado o letrada de la Administración de Justicia velará por el adecuado uso de los sistemas.

Artículo 222. Cosa juzgada material.

1. La cosa juzgada de las sentencias firmes, sean estimatorias o desestimatorias, excluirá, conforme a la ley, un ulterior proceso cuyo objeto sea idéntico al del proceso en que aquélla se produjo.

2. La cosa juzgada alcanza a las pretensiones de la demanda y de la reconvenCIÓN, así como a los puntos a que se refieren los apartados 1 y 2 del artículo 408 de esta Ley.

Se considerarán hechos nuevos y distintos, en relación con el fundamento de las referidas pretensiones, los posteriores a la completa preclusión de los actos de alegación en el proceso en que aquéllas se formularen.

3. La cosa juzgada afectará a las partes del proceso en que se dicte y a sus herederos y causahabientes, así como a los sujetos, no litigantes, titulares de los derechos que fundamenten la legitimación de las partes conforme a lo previsto en los artículos 11 y 11 bis de esta ley.

Artículo 222. Cosa juzgada material.

1. La cosa juzgada de las sentencias firmes, sean estimatorias o desestimatorias, excluirá, conforme a la ley, un ulterior proceso cuyo objeto sea idéntico al del proceso en que aquélla se produjo.

2. La cosa juzgada alcanza a las pretensiones de la demanda y de la reconvenCIÓN, así como a los puntos a que se refieren los apartados 1 y 2 del artículo 408 de esta Ley.

Se considerarán hechos nuevos y distintos, en relación con el fundamento de las referidas pretensiones, los posteriores a la completa preclusión de los actos de alegación en el proceso en que aquéllas se formularen.

Se modifica el apartado 3: 3. La cosa juzgada afectará a las partes del proceso en que se dicte y a sus herederos y causahabientes, así como a los sujetos, no litigantes, titulares de los derechos que fundamenten la legitimación de las partes conforme a lo previsto en los

<p>En las sentencias sobre estado civil, matrimonio, filiación, paternidad, maternidad e incapacitación y reintegración de la capacidad, la cosa juzgada tendrá efectos frente a terceros a partir de su inscripción o anotación en el Registro Civil.</p> <p>Las sentencias que se dicten sobre impugnación de acuerdos societarios afectarán a todos los socios, aunque no hubieren litigado.</p> <p>4. Lo resuelto con fuerza de cosa juzgada en la sentencia firme que haya puesto fin a un proceso vinculará al tribunal de un proceso posterior cuando en éste aparezca como antecedente lógico de lo que sea su objeto, siempre que los litigantes de ambos procesos sean los mismos o la cosa juzgada se extienda a ellos por disposición legal.</p>	<p>artículos 11 y 11 bis de esta ley.</p> <p>En las sentencias sobre estado civil, matrimonio, filiación, paternidad, maternidad y de medidas de apoyo para el ejercicio de la capacidad jurídica, la cosa juzgada tendrá efectos frente a terceros a partir de su inscripción o anotación en el Registro Civil.</p> <p>Las sentencias que se dicten sobre impugnación de acuerdos societarios afectarán a todos los socios, aunque no hubieren litigado.</p> <p>4. Lo resuelto con fuerza de cosa juzgada en la sentencia firme que haya puesto fin a un proceso vinculará al tribunal de un proceso posterior cuando en éste aparezca como antecedente lógico de lo que sea su objeto, siempre que los litigantes de ambos procesos sean los mismos o la cosa juzgada se extienda a ellos por disposición legal.</p>
<p>Artículo 237. Caducidad de la instancia.</p> <p>1. Se tendrán por abandonadas las instancias y recursos en toda clase de pleitos si, pese al impulso de oficio de las actuaciones, no se produce actividad procesal alguna en el plazo de dos años, cuando el pleito se hallare en primera instancia ; y de uno, si estuviere en segunda instancia o pendiente de recurso extraordinario por infracción procesal o de recurso de casación.</p> <p>Estos plazos se contarán desde la última notificación a las partes.</p> <p>2. Contra el decreto que declare la caducidad sólo cabrá recurso de revisión.</p>	<p>Artículo 237. Caducidad de la instancia.</p> <p>1. Se tendrán por abandonadas las instancias y recursos en toda clase de pleitos si, pese al impulso de oficio de las actuaciones, no se produce actividad procesal alguna en el plazo de dos años, cuando el pleito se hallare en primera instancia; y de uno, si estuviere en segunda instancia o pendiente de recurso de casación. Estos plazos se contarán desde la última notificación a las partes.</p> <p>2. Contra el decreto que declare la caducidad sólo cabrá recurso de revisión</p>

Artículo 240. Efectos de la caducidad de la instancia.	Artículo 240. Efectos de la caducidad de la instancia.
<p>1. Si la caducidad se produjere en la segunda instancia o en los recursos extraordinarios mencionados en el artículo 237, se tendrá por desistida la apelación o dichos recursos y por firme la resolución recurrida y se devolverán las actuaciones al tribunal del que procedieren.</p> <p>2. Si la caducidad se produjere en la primera instancia, se entenderá producido el desistimiento en dicha instancia, por lo que podrá interponerse nueva demanda, sin perjuicio de la caducidad de la acción.</p> <p>3. La declaración de caducidad no contendrá imposición de costas, debiendo pagar cada parte las causadas a su instancia y las comunes por mitad.</p>	<p>Se modifica el apartado 1: Si la caducidad se produjere en la segunda instancia o en el recurso de casación, se tendrá por desistida la apelación o el recurso de casación y por firme la resolución recurrida y se devolverán las actuaciones al tribunal del que procedieren.</p> <p>2. Si la caducidad se produjere en la primera instancia, se entenderá producido el desistimiento en dicha instancia, por lo que podrá interponerse nueva demanda, sin perjuicio de la caducidad de la acción.</p> <p>3. La declaración de caducidad no contendrá imposición de costas, debiendo pagar cada parte las causadas a su instancia y las comunes por mitad.</p>

Artículo 249. Ámbito del juicio ordinario.	Artículo 249. Ámbito del juicio ordinario.
<p>1. Se decidirán en el juicio ordinario, cualquiera que sea su cuantía:</p> <p>1.º Las demandas relativas a derechos honoríficos de la persona.</p> <p>2.º Las que pretendan la tutela del derecho al honor, a la intimidad y a la propia imagen, y las que pidan la tutela judicial civil de cualquier otro derecho fundamental, salvo las que se refieran al derecho de rectificación. En estos procesos, será siempre parte el Ministerio Fiscal y su tramitación tendrá carácter preferente.</p> <p>3.º Las demandas sobre impugnación de acuerdos sociales adoptados por Juntas o Asambleas Generales o especiales de socios o de</p>	<p>1. Se decidirán en el juicio ordinario, cualquiera que sea su cuantía:</p> <p>1.º Las demandas relativas a derechos honoríficos de la persona.</p> <p>2.º Las que pretendan la tutela del derecho al honor, a la intimidad y a la propia imagen, y las que pidan la tutela judicial civil de cualquier otro derecho fundamental, salvo las que se refieran al derecho de rectificación. En estos procesos, será siempre parte el Ministerio Fiscal y su tramitación tendrá carácter preferente.</p> <p>3.º Las demandas sobre impugnación de acuerdos sociales adoptados por Juntas o Asambleas Generales o especiales de socios o de</p>

<p>obligacionistas o por órganos colegiados de administración en entidades mercantiles.</p>	<p>obligacionistas o por órganos colegiados de administración en entidades mercantiles.</p>
<p>4.^º Las demandas en materia de competencia desleal, defensa de la competencia, en aplicación de los artículos 101 y 102 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea o de los artículos 1 y 2 de la Ley 15/2007, de 3 de julio, de Defensa de la Competencia, propiedad industrial, propiedad intelectual y publicidad, siempre que no versen exclusivamente sobre reclamaciones de cantidad, en cuyo caso se tramitarán por el procedimiento que les corresponda en función de la cuantía que se reclame y los recursos contra las resoluciones de la Oficina Española de Patentes y Marcas en materia de propiedad industrial que pongan fin a la vía administrativa, que se tramitarán por los trámites del juicio verbal conforme a lo dispuesto en el artículo 250.3 de esta ley. No obstante, se estará a lo dispuesto en el punto 12 del apartado 1 del artículo 250 de esta ley cuando se trate del ejercicio de la acción de cesación en defensa de los intereses colectivos y de los intereses difusos de los consumidores y usuarios en materia de publicidad.</p>	<p>4.^º Las demandas en materia de competencia desleal, defensa de la competencia, en aplicación de los artículos 101 y 102 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea o de los artículos 1 y 2 de la Ley 15/2007, de 3 de julio, de Defensa de la Competencia, propiedad industrial, propiedad intelectual y publicidad, siempre que no versen exclusivamente sobre reclamaciones de cantidad, en cuyo caso se tramitarán por el procedimiento que les corresponda en función de la cuantía que se reclame y los recursos contra las resoluciones de la Oficina Española de patentes y marcas en materia de propiedad industrial que pongan fin a la vía administrativa que se tramitarán por los trámites del juicio verbal conforme a lo dispuesto en el artículo 250.3 de esta ley. No obstante, se estará a lo dispuesto en el numeral 12.^º del apartado 1 del artículo 250 de esta ley cuando se trate del ejercicio de la acción de cesación en defensa de los intereses colectivos y de los intereses difusos de los consumidores y usuarios en materia de publicidad.</p>
<p>5.^º Las demandas en que se ejerçiten acciones relativas a condiciones generales de contratación en los casos previstos en la legislación sobre esta materia, salvo lo dispuesto en el punto 12.^º del apartado 1 del artículo 250.</p>	<p>5.^º Las demandas en que se ejerçiten acciones colectivas relativas a condiciones generales de contratación en los casos previstos en la legislación sobre esta materia.</p>
<p>6.^º Las que versen sobre cualesquiera asuntos relativos a arrendamientos urbanos o rústicos de bienes inmuebles, salvo que se trate de reclamaciones de rentas o cantidades debidas por el arrendatario o del desahucio por falta de pago o por extinción del plazo de</p>	<p>6.^º Las que versen sobre cualesquiera asuntos relativos a arrendamientos urbanos o rústicos de bienes inmuebles, salvo que se trate de reclamaciones de rentas o cantidades debidas por el arrendatario o del desahucio por falta de pago o por extinción del plazo de la relación arrendaticia, o salvo que sea posible hacer una valoración de</p>

<p>la relación arrendaticia, o salvo que sea posible hacer una valoración de la cuantía del objeto del procedimiento, en cuyo caso el proceso será el que corresponda a tenor de las reglas generales de esta Ley.</p> <p>7.º Las que ejerciten una acción de retracto de cualquier tipo.</p> <p>8.º Cuando se ejerciten las acciones que otorga a las Juntas de Propietarios y a éstos la Ley de Propiedad Horizontal, siempre que no versen exclusivamente sobre reclamaciones de cantidad, en cuyo caso se tramitarán por las reglas del juicio verbal o por el procedimiento especial que corresponda.</p> <p>2. Se decidirán también en el juicio ordinario las demandas cuya cuantía excedan de seis mil euros y aquéllas cuyo interés económico resulte imposible de calcular, ni siquiera de modo relativo.</p>	<p>la cuantía del objeto del procedimiento, en cuyo caso el proceso será el que corresponda a tenor de las reglas generales de esta ley.</p> <p>7.º Las que ejerciten una acción de retracto de cualquier tipo.</p> <p>8.º Cuando se ejerciten las acciones que otorga a las Juntas de Propietarios y a éstos la Ley 49/1960, de 21 de julio, sobre propiedad horizontal, siempre que no versen exclusivamente sobre reclamaciones de cantidad, en cuyo caso se tramitarán por las reglas del juicio verbal o por el procedimiento especial que corresponda.</p> <p>2. Se decidirán también en el juicio ordinario las demandas cuya cuantía excede de quince mil euros y aquéllas cuyo interés económico resulte imposible de calcular, ni siquiera de modo relativo</p>
---	---

Artículo 250. Ámbito del juicio verbal.	Artículo 250. Ámbito del juicio verbal.
<p>1. Se decidirán en juicio verbal, cualquiera que sea su cuantía, las demandas siguientes:</p> <p>1.º Las que versen sobre reclamación de cantidades por impago de rentas y cantidades debidas y las que, igualmente, con fundamento en el impago de la renta o cantidades debidas por el arrendatario, o en la expiración del plazo fijado contractual o legalmente, pretendan que el dueño, usufructuario o cualquier otra persona con derecho a poseer una finca rústica o urbana dada en arrendamiento, ordinario o financiero o en aparcería, recuperen la posesión de dicha finca.</p> <p>2.º Las que pretendan la recuperación de la plena posesión de</p>	<p>1. Se decidirán en juicio verbal, cualquiera que sea su cuantía, las demandas siguientes:</p> <p>1.º Las que versen sobre reclamación de cantidades por impago de rentas y cantidades debidas y las que, igualmente, con fundamento en el impago de la renta o cantidades debidas por el arrendatario, o en la expiración del plazo fijado contractual o legalmente, pretendan que el dueño, usufructuario o cualquier otra persona con derecho a poseer una finca rústica o urbana dada en arrendamiento, ordinario o financiero o en aparcería, recuperen la posesión de dicha finca.</p> <p>2.º Las que pretendan la recuperación de la plena posesión de</p>

una finca rústica o urbana, cedida en precario, por el dueño, usufructuario o cualquier otra persona con derecho a poseer dicha finca.	una finca rústica o urbana, cedida en precario, por el dueño, usufructuario o cualquier otra persona con derecho a poseer dicha finca.
3. ^º Las que pretendan que el tribunal ponga en posesión de bienes a quien los hubiere adquirido por herencia si no estuvieren siendo poseídos por nadie a título de dueño o usufructuario.	3. ^º Las que pretendan que el tribunal ponga en posesión de bienes a quien los hubiere adquirido por herencia si no estuvieren siendo poseídos por nadie a título de dueño o usufructuario.
4. ^º Las que pretendan la tutela sumaria de la tenencia o de la posesión de una cosa o derecho por quien haya sido despojado de ellas o perturbado en su disfrute.	4. ^º Las que pretendan la tutela sumaria de la tenencia o de la posesión de una cosa o derecho por quien haya sido despojado de ellas o perturbado en su disfrute.
Podrán pedir la inmediata recuperación de la plena posesión de una vivienda o parte de ella, siempre que se hayan visto privados de ella sin su consentimiento, la persona física que sea propietaria o poseedora legítima por otro título, las entidades sin ánimo de lucro con derecho a poseerla y las entidades públicas propietarias o poseedoras legítimas de vivienda social.	Podrán pedir la inmediata recuperación de la plena posesión de una vivienda o parte de ella, siempre que se hayan visto privados de ella sin su consentimiento, la persona física que sea propietaria o poseedora legítima por otro título, las entidades sin ánimo de lucro con derecho a poseerla y las entidades públicas propietarias o poseedoras legítimas de vivienda social.
5. ^º Las que pretendan que el tribunal resuelva, con carácter sumario, la suspensión de una obra nueva.	5. ^º Las que pretendan que el tribunal resuelva, con carácter sumario, la suspensión de una obra nueva.
6. ^º Las que pretendan que el tribunal resuelva, con carácter sumario, la demolición o derribo de obra, edificio, árbol, columna o cualquier otro objeto análogo en estado de ruina y que amenace causar daños a quien demande.	6. ^º Las que pretendan que el tribunal resuelva, con carácter sumario, la demolición o derribo de obra, edificio, árbol, columna o cualquier otro objeto análogo en estado de ruina y que amenace causar daños a quien demande.
7. ^º Las que, instadas por los titulares de derechos reales inscritos en el Registro de la Propiedad, demanden la efectividad de esos derechos frente a quienes se oponga a ellos o perturben su ejercicio, sin disponer de título inscrito que legitime la oposición o la perturbación.	7. ^º Las que, instadas por los titulares de derechos reales inscritos en el Registro de la Propiedad, demanden la efectividad de esos derechos frente a quienes se opongan a ellos o perturben su ejercicio, sin disponer de título inscrito que legitime la oposición o la perturbación.
8. ^º Las que soliciten alimentos	8. ^º Las que soliciten alimentos

debidos por disposición legal o por otro título.	debidos por disposición legal o por otro título.
9.º Las que supongan el ejercicio de la acción de rectificación de hechos inexactos y perjudiciales.	9.º Las que supongan el ejercicio de la acción de rectificación de hechos inexactos y perjudiciales.
10.º Las que pretendan que el tribunal resuelva, con carácter sumario, sobre el incumplimiento por el comprador de las obligaciones derivadas de los contratos inscritos en el Registro de Venta a Plazos de Bienes Muebles y formalizados en el modelo oficial establecido al efecto, al objeto de obtener una sentencia condenatoria que permita dirigir la ejecución exclusivamente sobre el bien o bienes adquiridos o financiados a plazos.	10.º Las que pretendan que el tribunal resuelva, con carácter sumario, sobre el incumplimiento por el comprador de las obligaciones derivadas de los contratos inscritos en el Registro de Venta a Plazos de Bienes Muebles y formalizados en el modelo oficial establecido al efecto, al objeto de obtener una sentencia condenatoria que permita dirigir la ejecución exclusivamente sobre el bien o bienes adquiridos o financiados a plazos.
11.º Las que pretendan que el tribunal resuelva, con carácter sumario, sobre el incumplimiento de un contrato de arrendamiento financiero, de arrendamiento de bienes muebles, o de un contrato de venta a plazos con reserva de dominio, siempre que estén inscritos en el Registro de Venta a Plazos de Bienes Muebles y formalizados en el modelo oficial establecido al efecto, mediante el ejercicio de una acción exclusivamente encaminada a obtener la inmediata entrega del bien al arrendador financiero, al arrendador o al vendedor o financiador en el lugar indicado en el contrato, previa declaración de resolución de éste, en su caso.	11.º Las que pretendan que el tribunal resuelva, con carácter sumario, sobre el incumplimiento de un contrato de arrendamiento financiero, de arrendamiento de bienes muebles, o de un contrato de venta a plazos con reserva de dominio, siempre que estén inscritos en el Registro de Venta a Plazos de Bienes Muebles y formalizados en el modelo oficial establecido al efecto, mediante el ejercicio de una acción exclusivamente encaminada a obtener la inmediata entrega del bien al arrendador financiero, al arrendador o al vendedor o financiador en el lugar indicado en el contrato, previa declaración de resolución de éste, en su caso.
12.º Las que supongan el ejercicio de la acción de cesación en defensa de los intereses colectivos y difusos de los consumidores y usuarios.	12.º Las que supongan el ejercicio de la acción de cesación en defensa de los intereses colectivos y difusos de los consumidores y usuarios.
13.º Las que pretendan la efectividad de los derechos reconocidos en el artículo 160 del Código Civil . En estos casos el juicio verbal se sustanciará con las peculiaridades dispuestas en el capítulo I del título I del libro IV de	13.º Las que pretendan la efectividad de los derechos reconocidos en el artículo 160 del Código Civil . En estos casos el juicio verbal se sustanciará con las peculiaridades dispuestas en el Capítulo I del Título I del Libro IV

<p>esta ley.</p> <p>2. Se decidirán también en el juicio verbal las demandas cuya cuantía no exceda de seis mil euros y no se refieran a ninguna de las materias previstas en el apartado 1 del artículo anterior.</p> <p>3. Se decidirán en juicio verbal, con las especialidades establecidas en el artículo 447 bis de esta ley, los recursos contra las resoluciones que agoten la vía administrativa dictadas en materia de propiedad industrial por la Oficina Española de Patentes y Marcas.</p>	<p>de esta ley.</p> <p>14.º Las demandas en que se ejerciten acciones individuales relativas a condiciones generales de contratación en los casos previstos en la legislación sobre esta materia.</p> <p>15.º Aquéllas en las que se ejerciten las acciones que otorga a las Juntas de Propietarios y a éstos la Ley 49/1960, de 21 de julio, sobre Propiedad Horizontal, siempre que versen exclusivamente sobre reclamaciones de cantidad, sea cual fuere dicha cantidad.</p> <p>16.º Aquéllas en las que se ejercente la acción de división de cosa común.</p> <p>2. Se decidirán también en el juicio verbal las demandas cuya cuantía no exceda de quince mil euros y no se refieran a ninguna de las materias previstas en el apartado 1 del artículo anterior.</p> <p>3. Se decidirán en juicio verbal, con las especialidades establecidas en el artículo 447 bis de esta ley, los recursos contra las resoluciones que agoten la vía administrativa dictadas en materia de propiedad industrial por la Oficina Española de Patentes y Marcas.</p>
---	--

<p>Artículo 255. Impugnación de la cuantía y de la clase de juicio por razón de la cuantía.</p> <p>1. El demandado podrá impugnar la cuantía de la demanda cuando entienda que, de haberse determinado de forma correcta, el procedimiento a seguir sería otro, o resultaría procedente el recurso de casación.</p> <p>2. En el juicio ordinario se impugnará la adecuación del procedimiento por razón de la cuantía en la</p>	<p>Artículo 255. Impugnación de la cuantía y de la clase de juicio por razón de la cuantía.</p> <p>Se modifica el apartado 1: 1. El demandado podrá impugnar la cuantía de la demanda cuando entienda que, de haberse determinado de forma correcta, el procedimiento a seguir sería otro, o resultaría procedente el recurso de apelación.</p> <p>2. En el juicio ordinario se impugnará la adecuación del procedimiento por</p>
--	---

<p>contestación a la demanda y la cuestión será resuelta en la audiencia previa al juicio.</p> <p>3. En el juicio verbal, el demandado impugnará la cuantía o la clase de juicio por razón de la cuantía en la contestación a la demanda, y el tribunal resolverá la cuestión en la vista, antes de entrar en el fondo del asunto y previo trámite de audiencia del actor.</p>	<p>razón de la cuantía en la contestación a la demanda y la cuestión será resuelta en la audiencia previa al juicio.</p> <p>3. En el juicio verbal, el demandado impugnará la cuantía o la clase de juicio por razón de la cuantía en la contestación a la demanda, y el tribunal resolverá la cuestión en la vista, antes de entrar en el fondo del asunto y previo trámite de audiencia del actor.</p>
--	--

<p>Artículo 264. Documentos procesales.</p> <p>Con la demanda o la contestación habrán de presentarse:</p> <p>1.º El poder notarial conferido al procurador siempre que éste intervenga y la representación no se otorgue apud acta.</p> <p>2.º Los documentos que acrediten la representación que el litigante se atribuya.</p> <p>3.º Los documentos o dictámenes que acrediten el valor de la cosa litigiosa, a efectos de competencia y procedimiento.</p>	<p>Artículo 264. Documentos procesales.</p> <p>Con la demanda o la contestación habrán de presentarse:</p> <p>1.º La certificación del registro electrónico de apoderamientos judiciales o referencia al número asignado por dicho registro.</p> <p>2.º Los documentos que acrediten la representación que el litigante se atribuya.</p> <p>3.º Los documentos o dictámenes que acrediten el valor de la cosa litigiosa, a efectos de competencia y procedimiento.</p>
---	---

<p>Artículo 267. Forma de presentación de los documentos públicos.</p> <p>Cuando sean públicos los documentos que hayan de aportarse conforme a lo dispuesto en el artículo 265, podrán presentarse por copia simple, ya sea en soporte papel o, en su caso, en soporte electrónico a través de imagen digitalizada incorporada como anexo que habrá de ir firmado mediante firma electrónica reconocida y, si se impugnara su autenticidad, podrá llevarse a los autos original, copia o</p>	<p>Artículo 267. Forma de presentación de los documentos públicos.</p> <p>Cuando sean públicos los documentos que hayan de aportarse conforme a lo dispuesto en el artículo 265, podrán presentarse por copia simple, ya sea en soporte papel o, en su caso, en soporte electrónico a través de imagen digitalizada conforme a la normativa técnica del Comité Técnico Estatal de la Administración Judicial Electrónica sobre imagen electrónica y, si se impugnara su autenticidad, podrá</p>
--	--

certificación del documento con los requisitos necesarios para que surta sus efectos probatorios.

llevarse a los autos original, copia o certificación del documento con los requisitos necesarios para que surta sus efectos probatorios.

Artículo 268. Forma de presentación de los documentos privados.

1. Los documentos privados que hayan de aportarse se presentarán en original o mediante copia autenticada por el fedatario público competente y se unirán a los autos o se dejará testimonio de ellos, con devolución de los originales o copias fehacientes presentadas, si así lo solicitan los interesados. Estos documentos podrán ser también presentados mediante imágenes digitalizadas, incorporadas a anexos firmados electrónicamente.

2. Si la parte sólo posee copia simple del documento privado, podrá presentar ésta, ya sea en soporte papel o mediante imagen digitalizada en la forma descrita en el apartado anterior, que surtirá los mismos efectos que el original, siempre que la conformidad de aquélla con éste no sea cuestionada por cualquiera de las demás partes.

3. En el caso de que el original del documento privado se encuentre en un expediente, protocolo, archivo o registro público, se presentará copia auténtica o se designará el archivo, protocolo o registro, según lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 265.

Artículo 268. Forma de presentación de los documentos privados.

Se modifica el apartado 1: 1. Los documentos privados que hayan de aportarse se presentarán en original o mediante copia autenticada por el fedatario público competente y se unirán a los autos o se dejará testimonio de ellos, con devolución de los originales o copias fehacientes presentadas, si así lo solicitan los interesados. Estos documentos podrán ser también presentados mediante imágenes digitalizadas conforme a la normativa técnica del Comité Técnico Estatal de la Administración Judicial Electrónica sobre imagen electrónica y, si se impugnara su autenticidad, podrá llevarse a los autos original, copia o certificación del documento con los requisitos necesarios para que surta sus efectos probatorios.

2. Si la parte sólo posee copia simple del documento privado, podrá presentar ésta, ya sea en soporte papel o mediante imagen digitalizada en la forma descrita en el apartado anterior, que surtirá los mismos efectos que el original, siempre que la conformidad de aquélla con éste no sea cuestionada por cualquiera de las demás partes.

3. En el caso de que el original del documento privado se encuentre en un expediente, protocolo, archivo o registro público, se presentará copia auténtica o se designará el archivo, protocolo o registro, según lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 265.

Se añade el artículo 268 bis:

La presentación de documentos por medios electrónicos se ajustará en todo caso a lo que determine la Ley que regule el uso de las tecnologías en la Administración de Justicia.

Artículo 270. Presentación de documentos en momento no inicial del proceso.

1. El tribunal después de la demanda y la contestación, o, cuando proceda, de la audiencia previa al juicio, sólo admitirá al actor o al demandado los documentos, medios e instrumentos relativos al fondo del asunto cuando se hallen en alguno de los casos siguientes:

1.º Ser de fecha posterior a la demanda o a la contestación o, en su caso, a la audiencia previa al juicio, siempre que no se hubiesen podido confeccionar ni obtener con anterioridad a dichos momentos procesales.

2.º Tratarse de documentos, medios o instrumentos anteriores a la demanda o contestación o, en su caso, a la audiencia previa al juicio, cuando la parte que los presente justifique no haber tenido antes conocimiento de su existencia.

3.º No haber sido posible obtener con anterioridad los documentos, medios o instrumentos, por causas que no sean imputables a la parte, siempre que haya hecho oportunamente la designación a que se refiere el apartado 2 del artículo 265, o en su caso, el anuncio al que se refiere el número 4.º del apartado primero del artículo 265 de la presente Ley.

2. Cuando un documento, medio o instrumento sobre hechos relativos

Artículo 270. Presentación de documentos en momento no inicial del proceso.

1. El tribunal después de la demanda y la contestación, o, cuando proceda, de la audiencia previa al juicio, sólo admitirá al actor o al demandado los documentos, medios e instrumentos relativos al fondo del asunto cuando se hallen en alguno de los casos siguientes:

1.º Ser de fecha posterior a la demanda o a la contestación o, en su caso, a la audiencia previa al juicio, siempre que no se hubiesen podido confeccionar ni obtener con anterioridad a dichos momentos procesales.

2.º Tratarse de documentos, medios o instrumentos anteriores a la demanda o contestación o, en su caso, a la audiencia previa al juicio, cuando la parte que los presente justifique no haber tenido antes conocimiento de su existencia.

3.º No haber sido posible obtener con anterioridad los documentos, medios o instrumentos, por causas que no sean imputables a la parte, siempre que haya hecho oportunamente la designación a que se refiere el apartado 2 del artículo 265, o en su caso, el anuncio al que se refiere el número 4.º del apartado primero del artículo 265 de la presente Ley.

2. Cuando un documento, medio o instrumento sobre hechos relativos

al fondo del asunto, se presentase una vez precluidos los actos a que se refiere el apartado anterior, las demás partes podrán alegar en el juicio o en la vista la improcedencia de tomarlo en consideración, por no encontrarse en ninguno de los casos a que se refiere el apartado anterior. El tribunal resolverá en el acto y, si apreciare ánimo dilatorio o mala fe procesal en la presentación del documento, podrá, además, imponer al responsable una multa de 180 a 1.200 euros.

al fondo del asunto, se presentase una vez precluidos los actos a que se refiere el apartado anterior, las demás partes podrán alegar en el juicio o en la vista la improcedencia de tomarlo en consideración, por no encontrarse en ninguno de los casos a que se refiere el apartado anterior. El tribunal resolverá en el acto y, si apreciare ánimo dilatorio o mala fe procesal en la presentación del documento, podrá, además, imponer al responsable una multa de 180 a 1.200 euros.

Se añade el apartado 3: 3. La presentación de documentos en el curso de actos judiciales o procesales celebrados por videoconferencia, en los casos en los que dicha presentación sea posible de conformidad con la presente ley, se ajustará a lo establecido por la Ley que regule el uso de las tecnologías en la Administración de Justicia.

Artículo 273. Forma de presentación de los escritos y documentos.

1. Todos los profesionales de la justicia están obligados al empleo de los sistemas telemáticos o electrónicos existentes en la Administración de Justicia para la presentación de escritos, iniciadores o no, y demás documentos, de forma tal que esté garantizada la autenticidad de la presentación y quede constancia fehaciente de la remisión y la recepción íntegras, así como de la fecha en que éstas se hicieron.

2. Las personas que no estén representadas por procurador podrán elegir en todo momento si actúan ante la Administración de Justicia a través de medios electrónicos o no, salvo que estén obligadas a relacionarse a través de medios

Artículo 273. Forma de presentación de los escritos y documentos.

1. Todos los profesionales de la justicia están obligados al empleo de los sistemas telemáticos o electrónicos existentes en la Administración de Justicia para la presentación de escritos, iniciadores o no, y demás documentos, de forma tal que esté garantizada la autenticidad de la presentación y quede constancia fehaciente de la remisión y la recepción íntegras, así como de la fecha en que éstas se hicieron.

2. Las personas que no estén representadas por procurador podrán elegir en todo momento si actúan ante la Administración de Justicia a través de medios electrónicos o no, salvo que estén obligadas a relacionarse a través de medios

<p>electrónicos con la misma. El medio elegido podrá ser modificado en cualquier momento.</p>	<p>electrónicos con la misma. El medio elegido podrá ser modificado en cualquier momento.</p>
<p>3. En todo caso, estarán obligados a intervenir a través de medios electrónicos con la Administración de Justicia, al menos, los siguientes sujetos:</p>	<p>3. En todo caso, estarán obligados a intervenir a través de medios electrónicos con la Administración de Justicia, al menos, los siguientes sujetos:</p>
<p>a) Las personas jurídicas.</p>	<p>a) Las personas jurídicas.</p>
<p>b) Las entidades sin personalidad jurídica.</p>	<p>b) Las entidades sin personalidad jurídica.</p>
<p>c) Quienes ejerzan una actividad profesional para la que se requiera colegiación obligatoria para los trámites y actuaciones que realicen con la Administración de Justicia en ejercicio de dicha actividad profesional.</p>	<p>c) Quienes ejerzan una actividad profesional para la que se requiera colegiación obligatoria para los trámites y actuaciones que realicen con la Administración de Justicia en ejercicio de dicha actividad profesional.</p>
<p>d) Los notarios y registradores.</p>	<p>d) Los notarios y registradores.</p>
<p>e) Quienes representen a un interesado que esté obligado a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia.</p>	<p>e) Quienes representen a un interesado que esté obligado a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia.</p>
<p>f) Los funcionarios de las Administraciones Públicas para los trámites y actuaciones que realicen por razón de su cargo.</p>	<p>f) Los funcionarios de las Administraciones Públicas para los trámites y actuaciones que realicen por razón de su cargo.</p>
<p>4. Los escritos y documentos presentados por vía telemática o electrónica indicarán el tipo y número de expediente y año al que se refieren e irán debidamente foliados mediante un índice electrónico que permita su debida localización y consulta. La presentación se realizará empleando firma electrónica reconocida y se adaptará a lo establecido en la Ley 18/2011, de 5 de julio, reguladora del uso de las tecnologías de la información y la comunicación en la Administración de Justicia.</p>	<p>Se modifica el apartado 4: 4. Los escritos y documentos presentados por vía telemática o electrónica indicarán el tipo y número de expediente y año al que se refieren e irán debidamente referenciados mediante un índice electrónico que permita su debida localización y consulta. El escrito principal deberá incorporar firma electrónica y se adaptará a lo establecido en la Ley reguladora del uso de las tecnologías en la Administración de Justicia.</p>
<p>Únicamente de los escritos y</p>	<p>Si se considera de interés, el escrito principal podrá hacer referencia a los documentos adicionales, siempre y</p>

<p>documentos que se presenten vía telemática o electrónica que den lugar al primer emplazamiento, citación o requerimiento del demandado o ejecutado, se deberá aportar en soporte papel, en los tres días siguientes, tantas copias literales cuantas sean las otras partes.</p> <p>5. El incumplimiento del deber del uso de las tecnologías previsto en este artículo o de las especificaciones técnicas que se establezcan conllevará que el Letrado de la Administración de Justicia conceda un plazo máximo de cinco días para su subsanación. Si no se subsana en este plazo, los escritos y documentos se tendrán por no presentados a todos los efectos.</p> <p>6. Sin perjuicio de lo establecido en este artículo, se presentarán en soporte papel los escritos y documentos cuando expresamente lo indique la ley.</p> <p>De todo escrito y de cualquier documento que se aporte o presente en soporte papel y en las vistas se acompañarán tantas copias literales cuantas sean las otras partes.</p>	<p>cuando exista una clave que relacione esa referencia de manera única por cada uno de los documentos, y, a su vez, asegure de manera efectiva su integridad.</p> <p>5. El incumplimiento del deber del uso de las tecnologías previsto en este artículo o de las especificaciones técnicas que se establezcan conllevará que el Letrado de la Administración de Justicia conceda un plazo máximo de cinco días para su subsanación. Si no se subsana en este plazo, los escritos y documentos se tendrán por no presentados a todos los efectos.</p> <p>6. Sin perjuicio de lo establecido en este artículo, se presentarán en soporte papel los escritos y documentos cuando expresamente lo indique la ley.</p> <p>De todo escrito y de cualquier documento que se aporte o presente en soporte papel y en las vistas se acompañarán tantas copias literales cuantas sean las otras partes.</p>
---	---

Artículo 276. Traslado de copias de escritos y documentos cuando intervenga procurador.	Artículo 276. Traslado de copias de escritos y documentos cuando intervenga procurador.
<p>1. Cuando las partes estuvieren representadas por procurador, cada uno de éstos deberá trasladar a los procuradores de las restantes partes las copias de los escritos y documentos que presente al tribunal.</p> <p>2. El traslado de copias de los escritos y documentos presentados de forma telemática, se hará por medios telemáticos de forma simultánea a la presentación y se</p>	<p>1. Cuando las partes estuvieren representadas por procurador, cada uno de éstos deberá trasladar a los procuradores de las restantes partes las copias de los escritos y documentos que presente al tribunal.</p> <p>2. El traslado de copias de los escritos y documentos presentados de forma telemática, se hará por medios telemáticos de forma simultánea a la presentación y se</p>

<p>entenderá efectuado en la fecha y hora que conste en el resguardo acreditativo de su presentación. En caso de que el traslado tenga lugar en día y hora inhábil a efectos procesales conforme a la ley se entenderá efectuado el primer día y hora hábil siguiente.</p> <p>3. En los supuestos de presentación en soporte papel de conformidad con el apartado 4 del artículo 135, el procurador deberá trasladar de forma telemática y con carácter previo a los procuradores de las restantes partes las copias de los escritos y documentos que vaya a presentar al tribunal.</p> <p>4. Lo dispuesto en los apartados anteriores de este artículo no será de aplicación cuando se trate del traslado de la demanda o de cualquier otro escrito que pueda originar la primera comparecencia en juicio. En tales casos, el procurador habrá de acompañar copias de dichos escritos y de los documentos que a ellos se acompañen y el Letrado de la Administración de Justicia efectuará el traslado conforme a lo dispuesto en los artículos 273 y 274 de esta Ley. Si el procurador omitiere la presentación de estas copias, se tendrá a los escritos por no presentados o a los documentos por no aportados, a todos los efectos.</p>	<p>entenderá efectuado en la fecha y hora que conste en el resguardo acreditativo de su presentación. En caso de que el traslado tenga lugar en día y hora inhábil a efectos procesales conforme a la ley se entenderá efectuado el primer día y hora hábil siguiente.</p> <p>3. En los supuestos de presentación en soporte papel de conformidad con el apartado 4 del artículo 135, el procurador deberá trasladar de forma telemática y con carácter previo a los procuradores de las restantes partes las copias de los escritos y documentos que vaya a presentar al tribunal.</p> <p>Se suprime el apartado 4: 4. Lo dispuesto en los apartados anteriores de este artículo no será de aplicación cuando se trate del traslado de la demanda o de cualquier otro escrito que pueda originar la primera comparecencia en juicio. En tales casos, el procurador habrá de acompañar copias de dichos escritos y de los documentos que a ellos se acompañen y el Letrado de la Administración de Justicia efectuará el traslado conforme a lo dispuesto en los artículos 273 y 274 de esta Ley. Si el procurador omitiere la presentación de estas copias, se tendrá a los escritos por no presentados o a los documentos por no aportados, a todos los efectos.</p>
--	---

Artículo 279. Función de las copias.	Artículo 279. Función de las copias.
<p>1. Las pretensiones de las partes se deducirán en vista de las copias de los escritos, de los documentos y de las resoluciones del Tribunal o Letrado de la Administración de Justicia, que cada litigante habrá de conservar en su poder.</p> <p>2. No se entregarán a las partes los autos originales, sin perjuicio de que</p>	<p>1. Las pretensiones de las partes se deducirán en vista de las copias de los escritos, de los documentos y de las resoluciones del Tribunal o Letrado de la Administración de Justicia, que cada litigante habrá de conservar en su poder.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. No se entregarán a las partes los autos</p>

puedan obtener, a su costa, copias de algún escrito o documento.

originales en formato papel, sin perjuicio de la puesta a disposición del expediente judicial electrónico en los casos en que proceda, y de que, en los casos en que no estén obligadas a intervenir a través de medios electrónicos con la Administración de Justicia, puedan pedir y obtener copia de algún escrito o documento.

Artículo 311. Interrogatorio domiciliario.

1. En el caso de que por enfermedad que lo impida o por otras circunstancias especiales de la persona que haya de contestar a las preguntas no pudiera ésta comparecer en la sede del tribunal, a instancia de parte o de oficio, la declaración se podrá prestar en el domicilio o residencia del declarante ante el Juez o el miembro del tribunal que corresponda, en presencia del Letrado de la Administración de Justicia.

2. Si las circunstancias no lo hicieran imposible o sumamente inconveniente, al interrogatorio domiciliario podrán concurrir las demás partes y sus abogados. Pero si, a juicio del tribunal, la concurrencia de éstos y aquéllas no resultare procedente teniendo en cuenta las circunstancias de la persona y del lugar, se celebrará el interrogatorio a presencia del tribunal y del Letrado de la Administración de Justicia, pudiendo presentar la parte proponente un pliego de preguntas para que, de ser consideradas pertinentes, sean formuladas por el tribunal.

Artículo 311. Interrogatorio domiciliario.

Se modifica el apartado 1: 1. En el caso de que por enfermedad que lo impida o por otras circunstancias especiales de la persona que haya de contestar a las preguntas no pudiera ésta comparecer en la sede del tribunal, o el órgano judicial no lo considere conveniente, a instancia de parte o de oficio, se podrá decidir por el órgano judicial, oídas las partes, que la declaración se realice mediante videoconferencia, si las circunstancias concurrentes garantizan la validez de la declaración, o también se podrá prestar la declaración en el domicilio o residencia del declarante ante el juez, la jueza o el miembro del tribunal que corresponda, en presencia del letrado de la Administración de Justicia.

2. Si las circunstancias no lo hicieran imposible o sumamente inconveniente, al interrogatorio domiciliario podrán concurrir las demás partes y sus abogados. Pero si, a juicio del tribunal, la concurrencia de éstos y aquéllas no resultare procedente teniendo en cuenta las circunstancias de la persona y del lugar, se celebrará el interrogatorio a presencia del tribunal y del Letrado de la Administración de Justicia, pudiendo presentar la parte proponente un pliego de preguntas para que, de ser

consideradas pertinentes, sean formuladas por el tribunal.

Artículo 312. Constancia en acta del interrogatorio domiciliario.

En los casos del artículo anterior, el Letrado de la Administración de Justicia extenderá acta suficientemente circunstanciada de las preguntas y de las respuestas, que podrá leer por sí misma la persona que haya declarado. Si no supiere o no quisiere hacerlo, le será leída por el Letrado de la Administración de Justicia y el tribunal preguntará al interrogado si tiene algo que agregar o variar, extendiéndose a continuación lo que manifestare. Seguidamente, firmará el declarante y los demás asistentes, bajo la fe del Letrado de la Administración de Justicia.

Artículo 312. Constancia en acta del interrogatorio domiciliario.

En los casos del artículo anterior, el letrado o letrada de la Administración de Justicia extenderá acta suficientemente circunstanciada de las preguntas y de las respuestas, que podrá leer por sí misma la persona que haya declarado. Si no supiere o no quisiere hacerlo, le será leída por el letrado o letrada de la Administración de Justicia y el tribunal preguntará al interrogado si tiene algo que agregar o variar, extendiéndose a continuación lo que manifestare. Seguidamente, firmará el declarante y los demás asistentes, bajo la fe del letrado o letrada de la Administración de Justicia.

Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios y el juez o Tribunal aprecie que resulta posible la grabación del interrogatorio sin afectar a la protección de la intimidad o dignidad de la persona, así lo ordenará, pudiendo ser la grabación únicamente de audio. En estos casos, no será de aplicación lo establecido en el párrafo anterior, sino que el letrado o letrada de la Administración de Justicia garantizará la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías.

Artículo 313. Interrogatorio domiciliario por vía de auxilio judicial.

Cuando la parte que hubiese de

Artículo 313. Interrogatorio domiciliario por vía de auxilio judicial.

Cuando la parte que hubiese de

<p>responder a interrogatorio resida fuera de la demarcación judicial del tribunal, y exista alguna de las circunstancias a que se refiere el párrafo segundo del apartado cuarto del artículo 169, aquélla podrá ser examinada por vía de auxilio judicial.</p> <p>En tales casos, se acompañará al despacho una relación de preguntas formuladas por la parte proponente del interrogatorio, si ésta así lo hubiera solicitado por no poder concurrir al acto del interrogatorio. Las preguntas deberán ser declaradas pertinentes por el tribunal que conozca del asunto.</p>	<p>responder al interrogatorio resida fuera de la demarcación judicial del tribunal, será examinada mediante videoconferencia en los términos del artículo 137 bis; en otro caso, podrá ser examinada por vía de auxilio judicial si concurre alguna de las circunstancias a que se refiere el apartado 5 del artículo 169.</p> <p>En tales casos, se acompañará al despacho una relación de preguntas formuladas por la parte proponente del interrogatorio, si ésta así lo hubiera solicitado por no poder concurrir al acto del interrogatorio. Las preguntas deberán ser declaradas pertinentes por el tribunal que conozca del asunto.</p>
--	---

Artículo 320. Impugnación del valor probatorio del documento público. Cotejo o comprobación.	Artículo 320. Impugnación del valor probatorio del documento público. Cotejo o comprobación.
<p>1. Si se impugnase la autenticidad de un documento público, para que pueda hacer prueba plena se procederá de la forma siguiente:</p> <p>1.º Las copias, certificaciones o testimonios fehacientes se cotejarán o comprobarán con los originales, dondequiera que se encuentren, ya se hayan presentado en soporte papel o electrónico, informático o digital.</p> <p>2.º Las pólizas intervenidas por corredor de comercio colegiado se comprobarán con los asientos de su Libro Registro.</p> <p>2. El cotejo o comprobación de los documentos públicos con sus originales se practicará por el Letrado de la Administración de Justicia, constituyéndose al efecto en el archivo o local donde se halle el original o matriz, a presencia, si concurrieren, de las partes y de sus defensores, que serán citados al</p>	<p>1. Si se impugnase la autenticidad de un documento público, para que pueda hacer prueba plena se procederá de la forma siguiente:</p> <p>1.º Las copias, certificaciones o testimonios fehacientes se cotejarán o comprobarán con los originales, dondequiera que se encuentren, ya se hayan presentado en soporte papel o electrónico, informático o digital.</p> <p>2.º Las pólizas intervenidas por corredor de comercio colegiado se comprobarán con los asientos de su Libro Registro.</p> <p>3.º En el caso de documentos electrónicos se verificará la validez de la firma electrónica.</p> <p>2. El cotejo o comprobación de los documentos públicos con sus originales se practicará por el letrado o letrada de la Administración de Justicia, constituyéndose al efecto</p>

<p>efecto.</p> <p>Si los documentos públicos estuvieran en soporte electrónico, el cotejo con los originales se practicará por el Letrado de la Administración de Justicia en la oficina judicial, a presencia, si concurrieren, de las partes y de sus defensores, que serán citados al efecto.</p> <p>3. Cuando de un cotejo o comprobación resulte la autenticidad o exactitud de la copia o testimonio impugnados, las costas, gastos y derechos que origine el cotejo o comprobación serán exclusivamente de cargo de quien hubiese formulado la impugnación. Si, a juicio del tribunal, la impugnación hubiese sido temeraria, podrá imponerle, además, una multa de 120 a 600 euros.</p>	<p>en el archivo o local donde se halle el original o matriz, a presencia, si concurrieren, de las partes y de sus defensores, que serán citados al efecto.</p> <p>Si los documentos públicos estuvieran incorporado al expediente en soporte electrónico, el cotejo con los originales se practicará por el letrado o letrada de la Administración de Justicia en la oficina judicial, a presencia, si concurrieren, de las partes y de sus defensores, que serán citados al efecto.</p> <p>En los casos de documentos públicos electrónicos, el letrado o letrada de la Administración de Justicia comprobará la validez de la firma electrónica, en su caso, mediante su verificación, a través del Código Seguro de Verificación. En todo caso, podrá valerse de la asistencia de un experto que emita informe, de inicio a cargo del impugnante, sin perjuicio de lo que se determine sobre imposición de costas.</p> <p>3. Cuando de un cotejo o comprobación resulte la autenticidad o exactitud de la copia o testimonio impugnados, las costas, gastos y derechos que origine el cotejo o comprobación serán exclusivamente de cargo de quien hubiese formulado la impugnación. Si, a juicio del tribunal, la impugnación hubiese sido temeraria, podrá imponerle, además, una multa de 120 a 600 euros.»</p>
---	--

Artículo 331. Testimonio de documentos exhibidos.
<p>Si la persona de la que se requiera la exhibición según lo dispuesto en los artículos anteriores no estuviere dispuesta a desprenderse del documento para su incorporación a los autos, se extenderá testimonio de</p>

Artículo 331. Testimonio de documentos exhibidos.
<p>Si la persona de la que se requiera la exhibición según lo dispuesto en los artículos anteriores no estuviere dispuesta a desprenderse del documento para su incorporación a los autos, se extenderá testimonio de</p>

éste por el Letrado de la Administración de Justicia en la sede del tribunal, si así lo solicitare el exhibiente.

éste por el letrado o letrada de la Administración de Justicia en la sede del tribunal, si así lo solicitare el exhibiente, o se digitalizará por funcionario competente bajo la fe del letrado o letrada de la Administración de Justicia.

Artículo 337. Anuncio de dictámenes cuando no se puedan aportar con la demanda o con la contestación. Aportación posterior.

1. Si no les fuese posible a las partes aportar dictámenes elaborados por peritos por ellas designados, junto con la demanda o contestación, expresarán en una u otra los dictámenes de que, en su caso, pretendan valerse, que habrán de aportar, para su traslado a la parte contraria, en cuanto dispongan de ellos, y en todo caso cinco días antes de iniciarse la audiencia previa al juicio ordinario o de la vista en el verbal.

2. Aportados los dictámenes conforme a lo dispuesto en el apartado anterior, las partes habrán de manifestar si desean que los peritos autores de los dictámenes comparezcan en el juicio regulado en los artículos 431 y siguientes de esta Ley o, en su caso, en la vista del juicio verbal, expresando si deberán exponer o explicar el dictamen o responder a preguntas, objeciones o propuestas de rectificación o intervenir de cualquier otra forma útil para entender y valorar el dictamen en relación con lo que sea objeto del pleito.

Artículo 337. Anuncio de dictámenes cuando no se puedan aportar con la demanda o con la contestación. Aportación posterior.

Se modifica el apartado 1: 1. Si no les fuese posible a las partes aportar dictámenes elaborados por peritos por ellas designados, junto con la demanda o contestación, expresarán en una u otra los dictámenes de que, en su caso, pretendan valerse, que habrán de aportar, para su traslado a la parte contraria, en cuanto dispongan de ellos, y en todo caso cinco días antes de iniciarse la audiencia previa al juicio ordinario o en treinta días desde la presentación de la demanda o de la contestación en el juicio verbal. Este plazo puede ser prorrogado por el tribunal cuando la naturaleza de la prueba pericial así lo exija y exista una causa justificada.

2. Aportados los dictámenes conforme a lo dispuesto en el apartado anterior, las partes habrán de manifestar si desean que los peritos autores de los dictámenes comparezcan en el juicio regulado en los artículos 431 y siguientes de esta Ley o, en su caso, en la vista del juicio verbal, expresando si deberán exponer o explicar el dictamen o responder a preguntas, objeciones o propuestas de rectificación o intervenir de cualquier otra forma útil para entender y valorar el dictamen en relación con lo que sea objeto del pleito.

Artículo 342. Llamamiento al perito designado, aceptación y nombramiento. Provisión de fondos.	Artículo 342. Llamamiento al perito designado, aceptación y nombramiento. Provisión de fondos.
<p>1. En el mismo día o siguiente día hábil a la designación, el Letrado de la Administración de Justicia comunicará ésta al perito titular, requiriéndole para que en el plazo de dos días manifieste si acepta el cargo. En caso afirmativo, se efectuará el nombramiento y el perito hará, en la forma en que se disponga, la manifestación bajo juramento o promesa que ordena el apartado 2 del artículo 335.</p> <p>2. Si el perito designado adujere justa causa que le impidiere la aceptación, y el Letrado de la Administración de Justicia la considerare suficiente, será sustituido por el siguiente de la lista, y así sucesivamente, hasta que se pudiere efectuar el nombramiento.</p> <p>3. El perito designado podrá solicitar, en los tres días siguientes a su nombramiento, la provisión de fondos que considere necesaria, que será a cuenta de la liquidación final. El Letrado de la Administración de Justicia, mediante decreto, decidirá sobre la provisión solicitada y ordenará a la parte o partes que hubiesen propuesto la prueba pericial y no tuvieran derecho a la asistencia jurídica gratuita, que procedan a abonar la cantidad fijada en la Cuenta de Depósitos y Consignaciones del Tribunal, en el plazo de cinco días.</p> <p>Transcurrido dicho plazo, si no se hubiere depositado la cantidad establecida, el perito quedará eximido de emitir el dictamen, sin que pueda procederse a una nueva designación.</p> <p>Cuando el perito designado lo hubiese sido de común acuerdo, y</p>	<p>1. En el mismo día o siguiente día hábil a la designación, el Letrado de la Administración de Justicia comunicará ésta al perito titular, requiriéndole para que en el plazo de dos días manifieste si acepta el cargo. En caso afirmativo, se efectuará el nombramiento y el perito hará, en la forma en que se disponga, la manifestación bajo juramento o promesa que ordena el apartado 2 del artículo 335.</p> <p>2. Si el perito designado adujere justa causa que le impidiere la aceptación, y el Letrado de la Administración de Justicia la considerare suficiente, será sustituido por el siguiente de la lista, y así sucesivamente, hasta que se pudiere efectuar el nombramiento.</p> <p>Se modifica el apartado 3: 3. El perito designado podrá solicitar, en los tres días siguientes a su nombramiento y con presentación de un presupuesto de lo que sería su futura factura, la provisión de fondos que considere necesaria, que será a cuenta de la liquidación final. El letrado o letrada de la Administración de Justicia, mediante decreto, decidirá sobre la provisión solicitada y ordenará a la parte o partes que hubiesen propuesto la prueba pericial y no tuvieran derecho a la asistencia jurídica gratuita, que procedan a abonar la cantidad fijada en la Cuenta de Depósitos y Consignaciones del tribunal, en el plazo de cinco días.</p> <p>Transcurrido dicho plazo, si no se hubiere depositado la cantidad establecida, el perito quedará eximido de emitir el dictamen, sin que pueda procederse a una nueva designación.</p>

uno de los litigantes no realizare la parte de la consignación que le corresponda, el Letrado de la Administración de Justicia ofrecerá al otro litigante la posibilidad de completar la cantidad que faltare, indicando en tal caso los puntos sobre los que deba pronunciarse el dictamen, o de recuperar la cantidad depositada, en cuyo caso se aplicará lo dispuesto en el párrafo anterior.

Cuando el perito designado lo hubiese sido de común acuerdo, y uno de los litigantes no realizare la parte de la consignación que le corresponda, ofrecerá al otro litigante la posibilidad de completar la cantidad que faltare, indicando en tal caso los puntos sobre los que deba pronunciarse el dictamen, o de recuperar la cantidad depositada, en cuyo caso se aplicará lo dispuesto en el párrafo anterior.

Terminada la práctica de la prueba pericial el perito presentará su factura o minuta de honorarios, a la que se dará la tramitación prevista en cuanto a las impugnaciones de tasaciones de costas por honorarios excesivos que proceda, y firme que sea la resolución que recaiga se procederá a su pago.

Artículo 346. Emisión y ratificación del dictamen por el perito que el tribunal designe.

El perito que el tribunal designe emitirá por escrito su dictamen, que hará llegar por medios electrónicos al tribunal en el plazo que se le haya señalado. De dicho dictamen se dará traslado por el Letrado de la Administración de Justicia a las partes por si consideran necesario que el perito concurra al juicio o a la vista a los efectos de que aporte las aclaraciones o explicaciones que sean oportunas. El tribunal podrá acordar, en todo caso, mediante providencia, que considere necesaria la presencia del perito en el juicio o la vista para comprender y valorar mejor el dictamen realizado.

Artículo 346. Emisión y ratificación del dictamen por el perito que el tribunal designe.

El perito que el tribunal designe emitirá por escrito su dictamen, que hará llegar por medios electrónicos al tribunal en el plazo que se le haya señalado. De dicho dictamen se dará traslado por el letrado o letrada de la Administración de Justicia a las partes por si consideran necesario que el perito deba intervenir en el juicio o en la vista a los efectos de que aporte las aclaraciones o explicaciones que sean oportunas. El tribunal podrá acordar, en todo caso, mediante providencia, que considere necesaria la intervención del perito en el juicio o la vista para comprender y valorar mejor el dictamen realizado.

Cuando el perito que deba intervenir en el juicio o la vista resida fuera de la demarcación judicial del tribunal, la declaración se hará

preferentemente a través de videoconferencia.

Artículo 358. Acta del reconocimiento judicial.
1. Del reconocimiento judicial practicado se levantará por el Letrado de la Administración de Justicia acta detallada, consignándose en ella con claridad las percepciones y apreciaciones del tribunal, así como las observaciones hechas por las partes y por las personas a que se refiere el artículo 354.
2. También se recogerá en acta el resultado de las demás actuaciones de prueba que se hubieran practicado en el mismo acto del reconocimiento judicial, según lo dispuesto en los artículos 356 y 357.

Artículo 358. Acta del reconocimiento judicial.
Se modifica el apartado 1: 1. Del reconocimiento judicial practicado se levantará por el letrado o letrada de la Administración de Justicia acta detallada, consignándose en ella con claridad las percepciones y apreciaciones del tribunal, así como las observaciones hechas por las partes y por las personas a que se refiere el artículo 354.
Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios, no será de aplicación lo previsto en el párrafo anterior, sino que el letrado o letrada de la Administración de Justicia garantizará la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías.
2. También se recogerá en acta el resultado de las demás actuaciones de prueba que se hubieran practicado en el mismo acto del reconocimiento judicial, según lo dispuesto en los artículos 356 y 357.

Artículo 359. Empleo de medios técnicos de constancia del reconocimiento judicial.
Se utilizarán medios de grabación de imagen y sonido u otros instrumentos semejantes para dejar constancia de lo que sea objeto de reconocimiento judicial y de las manifestaciones de quienes intervengan en él, pero no se omitirá la confección del acta y se consignará en ella cuanto sea

Artículo 359. Empleo de medios técnicos de constancia del reconocimiento judicial.
Se utilizarán medios de grabación de imagen y sonido u otros instrumentos semejantes para dejar constancia de lo que sea objeto de reconocimiento judicial y de las manifestaciones de quienes intervengan en él.

Siempre que sea posible, se

<p>necesario para la identificación de las grabaciones, reproducciones o exámenes llevados a cabo, que habrán de conservarse por el Letrado de la Administración de Justicia de modo que no sufran alteraciones.</p> <p>Cuando sea posible la copia, con garantías de autenticidad, de lo grabado o reproducido por los antedichos medios o instrumentos, la parte a quien interese, a su costa, podrá pedirla y obtenerla del tribunal.</p>	<p>garantizará la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica u otro sistema de seguridad.</p> <p>Si no se pudiere garantizar la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica u otro sistema de seguridad, se confeccionará acta escrita y se consignará en ella cuanto sea necesario para la identificación de las grabaciones, reproducciones o exámenes llevados a cabo, que habrán de incorporarse al expediente judicial electrónico, o en su defecto, conservarse por el letrado o letrada de la Administración de Justicia, de modo que no sufran alteraciones.</p> <p>Cuando sea posible la copia, con garantías de autenticidad, de lo grabado o reproducido por los antedichos medios o instrumentos, la parte a quien interese, a su costa, podrá pedirla y obtenerla del tribunal.</p>
--	---

Artículo 364. Declaración domiciliaria del testigo.

1. Si por enfermedad u otro motivo de los referidos en el párrafo segundo del apartado 4 del artículo 169, el tribunal considerare que algún testigo no puede comparecer en la sede de aquél, podrá tomársele declaración en su domicilio bien directamente, bien a través de auxilio judicial, según que dicho domicilio se halle o no en la demarcación del tribunal.

A la declaración podrán asistir las partes y sus abogados, y, si no pudieren comparecer, se les autorizará a que presenten interrogatorio escrito previo con las preguntas que desean formular al

Artículo 364. Declaración domiciliaria del testigo.

1. Cuando el testigo resida fuera de la demarcación judicial del tribunal, la declaración se hará preferentemente a través de videoconferencia.

2. Cuando no pueda realizarse por videoconferencia y por enfermedad u otro motivo de los referidos en el apartado 4 del artículo 169, el tribunal considerare que algún testigo no puede comparecer en la sede de aquél, podrá tomársele declaración en su domicilio, bien directamente, bien a través de auxilio judicial, según que dicho domicilio se halle o no en la demarcación del tribunal.

<p>testigo interrogado.</p> <p>2. Cuando, atendidas las circunstancias, el tribunal considere prudente no permitir a las partes y a sus abogados que concurran a la declaración domiciliaria, se dará a las partes vista de las respuestas obtenidas para que puedan solicitar, dentro del tercer día, que se formulen al testigo nuevas preguntas complementarias o que se le pidan las aclaraciones oportunas, conforme a lo prevenido en el artículo 372.</p>	<p>A la declaración podrán asistir las partes y sus abogados, y, si no pudieren comparecer, se les autorizará a que presenten interrogatorio escrito previo con las preguntas que desean formular al testigo interrogado.</p> <p>3. Cuando, atendidas las circunstancias, el tribunal considere prudente no permitir a las partes y a sus abogados que concurran a la declaración domiciliaria, se dará a las partes vista de las respuestas obtenidas para que puedan solicitar, dentro del tercer día, que se formulen al testigo nuevas preguntas complementarias o que se le pidan las aclaraciones oportunas, conforme a lo prevenido en el artículo 372.</p>
--	--

Artículo 374. Modo de consignar las declaraciones testificales.

Las declaraciones testificiales prestadas en vista o juicio se documentarán conforme a lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 146.

Artículo 374. Modo de consignar las declaraciones testificiales. Las declaraciones testificiales prestadas en vista o juicio se documentarán conforme a lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 146. En el caso de la declaración domiciliaria de testigo del artículo 364, siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios y el juez o Tribunal aprecie que resulta posible la grabación del interrogatorio sin afectar a la protección de la intimidad o dignidad de la persona, así lo ordenará, pudiendo ser la grabación únicamente de audio. En estos casos, el letrado o letrada de la Administración de Justicia garantizará la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías.

Artículo 383. Acta de la reproducción y custodia de los correspondientes materiales.

Artículo 383. Acta de la reproducción y custodia de los correspondientes materiales.

<p>1. De los actos que se realicen en aplicación del artículo anterior se levantará la oportuna acta, donde se consignará cuanto sea necesario para la identificación de las filmaciones, grabaciones y reproducciones llevadas a cabo, así como, en su caso, las justificaciones y dictámenes aportados o las pruebas practicadas.</p> <p>2. El material que contenga la palabra, la imagen o el sonido reproducidos habrá de conservarse por el Letrado de la Administración de Justicia, con referencia a los autos del juicio, de modo que no sufra alteraciones.</p>	<p>1. De los actos que se realicen en aplicación del artículo anterior se levantará la oportuna acta, donde se consignará cuanto sea necesario para la identificación de las filmaciones, grabaciones y reproducciones llevadas a cabo, así como, en su caso, las justificaciones y dictámenes aportados o las pruebas practicadas.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. El material que contenga la palabra, la imagen o el sonido reproducidos habrá de conservarse por el letrado o letrada de la Administración de Justicia, con referencia a los autos del juicio, o en su caso incorporarse al expediente judicial electrónico, de modo que no sufra alteraciones.</p>
---	---

<p>Artículo 398. Costas en apelación, recurso extraordinario por infracción procesal y casación.</p> <p>1. Cuando sean desestimadas todas las pretensiones de un recurso de apelación, extraordinario por infracción procesal o casación, se aplicará, en cuanto a las costas del recurso, lo dispuesto en el artículo 394.</p> <p>2. En caso de estimación total o parcial de un recurso de apelación, extraordinario por infracción procesal o casación, no se condenará en las costas de dicho recurso a ninguno de los litigantes.</p>	<p>Artículo 398. Costas en apelación y recurso de casación.</p> <p>1. En los casos de un recurso de apelación, en cuanto a las costas del recurso, se aplicará lo dispuesto en el artículo 394.</p> <p>2. La desestimación total del recurso de casación llevará aparejada la imposición de costas a la parte recurrente, salvo que la Sala aprecie circunstancias especiales que justifiquen otro pronunciamiento.</p> <p>3. Si el recurso de casación fuere estimado total o parcialmente, no se impondrán las costas a ninguna de las partes</p>
---	--

<p>Artículo 399. La demanda y su contenido.</p> <p>1. El juicio principiará por demanda, en la que, consignados de conformidad con lo que se establece en el artículo 155 los datos y circunstancias de identificación del</p>	<p>Artículo 399. La demanda y su contenido.</p> <p>Se modifica el apartado 1: 1. El juicio principiará por demanda, en la que, consignados de conformidad con lo que se establece en el artículo 155 los datos y circunstancias de</p>
---	--

<p>actor y del demandado y el domicilio o residencia en que pueden ser emplazados, se expondrán numerados y separados los hechos y los fundamentos de derecho y se fijará con claridad y precisión lo que se pida.</p>	<p>identificación del actor y del demandado y el domicilio o residencia en que pueden ser emplazados, se expondrán numerados y separados los hechos y los fundamentos de derecho y se fijará con claridad y precisión lo que se pida. Igualmente, para aquellos supuestos en que legalmente sea necesario realizar notificaciones, requerimientos o emplazamientos personales directamente al demandante o cuando éste actúe sin procurador, y siempre que se trate de personas obligadas a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia, o que elijan hacerlo pese a no venir obligadas a ello, se consignarán cualquiera de los medios previstos en el apartado 1 del artículo 162 o, en su caso, un número de teléfono y una dirección de correo electrónico haciéndose constar el compromiso del demandante de recibir a través de ellos cualquier comunicación que le dirija la oficina judicial. Dicho compromiso se extenderá al proceso de ejecución que dé lugar la resolución que ponga fin el juicio.</p>
<p>2. Junto a la designación del actor se hará mención del nombre y apellidos del procurador y del abogado, cuando intervengan.</p>	
<p>3. Los hechos se narrarán de forma ordenada y clara con objeto de facilitar su admisión o negación por el demandado al contestar. Con igual orden y claridad se expresarán los documentos, medios e instrumentos que se aporten en relación con los hechos que fundamenten las pretensiones y, finalmente, se formularán, valoraciones o razonamientos sobre éstos, si parecen convenientes para el derecho del litigante.</p>	
<p>4. En los fundamentos de derecho, además de los que se refieran al asunto de fondo planteado, se incluirán, con la adecuada separación, las alegaciones que procedan sobre capacidad de las partes, representación de ellas o del procurador, jurisdicción, competencia y clase de juicio en que se deba sustanciar la demanda, así como sobre cualesquiera otros hechos de los que pueda depender la validez del juicio y la procedencia de una sentencia sobre el fondo.</p>	<p>2. Junto a la designación del actor se hará mención del nombre y apellidos del procurador y del abogado, cuando intervengan.</p>
<p>5. En la petición, cuando sean varios los pronunciamientos judiciales que se pretendan, se expresarán con la debida separación. Las peticiones formuladas subsidiariamente, para el caso de que las principales fuesen desestimadas, se harán constar por su orden y separadamente.</p>	<p>3. Los hechos se narrarán de forma ordenada y clara con objeto de facilitar su admisión o negación por el demandado al contestar. Con igual orden y claridad se expresarán los documentos, medios e instrumentos que se aporten en relación con los hechos que fundamenten las pretensiones y, finalmente, se formularán, valoraciones o razonamientos sobre éstos, si parecen convenientes para el derecho del litigante.</p> <p>4. En los fundamentos de derecho, además de los que se refieran al</p>

asunto de fondo planteado, se incluirán, con la adecuada separación, las alegaciones que procedan sobre capacidad de las partes, representación de ellas o del procurador, jurisdicción, competencia y clase de juicio en que se deba sustanciar la demanda, así como sobre cualesquiera otros hechos de los que pueda depender la validez del juicio y la procedencia de una sentencia sobre el fondo.

5. En la petición, cuando sean varios los pronunciamientos judiciales que se pretendan, se expresarán con la debida separación. Las peticiones formuladas subsidiariamente, para el caso de que las principales fuesen desestimadas, se harán constar por su orden y separadamente.

Artículo 405. Contestación y forma de la contestación a la demanda.

1. En la contestación a la demanda, que se redactará en la forma prevenida para ésta en el artículo 399, el demandado expondrá los fundamentos de su oposición a las pretensiones del actor, alegando las excepciones materiales que tuviere por conveniente. Si considerare inadmisible la acumulación de acciones, lo manifestará así, expresando las razones de la inadmisibilidad. También podrá manifestar en la contestación su allanamiento a alguna o algunas de las pretensiones del actor, así como a parte de la única pretensión aducida.

2. En la contestación a la demanda habrán de negarse o admitirse los hechos aducidos por el actor. El tribunal podrá considerar el silencio o las respuestas evasivas del demandado como admisión tácita de los hechos que le sean perjudiciales.

Artículo 405. Contestación y forma de la contestación a la demanda.

Se modifica el apartado 1: 1. En la contestación a la demanda, que se redactará en la forma prevenida para ésta en el artículo 399, el demandado deberá asumir idéntico compromiso que la persona demandante a los efectos de recibir notificaciones, requerimientos o emplazamientos personales directamente procedentes del órgano judicial, en los supuestos legalmente previstos o cuando actúe sin procurador o procuradora y siempre que se trate de personas obligadas a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia, y expondrá los fundamentos de su oposición a las pretensiones del actor, alegando las excepciones materiales que tuviere por conveniente. Si considerare inadmisible la acumulación de acciones, lo manifestará así, expresando las razones de la inadmisibilidad. También podrá manifestar en la contestación su

<p>3. También habrá de aducir el demandado, en la contestación a la demanda, las excepciones procesales y demás alegaciones que pongan de relieve cuanto obste a la válida prosecución y término del proceso mediante sentencia sobre el fondo.</p> <p>4. En cuanto a la subsanación de los posibles defectos del escrito de contestación a la demanda, será de aplicación lo dispuesto en el subapartado 2 del apartado 2 del artículo anterior.</p>	<p>allanamiento a alguna o algunas de las pretensiones del actor, así como a parte de la única pretensión aducida.</p> <p>2. En la contestación a la demanda habrán de negarse o admitirse los hechos aducidos por el actor. El tribunal podrá considerar el silencio o las respuestas evasivas del demandado como admisión tácita de los hechos que le sean perjudiciales.</p> <p>3. También habrá de aducir el demandado, en la contestación a la demanda, las excepciones procesales y demás alegaciones que pongan de relieve cuanto obste a la válida prosecución y término del proceso mediante sentencia sobre el fondo.</p> <p>4. En cuanto a la subsanación de los posibles defectos del escrito de contestación a la demanda, será de aplicación lo dispuesto en el subapartado 2 del apartado 2 del artículo anterior.</p>
---	---

Artículo 414. Finalidad, momento procesal y sujetos interviniéntes en la audiencia.	Artículo 414. Finalidad, momento procesal y sujetos interviniéntes en la audiencia.
<p>1. Una vez contestada la demanda y, en su caso, la reconvención, o transcurridos los plazos correspondientes, el Letrado de la Administración de Justicia, dentro del tercer día, convocará a las partes a una audiencia, que habrá de celebrarse en el plazo de veinte días desde la convocatoria.</p> <p>En esta convocatoria, si no se hubiera realizado antes, se informará a las partes de la posibilidad de recurrir a una negociación para intentar solucionar el conflicto, incluido el recurso a una mediación, en cuyo caso éstas indicarán en la audiencia su decisión al respecto y las razones de la misma.</p>	<p>1. Una vez contestada la demanda y, en su caso, la reconvención, o transcurridos los plazos correspondientes, el Letrado de la Administración de Justicia, dentro del tercer día, convocará a las partes a una audiencia, que habrá de celebrarse en el plazo de veinte días desde la convocatoria.</p> <p>En esta convocatoria, si no se hubiera realizado antes, se informará a las partes de la posibilidad de recurrir a una negociación para intentar solucionar el conflicto, incluido el recurso a una mediación, en cuyo caso éstas indicarán en la audiencia su decisión al respecto y las razones de la misma.</p>

<p>La audiencia se llevará a cabo, conforme a lo establecido en los artículos siguientes, para intentar un acuerdo o transacción de las partes que ponga fin al proceso, examinar las cuestiones procesales que pudieran obstar a la prosecución de éste y a su terminación mediante sentencia sobre su objeto, fijar con precisión dicho objeto y los extremos, de hecho o de derecho, sobre los que exista controversia entre las partes y, en su caso, proponer y admitir la prueba.</p>	<p>La audiencia se llevará a cabo, conforme a lo establecido en los artículos siguientes, para intentar un acuerdo o transacción de las partes que ponga fin al proceso, examinar las cuestiones procesales que pudieran obstar a la prosecución de éste y a su terminación mediante sentencia sobre su objeto, fijar con precisión dicho objeto y los extremos, de hecho o de derecho, sobre los que exista controversia entre las partes y, en su caso, proponer y admitir la prueba.</p>
<p>En atención al objeto del proceso, el tribunal podrá invitar a las partes a que intenten un acuerdo que ponga fin al proceso, en su caso a través de un procedimiento de mediación, instándolas a que asistan a una sesión informativa.</p>	<p>En atención al objeto del proceso, el tribunal podrá invitar a las partes a que intenten un acuerdo que ponga fin al proceso, en su caso a través de un procedimiento de mediación, instándolas a que asistan a una sesión informativa.</p>
<p>2. Las partes habrán de comparecer en la audiencia asistidas de abogado.</p>	<p>Se modifica el apartado 2: 2. Las partes habrán de comparecer en la audiencia asistidas de abogado. Las partes y sus representantes procesales deberán comparecer por videoconferencia o mediante la utilización de medios electrónicos para la reproducción del sonido y, en su caso, de la imagen, con los requisitos establecidos en el artículo 137 bis, cuando el tribunal lo acordase de oficio o a instancia de alguna de las partes.</p>
<p>Al efecto del intento de arreglo o transacción, cuando las partes no concurrieren personalmente sino a través de su procurador, habrán de otorgar a éste poder para renunciar, allanarse o transigir. Si no concurrieren personalmente ni otorgaren aquel poder, se les tendrá por no comparecidos a la audiencia.</p>	<p>Al efecto del intento de arreglo o transacción, cuando las partes no concurrieren personalmente sino a través de su procurador o procuradora, habrán de otorgar a éste o ésta poder para renunciar, allanarse o transigir. Si no concurrieren personalmente ni otorgaren aquel poder, se les tendrá por no comparecidos a la audiencia.</p>
<p>3. Si no compareciere a la audiencia ninguna de las partes, se levantará acta haciéndolo constar y el tribunal, sin más trámites, dictará auto de sobreseimiento del proceso, ordenando el archivo de las actuaciones.</p>	<p>3. Si no compareciere a la audiencia ninguna de las partes, se levantará acta haciéndolo constar y el tribunal,</p>
<p>También se sobreseerá el proceso si a la audiencia sólo concurriera el demandado y no alegare interés legítimo en que continúe el procedimiento para que se dicte sentencia sobre el fondo. Si fuere el demandado quien no concurriera, la</p>	

<p>audiencia se entenderá con el actor en lo que resultare procedente.</p> <p>4. Cuando faltare a la audiencia el abogado del demandante, se sobreseerá el proceso, salvo que el demandado alegare interés legítimo en la continuación del procedimiento para que se dicte sentencia sobre el fondo. Si faltare el abogado del demandado, la audiencia se seguirá con el demandante en lo que resultare procedente.</p>	<p>sin más trámites, dictará auto de sobreseimiento del proceso, ordenando el archivo de las actuaciones.</p> <p>También se sobreseerá el proceso si a la audiencia sólo concurriere el demandado y no alegare interés legítimo en que continúe el procedimiento para que se dicte sentencia sobre el fondo. Si fuere el demandado quien no concurriere, la audiencia se entenderá con el actor en lo que resultare procedente.</p> <p>4. Cuando faltare a la audiencia el abogado del demandante, se sobreseerá el proceso, salvo que el demandado alegare interés legítimo en la continuación del procedimiento para que se dicte sentencia sobre el fondo. Si faltare el abogado del demandado, la audiencia se seguirá con el demandante en lo que resultare procedente.</p>
---	--

Artículo 432. Comparecencia e incomparecencia de las partes.	Artículo 432. Comparecencia e incomparecencia de las partes.
<p>1. Sin perjuicio de la intervención personal en el interrogatorio que se hubiera admitido, las partes comparecerán en el juicio representadas por procurador y asistidas de abogado.</p> <p>2. Si no compareciere en el juicio ninguna de las partes, se levantará acta haciéndolo constar y el tribunal, sin más trámites, declarará el pleito visto para sentencia. Si sólo compareciere alguna de las partes, se procederá a la celebración del juicio.</p>	<p>Se modifica el apartado 1: 1. Sin perjuicio de la intervención personal en el interrogatorio que se hubiera admitido, las partes comparecerán en el juicio representadas por procurador y asistidas de abogado.</p> <p>Las partes y sus representantes procesales deberán comparecer por videoconferencia o mediante la utilización de medios electrónicos para la reproducción del sonido y, en su caso, de la imagen, cuando el tribunal lo acordase de oficio o a instancia de alguna de ellas, y se cumplan los requisitos establecidos en el artículo 137 bis.</p> <p>2. Si no compareciere en el juicio ninguna de las partes, se levantará acta haciéndolo constar y el tribunal, sin más trámites, declarará el pleito</p>

visto para sentencia. Si sólo compareciere alguna de las partes, se procederá a la celebración del juicio.

Artículo 436. Plazo para la práctica de las diligencias finales. Sentencia posterior.

1. Las diligencias que se acuerden según lo dispuesto en los artículos anteriores se llevarán a cabo, dentro del plazo de veinte días y en la fecha que señale a tal efecto, de resultar necesario, el Letrado de la Administración de Justicia, en la forma establecida en esta ley para las pruebas de su clase. Una vez practicadas, las partes podrán, dentro del quinto día, presentar escrito en que resuman y valoren el resultado.

2. El plazo de veinte días para dictar sentencia volverá a computarse cuando transcurra el otorgado a las partes para presentar el escrito a que se refiere el apartado anterior.

Artículo 436. Plazo para la práctica de las diligencias finales. Sentencia posterior.

1. Las diligencias que se acuerden según lo dispuesto en los artículos anteriores se llevarán a cabo, dentro del plazo de veinte días y en la fecha que señale a tal efecto, de resultar necesario, el Letrado de la Administración de Justicia, en la forma establecida en esta ley para las pruebas de su clase. Una vez practicadas, las partes podrán, dentro del quinto día, presentar escrito en que resuman y valoren el resultado.

Se modifica el apartado 2: 2. El plazo para dictar sentencia volverá a computarse cuando transcurra el otorgado a las partes para presentar el escrito a que se refiere el apartado anterior.

Artículo 437. Forma de la demanda. Acumulación objetiva y subjetiva de acciones.

1. El juicio verbal principiará por demanda, con el contenido y forma propios del juicio ordinario, siendo también de aplicación lo dispuesto para dicho juicio en materia de preclusión de alegaciones y litispendencia.

2. No obstante, en los juicios verbales en que no se actúe con abogado y procurador, el demandante podrá formular una demanda sucinta, donde se consignarán los datos y circunstancias de identificación del actor y del demandado y el domicilio

Artículo 437. Forma de la demanda. Acumulación objetiva y subjetiva de acciones.

1. El juicio verbal principiará por demanda, con el contenido y forma propios del juicio ordinario, siendo también de aplicación lo dispuesto para dicho juicio en materia de preclusión de alegaciones y litispendencia.

Se modifica el apartado 2: 2. No obstante, en los juicios verbales en que no se actúe con abogado y procurador, el demandante podrá formular una demanda sucinta, donde se consignarán los datos y circunstancias de identificación del

<p>o los domicilios en que pueden ser citados, y se fijará con claridad y precisión lo que se pida, concretando los hechos fundamentales en que se basa la petición.</p>	<p>actor y del demandado y el domicilio o los domicilios en que pueden ser citados, y se fijará con claridad y precisión lo que se pida, concretando los hechos fundamentales en que se basa la petición.</p>
<p>A tal fin, se podrán cumplimentar unos impresos normalizados que se hallarán a su disposición en el órgano judicial correspondiente.</p>	<p>A tal fin, se podrán cumplimentar unos impresos normalizados que se hallarán a su disposición en el órgano judicial correspondiente o en la sede judicial electrónica.</p>
<p>3. Si en la demanda se solicitase el desahucio de finca urbana por falta de pago de las rentas o cantidades debidas al arrendador, o por expiración legal o contractual del plazo, el demandante podrá anunciar en ella que asume el compromiso de condonar al arrendatario todo o parte de la deuda y de las costas, con expresión de la cantidad concreta, condicionándolo al desalojo voluntario de la finca dentro del plazo que se indique por el arrendador, que no podrá ser inferior al plazo de quince días desde que se notifique la demanda. Igualmente, podrá interesarse en la demanda que se tenga por solicitada la ejecución del lanzamiento en la fecha y hora que se fije por el juzgado a los efectos señalados en el apartado 3 del artículo 549.</p>	<p>3. Si en la demanda se solicitase el desahucio de finca urbana por falta de pago de las rentas o cantidades debidas al arrendador, o por expiración legal o contractual del plazo, el demandante podrá anunciar en ella que asume el compromiso de condonar al arrendatario todo o parte de la deuda y de las costas, con expresión de la cantidad concreta, condicionándolo al desalojo voluntario de la finca dentro del plazo que se indique por el arrendador, que no podrá ser inferior al plazo de quince días desde que se notifique la demanda. Igualmente, podrá interesarse en la demanda que se tenga por solicitada la ejecución del lanzamiento en la fecha y hora que se fije por el juzgado a los efectos señalados en el apartado 3 del artículo 549.</p>
<p>3 bis. Cuando se solicitase en la demanda la recuperación de la posesión de una vivienda o parte de ella a la que se refiere el párrafo segundo del numeral 4.^º del apartado 1 del artículo 250, aquélla podrá dirigirse genéricamente contra los desconocidos ocupantes de la misma, sin perjuicio de la notificación que de ella se realice a quien en concreto se encuentre en el inmueble al tiempo de llevar a cabo dicha notificación. A la demanda se deberá acompañar el título en que el actor funde su derecho a poseer.</p>	<p>3 bis. Cuando se solicitase en la demanda la recuperación de la posesión de una vivienda o parte de ella a la que se refiere el párrafo segundo del numeral 4.^º del apartado 1 del artículo 250, aquélla podrá dirigirse genéricamente contra los desconocidos ocupantes de la misma, sin perjuicio de la notificación que de ella se realice a quien en concreto se encuentre en el inmueble al tiempo de llevar a cabo dicha notificación. A la demanda se deberá acompañar el título en que el actor funde su derecho a poseer.</p>
<p>4. No se admitirá en los juicios</p>	

<p>verbales la acumulación objetiva de acciones, salvo las excepciones siguientes:</p>	<p>4. No se admitirá en los juicios verbales la acumulación objetiva de acciones, salvo las excepciones siguientes:</p>
<p>1.^a La acumulación de acciones basadas en unos mismos hechos, siempre que proceda, en todo caso, el juicio verbal.</p>	<p>1.^a La acumulación de acciones basadas en unos mismos hechos, siempre que proceda, en todo caso, el juicio verbal.</p>
<p>2.^a La acumulación de la acción de resarcimiento de daños y perjuicios a otra acción que sea prejudicial de ella.</p>	<p>2.^a La acumulación de la acción de resarcimiento de daños y perjuicios a otra acción que sea prejudicial de ella.</p>
<p>3.^a La acumulación de las acciones en reclamación de rentas o cantidades análogas vencidas y no pagadas, cuando se trate de juicios de desahucios de finca por falta de pago o por expiración legal o contractual del plazo, con independencia de la cantidad que se reclame. Asimismo, también podrán acumularse las acciones ejercitadas contra el fiador o avalista solidario previo requerimiento de pago no satisfecho.</p>	<p>3.^a La acumulación de las acciones en reclamación de rentas o cantidades análogas vencidas y no pagadas, cuando se trate de juicios de desahucios de finca por falta de pago o por expiración legal o contractual del plazo, con independencia de la cantidad que se reclame. Asimismo, también podrán acumularse las acciones ejercitadas contra el fiador o avalista solidario previo requerimiento de pago no satisfecho.</p>
<p>4.^a En los procedimientos de separación, divorcio o nulidad y en los que tengan por objeto obtener la eficacia civil de las resoluciones o decisiones eclesiásticas, cualquiera de los cónyuges podrá ejercer simultáneamente la acción de división de la cosa común respecto de los bienes que tengan en comunidad ordinaria indivisa. Si hubiere diversos bienes en régimen de comunidad ordinaria indivisa y uno de los cónyuges lo solicitare, el tribunal puede considerarlos en conjunto a los efectos de formar lotes o adjudicarlos.</p>	<p>4.^a En los procedimientos de separación, divorcio o nulidad y en los que tengan por objeto obtener la eficacia civil de las resoluciones o decisiones eclesiásticas, cualquiera de los cónyuges podrá ejercer simultáneamente la acción de división de la cosa común respecto de los bienes que tengan en comunidad ordinaria indivisa. Si hubiere diversos bienes en régimen de comunidad ordinaria indivisa y uno de los cónyuges lo solicitare, el tribunal puede considerarlos en conjunto a los efectos de formar lotes o adjudicarlos.</p>
<p>5. Podrán acumularse las acciones que uno tenga contra varios sujetos o varios contra uno siempre que se cumplan los requisitos establecidos en el artículo 72 y en el apartado 1 del artículo 73.</p>	<p>5. Podrán acumularse las acciones que uno tenga contra varios sujetos o varios contra uno siempre que se cumplan los requisitos establecidos</p>

en el artículo 72 y en el apartado 1 del artículo 73.

Artículo 438. Admisión de la demanda y contestación. Reconvención.

1. El Letrado de la Administración de Justicia, examinada la demanda, la admitirá por decreto o dará cuenta de ella al tribunal en los supuestos del artículo 404 para que resuelva lo que proceda. Admitida la demanda, dará traslado de ella al demandado para que la conteste por escrito en el plazo de diez días conforme a lo dispuesto para el juicio ordinario. Si el demandado no compareciere en el plazo otorgado será declarado en rebeldía conforme al artículo 496.

En los casos en que sea posible actuar sin abogado ni procurador, se indicará así en el decreto de admisión y se comunicará al demandado que están a su disposición en el juzgado unos impresos normalizados que puede emplear para la contestación a la demanda.

2. En ningún caso se admitirá reconvención en los juicios verbales que, según la ley, deban finalizar por sentencia sin efectos de cosa juzgada.

En los demás juicios verbales se admitirá la reconvención siempre que no determine la improcedencia del juicio verbal y exista conexión entre las pretensiones de la reconvención y las que sean objeto de la demanda principal. Admitida la reconvención se regirá por las normas previstas en el juicio ordinario, salvo el plazo para su contestación que será de diez días.

3. El demandado podrá oponer en la contestación a la demanda un

Artículo 438. Admisión de la demanda y contestación. Reconvención.

Se modifica el apartado 1: 1. El letrado o letrada de la Administración de Justicia, examinada la demanda, la admitirá por decreto o dará cuenta de ella al tribunal en los supuestos del artículo 404 para que resuelva lo que proceda. Admitida la demanda, dará traslado de ella al demandado para que la conteste por escrito en el plazo de diez días conforme a lo dispuesto para el juicio ordinario. Si el demandado no compareciere en el plazo otorgado será declarado en rebeldía conforme al artículo 496.

En los casos en que sea posible actuar sin abogado ni procurador, se indicará así en el decreto de admisión y se comunicará al demandado que están a su disposición en el órgano judicial correspondiente o en la sede judicial electrónica unos formularios o impresos normalizados, que puede emplear para la contestación a la demanda.

2. En ningún caso se admitirá reconvención en los juicios verbales que, según la ley, deban finalizar por sentencia sin efectos de cosa juzgada.

En los demás juicios verbales se admitirá la reconvención siempre que no determine la improcedencia del juicio verbal y exista conexión entre las pretensiones de la reconvención y las que sean objeto de la demanda principal. Admitida la reconvención se regirá por las normas previstas en el juicio ordinario, salvo el plazo para su contestación que será de diez días.

crédito compensable, siendo de aplicación lo dispuesto en el artículo 408. Si la cuantía de dicho crédito fuese superior a la que determine que se siga el juicio verbal, el tribunal tendrá por no hecha tal alegación en la vista, advirtiéndolo así al demandado, para que use de su derecho ante el tribunal y por los trámites que correspondan.

4. El demandado, en su escrito de contestación, deberá pronunciarse, necesariamente, sobre la pertinencia de la celebración de la vista. Igualmente, el demandante deberá pronunciarse sobre ello, en el plazo de tres días desde el traslado del escrito de contestación. Si ninguna de las partes la solicitase y el tribunal no considerase procedente su celebración, dictará sentencia sin más trámites.

En todo caso, bastará con que una de las partes lo solicite para que el Letrado de la Administración de Justicia señale día y hora para su celebración, dentro de los cinco días siguientes. No obstante, en cualquier momento posterior, previo a la celebración de la vista, cualquiera de las partes podrá apartarse de su solicitud por considerar que la discrepancia afecta a cuestión o cuestiones meramente jurídicas. En este caso se dará traslado a la otra parte por el plazo de tres días y, transcurridos los cuales, si no se hubieren formulado alegaciones o manifestado oposición, quedarán los autos conclusos para dictar sentencia si el tribunal así lo considera.

días.

3. El demandado podrá oponer en la contestación a la demanda un crédito compensable, siendo de aplicación lo dispuesto en el artículo 408. Si la cuantía de dicho crédito fuese superior a la que determine que se siga el juicio verbal, el tribunal tendrá por no hecha tal alegación en la vista, advirtiéndolo así al demandado, para que use de su derecho ante el tribunal y por los trámites que correspondan.

Se modifica el apartado 4: 4. En los casos del numeral 7º del apartado 1 del artículo 250, en el emplazamiento para contestar la demanda se apercibirá a la persona demandada de que, en caso de no contestar, se dictará sentencia acordando las actuaciones que, para la efectividad del derecho inscrito, hubiere solicitado el actor. También se apercibirá al demandado, en su caso, de que la misma sentencia se dictará si contesta, pero no presta caución, en cualquiera de las formas previstas en el párrafo segundo del apartado 2 del artículo 64, en la cuantía que, tras oírle, el tribunal determine, dentro de la solicitada por el actor.

Se añaden los apartados 5, 6, 7 y 8:

5. En los casos de demandas en las que se ejercite la pretensión de desahucio por falta de pago de rentas o cantidades debidas, acumulando o no la pretensión de condena al pago de las mismas, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, tras la admisión, y previamente a la vista que se señale, requerirá a la persona demandada para que, en el plazo de diez días, desaloje el inmueble, pague al actor o, en caso de pretender la enervación, pague la totalidad de lo que deba o ponga a disposición de aquel en el tribunal o notarialmente el importe de las

cantidades reclamadas en la demanda y el de las que adeude en el momento de dicho pago enervador del desahucio; o en otro caso comparezca ante éste y alegue sucintamente, formulando oposición, las razones por las que, a su entender, no debe, en todo o en parte, la cantidad reclamada o las circunstancias relativas a la procedencia de la enervación.

Si el demandante ha expresado en su demanda que asume el compromiso a que se refiere el apartado 3 del artículo 437, se le pondrá de manifiesto en el requerimiento, y la aceptación de este compromiso equivaldrá a un allanamiento con los efectos del artículo 21.

Además, el requerimiento expresará el día y la hora que se hubieran señalado para que tengan lugar la eventual vista en caso de oposición del demandado, para la que servirá de citación, y el día y la hora exactos para la práctica del lanzamiento en caso de que no hubiera oposición. Asimismo, se expresará que en caso de solicitar asistencia jurídica gratuita el demandado, deberá hacerlo en los tres días siguientes a la práctica del requerimiento, así como que la falta de oposición al requerimiento supondrá la prestación de su consentimiento a la resolución del contrato de arrendamiento que le vincula con el arrendador.

El requerimiento se practicará en la forma prevista en el artículo 161, teniendo en cuenta las previsiones contenidas en apartado 3 del artículo 155 y en el último párrafo del artículo 164, apercibiendo al demandado de que, de no realizar ninguna de las actuaciones citadas, se procederá a su inmediato lanzamiento, sin necesidad de notificación posterior, así como de los demás extremos comprendidos en el apartado

siguiente de este mismo artículo.

Si el demandado no atendiere el requerimiento de pago o no compareciere para oponerse o allanarse, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dictará decreto dando por terminado el juicio de desahucio y se procederá al lanzamiento en el día y la hora fijadas.

Si el demandado atendiere el requerimiento en cuanto al desalojo del inmueble sin formular oposición ni pagar la cantidad que se reclamase, el letrado o letrada de la Administración de Justicia lo hará constar, y dictará decreto dando por terminado el procedimiento, y dejando sin efecto la diligencia de lanzamiento, a no ser que la parte demandante interese su mantenimiento para que se levante acta sobre el estado en que se encuentre la finca, dando traslado a la parte demandante para que inste el despacho de ejecución en cuanto a la cantidad reclamada, bastando para ello con la mera solicitud.

En los dos supuestos anteriores, el decreto dando por terminado el juicio de desahucio impondrá las costas al demandado e incluirá las rentas debidas que se devenguen con posterioridad a la presentación de la demanda hasta la entrega de la posesión efectiva de la finca, tomándose como base de la liquidación de las rentas futuras el importe de la última mensualidad reclamada al presentar la demanda. Si el demandado formulara oposición, se celebrará la vista en la fecha señalada.

6. En todos los casos de desahucio, también se apercibirá al demandado en el requerimiento que se le realice que, de no comparecer a la vista, se declarará el desahucio sin más

trámites y que queda citado para recibir la notificación de la sentencia que se dicte el sexto día siguiente al señalado para la vista, presencialmente o a través de sede electrónica. Igualmente, en la resolución que se dicte teniendo por opuesto al demandado se fijará día y hora exacta para que tenga lugar, en su caso, el lanzamiento, que deberá verificarse antes de treinta días desde la fecha señalada para la vista, advirtiendo al demandado que, si la sentencia fuese condenatoria y no se recurriera, se procederá al lanzamiento en el día y la hora fijadas, sin necesidad de notificación posterior. En todos los casos de desahucio y en todos los decretos o resoluciones judiciales que tengan como objeto el señalamiento del lanzamiento, independientemente de que este se haya intentado llevar a cabo con anterioridad, se deberá incluir el día y hora exacta en que tendrá lugar el mismo.

7. Tratándose de un caso de recuperación de la posesión de una vivienda a que se refiere el párrafo segundo del numeral 4.^º del apartado 1 del artículo 250, si el demandado o demandados no contestaran a la parte demanda en el plazo legalmente previsto, se procederá de inmediato a dictar sentencia. La sentencia estimatoria de la pretensión permitirá su ejecución, previa solicitud del demandante, sin necesidad de que transcurra el plazo de veinte días previsto en el artículo 548.

8. El demandado, en su escrito de contestación, deberá pronunciarse, necesariamente, sobre la pertinencia de la celebración de la vista. Igualmente, el demandante deberá pronunciarse sobre ello, en el plazo de tres días desde el traslado del escrito de contestación. Si ninguna de las partes la solicitase y el

tribunal no considerase procedente su celebración, dictará sentencia sin más trámites.

En todo caso, bastará con que una de las partes lo solicite para que el Letrado de la Administración de Justicia señale día y hora para su celebración, dentro de los cinco días siguientes. No obstante, en cualquier momento posterior, previo a la celebración de la vista, cualquiera de las partes podrá apartarse de su solicitud por considerar que la discrepancia afecta a cuestión o cuestiones meramente jurídicas. En este caso se dará traslado a la otra parte por el plazo de tres días y, transcurridos los cuales, si no se hubieren formulado alegaciones o manifestado oposición, quedarán los autos conclusos para dictar sentencia si el tribunal así lo considera.

Se añade un nuevo artículo 438 bis:

Artículo 438 bis. Procedimiento testigo.

1. En el caso de las demandas referidas en el artículo 250.1.14.^º, sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo primero del artículo 438.1, el letrado o letrada de la Administración de Justicia procederá a dar cuenta al tribunal, con carácter previo a la admisión de la demanda, cuando considere que la misma incluye pretensiones que están siendo objeto de procedimientos anteriores planteados por otros litigantes, que no es preciso realizar un control de transparencia de la cláusula ni valorar la existencia de vicios en el consentimiento del contratante y que las condiciones generales de contratación cuestionadas tienen identidad sustancial.

La parte actora y la parte demandada podrán solicitar en su escrito de demanda y contestación que el procedimiento se someta a la regulación de este artículo, siempre que concurran los presupuestos señalados en el párrafo anterior.

2. Dada cuenta y examinado el asunto, el tribunal dictará auto acordando la suspensión del curso de las actuaciones hasta que se dicte sentencia firme en el procedimiento identificado como testigo o, en su caso, dictará providencia acordando seguir con la tramitación del procedimiento. En caso de que se hubiera dictado el auto acordando la suspensión, junto a su notificación se remitirá copia de aquellas actuaciones que consten en el procedimiento testigo y que, a juicio del tribunal, permitan apreciar las circunstancias establecidas en el apartado primero, quedando unido al procedimiento testimonio de las mismas. La expedición de las copias y del testimonio deberá realizarse de acuerdo con lo previsto en el [artículo 236 quinque de la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial](#).

El procedimiento testigo se tramitará con carácter preferente. Contra el auto acordando la suspensión cabrá recurso de apelación que se tramitará de modo preferente y urgente.

3. Una vez adquiera firmeza la sentencia dictada en el procedimiento testigo, el tribunal dictará providencia en la que indicará si considera procedente o no la continuación del procedimiento suspendido instado, por haber sido resueltas o no todas las cuestiones planteadas en él en la sentencia del procedimiento testigo, relacionando aquellas que considere no resueltas y dando traslado al demandante del

procedimiento suspendido para que en cinco días solicite:

- a) El desistimiento en sus pretensiones.
- b) La continuación del procedimiento suspendido, indicando las razones o pretensiones que deben ser, a su juicio, resueltas.
- c) La extensión de los efectos de la sentencia dictada en el procedimiento testigo.

4. En caso de desistimiento, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dictará decreto acordando el mismo, sin condena en costas.

5. En caso de que se inste la continuación, el letrado o letrada de la Administración de Justicia alzará la suspensión y acordará la continuación del proceso en los términos que la parte demandante mantenga conforme al apartado 3.b). En estos casos, cuando el tribunal hubiera expresado en la providencia indicada en el apartado 3 la innecesaria continuación del procedimiento y se dicte una sentencia estimando íntegramente la parte de la demanda que coincide sustancialmente con aquello que fue resuelto en el procedimiento testigo, el tribunal, razonándolo, podrá disponer que cada parte abone sus propias costas y las comunes por mitad.

6. Si el demandante solicitará la extensión de los efectos de la sentencia del procedimiento testigo, se estará a lo dispuesto en el artículo 519.

Artículo 440. Citación para la vista.

1. Contestada la demanda y, en su

Artículo 440. Citación para la vista.

Contestada la demanda y, en su caso,

caso, la reconvención o el crédito compensable, o transcurridos los plazos correspondientes, el Letrado de la Administración de Justicia, cuando haya de celebrarse vista de acuerdo con lo expresado en el artículo 438, citará a las partes a tal fin dentro de los cinco días siguientes. La vista habrá de tener lugar dentro del plazo máximo de un mes.

En la citación se fijará el día y hora en el que haya de celebrarse la vista, y se informará a las partes de la posibilidad de recurrir a una negociación para intentar solucionar el conflicto, incluido el recurso a una mediación, en cuyo caso éstas indicarán en la vista su decisión al respecto y las razones de la misma.

En la citación se hará constar que la vista no se suspenderá por inasistencia del demandado y se advertirá a los litigantes que han de concurrir con los medios de prueba de que intenten valerse, con la prevención de que si no asistieren y se propusiere y admitiere su declaración, podrán considerarse admitidos los hechos del interrogatorio conforme a lo dispuesto en el artículo 304. Asimismo, se prevendrá al demandante y demandado de lo dispuesto en el artículo 442, para el caso de que no comparecieren a la vista.

La citación indicará también a las partes que, en el plazo de los cinco días siguientes a la recepción de la citación, deben indicar las personas que, por no poderlas presentar ellas mismas, han de ser citadas por el Letrado de la Administración de Justicia a la vista para que declaren en calidad de parte, testigos o peritos. A tal fin, facilitarán todos los datos y circunstancias precisos para llevar a cabo la citación. En el mismo

la reconvención o el crédito compensable, o transcurridos los plazos correspondientes, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, cuando haya de celebrarse vista de acuerdo con lo expresado en el artículo 438, citará a las partes a tal fin dentro de los cinco días siguientes.

La vista habrá de tener lugar dentro del plazo máximo de un mes. En la citación se fijará el día y hora en el que haya de celebrarse la vista, y se informará a las partes de la posibilidad de recurrir a una negociación para intentar solucionar el conflicto, incluido el recurso a una mediación, en cuyo caso aquéllas indicarán en la vista o antes de ella su decisión al respecto y las razones de la misma.

En la citación se hará constar que la vista no se suspenderá por inasistencia del demandado y se advertirá a los litigantes que, si no asistieren y se hubiere admitido su interrogatorio, podrán considerarse admitidos los hechos del interrogatorio conforme a lo dispuesto en el artículo 304. Asimismo, se prevendrá a la parte demandante y demandada de lo dispuesto en el artículo 442, para el caso de que no comparecieren a la vista.

La citación indicará también a las partes que, en el plazo de los cinco días siguientes a la recepción de la citación, deben indicar las personas que, por no poderlas presentar ellas mismas, han de ser citadas por el Letrado de la Administración de Justicia a la vista para que declaren en calidad de parte, testigos o peritos. A tal fin, facilitarán todos los datos y circunstancias precisos para llevar a cabo la citación. En el mismo plazo de cinco días podrán las partes pedir respuestas escritas a cargo de

plazo de cinco días podrán las partes pedir respuestas escritas a cargo de personas jurídicas o entidades públicas, por los trámites establecidos en el artículo 381.

2. En los casos del número 7.^º del apartado 1 del artículo 250, en la citación para la vista se apercibirá al demandado de que, en caso de no comparecer, se dictará sentencia acordando las actuaciones que, para la efectividad del derecho inscrito, hubiere solicitado el actor. También se apercibirá al demandado, en su caso, de que la misma sentencia se dictará si comparece al acto de la vista, pero no presta caución, en la cuantía que, tras oírle, el tribunal determine, dentro de la solicitada por el actor.

3. En los casos de demandas en las que se ejercite la pretensión de desahucio por falta de pago de rentas o cantidades debidas, acumulando o no la pretensión de condena al pago de las mismas, el Letrado de la Administración de Justicia, tras la admisión, y previamente a la vista que se señale, requerirá al demandado para que, en el plazo de diez días, desaloje el inmueble, pague al actor o, en caso de pretender la enervación, pague la totalidad de lo que deba o ponga a disposición de aquél en el tribunal o notarialmente el importe de las cantidades reclamadas en la demanda y el de las que adeude en el momento de dicho pago enervador del desahucio; o en otro caso comparezca ante éste y alegue sucintamente, formulando oposición, las razones por las que, a su entender, no debe, en todo o en parte, la cantidad reclamada o las circunstancias relativas a la procedencia de la enervación.

Si el demandante ha expresado en su demanda que asume el compromiso

personas jurídicas o entidades públicas, por los trámites establecidos en el artículo 381. En el supuesto que alguna de las partes hubiera anunciado la presentación de una prueba pericial conforme al artículo 337.1, dicho plazo de cinco días empezará a contar desde que se tenga por aportado el referido dictamen o haya transcurrido el plazo para su presentación.

a que se refiere el apartado 3 del artículo 437, se le pondrá de manifiesto en el requerimiento, y la aceptación de este compromiso equivaldrá a un allanamiento con los efectos del artículo 21.

Además, el requerimiento expresará el día y la hora que se hubieran señalado para que tengan lugar la eventual vista en caso de oposición del demandado, para la que servirá de citación, y el día y la hora exactos para la práctica del lanzamiento en caso de que no hubiera oposición. Asimismo se expresará que en caso de solicitar asistencia jurídica gratuita el demandado, deberá hacerlo en los tres días siguientes a la práctica del requerimiento, así como que la falta de oposición al requerimiento supondrá la prestación de su consentimiento a la resolución del contrato de arrendamiento que le vincula con el arrendador.

El requerimiento se practicará en la forma prevista en el artículo 161 de esta Ley, teniendo en cuenta las previsiones contenidas en apartado 3 del artículo 155 y en el último párrafo del artículo 164, apercibiendo al demandado de que, de no realizar ninguna de las actuaciones citadas, se procederá a su inmediato lanzamiento, sin necesidad de notificación posterior, así como de los demás extremos comprendidos en el apartado siguiente de este mismo artículo.

Si el demandado no atendiere el requerimiento de pago o no compareciese para oponerse o allanarse, el Letrado de la Administración de Justicia dictará decreto dando por terminado el juicio de desahucio y se procederá el lanzamiento en el día y la hora fijadas.

Si el demandado atendiere el

requerimiento en cuanto al desalojo del inmueble sin formular oposición ni pagar la cantidad que se reclamase, el Letrado de la Administración de Justicia lo hará constar, y dictará decreto dando por terminado el procedimiento, y dejando sin efecto la diligencia de lanzamiento, a no ser que el demandante interese su mantenimiento para que se levante acta sobre el estado en que se encuentre la finca, dando traslado al demandante para que inste el despacho de ejecución en cuanto a la cantidad reclamada, bastando para ello con la mera solicitud.

En los dos supuestos anteriores, el decreto dando por terminado el juicio de desahucio, impondrá las costas al demandado e incluirá las rentas debidas que se devenguen con posterioridad a la presentación de la demanda hasta la entrega de la posesión efectiva de la finca, tomándose como base de la liquidación de las rentas futuras, el importe de la última mensualidad reclamada al presentar la demanda. Si el demandado formula oposición, se celebrará la vista en la fecha señalada.

4. En todos los casos de desahucio, también se apercibirá al demandado en el requerimiento que se le realice que, de no comparecer a la vista, se declarará el desahucio sin más trámites y que queda citado para recibir la notificación de la sentencia que se dicte el sexto día siguiente al señalado para la vista. Igualmente, en la resolución que se dicte teniendo por opuesto al demandado se fijará día y hora exactas para que tenga lugar, en su caso, el lanzamiento, que deberá verificarse antes de treinta días desde la fecha señalada para la vista, advirtiendo al demandado que, si la sentencia fuese condenatoria y no se recurriera, se procederá al

lanzamiento en el día y la hora fijadas, sin necesidad de notificación posterior.

5. En todos los casos de desahucio y en todos los decretos o resoluciones judiciales que tengan como objeto el señalamiento del lanzamiento, independientemente de que éste se haya intentado llevar a cabo con anterioridad, se deberá incluir el día y la hora exacta en los que tendrá lugar el mismo.

Artículo 441. Casos especiales en la tramitación inicial del juicio verbal.

1. Interpuesta la demanda en el caso del número 3.^º del apartado 1 del artículo 250, el Letrado de la Administración de Justicia llamará a los testigos propuestos por el demandante y, según sus declaraciones, el tribunal dictará auto en el que denegará u otorgará, sin perjuicio de mejor derecho, la posesión solicitada, llevando a cabo las actuaciones que reputen conducentes a tal efecto. El auto será publicado por edictos, que se insertarán en un lugar visible de la sede del tribunal, en el Boletín Oficial de la Provincia y en uno de los periódicos de mayor circulación en la misma, a costa del demandante, instando a los interesados a comparecer y reclamar mediante contestación a la demanda, en el plazo de cuarenta días, si consideran tener mejor derecho que el demandante.

Si nadie compareciere, se confirmará al demandante en la posesión; pero en caso de que se presentaren reclamantes, previo traslado de sus escritos al demandante, el Letrado de la Administración de Justicia le citará, con todos los comparecientes, a la vista, sustanciándose en adelante las actuaciones del modo que se dispone en los artículos siguientes.

Artículo 441. Casos especiales en la tramitación inicial del juicio verbal.

Se modifica el párrafo primero del apartado 1: 1. Interpuesta la demanda en el caso del numeral 3.^º del apartado 1 del artículo 250, el letrado o letrada de la Administración de Justicia llamará a los testigos propuestos por el demandante y, según sus declaraciones, el tribunal dictará auto en el que denegará u otorgará, sin perjuicio de mejor derecho, la posesión solicitada, llevando a cabo las actuaciones que reputen conducentes a tal efecto. El auto será publicado en el Tablón Edictal Judicial Único, instando a los interesados a comparecer y reclamar mediante contestación a la demanda, en el plazo de cuarenta días, si consideran tener mejor derecho que el demandante.

Si nadie compareciere, se confirmará al demandante en la posesión; pero en caso de que se presentaren reclamantes, previo traslado de sus escritos al demandante, el Letrado de la Administración de Justicia le citará, con todos los comparecientes, a la vista, sustanciándose en adelante las actuaciones del modo que se dispone en los artículos siguientes.

1 bis. Cuando se trate de una

<p>que se dispone en los artículos siguientes.</p>	<p>1 bis. Cuando se trate de una demanda de recuperación de la posesión de una vivienda o parte de ella que se tramite según lo previsto en el artículo 250.1.4.º, la notificación se hará a quien se encuentre habitando aquélla. Se podrá hacer además a los ignorados ocupantes de la vivienda. A efectos de proceder a la identificación del receptor y demás ocupantes, quien realice el acto de comunicación podrá ir acompañado de los agentes de la autoridad.</p>
<p>Si el demandante hubiera solicitado la inmediata entrega de la posesión de la vivienda, en el decreto de admisión a trámite de la demanda se requerirá a sus ocupantes para que aporten, en el plazo de cinco días desde la notificación de aquella, título que justifique su situación posesoria.</p>	<p>Si el demandante hubiera solicitado la inmediata entrega de la posesión de la vivienda, en el decreto de admisión a trámite de la demanda se requerirá a sus ocupantes para que aporten, en el plazo de cinco días desde la notificación de aquella, título que justifique su situación posesoria.</p>
<p>Si no se aportara justificación suficiente, el tribunal ordenará mediante auto el desalojo de los ocupantes y la inmediata entrega de la posesión de la vivienda al demandante, siempre que el título que se hubiere acompañado a la demanda fuere bastante para la acreditación de su derecho a poseer y sin perjuicio de lo establecido en los apartados 5, 6 y 7 de este mismo artículo si ha sido posible la identificación del receptor de la notificación o demás ocupantes de la vivienda.</p>	<p>Si no se aportara justificación suficiente, el tribunal ordenará mediante auto el desalojo de los ocupantes y la inmediata entrega de la posesión de la vivienda al demandante, siempre que el título que se hubiere acompañado a la demanda fuere bastante para la acreditación de su derecho a poseer y sin perjuicio de lo establecido en los apartados 5, 6 y 7 de este mismo artículo si ha sido posible la identificación del receptor de la notificación o demás ocupantes de la vivienda.</p>
<p>Contra el auto que decida sobre el incidente no cabrá recurso alguno y se llevará a efecto contra cualquiera de los ocupantes que se encontraren en ese momento en la vivienda.</p>	<p>Contra el auto que decida sobre el incidente no cabrá recurso alguno y se llevará a efecto contra cualquiera de los ocupantes que se encontraren en ese momento en la vivienda.</p>
<p>2. Si la demanda pretendiere que se resuelva judicialmente, con carácter sumario, la suspensión de una obra</p>	<p>2. Si la demanda pretendiere que se resuelva judicialmente, con carácter sumario, la suspensión de una obra</p>

nueva, el tribunal, antes incluso de que se dé traslado para la contestación a la demanda, dirigirá inmediata orden de suspensión al dueño o encargado de la obra, que podrá ofrecer caución para continuarla, así como la realización de las obras indispensables para conservar lo ya edificado. El tribunal podrá disponer que se lleve a cabo reconocimiento judicial, pericial o conjunto, antes de la vista.

La caución podrá prestarse en la forma prevista en el párrafo segundo del apartado 2 del artículo 64.

3. En los casos del número 7.^º del apartado 1 del artículo 250, tan pronto se admita la demanda, el tribunal adoptará las medidas solicitadas que, según las circunstancias, fuesen necesarias para asegurar en todo caso el cumplimiento de la sentencia que recayere.

4. En el caso del número 10.^º del apartado 1 del artículo 250, admitida la demanda, el tribunal ordenará la exhibición de los bienes a su poseedor, bajo apercibimiento de incurrir en desobediencia a la autoridad judicial, y su inmediato embargo preventivo, que se asegurará mediante depósito, con arreglo a lo previsto en esta Ley. Cuando, al amparo de lo dispuesto en el número 11.^º del apartado 1 del artículo 250, se ejerciten acciones basadas en el incumplimiento de un contrato de arrendamiento financiero, arrendamiento de bienes muebles o contrato de venta a plazos con reserva de dominio, admitida la demanda el tribunal ordenará el depósito del bien cuya entrega se reclame. No se exigirá caución al demandante para la adopción de estas medidas cautelares, ni se admitirá oposición del demandado a las mismas. Tampoco se admitirán

dueño o encargado de la obra, que podrá ofrecer caución para continuarla, así como la realización de las obras indispensables para conservar lo ya edificado. El tribunal podrá disponer que se lleve a cabo reconocimiento judicial, pericial o conjunto, antes de la vista.

La caución podrá prestarse en la forma prevista en el párrafo segundo del apartado 2 del artículo 64.

3. En los casos del número 7.^º del apartado 1 del artículo 250, tan pronto se admita la demanda, el tribunal adoptará las medidas solicitadas que, según las circunstancias, fuesen necesarias para asegurar en todo caso el cumplimiento de la sentencia que recayere.

4. En el caso del número 10.^º del apartado 1 del artículo 250, admitida la demanda, el tribunal ordenará la exhibición de los bienes a su poseedor, bajo apercibimiento de incurrir en desobediencia a la autoridad judicial, y su inmediato embargo preventivo, que se asegurará mediante depósito, con arreglo a lo previsto en esta Ley. Cuando, al amparo de lo dispuesto en el número 11.^º del apartado 1 del artículo 250, se ejerciten acciones basadas en el incumplimiento de un contrato de arrendamiento financiero, arrendamiento de bienes muebles o contrato de venta a plazos con reserva de dominio, admitida la demanda el tribunal ordenará el depósito del bien cuya entrega se reclame. No se exigirá caución al demandante para la adopción de estas medidas cautelares, ni se admitirá oposición del demandado a las mismas. Tampoco se admitirán solicitudes de modificación o de sustitución de las medidas por caución.

<p>solicitudes de modificación o de sustitución de las medidas por caución.</p>	<p>Además de lo dispuesto en el párrafo anterior, el Letrado de la Administración de Justicia emplazará al demandado por cinco días para que se persone en las actuaciones, por medio de procurador, al objeto de contestar a la demanda por alguna de las causas previstas en el apartado 3 del artículo 444. Si el demandado dejare transcurrir el plazo sin contestar a la demanda, o si fundara ésta en causa no comprendida en el apartado 3 del artículo 444, se dictará, sin más trámites, sentencia estimatoria de las pretensiones del actor.</p>
<p>Además de lo dispuesto en el párrafo anterior, el Letrado de la Administración de Justicia emplazará al demandado por cinco días para que se persone en las actuaciones, por medio de procurador, al objeto de contestar a la demanda por alguna de las causas previstas en el apartado 3 del artículo 444. Si el demandado dejare transcurrir el plazo sin contestar a la demanda, o si fundara ésta en causa no comprendida en el apartado 3 del artículo 444, se dictará, sin más trámites, sentencia estimatoria de las pretensiones del actor.</p>	<p>Cuando el demandado contestara a la demanda con arreglo a lo previsto en el párrafo anterior, el Letrado de la Administración de Justicia citará a las partes para la vista y, si el demandado no asistiera a la misma sin concurrir justa causa o asistiera, pero no mantuviera su oposición o fundara ésta en causa no comprendida en el apartado 3 del artículo 444, se dictará, sin más trámites, sentencia estimatoria de las pretensiones del actor. En estos casos el demandado, además, será sancionado con multa de hasta la quinta parte del valor de la reclamación, con un mínimo de ciento ochenta euros.</p>
<p>Cuando el demandado contestara a la demanda con arreglo a lo previsto en el párrafo anterior, el Letrado de la Administración de Justicia citará a las partes para la vista y, si el demandado no asistiera a la misma sin concurrir justa causa o asistiera, pero no mantuviera su oposición o fundara ésta en causa no comprendida en el apartado 3 del artículo 444, se dictará, sin más trámites, sentencia estimatoria de las pretensiones del actor. En estos casos el demandado, además, será sancionado con multa de hasta la quinta parte del valor de la reclamación, con un mínimo de ciento ochenta euros.</p>	<p>Contra la sentencia que se dicte en los casos de ausencia de oposición a que se refieren los dos párrafos anteriores no se dará recurso alguno.</p>
<p>Contra la sentencia que se dicte en los casos de ausencia de oposición a que se refieren los dos párrafos anteriores no se dará recurso alguno.</p>	<p>5. En los casos de los números 1.º, 2.º, 4.º y 7.º del apartado 1 del artículo 250, siempre que el inmueble objeto de la controversia constituya la vivienda habitual de la parte demandada, se informará a esta, en el decreto de admisión a trámite de la demanda, de la posibilidad de acudir a las Administraciones Públicas autonómicas y locales competentes en materia de vivienda,</p>

<p>la demanda, de la posibilidad de acudir a las Administraciones Públicas autonómicas y locales competentes en materia de vivienda, asistencia social, evaluación e información de situaciones de necesidad social y atención inmediata a personas en situación o riesgo de exclusión social. La información deberá comprender los datos exactos de identificación de dichas Administraciones y el modo de tomar contacto con ellas, a efectos de que puedan apreciar la posible situación de vulnerabilidad de la parte demandada.</p>	<p>asistencia social, evaluación e información de situaciones de necesidad social y atención inmediata a personas en situación o riesgo de exclusión social. La información deberá comprender los datos exactos de identificación de dichas Administraciones y el modo de tomar contacto con ellas, a efectos de que puedan apreciar la posible situación de vulnerabilidad de la parte demandada.</p>
<p>Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo anterior, se comunicará inmediatamente y de oficio por el Juzgado la existencia del procedimiento a las Administraciones autonómicas y locales competentes en materia de vivienda, asistencia social, evaluación e información de situaciones de necesidad social y atención inmediata a personas en situación o riesgo de exclusión social, a fin de que puedan verificar la situación de vulnerabilidad y, de existir esta, presentar al Juzgado propuesta de alternativa de vivienda digna en alquiler social a proporcionar por la Administración competente para ello y propuesta de medidas de atención inmediata a adoptar igualmente por la Administración competente, así como de las posibles ayudas económicas y subvenciones de las que pueda ser beneficiaria la parte demandada.</p>	<p>Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo anterior, se comunicará inmediatamente y de oficio por el Juzgado la existencia del procedimiento a las Administraciones autonómicas y locales competentes en materia de vivienda, asistencia social, evaluación e información de situaciones de necesidad social y atención inmediata a personas en situación o riesgo de exclusión social, a fin de que puedan verificar la situación de vulnerabilidad y, de existir esta, presentar al Juzgado propuesta de alternativa de vivienda digna en alquiler social a proporcionar por la Administración competente para ello y propuesta de medidas de atención inmediata a adoptar igualmente por la Administración competente, así como de las posibles ayudas económicas y subvenciones de las que pueda ser beneficiaria la parte demandada.</p>
<p>En caso de que estas Administraciones Públicas confirmasen que el hogar afectado se encuentra en situación de vulnerabilidad económica y, en su caso, social, se notificará al órgano judicial a la mayor brevedad y en todo caso en el plazo máximo de diez días.</p>	<p>En caso de que estas Administraciones Públicas confirmasen que el hogar afectado se encuentra en situación de vulnerabilidad económica y, en su caso, social, se notificará al órgano judicial a la mayor brevedad y en todo caso en el plazo máximo de diez días.</p> <p>En los casos previstos por los apartados 6 y 7 del artículo 439, cuando la parte actora sea una gran tenedora de vivienda y hubiera</p>

<p>En los casos previstos por los apartados 6 y 7 del artículo 439, cuando la parte actora sea una gran tenedora de vivienda y hubiera presentado junto con la demanda documento acreditativo de la vulnerabilidad de la parte demandada, en el oficio a las Administraciones públicas competentes se hará constar esta circunstancia a efectos de que efectúen directamente, en el mismo plazo, la propuesta de medidas de atención inmediata a adoptar, así como de las posibles ayudas económicas y subvenciones de las que pueda ser beneficiaria la parte demandada y las causas, que, en su caso, han impedido su aplicación con anterioridad.</p>	<p>presentado junto con la demanda documento acreditativo de la vulnerabilidad de la parte demandada, en el oficio a las Administraciones públicas competentes se hará constar esta circunstancia a efectos de que efectúen directamente, en el mismo plazo, la propuesta de medidas de atención inmediata a adoptar, así como de las posibles ayudas económicas y subvenciones de las que pueda ser beneficiaria la parte demandada y las causas, que, en su caso, han impedido su aplicación con anterioridad.</p>
<p>Recibida dicha comunicación o transcurrido el plazo, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado a las partes para que en el plazo de cinco días puedan instar lo que a su derecho convenga, procediendo a suspender la fecha prevista para la celebración de la vista o para el lanzamiento, de ser necesaria tal suspensión por la inmediatez de las fechas.</p>	<p>Recibida dicha comunicación o transcurrido el plazo, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado a las partes para que en el plazo de cinco días puedan instar lo que a su derecho convenga, procediendo a suspender la fecha prevista para la celebración de la vista o para el lanzamiento, de ser necesaria tal suspensión por la inmediatez de las fechas.</p>
<p>6. Presentados los escritos de las partes o transcurrido el plazo concedido para ello, el tribunal resolverá por auto, a la vista de la información recibida de las Administraciones Públicas competentes y de las alegaciones de las partes, sobre si suspende el proceso para que se adopten las medidas propuestas por las Administraciones públicas, durante un plazo máximo de suspensión de dos meses si el demandante es una persona física o de cuatro meses si se trata de una persona jurídica.</p>	<p>6. Presentados los escritos de las partes o transcurrido el plazo concedido para ello, el tribunal resolverá por auto, a la vista de la información recibida de las Administraciones Públicas competentes y de las alegaciones de las partes, sobre si suspende el proceso para que se adopten las medidas propuestas por las Administraciones públicas, durante un plazo máximo de suspensión de dos meses si el demandante es una persona física o de cuatro meses si se trata de una persona jurídica.</p>
<p>Una vez adoptadas las medidas por las Administraciones Públicas competentes o transcurrido el plazo</p>	<p>Una vez adoptadas las medidas por las Administraciones Públicas competentes o transcurrido el plazo máximo de suspensión previsto en el párrafo anterior, se alzará ésta automáticamente y continuará el procedimiento por todos sus</p>

<p>máximo de suspensión previsto en el párrafo anterior, se alzará ésta automáticamente y continuará el procedimiento por todos sus trámites.</p>	<p>trámites.</p>
<p>7. El tribunal tomará la decisión previa valoración ponderada y proporcional del caso concreto, apreciando las situaciones de vulnerabilidad que pudieran concurrir también en la parte actora y cualquier otra circunstancia acreditada en autos.</p>	<p>7. El tribunal tomará la decisión previa valoración ponderada y proporcional del caso concreto, apreciando las situaciones de vulnerabilidad que pudieran concurrir también en la parte actora y cualquier otra circunstancia acreditada en autos.</p>
<p>A estos efectos, en particular, el tribunal para apreciar la situación de vulnerabilidad económica podrá considerar el hecho de que el importe de la renta, si se trata de un juicio de desahucio por falta de pago, más el de los suministros de electricidad, gas, agua y telecomunicaciones suponga más del 30 por 100 de los ingresos de la unidad familiar y que el conjunto de dichos ingresos no alcance:</p>	<p>A estos efectos, en particular, el tribunal para apreciar la situación de vulnerabilidad económica podrá considerar el hecho de que el importe de la renta, si se trata de un juicio de desahucio por falta de pago, más el de los suministros de electricidad, gas, agua y telecomunicaciones suponga más del 30 por 100 de los ingresos de la unidad familiar y que el conjunto de dichos ingresos no alcance:</p>
<p>a) Con carácter general, el límite de 3 veces el Indicador Público de Renta de Efectos Múltiples mensual (en adelante IPREM).</p>	<p>a) Con carácter general, el límite de 3 veces el Indicador Público de Renta de Efectos Múltiples mensual (en adelante IPREM).</p>
<p>b) Este límite se incrementará en 0,3 veces el IPREM por cada hijo a cargo en la unidad familiar. El incremento aplicable por hijo a cargo será de 0,35 veces el IPREM por cada hijo en el caso de unidad familiar monoparental o en el caso de cada hijo con discapacidad igual o superior al 33 por ciento.</p>	<p>b) Este límite se incrementará en 0,3 veces el IPREM por cada hijo a cargo en la unidad familiar. El incremento aplicable por hijo a cargo será de 0,35 veces el IPREM por cada hijo en el caso de unidad familiar monoparental o en el caso de cada hijo con discapacidad igual o superior al 33 por ciento.</p>
<p>c) Este límite se incrementará en 0,2 veces el IPREM por cada persona mayor de 65 años miembro de la unidad familiar o personas en situación de dependencia a cargo.</p>	<p>c) Este límite se incrementará en 0,2 veces el IPREM por cada persona mayor de 65 años miembro de la unidad familiar o personas en situación de dependencia a cargo.</p>
<p>d) En caso de que alguno de los miembros de la unidad familiar tenga declarada discapacidad igual o superior al 33 por ciento, situación de dependencia o enfermedad que le incapacite acreditadamente de forma permanente para realizar una</p>	<p>d) En caso de que alguno de los miembros de la unidad familiar tenga declarada discapacidad igual o superior al 33 por ciento, situación de dependencia o enfermedad que le incapacite acreditadamente de forma permanente para realizar una</p>

superior al 33 por ciento, situación de dependencia o enfermedad que le incapacite acreditadamente de forma permanente para realizar una actividad laboral, el límite previsto en la letra a) será de 5 veces el IPREM, sin perjuicio de los incrementos acumulados por hijo a cargo.

A estos mismos efectos, el tribunal para apreciar la vulnerabilidad social podrá considerar el hecho de que, entre quienes ocupen la vivienda, se encuentren personas dependientes de conformidad con lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 2 de la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia, víctimas de violencia sobre la mujer o personas menores de edad.

actividad laboral, el límite previsto en la letra a) será de 5 veces el IPREM, sin perjuicio de los incrementos acumulados por hijo a cargo.

A estos mismos efectos, el tribunal para apreciar la vulnerabilidad social podrá considerar el hecho de que, entre quienes ocupen la vivienda, se encuentren personas dependientes de conformidad con lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 2 de la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia, víctimas de violencia sobre la mujer o personas menores de edad.

Artículo 444. Reglas especiales sobre contenido de la vista.

1. Cuando en el juicio verbal se pretenda la recuperación de finca, rústica o urbana, dada en arrendamiento, por impago de la renta o cantidad asimilada sólo se permitirá al demandado alegar y probar el pago o las circunstancias relativas a la procedencia de la enervación.

1 bis. Tratándose de un caso de recuperación de la posesión de una vivienda a que se refiere el párrafo segundo del numeral 4.^º del apartado 1 del artículo 250, si el demandado o demandados no contestaran a la demanda en el plazo legalmente previsto, se procederá de inmediato a dictar sentencia. La oposición del demandado podrá fundarse exclusivamente en la existencia de título suficiente frente al actor para poseer la vivienda o en la falta de título por parte del actor. La sentencia estimatoria de la

Artículo 444. Causas tasadas de oposición.

1. Cuando en el juicio verbal se pretenda la recuperación de finca, rústica o urbana, dada en arrendamiento, por impago de la renta o cantidad asimilada sólo se permitirá al demandado alegar y probar el pago o las circunstancias relativas a la procedencia de la enervación.

1 bis. Tratándose de un caso de recuperación de la posesión de una vivienda a que se refiere el párrafo segundo del numeral 4.^º del apartado 1 del artículo 250, si el demandado o demandados no contestaran a la demanda en el plazo legalmente previsto, se procederá de inmediato a dictar sentencia. La oposición del demandado podrá fundarse exclusivamente en la existencia de título suficiente frente al actor para poseer la vivienda o en la falta de título por parte del actor. La sentencia estimatoria de la

<p>pretensión permitirá su ejecución, previa solicitud del demandante, sin necesidad de que transcurra el plazo de veinte días previsto en el artículo 548.</p> <p>2. En los casos del número 7.o del apartado 1 del artículo 250, el demandado sólo podrá oponerse a la demanda si, en su caso, presta la caución determinada por el tribunal en cualquiera de las formas previstas en el párrafo segundo del apartado 2 del artículo 64 de esta Ley.</p> <p>La oposición del demandado únicamente podrá fundarse en alguna de las causas siguientes:</p> <p>1.º Falsedad de la certificación del Registro u omisión en ella de derechos o condiciones inscritas, que desvirtúen la acción ejercitada.</p> <p>2.º Poseer el demandado la finca o disfrutar el derecho disputido por contrato u otra cualquier relación jurídica directa con el último titular o con titulares anteriores o en virtud de prescripción, siempre que ésta deba perjudicar al titular inscrito.</p> <p>3.º Que la finca o el derecho se encuentren inscritos a favor del demandado y así lo justifique presentando certificación del Registro de la Propiedad acreditativa de la vigencia de la inscripción.</p> <p>4.º No ser la finca inscrita la que efectivamente posea el demandado.</p> <p>3. En los casos de los números 10.º y 11.º del apartado 1 del artículo 250, la oposición del demandado sólo podrá fundarse en alguna de las causas siguientes:</p> <p>1.ª Falta de jurisdicción o de competencia del tribunal.</p> <p>2.ª Pago acreditado</p>	<p>pretensión permitirá su ejecución, previa solicitud del demandante, sin necesidad de que transcurra el plazo de veinte días previsto en el artículo 548.</p> <p>2. En los casos del número 7 o del apartado 1 del artículo 250, la oposición del demandado únicamente podrá fundarse en alguna de las causas siguientes:</p> <p>1.º Falsedad de la certificación del Registro u omisión en ella de derechos o condiciones inscritas, que desvirtúen la acción ejercitada.</p> <p>2.º Poseer el demandado la finca o disfrutar el derecho disputido por contrato u otra cualquier relación jurídica directa con el último titular o con titulares anteriores o en virtud de prescripción, siempre que ésta deba perjudicar al titular inscrito.</p> <p>3.º Que la finca o el derecho se encuentren inscritos a favor del demandado y así lo justifique presentando certificación del Registro de la Propiedad acreditativa de la vigencia de la inscripción.</p> <p>4.º No ser la finca inscrita la que efectivamente posea el demandado.</p> <p>3. En los casos de los números 10.º y 11.º del apartado 1 del artículo 250, la oposición del demandado sólo podrá fundarse en alguna de las causas siguientes:</p> <p>1.ª Falta de jurisdicción o de competencia del tribunal.</p> <p>2.ª Pago acreditado documentalmente.</p> <p>3.ª Inexistencia o falta de validez de su consentimiento, incluida la falsedad de la firma.</p>
---	--

documentalmente.	4. ^a Falsedad del documento en que aparezca formalizado el contrato.
3. ^a Inexistencia o falta de validez de su consentimiento, incluida la falsedad de la firma.	
4. ^a Falsedad del documento en que aparezca formalizado el contrato.	

Artículo 445. Prueba y presunciones en los juicios verbales.

En materia de prueba y de presunciones, será de aplicación a los juicios verbales lo establecido en los capítulos V y VI del Título I del presente Libro.

Artículo 445. Prueba, diligencias finales y presunciones en los juicios verbales.

En materia de prueba, y de presunciones, será de aplicación a los juicios verbales lo establecido en los capítulos V y VI del Título I del presente Libro, así como los artículos 435 y 436 de este texto legal.

Artículo 446. Resoluciones sobre la prueba y recursos.

Contra las resoluciones del tribunal sobre admisión o inadmisión de pruebas sólo cabrá recurso de reposición, que se sustanciará y resolverá en el acto, y si se desestimare, la parte podrá formular protesta a efecto de hacer valer sus derechos, en su caso, en la segunda instancia.

Artículo 446. Resoluciones sobre la prueba y recursos.

Contra las resoluciones del tribunal sobre admisión o inadmisión de pruebas en el acto de la vista solo cabrá recurso de reposición, que se sustanciará y resolverá en el acto y, si se desestimare, la parte podrá formular protesta a efecto de hacer valer sus derechos, en su caso, en la segunda instancia.

Artículo 449. Derecho a recurrir en casos especiales.

1. En los procesos que lleven aparejado el lanzamiento, no se admitirán al demandado los recursos de apelación, extraordinario por infracción procesal o casación si, al interponerlos, no manifiesta, acreditándolo por escrito, tener satisfechas las rentas vencidas y las que con arreglo al contrato deba pagar adelantadas.

2. Los recursos de apelación,

Artículo 449. Derecho a recurrir en casos especiales.

1. En los procesos que lleven aparejado el lanzamiento, no se admitirán al demandado los recursos de apelación o casación si, al interponerlos, no manifiesta, acreditándolo por escrito, tener satisfechas las rentas vencidas y las que con arreglo al contrato deba pagar adelantadas.

2. Los recursos de apelación o casación a que se refiere el apartado

<p>extraordinario por infracción procesal o casación, a que se refiere el apartado anterior, se declararán desiertos, cualquiera que sea el estado en que se hallen, si durante la sustanciación de los mismos el demandado recurrente dejare de pagar los plazos que venzan o los que deba adelantar. El arrendatario podrá adelantar o consignar el pago de varios períodos no vencidos, los cuales se sujetarán a liquidación una vez firme la sentencia. En todo caso, el abono de dichos importes no se considerará novación del contrato.</p>	<p>anterior, se declararán desiertos, cualquiera que sea el estado en que se hallen, si durante la sustanciación de los mismos el demandado recurrente dejare de pagar los plazos que venzan o los que deba adelantar. El arrendatario podrá adelantar o consignar el pago de varios períodos no vencidos, los cuales se sujetarán a liquidación una vez firme la sentencia. En todo caso, el abono de dichos importes no se considerará novación del contrato.</p>
<p>3. En los procesos en que se pretenda la condena a indemnizar los daños y perjuicios derivados de la circulación de vehículos de motor no se admitirán al condenado a pagar la indemnización los recursos de apelación, extraordinario por infracción procesal o casación, si, al interponerlos, no acredita haber constituido depósito del importe de la condena más los intereses y recargos exigibles en el establecimiento destinado al efecto. Dicho depósito no impedirá, en su caso, la ejecución provisional de la resolución dictada.</p>	<p>3. En los procesos en que se pretenda la condena a indemnizar los daños y perjuicios derivados de la circulación de vehículos de motor no se admitirán al condenado a pagar la indemnización los recursos de apelación o casación, si, al interponerlos, no acredita haber constituido depósito del importe de la condena más los intereses y recargos exigibles en el establecimiento destinado al efecto. Dicho depósito no impedirá, en su caso, la ejecución provisional de la resolución dictada.</p>
<p>4. En los procesos en que se pretenda la condena al pago de las cantidades debidas por un propietario a la comunidad de vecinos, no se admitirá al condenado el recurso de apelación, extraordinario por infracción procesal o casación si, al interponerlos, no acredita tener satisfecha o consignada la cantidad líquida a que se contrae la sentencia condenatoria. La consignación de la cantidad no impedirá, en su caso, la ejecución provisional de la resolución dictada.</p>	<p>4. En los procesos en que se pretenda la condena al pago de las cantidades debidas por un propietario a la comunidad de vecinos, no se admitirá al condenado el recurso de apelación o casación si, al interponerlos, no acredita tener satisfecha o consignada la cantidad líquida a que se contrae la sentencia condenatoria. La consignación de la cantidad no impedirá, en su caso, la ejecución provisional de la resolución dictada.</p>
<p>5. El depósito o consignación exigidos en los apartados anteriores podrá hacerse también mediante aval solidario de duración indefinida y pagadero a primer requerimiento emitido por entidad de crédito o sociedad de garantía recíproca o por cualquier otro medio que, a juicio del</p>	<p>5. El depósito o consignación exigidos en los apartados anteriores podrá hacerse también mediante aval solidario de duración indefinida y pagadero a primer requerimiento emitido por entidad de crédito o sociedad de garantía recíproca o por cualquier otro medio que, a juicio del</p>

pagadero a primer requerimiento emitido por entidad de crédito o sociedad de garantía recíproca o por cualquier otro medio que, a juicio del tribunal, garantice la inmediata disponibilidad, en su caso, de la cantidad consignada o depositada.

6. En los casos de los apartados anteriores, antes de que se rechacen o declaren desiertos los recursos, se estará a lo dispuesto en el artículo 231 de esta Ley en cuanto a la acreditación documental del cumplimiento de los requisitos exigidos.

tribunal, garantice la inmediata disponibilidad, en su caso, de la cantidad consignada o depositada.

6. En los casos de los apartados anteriores, antes de que se rechacen o declaren desiertos los recursos, se estará a lo dispuesto en el artículo 231 para que puedan ser subsanados los defectos en que hubieran incurrido los actos procesales de las partes.

Artículo 450. Del desistimiento de los recursos.

1. Todo recurrente podrá desistir del recurso antes de que sobre él recaiga resolución.

2. Si, en caso de ser varios los recurrentes, sólo alguno o algunos de ellos desistieran, la resolución recurrida no será firme en virtud del desistimiento, pero se tendrán por abandonadas las pretensiones de impugnación que fueren exclusivas de quienes hubieren desistido.

Artículo 450. Del desistimiento de los recursos.

Se modifica el apartado 1: 1. Todo recurrente podrá desistir del recurso antes de que sobre él recaiga resolución, excepto del recurso de casación una vez señalado día para su deliberación, votación y fallo.

2. Si, en caso de ser varios los recurrentes, sólo alguno o algunos de ellos desistieran, la resolución recurrida no será firme en virtud del desistimiento, pero se tendrán por abandonadas las pretensiones de impugnación que fueren exclusivas de quienes hubieren desistido.

Artículo 454 bis. Recurso de revisión.

1. (Anulado).

Cabrá recurso directo de revisión contra los decretos por los que se ponga fin al procedimiento o impidan su continuación. Dicho recurso carecerá de efectos suspensivos sin que, en ningún caso, proceda actuar en sentido contrario a lo que se hubiese resuelto.

Artículo 454 bis. Recurso de revisión.

Se modifica el apartado 1: 1. Cabrá recurso de revisión ante el tribunal contra el decreto resolutivo de la reposición y recurso directo de revisión contra los decretos por los que se ponga fin al procedimiento o impidan su continuación. Dichos recursos carecerán de efectos suspensivos sin que, en ningún caso, proceda actuar en sentido contrario a lo que se hubiese resuelto.

<p>Cabrá interponer igualmente recurso directo de revisión contra los decretos en aquellos casos en que expresamente se prevea.</p> <p>2. El recurso de revisión deberá interponerse en el plazo de cinco días mediante escrito en el que deberá citarse la infracción en que la resolución hubiera incurrido. Cumplidos los anteriores requisitos, el Letrado de la Administración de Justicia, mediante diligencia de ordenación, admitirá el recurso concediendo a las demás partes personadas un plazo común de cinco días para impugnarlo, si lo estiman conveniente.</p> <p>Si no se cumplieran los requisitos de admisibilidad del recurso, el Tribunal lo inadmitirá mediante providencia.</p> <p>Transcurrido el plazo para impugnación, háyanse presentado o no escritos, el Tribunal resolverá sin más trámites, mediante auto, en un plazo de cinco días.</p> <p>Contra las resoluciones sobre admisión o inadmisión no cabrá recurso alguno.</p> <p>3. Contra el auto dictado resolviendo el recurso de revisión sólo cabrá recurso de apelación cuando ponga fin al procedimiento o impida su continuación.</p>	<p>Cabrá interponer igualmente recurso directo de revisión contra los decretos en aquellos casos en que expresamente se prevea.</p> <p>2. El recurso de revisión deberá interponerse en el plazo de cinco días mediante escrito en el que deberá citarse la infracción en que la resolución hubiera incurrido. Cumplidos los anteriores requisitos, el Letrado de la Administración de Justicia, mediante diligencia de ordenación, admitirá el recurso concediendo a las demás partes personadas un plazo común de cinco días para impugnarlo, si lo estiman conveniente.</p> <p>Si no se cumplieran los requisitos de admisibilidad del recurso, el Tribunal lo inadmitirá mediante providencia.</p> <p>Transcurrido el plazo para impugnación, háyanse presentado o no escritos, el Tribunal resolverá sin más trámites, mediante auto, en un plazo de cinco días.</p> <p>Contra las resoluciones sobre admisión o inadmisión no cabrá recurso alguno.</p> <p>3. Contra el auto dictado resolviendo el recurso de revisión sólo cabrá recurso de apelación cuando ponga fin al procedimiento o impida su continuación.</p>
---	---

Artículo 455. Resoluciones recurribles en apelación. Competencia y tramitación preferente.	Artículo 455. Resoluciones recurribles en apelación. Competencia y tramitación preferente.
<p>1. Las sentencias dictadas en toda clase de juicio, los autos definitivos y aquéllos otros que la ley expresamente señale, serán</p>	<p>1. Las sentencias dictadas en toda clase de juicio, los autos definitivos y aquéllos otros que la ley expresamente señale, serán</p>

<p>apelables, con excepción de las sentencias dictadas en los juicios verbales por razón de la cuantía cuando ésta no supere los 3.000 euros.</p> <p>2. Conocerán de los recursos de apelación:</p> <p>1.º Los Juzgados de Primera Instancia, cuando las resoluciones apelables hayan sido dictadas por los Juzgados de Paz de su partido.</p> <p>2.º Las Audiencias Provinciales, cuando las resoluciones apelables hayan sido dictadas por los Juzgados de Primera Instancia de su circunscripción.</p> <p>3. Se tramitarán preferentemente los recursos de apelación legalmente previstos contra autos que inadmitan demandas por falta de requisitos que la ley exija para casos especiales.</p>	<p>apelables, con excepción de las sentencias dictadas en los juicios verbales por razón de la cuantía cuando ésta no supere los 3.000 euros.</p> <p>2. Conocerán de los recursos de apelación:</p> <p>1.º Los Juzgados de Primera Instancia, cuando las resoluciones apelables hayan sido dictadas por los Juzgados de Paz de su partido.</p> <p>2.º Las Audiencias Provinciales, cuando las resoluciones apelables hayan sido dictadas por los Juzgados de Primera Instancia de su circunscripción.</p> <p>3. Se tramitarán preferentemente los recursos de apelación legalmente previstos contra autos que inadmitan demandas por falta de requisitos que la ley exija para casos especiales.</p>
<p>Se añade un nuevo apartado 4: 4. Se tramitarán también preferentemente los recursos de apelación legalmente previstos contra resoluciones definitivas dictadas en la tramitación de los procedimientos testigo, así como contra los autos en que se acuerde la suspensión del curso de las actuaciones hasta que se dicte sentencia firme en el procedimiento identificado como testigo.</p>	

<p>Artículo 458. Interposición del recurso.</p> <p>1. El recurso de apelación se interpondrá ante el tribunal que haya dictado la resolución que se impugne dentro del plazo de veinte días contados desde el día siguiente a la notificación de aquélla.</p> <p>2. En la interposición del recurso el apelante deberá exponer las alegaciones en que se base la</p>	<p>Artículo 458. Interposición del recurso. 1. El recurso de apelación se interpondrá, cumpliendo en su caso con lo dispuesto en el artículo 276, ante el tribunal que sea competente para conocer del mismo, en el plazo de veinte días desde la notificación de la resolución impugnada, debiendo acompañarse copia de dicha resolución.</p> <p>2. En la interposición del recurso el apelante deberá exponer las</p>
---	---

<p>impugnación, además de citar la resolución apelada y los pronunciamientos que impugna.</p> <p>3. Si la resolución impugnada fuera apelable y el recurso se hubiere formulado dentro de plazo, en el plazo de tres días el Letrado de la Administración de Justicia tendrá por interpuesto el recurso. En caso contrario lo pondrá en conocimiento del tribunal para que se pronuncie sobre la admisión del recurso.</p> <p>Si el tribunal entendiera que se cumplen los requisitos de admisión, dictará providencia teniendo por interpuesto el recurso; en caso contrario, dictará auto declarando la inadmisión. Contra este auto sólo podrá interponerse recurso de queja.</p> <p>Contra la resolución por la que se tenga por interpuesto el recurso de apelación no cabrá recurso alguno, pero la parte recurrida podrá alegar la inadmisibilidad de la apelación en el trámite de oposición al recurso a que se refiere el artículo 461 de esta ley.</p>	<p>alegaciones en que se base la impugnación, además de citar la resolución apelada y los pronunciamientos que impugna.</p> <p>3. Una vez interpuesto, y con carácter previo a la decisión de admisión o inadmisión a trámite del recurso, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dictará en el plazo de tres días diligencia de ordenación requiriendo del órgano que hubiera dictado la resolución objeto de recurso la elevación de las actuaciones e indicándole la parte o partes apelantes. Sin perjuicio de lo anterior, en el mismo día en el que se reciba el escrito interponiendo recurso de apelación, se informará de esta circunstancia al órgano que hubiera dictado la resolución objeto de recurso.</p> <p>Recibido el requerimiento anterior, el letrado o letrada de la Administración de Justicia del órgano que hubiera dictado la resolución objeto de recurso acordará la remisión de los autos, con emplazamiento de las partes no recurrentes al efecto de que comparezcan ante el tribunal competente para conocer del recurso en el plazo de diez días.</p>
	<p>4. Recibidos los autos, si la resolución impugnada fuera apelable y el recurso se hubiere formulado dentro de plazo, en el plazo de tres días el letrado o letrada de la Administración de Justicia tendrá por interpuesto el recurso. En caso contrario lo pondrá en conocimiento del tribunal para que se pronuncie sobre su admisión.</p> <p>Si el tribunal entendiera que se cumplen los requisitos de admisión, dictará providencia teniendo por interpuesto el recurso; en caso contrario, dictará auto acordando la inadmisión y la remisión de las</p>

actuaciones al órgano que hubiera dictado la resolución objeto de recurso.

Contra la resolución por la que se tenga por interpuesto el recurso de apelación no cabrá recurso alguno, pero la parte recurrida podrá alegar la inadmisibilidad de la apelación en el trámite de oposición al recurso a que se refiere el artículo 461 de esta ley.

Artículo 461. Traslado del escrito de interposición a la parte apelada. Oposición al recurso e impugnación de la sentencia.

1. Del escrito de interposición del recurso de apelación, el Letrado de la Administración de Justicia dará traslado a las demás partes, emplazándolas por diez días para que presenten, ante el Tribunal que dictó la resolución apelada, escrito de oposición al recurso o, en su caso, de impugnación de la resolución apelada en lo que le resulte desfavorable.

2. Los escritos de oposición al recurso y, en su caso, de impugnación de la sentencia por quien inicialmente no hubiere recurrido, se formularán con arreglo a lo establecido para el escrito de interposición.

3. Podrán acompañarse los documentos y solicitarse las pruebas que la parte o partes apeladas consideren necesarios, con arreglo a lo dispuesto en el artículo anterior, así como formularse las alegaciones que se estimen oportunas sobre la admisibilidad de los documentos aportados y de las pruebas propuestas por el apelante.

4. De los escritos de impugnación a que se refieren los apartados 1 y 2 de

Artículo 461. Traslado del escrito de interposición a la parte apelada. Oposición al recurso e impugnación de la sentencia.

Se modifica el apartado 1: 1. Del escrito de interposición del recurso de apelación, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado a las demás partes, emplazándolas por diez días para que presenten escrito de oposición al recurso o, en su caso, de impugnación de la resolución apelada en lo que le resulte desfavorable.

2. Los escritos de oposición al recurso y, en su caso, de impugnación de la sentencia por quien inicialmente no hubiere recurrido, se formularán con arreglo a lo establecido para el escrito de interposición.

3. Podrán acompañarse los documentos y solicitarse las pruebas que la parte o partes apeladas consideren necesarios, con arreglo a lo dispuesto en el artículo anterior, así como formularse las alegaciones que se estimen oportunas sobre la admisibilidad de los documentos aportados y de las pruebas propuestas por el apelante.

4. De los escritos de impugnación a que se refieren los apartados 1 y 2 de este artículo, el Letrado de la

<p>este artículo, el Letrado de la Administración de Justicia dará traslado al apelante principal, para que en el plazo de diez días manifieste lo que tenga por conveniente sobre la admisibilidad de la impugnación y, en su caso, sobre los documentos aportados y pruebas propuestas por el apelado.</p> <p>5. En los procesos en los que sean de aplicación los artículos 81 y 82 del Tratado de la Comunidad Europea o los artículos 1 y 2 de la Ley de Defensa de la Competencia, el Letrado de la Administración de Justicia dará traslado a la Comisión Nacional de la Competencia del escrito de interposición del recurso de apelación.</p>	<p>Administración de Justicia dará traslado al apelante principal, para que en el plazo de diez días manifieste lo que tenga por conveniente sobre la admisibilidad de la impugnación y, en su caso, sobre los documentos aportados y pruebas propuestas por el apelado.</p> <p>5. En los procesos en los que sean de aplicación los artículos 81 y 82 del Tratado de la Comunidad Europea o los artículos 1 y 2 de la Ley de Defensa de la Competencia, el Letrado de la Administración de Justicia dará traslado a la Comisión Nacional de la Competencia del escrito de interposición del recurso de apelación.</p>
--	--

Artículo 463. Remisión de los autos.

1. Interpuestos los recursos de apelación y presentados, en su caso, los escritos de oposición o impugnación, el Letrado de la Administración de Justicia ordenará la remisión de los autos al tribunal competente para resolver la apelación, con emplazamiento de las partes por término de diez días.

Si el apelante no compareciese dentro de plazo señalado, el Letrado de la Administración de Justicia declarará desierto el recurso de apelación y quedará firme la resolución recurrida.

2. Si se hubiere solicitado la ejecución provisional, quedará en el de primera instancia testimonio de lo necesario para dicha ejecución.

Cuando se hubiere solicitado después de haberse remitido los autos al Tribunal competente para resolver la apelación, el solicitante deberá obtener previamente de éste

Artículo 463. Ejecución provisional de la resolución recurrida.

Si se hubiere solicitado la ejecución provisional, quedará en el tribunal de primera instancia testimonio de lo necesario para dicha ejecución. Cuando se hubiere solicitado después de haberse remitido los autos al tribunal competente para resolver la apelación, el solicitante deberá obtener previamente de este testimonio de lo que sea necesario para la ejecución.

testimonio de lo que sea necesario para la ejecución.

Artículo 464. Admisión de pruebas y señalamiento de vista.

1. Recibidos los autos por el Tribunal que haya de resolver sobre la apelación, si se hubiesen aportado nuevos documentos o propuesto prueba, acordará lo que proceda sobre su admisión en el plazo de diez días. Si hubiere de practicarse prueba, el Letrado de la Administración de Justicia señalará día para la vista, que se celebrará, dentro del mes siguiente, con arreglo a lo previsto para el juicio verbal.
2. Si no se hubiere propuesto prueba o si toda la propuesta hubiere sido inadmitida, podrá acordarse también, mediante providencia, la celebración de vista siempre que así lo haya solicitado alguna de las partes o el Tribunal lo considere necesario. En caso de acordarse su celebración, el Letrado de la Administración de Justicia señalará día y hora para dicho acto.

Artículo 464. Admisión de pruebas y señalamiento de vista.

- Se modifica el apartado 1:** 1. El tribunal que haya de resolver sobre la apelación, si se hubiesen aportado nuevos documentos o propuesta prueba, acordará lo que proceda sobre su admisión en el plazo de diez días. Si hubiere de practicarse prueba, el letrado o letrada de la Administración de Justicia señalará día para la vista, que se celebrará, dentro del mes siguiente, con arreglo a lo previsto para el juicio verbal.
2. Si no se hubiere propuesto prueba o si toda la propuesta hubiere sido inadmitida, podrá acordarse también, mediante providencia, la celebración de vista siempre que así lo haya solicitado alguna de las partes o el Tribunal lo considere necesario. En caso de acordarse su celebración, el Letrado de la Administración de Justicia señalará día y hora para dicho acto.

Artículo 465. Resolución de la apelación.

1. El Tribunal resolverá sobre el recurso de apelación mediante auto cuando el mismo hubiera sido interpuesto contra un auto y mediante sentencia en caso contrario.
2. La resolución deberá ser dictada dentro de los diez días siguientes a la terminación de la vista. Si no se hubiere celebrado vista, el auto o la sentencia habrán de dictarse en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que se hubieran recibido los autos en el

Artículo 465. Resolución de la apelación.

1. El Tribunal resolverá sobre el recurso de apelación mediante auto cuando el mismo hubiera sido interpuesto contra un auto y mediante sentencia en caso contrario.
- Se modifica el apartado 2:** 2. La resolución deberá ser dictada dentro de los diez días siguientes a la terminación de la vista. Si no se hubiere celebrado vista, el auto o la sentencia habrán de dictarse en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que se

Tribunal competente para la apelación.	hubieran evacuado los trámites del artículo 461.
3. Si la infracción procesal alegada se hubiera cometido al dictar sentencia en la primera instancia, el Tribunal de apelación, tras revocar la sentencia apelada, resolverá sobre la cuestión o cuestiones que fueran objeto del proceso.	3. Si la infracción procesal alegada se hubiera cometido al dictar sentencia en la primera instancia, el Tribunal de apelación, tras revocar la sentencia apelada, resolverá sobre la cuestión o cuestiones que fueran objeto del proceso.
4. Cuando no sea de aplicación lo dispuesto en el apartado anterior de este artículo y la infracción procesal fuere de las que originan la nulidad radical de las actuaciones o de parte de ellas, el Tribunal lo declarará así mediante providencia, reponiéndolas al estado en que se hallasen cuando la infracción se cometió.	4. Cuando no sea de aplicación lo dispuesto en el apartado anterior de este artículo y la infracción procesal fuere de las que originan la nulidad radical de las actuaciones o de parte de ellas, el Tribunal lo declarará así mediante providencia, reponiéndolas al estado en que se hallasen cuando la infracción se cometió.
No se declarará la nulidad de actuaciones, si el vicio o defecto procesal pudiere ser subsanado en la segunda instancia, para lo que el Tribunal concederá un plazo no superior a diez días, salvo que el vicio se pusiere de manifiesto en la vista y fuere subsanable en el acto.	No se declarará la nulidad de actuaciones, si el vicio o defecto procesal pudiere ser subsanado en la segunda instancia, para lo que el Tribunal concederá un plazo no superior a diez días, salvo que el vicio se pusiere de manifiesto en la vista y fuere subsanable en el acto.
Producida la subsanación y, en su caso, oídas las partes y practicada la prueba admisible, el Tribunal de apelación dictará resolución sobre la cuestión o cuestiones objeto del pleito.	Producida la subsanación y, en su caso, oídas las partes y practicada la prueba admisible, el Tribunal de apelación dictará resolución sobre la cuestión o cuestiones objeto del pleito.
5. El auto o sentencia que se dicte en apelación deberá pronunciarse exclusivamente sobre los puntos y cuestiones planteados en el recurso y, en su caso, en los escritos de oposición o impugnación a que se refiere el artículo 461. La resolución no podrá perjudicar al apelante, salvo que el perjuicio provenga de estimar la impugnación de la resolución de que se trate, formulada por el inicialmente apelado.	5. El auto o sentencia que se dicte en apelación deberá pronunciarse exclusivamente sobre los puntos y cuestiones planteados en el recurso y, en su caso, en los escritos de oposición o impugnación a que se refiere el artículo 461. La resolución no podrá perjudicar al apelante, salvo que el perjuicio provenga de estimar la impugnación de la resolución de que se trate, formulada por el inicialmente apelado.
6. Se podrá suspender el plazo para dictar sentencia en los	6. Se podrá suspender el plazo para dictar sentencia en los

procedimientos sobre la aplicación de los artículos 81 y 82 del Tratado de la Comunidad Europea o de los artículos 1 y 2 de la Ley de Defensa de la Competencia cuando el Tribunal tenga conocimiento de la existencia de un expediente administrativo ante la Comisión Europea, la Comisión Nacional de la Competencia o los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y resulte necesario conocer el pronunciamiento del órgano administrativo. Dicha suspensión se adoptará motivadamente, previa audiencia de las partes, y se notificará al órgano administrativo. Este, a su vez, habrá de dar traslado de su resolución al Tribunal.

Contra el auto de suspensión del proceso sólo se dará recurso de reposición.

procedimientos sobre la aplicación de los artículos 81 y 82 del Tratado de la Comunidad Europea o de los artículos 1 y 2 de la Ley de Defensa de la Competencia cuando el Tribunal tenga conocimiento de la existencia de un expediente administrativo ante la Comisión Europea, la Comisión Nacional de la Competencia o los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y resulte necesario conocer el pronunciamiento del órgano administrativo. Dicha suspensión se adoptará motivadamente, previa audiencia de las partes, y se notificará al órgano administrativo. Este, a su vez, habrá de dar traslado de su resolución al Tribunal.

Contra el auto de suspensión del proceso sólo se dará recurso de reposición.

Se añade un nuevo apartado 7:

7. Firme la resolución que hubiera resuelto el recurso de apelación, el letrado o letrada de la Administración de Justicia acordará la remisión de las actuaciones al órgano que hubiera dictado la resolución objeto del mismo.

Artículo 466. Recursos contra la sentencia de segunda instancia.

1. Contra las sentencias dictadas por las Audiencias Provinciales en la segunda instancia de cualquier tipo de proceso civil podrán las partes legitimadas optar por interponer el recurso extraordinario por infracción procesal o el recurso de casación.
2. Si se preparasen por la misma parte y contra la misma resolución los dos recursos a que se refiere el apartado anterior, se tendrá por inadmitido el recurso de casación.

Artículo 466. Recursos contra la sentencia de segunda instancia.

Contra las sentencias dictadas por las Audiencias Provinciales en la segunda instancia de cualquier tipo de proceso civil podrán las partes legitimadas interponer el recurso de casación.»

3. Cuando los distintos litigantes de un mismo proceso opten, cada uno de ellos, por distinta clase de recurso extraordinario, se estará a lo dispuesto en el artículo 488 de esta Ley.

Artículo 467. Recurso de casación contra sentencias dictadas por las Audiencias Provinciales tras estimarse recurso extraordinario por infracción procesal.

No obstante lo dispuesto en el artículo anterior, contra las sentencias que dicten las Audiencias Provinciales a consecuencia de haberse estimado recurso extraordinario por infracción procesal no se admitirá de nuevo este recurso extraordinario si no se fundara en infracciones y cuestiones diferentes de la que fue objeto del primer recurso.

Se deja sin contenido el artículo 467

Se suprime el Capítulo IV del Título IV del Libro II, dejando sin contenido los artículos 468 a 476.

Artículo 477. Motivo del recurso de casación y resoluciones recurribles en casación.

1. Serán recurribles en casación las sentencias que pongan fin a la segunda instancia dictadas por las Audiencias Provinciales cuando, conforme a la ley, deban actuar como órgano colegiado y los autos y sentencias dictados en apelación en procesos sobre reconocimiento y ejecución de sentencias extranjeras en materia civil y mercantil al amparo de los tratados y convenios internacionales, así como de Reglamentos de la Unión Europea u otras normas internacionales, cuando la facultad de recurrir se reconozca

Artículo 477. Motivo del recurso de casación y resoluciones recurribles en casación.

Se modifica el apartado 1: 1. Serán recurribles en casación las sentencias que pongan fin a la segunda instancia dictadas por las Audiencias Provinciales cuando, conforme a la ley, deban actuar como órgano colegiado y los autos y sentencias dictados en apelación en procesos sobre reconocimiento y ejecución de sentencias extranjeras en materia civil y mercantil al amparo de los tratados y convenios internacionales, así como de Reglamentos de la Unión Europea u otras normas internacionales, cuando

en el correspondiente instrumento.	la facultad de recurrir se reconozca en el correspondiente instrumento. Serán también recurribles en casación las sentencias dictadas por las Audiencias Provinciales en los recursos contra las resoluciones que agotan la vía administrativa dictadas en materia de propiedad industrial por la Oficina Española de Patentes y Marcas.
2. El recurso de casación habrá de fundarse en infracción de norma procesal o sustantiva, siempre que concurra interés casacional. No obstante, podrá interponerse en todo caso recurso de casación contra sentencias dictadas para la tutela judicial civil de derechos fundamentales susceptibles de recurso de amparo, aun cuando no concurra interés casacional.	2. El recurso de casación habrá de fundarse en infracción de norma procesal o sustantiva, siempre que concurra interés casacional. No obstante, podrá interponerse en todo caso recurso de casación contra sentencias dictadas para la tutela judicial civil de derechos fundamentales susceptibles de recurso de amparo, aun cuando no concurra interés casacional.
3. Se considerará que un recurso presenta interés casacional cuando la resolución recurrida se oponga a doctrina jurisprudencial del Tribunal Supremo o resuelva puntos y cuestiones sobre los que exista jurisprudencia contradictoria de las Audiencias Provinciales o aplique normas sobre las que no existiese doctrina jurisprudencial del Tribunal Supremo.	3. Se considerará que un recurso presenta interés casacional cuando la resolución recurrida se oponga a doctrina jurisprudencial del Tribunal Supremo o resuelva puntos y cuestiones sobre los que exista jurisprudencia contradictoria de las Audiencias Provinciales o aplique normas sobre las que no existiese doctrina jurisprudencial del Tribunal Supremo.
Cuando se trate de recursos de casación de los que deba conocer un Tribunal Superior de Justicia, se entenderá que existe interés casacional cuando la sentencia recurrida se oponga a doctrina jurisprudencial, o no exista doctrina del Tribunal Superior de Justicia sobre normas de Derecho especial de la Comunidad Autónoma correspondiente, o resuelva puntos y cuestiones sobre los que exista jurisprudencia contradictoria de las Audiencias Provinciales.	Cuando se trate de recursos de casación de los que deba conocer un Tribunal Superior de Justicia, se entenderá que existe interés casacional cuando la sentencia recurrida se oponga a doctrina jurisprudencial, o no exista doctrina del Tribunal Superior de Justicia sobre normas de Derecho especial de la Comunidad Autónoma correspondiente, o resuelva puntos y cuestiones sobre los que exista jurisprudencia contradictoria de las Audiencias Provinciales.
4. La Sala Primera o, en su caso, las Salas de lo Civil y de lo Penal de los Tribunales Superiores de Justicia, podrán apreciar que existe interés casacional notorio cuando la resolución impugnada se haya dictado en un proceso en el que la cuestión litigiosa sea de interés general para la interpretación uniforme de la ley estatal o autonómica. Se entenderá que existe	4. La Sala Primera o, en su caso, las Salas de lo Civil y de lo Penal de los

<p>interés general cuando la cuestión afecte potencial o efectivamente a un gran número de situaciones, bien en sí misma o por trascender del caso objeto del proceso.</p> <p>5. La valoración de la prueba y la fijación de hechos no podrán ser objeto de recurso de casación, salvo error de hecho, patente e inmediatamente verificable a partir de las propias actuaciones.</p> <p>6. Cuando el recurso se funde en infracción de normas procesales será imprescindible acreditar que, de haber sido posible, previamente al recurso de casación la infracción se ha denunciado en la instancia y que, de haberse producido en la primera, la denuncia se ha reproducido en la segunda instancia. Si la infracción procesal hubiere producido falta o defecto subsanable, deberá haberse pedido la subsanación en la instancia o instancias oportunas.</p>	<p>Tribunales Superiores de Justicia, podrán apreciar que existe interés casacional notorio cuando la resolución impugnada se haya dictado en un proceso en el que la cuestión litigiosa sea de interés general para la interpretación uniforme de la ley estatal o autonómica. Se entenderá que existe interés general cuando la cuestión afecte potencial o efectivamente a un gran número de situaciones, bien en sí misma o por trascender del caso objeto del proceso.</p> <p>5. La valoración de la prueba y la fijación de hechos no podrán ser objeto de recurso de casación, salvo error de hecho, patente e inmediatamente verificable a partir de las propias actuaciones.</p> <p>6. Cuando el recurso se funde en infracción de normas procesales será imprescindible acreditar que, de haber sido posible, previamente al recurso de casación la infracción se ha denunciado en la instancia y que, de haberse producido en la primera, la denuncia se ha reproducido en la segunda instancia. Si la infracción procesal hubiere producido falta o defecto subsanable, deberá haberse pedido la subsanación en la instancia o instancias oportunas.</p>
---	--

Artículo 494. Resoluciones recurribles en queja.

Contra los autos en que el tribunal que haya dictado la resolución denegare la tramitación de un recurso de apelación, extraordinario por infracción procesal o de casación, se podrá interponer recurso de queja ante el órgano al que corresponda resolver del recurso no tramitado. Los recursos de queja se tramitarán y resolverán con carácter preferente.

Artículo 494. Resoluciones recurribles en queja.

Contra los autos en que el tribunal que haya dictado la resolución denegare la tramitación de un recurso de casación, se podrá interponer recurso de queja ante el órgano al que corresponda resolver del recurso no tramitado. Los recursos de queja se tramitarán y resolverán con carácter preferente. No procederá el recurso de queja en los procesos de desahucios de finca urbana y rural, cuando la sentencia

No procederá el recurso de queja en los procesos de desahucios de finca urbana y rústica, cuando la sentencia que procediera dictar en su caso no tuviese la consideración de cosa juzgada.	que procediera dictar en su caso no tuviese la consideración de cosa juzgada.
---	---

Artículo 495. Sustanciación y decisión.

1. El recurso de queja se interpondrá ante el órgano al que corresponda resolver el recurso no tramitado, en el plazo de diez días desde la notificación de la resolución que deniega la tramitación de un recurso de apelación, extraordinario por infracción procesal o de casación. Con el recurso deberá acompañarse copia de la resolución recurrida.

2. Presentado en tiempo el recurso con dicha copia, el tribunal resolverá sobre él en el plazo de cinco días. Si considerase bien denegada la tramitación del recurso, mandará ponerlo en conocimiento del tribunal correspondiente, para que conste en los autos. Si la estimase mal denegada, ordenará a dicho tribunal que continúe con la tramitación.

3. Contra el auto que resuelva el recurso de queja no se dará recurso alguno.

Artículo 495. Sustanciación y decisión.

Se modifica el apartado 1: 1. El recurso de queja se interpondrá ante el órgano al que corresponda resolver el recurso no tramitado, en el plazo de diez días desde la notificación de la resolución que deniega la tramitación del recurso de casación. Con el recurso deberá acompañarse copia de la resolución recurrida.

2. Presentado en tiempo el recurso con dicha copia, el tribunal resolverá sobre él en el plazo de cinco días. Si considerase bien denegada la tramitación del recurso, mandará ponerlo en conocimiento del tribunal correspondiente, para que conste en los autos. Si la estimase mal denegada, ordenará a dicho tribunal que continúe con la tramitación.

3. Contra el auto que resuelva el recurso de queja no se dará recurso alguno.

Artículo 497. Régimen de notificaciones.

1. La resolución que declare la rebeldía se notificará al demandado por correo, si su domicilio fuere conocido y, si no lo fuere, mediante edictos. Hecha esta notificación, no se llevará a cabo ninguna otra, excepto la de la resolución que ponga fin al proceso.

2. La sentencia o resolución que

Artículo 497. Régimen de notificaciones.

1. La resolución que declare la rebeldía se notificará al demandado en forma electrónica cuando tenga obligación legal o contractual de relacionarse con la Administración de Justicia por dichos medios. En los demás casos, por correo, si su domicilio fuere conocido y, si no lo fuere, mediante edictos. Hecha esta notificación, no se llevará a cabo

ponga fin al proceso se notificará al demandado personalmente, en la forma prevista en el artículo 161 de esta ley. Pero si el demandado se hallare en paradero desconocido, la notificación se hará publicando un extracto de la misma por medio de edicto, que se publicará en el Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma o en el Boletín Oficial del Estado.

Lo mismo será de aplicación para las sentencias dictadas en apelación, en recurso extraordinario por infracción procesal o en casación.

Cuando se trate de sentencia condenatoria de desahucio por falta de pago de rentas o cantidades debidas, o por expiración legal o contractual del plazo, y el demandado citado en forma no hubiera comparecido en la fecha o en el plazo señalado en la citación, la notificación se hará por medio de edictos fijando copia de la sentencia en el tablón de anuncios de la Oficina Judicial.

3. No será necesaria la publicación de edictos en el "Boletín Oficial" de la Comunidad Autónoma o en el "Boletín Oficial del Estado" en aquellos procedimientos en los que la sentencia no tenga efecto de cosa juzgada y en los procesos de desahucio en los que se acumule la acción de reclamación de las rentas y cantidades debidas. En estos casos bastará la publicidad del edicto en el tablón de anuncios de la Oficina Judicial.

4. Esta publicación podrá ser sustituida, en los términos que reglamentariamente se determinen, por la utilización de medios telemáticos, informáticos o electrónicos, conforme a lo previsto en el [artículo 236](#) de la [Ley Orgánica del Poder Judicial](#).

ninguna otra, excepto la de la resolución que ponga fin al proceso.

2. La sentencia o resolución que ponga fin al proceso se notificará al demandado personalmente, en la forma prevista en el artículo 161 de esta ley. Pero si el demandado se hallare en paradero desconocido, la notificación se hará publicando un extracto de la misma en el Tablón Edictal Judicial Único.

Lo mismo será de aplicación para las sentencias dictadas en apelación o en casación.

Artículo 500. Ejercicio por el demandado rebelde de los recursos ordinarios.

El demandado rebelde a quien haya sido notificada personalmente la sentencia, sólo podrá utilizar contra ella el recurso de apelación, y el extraordinario por infracción procesal o el de casación, cuando procedan, si los interpone dentro del plazo legal.

Los mismos recursos podrá utilizar el demandado rebelde a quien no haya sido notificada personalmente la sentencia, pero en este caso, el plazo para interponerlos se contará desde el día siguiente al de la publicación del edicto de notificación de la sentencia en el Boletín Oficial del Estado, Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma o Boletín Oficial de la Provincia o, en su caso, por los medios telemáticos, informáticos o electrónicos a que se refiere el apartado 2 del artículo 497 de esta ley o del modo establecido en el apartado 3 del mismo artículo.

Artículo 500. Ejercicio por el demandado rebelde de los recursos ordinarios.

El demandado rebelde a quien haya sido notificada personalmente la sentencia sólo podrá utilizar contra ella el recurso de apelación, y el de casación, cuando procedan, si los interpone dentro del plazo legal.

Los mismos recursos podrá utilizar el demandado rebelde a quien no haya sido notificada personalmente la sentencia, pero en este caso, el plazo para interponerlos se contará desde el día siguiente al de la publicación del edicto de notificación de la sentencia en el Tablón Edictal Judicial Único o, en su caso, por los medios electrónicos a que se refiere el apartado 2 del artículo 497.

Artículo 514. Sustanciación.

1. Presentada y admitida la demanda de revisión, el Letrado de la Administración de Justicia solicitará que se remitan al tribunal todas las actuaciones del pleito cuya sentencia se impugne, y emplazará a cuantos en él hubieren litigado, o a sus causahabientes, para que dentro del plazo de veinte días contesten a la demanda, sosteniendo lo que convenga a su derecho.

2. Contestada la demanda de revisión o transcurrido el plazo anterior sin haberlo hecho, el Letrado de la Administración de Justicia convocará a las partes a una vista que se sustanciará con arreglo a lo dispuesto en los artículos 440 y

Artículo 514. Sustanciación.

1. Presentada y admitida la demanda de revisión, el Letrado de la Administración de Justicia solicitará que se remitan al tribunal todas las actuaciones del pleito cuya sentencia se impugne, y emplazará a cuantos en él hubieren litigado, o a sus causahabientes, para que dentro del plazo de veinte días contesten a la demanda, sosteniendo lo que convenga a su derecho.

2. Contestada la demanda de revisión o transcurrido el plazo anterior sin haberlo hecho, el Letrado de la Administración de Justicia convocará a las partes a una vista que se sustanciará con arreglo a lo dispuesto en los artículos 440 y

siguientes.

3. En todo caso, el Ministerio Fiscal deberá informar sobre la revisión antes de que se dicte sentencia sobre si ha o no lugar a la estimación de la demanda.
4. Si se susciten cuestiones prejudiciales penales durante la tramitación de la revisión, se aplicarán las normas generales establecidas en el artículo 40 de la presente Ley, sin que opere ya el plazo absoluto de caducidad a que se refiere el apartado 1 del artículo 512.

siguientes.

3. En todo caso, el Ministerio Fiscal deberá informar sobre la revisión antes de que se dicte sentencia sobre si ha o no lugar a la estimación de la demanda.
4. Si se susciten cuestiones prejudiciales penales durante la tramitación de la revisión, se aplicarán las normas generales establecidas en el artículo 40 de la presente Ley, sin que opere ya el plazo absoluto de caducidad a que se refiere el apartado 1 del artículo 512.

Se añade un nuevo apartado 5:

5. Salvo en aquellos procedimientos en que alguna de las partes esté representada y defendida por el abogado del Estado, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado a la Abogacía General del Estado de la presentación de la demanda de revisión, así como de la decisión sobre su admisión, en los supuestos del apartado 2 del artículo 510. En tales supuestos la Abogacía del Estado podrá intervenir, sin tener la condición de parte, por propia iniciativa o a instancia del órgano judicial, mediante la aportación de información o presentación de observaciones escritas sobre cuestiones relativas a la ejecución de la Sentencia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos.

Artículo 516. Decisión.

1. Si el tribunal estimare procedente la revisión solicitada, lo declarará así, y rescindirá la sentencia impugnada. A continuación mandará expedir certificación del fallo, y devolverá los autos al tribunal del que procedan para que las partes usen de su derecho, según les convenga, en el

Artículo 516. Decisión.

1. Si el tribunal estimare procedente la revisión solicitada, lo declarará así, y rescindirá la sentencia impugnada. A continuación mandará expedir certificación del fallo, y devolverá los autos al tribunal del que procedan para que las partes usen de su derecho, según les convenga, en el

<p>juicio correspondiente.</p> <p>En este juicio, habrán de tomarse como base y no podrán discutirse las declaraciones hechas en la sentencia de revisión.</p> <p>2. Si el tribunal desestimare la revisión solicitada, se condenará en costas al demandante y perderá el depósito que hubiere realizado.</p> <p>3. Contra la sentencia que dicte el tribunal de revisión no se dará recurso alguno.</p>	<p>juicio correspondiente.</p> <p>En este juicio, habrán de tomarse como base y no podrán discutirse las declaraciones hechas en la sentencia de revisión.</p> <p>2. Si el tribunal desestimare la revisión solicitada, se condenará en costas al demandante y perderá el depósito que hubiere realizado.</p> <p>3. Contra la sentencia que dicte el tribunal de revisión no se dará recurso alguno.</p>
<p>Se añade un nuevo apartado 4: 4. En el supuesto del apartado 2 del artículo 510, el letrado o letrada de la Administración de Justicia notificará igualmente la decisión a la Abogacía General del Estado. Devueltos los autos al tribunal del que procedan conforme a lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, el letrado o letrada de la Administración de Justicia de dicho tribunal informará a la Abogacía del Estado de las principales actuaciones que se lleven a cabo como consecuencia de la revisión.</p>	

<p>Artículo 519. Acción ejecutiva de consumidores y usuarios fundada en sentencia de condena sin determinación individual de los beneficiados.</p> <p>Cuando las sentencias de condena a que se refiere la regla primera del artículo 221 no hubiesen determinado los consumidores o usuarios individuales beneficiados por aquélla, el tribunal competente para la ejecución, a solicitud de uno o varios interesados y con audiencia del condenado, dictará auto en el que resolverá si, según los datos, características y requisitos establecidos en la sentencia, reconoce a los solicitantes como</p>	<p>Artículo 519. Acción ejecutiva de consumidores y usuarios fundada en sentencia de condena sin determinación individual de los beneficiados. Extensión de efectos de sentencias dictadas en procedimientos en los que se hayan ejercitado acciones individuales relativas a condiciones generales de la contratación.</p> <p>1. Cuando las sentencias de condena a que se refiere la regla primera del artículo 221 no hubiesen determinado los consumidores o usuarios individuales beneficiados por aquélla, el tribunal competente para la ejecución, a solicitud de uno o varios interesados y con audiencia del</p>
--	---

beneficiarios de la condena. Con testimonio de este auto, los sujetos reconocidos podrán instar la ejecución. El Ministerio Fiscal podrá instar la ejecución de la sentencia en beneficio de los consumidores y usuarios afectados.

condenado, dictará auto en el que resolverá si, según los datos, características y requisitos establecidos en la sentencia, reconoce a los solicitantes como beneficiarios de la condena. Con testimonio de este auto, los sujetos reconocidos podrán instar la ejecución. El Ministerio Fiscal podrá instar la ejecución de la sentencia en beneficio de los consumidores y usuarios afectados.

2. Sin perjuicio de que se pueda optar por acudir a un procedimiento declarativo, en el caso de las demandas referidas en el artículo 250.1.14.º, los efectos de una sentencia que reconozca una situación jurídica individualizada y que, de haberse dictado en primera instancia, hubiera adquirido firmeza tras haber sido recurrida ante la Audiencia Provincial, podrán extenderse a otras cuando concurran las siguientes circunstancias:

- a) Que los interesados se encuentren en idéntica situación jurídica que los favorecidos por el fallo.
- b) Que se trate del mismo demandado, o quien le sucediera en su posición.
- c) Que no sea preciso realizar un control de transparencia de la cláusula ni valorar la existencia de vicios en el consentimiento del contratante.
- d) Que las condiciones generales de contratación tengan identidad sustancial con las conocidas en la sentencia cuyos efectos se pretenden extender.
- e) Que el órgano jurisdiccional sentenciador o competente para la ejecución de la sentencia cuyos efectos se pretende extender fuera también competente, por razón del

territorio, para conocer de la pretensión. En estos casos, la solicitud se planteará por medio de escrito en el que se indicará el número de procedimiento en el que se hubiera dictado la sentencia cuyos efectos se pretende extender, la concreta pretensión que podrá ser de anulación, de cantidad o ambas, la identidad de la situación jurídica y un número de cuenta bancaria en la que, eventualmente, puedan realizarse ingresos, acompañando en su caso la documentación en que funde su petición. Esta solicitud deberá formularse en el plazo máximo de un año desde la firmeza de la sentencia cuyos efectos se pretende extender.

3. De la solicitud y sus documentos se dará traslado por diez días a la parte condenada en el procedimiento previo en el que se hubiera dictado la sentencia cuya extensión de efectos se pretende, que podrá allanarse u oponerse. A dicho escrito deberá acompañar la documentación en que funde su oposición o identificarla si ya obrara en autos. Si no se respondiere en plazo, se entenderá que muestra conformidad con la solicitud.

4. Sin más trámite, en los cinco días siguientes se dictará auto accediendo en todo o en parte a la solicitud de extensión de efectos, fijándose, en su caso, la cantidad debida, o rechazándola, sin que se pueda reconocer una situación jurídica distinta a la definida en la sentencia firme de que se trate. Si el auto accede total o parcialmente y hubiera habido oposición, se estará a la regulación sobre imposición de costas procesales prevista en el artículo 394. Si se rechaza la solicitud de extensión de efectos no se hará pronunciamiento condenatorio sobre las costas, sin perjuicio de poder acudir al juicio

declarativo que proceda.

5. El auto que resuelva extender efectos en todo o en parte, o que deniegue la extensión, será susceptible de recurso de apelación, el cual será de tramitación preferente.
6. Si en el término previsto en el artículo 548 no se cumpliera voluntariamente realizando el ingreso en la cuenta designada por el solicitante, la parte interesada podrá instar la ejecución del auto que acuerde la extensión de efectos, para lo que servirá de título ejecutivo el testimonio del auto que acuerde la extensión de efectos.»

Artículo 527. Solicitud de ejecución provisional, despacho de ésta y recursos.

1. La ejecución provisional podrá pedirse en cualquier momento desde la notificación de la resolución en que se tenga por interpuesto el recurso de apelación, o en su caso, desde el traslado a la parte apelante del escrito del apelado adhiriéndose al recurso, y siempre antes de que haya recaído sentencia en éste.

2. Cuando se solicite la ejecución provisional después de haberse remitido los autos al Tribunal competente para resolver la apelación, el solicitante deberá obtener previamente de éste testimonio de lo que sea necesario para la ejecución y acompañar dicho testimonio a la solicitud.

Si la ejecución provisional se hubiere solicitado antes de la remisión de los autos a que se refiere el párrafo anterior, el Letrado de la Administración de Justicia expedirá el testimonio antes de hacer la remisión.

Artículo 527. Solicitud de ejecución provisional, despacho de ésta y recursos.

1. La ejecución provisional podrá pedirse en cualquier momento desde la notificación de la resolución en que se tenga por interpuesto el recurso de apelación, o en su caso, desde el traslado a la parte apelante del escrito del apelado adhiriéndose al recurso, y siempre antes de que haya recaído sentencia en éste.

2. Cuando se solicite la ejecución provisional después de haberse remitido los autos al Tribunal competente para resolver la apelación, el solicitante deberá obtener previamente de éste testimonio de lo que sea necesario para la ejecución y acompañar dicho testimonio a la solicitud.

Si la ejecución provisional se hubiere solicitado antes de la remisión de los autos a que se refiere el párrafo anterior, el Letrado de la Administración de Justicia expedirá el testimonio antes de hacer la remisión.

3. Solicitudada la ejecución provisional, el tribunal la despachará salvo que se tratare de sentencia comprendida en el artículo 525 o que no contuviere pronunciamiento de condena en favor del solicitante.

4. Contra el auto que deniegue la ejecución provisional se dará recurso de apelación, que se tramitará y resolverá con carácter preferente. Contra el auto que despache la ejecución provisional no se dará recurso alguno, sin perjuicio de la oposición que pueda formular el ejecutado conforme a lo dispuesto en el artículo siguiente.

3. Solicitudada la ejecución provisional, el tribunal la despachará salvo que se tratare de sentencia comprendida en el artículo 525 o que no contuviere pronunciamiento de condena en favor del solicitante.

4. Contra el auto que deniegue la ejecución provisional se dará recurso de apelación, que se tramitará y resolverá con carácter preferente. Contra el auto que despache la ejecución provisional no se dará recurso alguno, sin perjuicio de la oposición que pueda formular el ejecutado conforme a lo dispuesto en el artículo siguiente.

Se añade un nuevo apartado 5: 5. No serán a cargo del ejecutado las costas del proceso de ejecución provisional siempre y cuando hubiese cumplido con lo dispuesto en el auto que despachó la ejecución dentro del plazo de veinte días desde que le fue notificado.

Artículo 535. Ejecución provisional de sentencias dictadas en segunda instancia.

1. La ejecución provisional de sentencias dictadas en segunda instancia, que no sean firmes, así como la oposición a dicha ejecución, se regirán por lo dispuesto en el capítulo anterior de la presente Ley.

2. En los casos a los que se refiere el apartado anterior la ejecución provisional podrá solicitarse en cualquier momento desde la notificación de la resolución que tenga por interpuesto el recurso extraordinario por infracción procesal o el recurso de casación y siempre antes de que haya recaído sentencia en estos recursos.

La solicitud se presentará ante el

Artículo 535. Ejecución provisional de sentencias dictadas en segunda instancia.

1. La ejecución provisional de sentencias dictadas en segunda instancia, que no sean firmes, así como la oposición a dicha ejecución, se regirán por lo dispuesto en el capítulo anterior de la presente Ley.

Se modifica el apartado 2: 2. En los casos a los que se refiere el apartado anterior la ejecución provisional podrá solicitarse en cualquier momento desde la notificación de la resolución que tenga por interpuesto el recurso de casación y siempre antes de que haya recaído sentencia en este recurso.

La solicitud se presentará ante el tribunal que haya conocido del

<p>tribunal que haya conocido del proceso en primera instancia, acompañando certificación de la sentencia cuya ejecución provisional se pretenda, así como testimonio de cuantos particulares se estimen necesarios, certificación y testimonio que deberán obtenerse del tribunal que haya dictado la sentencia de apelación o, en su caso, del órgano competente para conocer del recurso que se haya interpuesto contra ésta.</p> <p>3. La oposición a la ejecución provisional y a medidas ejecutivas concretas, en segunda instancia, se regirá por lo dispuesto en los artículos 528 a 531 de esta Ley.</p>	<p>proceso en primera instancia, acompañando certificación de la sentencia cuya ejecución provisional se pretenda, así como testimonio de cuantos particulares se estimen necesarios, certificación y testimonio que deberán obtenerse del tribunal que haya dictado la sentencia de apelación o, en su caso, del órgano competente para conocer del recurso que se haya interpuesto contra ésta.</p> <p>3. La oposición a la ejecución provisional y a medidas ejecutivas concretas, en segunda instancia, se regirá por lo dispuesto en los artículos 528 a 531 de esta Ley.</p>
---	--

Artículo 549. Demanda ejecutiva. Contenido.

1. Sólo se despachará ejecución a petición de parte, en forma de demanda, en la que se expresarán:
 - 1.º El título en que se funda el ejecutante.
 - 2.º La tutela ejecutiva que se pretende, en relación con el título ejecutivo que se aduce, precisando, en su caso, la cantidad que se reclame conforme a lo dispuesto en el artículo 575 de esta Ley.
 - 3.º Los bienes del ejecutado susceptibles de embargo de los que tuviere conocimiento y, en su caso, si los considera suficientes para el fin de la ejecución.
 - 4.º En su caso, las medidas de localización e investigación que interese al amparo del artículo 590 de esta Ley.
 - 5.º La persona o personas, con expresión de sus circunstancias identificativas, frente a las que se pretenda el despacho de la

Artículo 549. Demanda ejecutiva. Contenido.

1. Sólo se despachará ejecución a petición de parte, en forma de demanda, en la que se expresarán:
 - 1.º El título en que se funda el ejecutante.
 - 2.º La tutela ejecutiva que se pretende, en relación con el título ejecutivo que se aduce, precisando, en su caso, la cantidad que se reclame conforme a lo dispuesto en el artículo 575 de esta Ley.
 - 3.º Los bienes del ejecutado susceptibles de embargo de los que tuviere conocimiento y, en su caso, si los considera suficientes para el fin de la ejecución.
 - 4.º En su caso, las medidas de localización e investigación que interese al amparo del artículo 590 de esta Ley.
 - 5.º La persona o personas, con expresión de sus circunstancias identificativas, frente a las que se pretenda el despacho de la

<p>ejecución, por aparecer en el título como deudores o por estar sujetos a la ejecución según lo dispuesto en los artículos 538 a 544 de esta Ley.</p> <p>2. Cuando el título ejecutivo sea una resolución del Letrado de la Administración de Justicia o una sentencia o resolución dictada por el Tribunal competente para conocer de la ejecución, la demanda ejecutiva podrá limitarse a la solicitud de que se despache la ejecución, identificando la sentencia o resolución cuya ejecución se pretenda.</p>	<p>ejecución, por aparecer en el título como deudores o por estar sujetos a la ejecución según lo dispuesto en los artículos 538 a 544 de esta Ley.</p> <p>2. Cuando el título ejecutivo sea una resolución del Letrado de la Administración de Justicia o una sentencia o resolución dictada por el Tribunal competente para conocer de la ejecución, la demanda ejecutiva podrá limitarse a la solicitud de que se despache la ejecución, identificando la sentencia o resolución cuya ejecución se pretenda.</p>
<p>3. En la sentencia condenatoria de todos los tipos de desahucio, o en los decretos que pongan fin al referido desahucio si no hubiera oposición al requerimiento, la solicitud de su ejecución en la demanda de desahucio será suficiente para la ejecución directa de dichas resoluciones, sin necesidad de ningún otro trámite para proceder al lanzamiento en el día y hora exacta señalados en la propia sentencia o en el día y hora exacta que se hubiera fijado al ordenar la realización del requerimiento al demandado, todo ello según el apartado 5 del artículo 440.</p>	<p>Se modifica el apartado 3: 3. En la sentencia condenatoria de todos los tipos de desahucio, o en los decretos que pongan fin al referido desahucio si no hubiera oposición al requerimiento, la solicitud de su ejecución en la demanda de desahucio será suficiente para la ejecución directa de dichas resoluciones, sin necesidad de ningún otro trámite para proceder al lanzamiento en el día y hora exacta señalados en la propia sentencia o en el día y hora exacta que se hubiera fijado al ordenar la realización del requerimiento al demandado.</p>
<p>4. El plazo de espera legal al que se refiere el artículo anterior no será de aplicación en la ejecución de resoluciones de condena de desahucio por falta de pago de rentas o cantidades debidas, o por expiración legal o contractual del plazo, que se regirá por lo previsto en tales casos.</p> <p>No obstante, cuando se trate de vivienda habitual, con carácter previo al lanzamiento deberá haberse procedido en los términos de los apartados 5, 6 y 7 del artículo 441 de esta ley.</p>	<p>4. El plazo de espera legal al que se refiere el artículo anterior no será de aplicación en la ejecución de resoluciones de condena de desahucio por falta de pago de rentas o cantidades debidas, o por expiración legal o contractual del plazo, que se regirá por lo previsto en tales casos.</p> <p>No obstante, cuando se trate de vivienda habitual, con carácter previo al lanzamiento deberá haberse procedido en los términos de los apartados 5, 6 y 7 del artículo 441 de esta ley.</p>

Artículo 550. Documentos que han de acompañar a la demanda ejecutiva.

1. A la demanda ejecutiva se acompañarán:

1.º El título ejecutivo, salvo que la ejecución se funde en sentencia, decreto, acuerdo o transacción que conste en los autos.

Cuando el título sea un laudo, se acompañarán, además, el convenio arbitral y los documentos acreditativos de la notificación de aquél a las partes.

Cuando el título sea un acuerdo de mediación elevado a escritura pública, se acompañará, además, copia de las actas de la sesión constitutiva y final del procedimiento.

2.º El poder otorgado a procurador, siempre que la representación no se confiera "apud acta" o no conste ya en las actuaciones, cuando se pidiere la ejecución de sentencias, transacciones o acuerdos aprobados judicialmente.

3.º Los documentos que acrediten los precios o cotizaciones aplicados para el cómputo en dinero de deudas no dinerarias, cuando no se trate de datos oficiales o de público conocimiento.

4.º Los demás documentos que la ley exija para el despacho de la ejecución.

2. También podrán acompañarse a la demanda ejecutiva cuantos documentos considere el ejecutante útiles o convenientes para el mejor desarrollo de la ejecución y contengan datos de interés para despacharla.

Artículo 550. Documentos que han de acompañar a la demanda ejecutiva.

Se modifica el apartado 1: 1. A la demanda ejecutiva se acompañarán:

1.º El título ejecutivo, salvo que la ejecución se funde en sentencia, decreto, acuerdo o transacción que conste en los autos. Cuando el título sea un laudo, se acompañarán, además, el convenio arbitral y los documentos acreditativos de la notificación de aquél a las partes. Cuando el título sea un acuerdo de mediación elevado a escritura pública, se acompañará, además, copia de las actas de la sesión constitutiva y final del procedimiento.

2.º La certificación del registro electrónico de apoderamientos judiciales o referencia al número asignado por dicho registro, siempre que no conste ya en las actuaciones, cuando se pidiere la ejecución de sentencias, transacciones o acuerdos aprobados judicialmente.

3.º Los documentos que acrediten los precios o cotizaciones aplicados para el cómputo en dinero de deudas no dinerarias, cuando no se trate de datos oficiales o de público conocimiento.

4.º Los demás documentos que la ley exija para el despacho de la ejecución.

2. También podrán acompañarse a la demanda ejecutiva cuantos documentos considere el ejecutante útiles o convenientes para el mejor desarrollo de la ejecución y contengan datos de interés para despacharla.

Artículo 551. Orden general de ejecución y despacho de la ejecución.

1. Presentada la demanda ejecutiva, el Tribunal, siempre que concurran los presupuestos y requisitos procesales, el título ejecutivo no adolezca de ninguna irregularidad formal y los actos de ejecución que se solicitan sean conformes con la naturaleza y contenido del título, dictará auto contenido la orden general de ejecución y despachando la misma.

Con carácter previo el Letrado de la Administración de Justicia llevará a cabo la oportuna consulta al Registro Público Concursal a los efectos previstos en el [apartado 4](#) del artículo [5 bis](#) de la [Ley Concursal](#).

2. El citado auto expresará:

1.º La persona o personas a cuyo favor se despacha la ejecución y la persona o personas contra quien se despacha ésta.

2.º Si la ejecución se despacha en forma mancomunada o solidaria.

3.º La cantidad, en su caso, por la que se despacha la ejecución, por todos los conceptos.

4.º Las precisiones que resulte necesario realizar respecto de las partes o del contenido de la ejecución, según lo dispuesto en el título ejecutivo, y asimismo respecto de los responsables personales de la deuda o propietarios de bienes especialmente afectos a su pago o a los que ha de extenderse la ejecución, según lo establecido en el artículo 538 de esta ley.

3. Dictado el auto por el Juez o Magistrado, el Letrado de la Administración de Justicia

Artículo 551. Orden general de ejecución y despacho de la ejecución.

1. Presentada la demanda ejecutiva, el tribunal, siempre que concurran los presupuestos y requisitos procesales, el título ejecutivo no adolezca de ninguna irregularidad formal, no considere abusivas las cláusulas contenidas en los títulos extrajudiciales que sirven de fundamento a la ejecución o que determinan la cantidad exigible, y los actos de ejecución que se solicitan sean conformes con la naturaleza y contenido del título, dictará auto contenido la orden general de ejecución y despachando la misma. Con carácter previo el letrado o letrada de la Administración de Justicia llevará a cabo la oportuna consulta al Registro Público Concursal a los efectos previstos en los [artículos 600](#) y siguientes del [texto refundido de la Ley Concursal](#), aprobado por [Real Decreto Legislativo 1/2020, de 5 de mayo](#).

2. El citado auto expresará:

1.º La persona o personas a cuyo favor se despacha la ejecución y la persona o personas contra quien se despacha ésta.

2.º Si la ejecución se despacha en forma mancomunada o solidaria.

3.º La cantidad, en su caso, por la que se despacha la ejecución, por todos los conceptos.

4.º Las precisiones que resulte necesario realizar respecto de las partes o del contenido de la ejecución, según lo dispuesto en el título ejecutivo, y asimismo respecto de los responsables personales de la deuda o propietarios de bienes especialmente afectos a su pago o a los que ha de extenderse la

<p>responsable de la ejecución, en el mismo día o en el siguiente día hábil a aquél en que hubiera sido dictado el auto despachando ejecución, dictará decreto en el que se contendrán:</p>	<p>ejecución, según lo establecido en el artículo 538 de esta ley.</p>
<p>1.º Las medidas ejecutivas concretas que resultaren procedentes, incluido si fuera posible el embargo de bienes.</p>	<p>5.º Cuando la ejecución se fundamente en un contrato celebrado entre un empresario o profesional y un consumidor o usuarios, que las cláusulas que sirven de fundamento a la ejecución y que determinan la cantidad exigible insertas en los títulos ejecutivos extrajudiciales no son abusivas.</p>
<p>2.º Las medidas de localización y averiguación de los bienes del ejecutado que procedan, conforme a lo previsto en los artículos 589 y 590.</p>	<p>3. Dictado el auto por el juez o jueza, magistrado o magistrada, el letrado o letrada de la Administración de Justicia responsable de la ejecución, en el mismo día o en el siguiente día hábil a aquél en que hubiera sido dictado el auto despachando ejecución, dictará decreto en el que se contendrán:</p>
<p>3.º El contenido del requerimiento de pago que deba hacerse al deudor, en los casos en que la ley establezca este requerimiento, y si este se efectuara por funcionarios del Cuerpo de Auxilio Judicial o por el procurador de la parte ejecutante, si lo hubiera solicitado.</p>	<p>1.º Las medidas ejecutivas concretas que resultaren procedentes, incluido si fuera posible el embargo de bienes.</p>
<p>El Letrado de la Administración de Justicia pondrá en conocimiento del Registro Público Concursal la existencia del auto por el que se despacha la ejecución con expresa especificación del número de identificación fiscal del deudor persona física o jurídica contra el que se despache la ejecución. El Registro Público Concursal notificará al juzgado que esté conociendo de la ejecución la práctica de cualquier asiento que se lleve a cabo asociado al número de identificación fiscal notificado a los efectos previstos en la legislación concursal. El Letrado de la Administración de Justicia pondrá en conocimiento del Registro Público Concursal la finalización del procedimiento de ejecución cuando la misma se produzca.</p>	<p>2.º Las medidas de localización y averiguación de los bienes del ejecutado que procedan, conforme a lo previsto en los artículos 589 y 590.</p> <p>3.º El contenido del requerimiento de pago que deba hacerse al deudor, en los casos en que la ley establezca este requerimiento, y si este se efectuara por funcionarios del cuerpo de auxilio judicial o por el procurador de la parte ejecutante, si lo hubiera solicitado. El letrado o letrada de la Administración de Justicia pondrá en conocimiento del Registro Público Concursal la existencia del auto por el que se despacha la ejecución con expresa especificación del número de identificación fiscal del deudor persona física o jurídica contra el que se despache la ejecución. El Registro Público Concursal notificará al juzgado que esté conociendo de la ejecución la práctica de cualquier</p>
<p>4. Contra el auto autorizando y despachando la ejecución no se dará recurso alguno, sin perjuicio de la oposición que pueda formular el</p>	

<p>ejecutado.</p> <p>5. Contra el decreto dictado por el Letrado de la Administración de Justicia cabrá interponer recurso directo de revisión, sin efecto suspensivo, ante el Tribunal que hubiere dictado la orden general de ejecución.</p>	<p>asiento que se lleve a cabo asociado al número de identificación fiscal notificado a los efectos previstos en la legislación concursal. El letrado o letrada de la Administración de Justicia pondrá en conocimiento del Registro Público Concursal la finalización del procedimiento de ejecución cuando la misma se produzca.</p> <p>4. Contra el auto autorizando y despachando la ejecución no se dará recurso alguno, sin perjuicio de la oposición que pueda formular el ejecutado. Cuando se incluya en el auto el examen de abusividad previsto en el numeral 5.º del apartado 2 se indicará expresamente al deudor que puede oponerse a dicha valoración y se le advertirá que en caso de no hacerlo en tiempo y forma no podrá impugnarla en un momento ulterior.</p> <p>5. Contra el decreto dictado por el letrado o letrada de la Administración de Justicia cabrá interponer recurso directo de revisión, sin efecto suspensivo, ante el tribunal que hubiere dictado la orden general de ejecución.</p>
--	---

Artículo 552. Denegación del despacho de la ejecución. Recursos.

1. Si el tribunal entendiese que no concurren los presupuestos y requisitos legalmente exigidos para el despacho de la ejecución, dictará auto denegando el despacho de la ejecución.

El tribunal examinará de oficio si alguna de las cláusulas incluidas en un título ejecutivo de los citados en el artículo 557.1 puede ser calificada como abusiva. Cuando apreciare que alguna cláusula puede ser calificada como tal dará audiencia por quince días a las partes. Oídas éstas,

Artículo 552. Denegación del despacho de la ejecución. Control de oficio. Recursos.

1. Si el tribunal entendiese que no concurren los presupuestos y requisitos legalmente exigidos para el despacho de la ejecución, dictará auto denegando el despacho de la ejecución.

El tribunal examinará de oficio si alguna de las cláusulas incluidas en un título ejecutivo de los citados en el artículo 557.1 puede ser calificada como abusiva. Cuando apreciare que alguna cláusula puede ser calificada como tal dará audiencia por quince

acordará lo procedente en el plazo de cinco días hábiles conforme a lo previsto en el artículo 561.1.3.^a

2. El auto que deniegue el despacho de la ejecución será directamente apelable, sustanciándose la apelación sólo con el acreedor. También podrá el acreedor, a su elección, intentar recurso de reposición previo al de apelación.

3. Una vez firme el auto que deniegue el despacho de la ejecución, el acreedor sólo podrá hacer valer sus derechos en el proceso ordinario correspondiente, si no obsta a éste la cosa juzgada de la sentencia o resolución firme en que se hubiese fundado la demanda de ejecución.

días a las partes. Oídas éstas, acordará lo procedente en el plazo de cinco días hábiles conforme a lo previsto en el artículo 561.1.3.^a

2. El auto que deniegue el despacho de la ejecución será directamente apelable, sustanciándose la apelación sólo con el acreedor. También podrá el acreedor, a su elección, intentar recurso de reposición previo al de apelación.

3. Una vez firme el auto que deniegue el despacho de la ejecución, el acreedor sólo podrá hacer valer sus derechos en el proceso ordinario correspondiente, si no obsta a éste la cosa juzgada de la sentencia o resolución firme en que se hubiese fundado la demanda de ejecución.

Se introduce un nuevo apartado 4: 4. Cuando la ejecución se fundamente en un contrato celebrado entre un empresario o profesional y un consumidor o usuario, y el tribunal en su examen de oficio apreciare que alguna de las cláusulas que constituyen el fundamento de la ejecución o que hayan determinado la cantidad exigible, incluidas en el título ejecutivo de los citados en el artículo 557.1, puede ser calificada como abusiva dará audiencia por quince días a las partes. Oídas estas, acordará lo procedente en el plazo de cinco días hábiles conforme a lo previsto en el artículo 561.1.3.^a Una vez firme el auto que resuelva la controversia, el pronunciamiento sobre la abusividad tendrá eficacia de cosa juzgada.

Artículo 561. Auto resolutorio de la oposición por motivos de fondo.

1. Oídas las partes sobre la oposición a la ejecución no fundada en defectos procesales y, en su caso,

Artículo 561. Auto resolutorio de la oposición por motivos de fondo.

1. Oídas las partes sobre la oposición a la ejecución no fundada en defectos procesales y, en su caso,

<p>celebrada la vista, el tribunal adoptará, mediante auto, a los solos efectos de la ejecución, alguna de las siguientes resoluciones:</p>	<p>celebrada la vista, el tribunal adoptará, mediante auto, a los solos efectos de la ejecución, alguna de las siguientes resoluciones:</p>
<p>1.^a Declarar procedente que la ejecución siga adelante por la cantidad que se hubiese despachado, cuando la oposición se desestimare totalmente. En caso de que la oposición se hubiese fundado en pluspetición y ésta se desestimare parcialmente, la ejecución se declarará procedente sólo por la cantidad que corresponda.</p>	<p>1.^a Declarar procedente que la ejecución siga adelante por la cantidad que se hubiese despachado, cuando la oposición se desestimare totalmente. En caso de que la oposición se hubiese fundado en pluspetición y ésta se desestimare parcialmente, la ejecución se declarará procedente sólo por la cantidad que corresponda.</p>
<p>El auto que desestime totalmente la oposición condenará en las costas de ésta al ejecutado, conforme a lo dispuesto en los artículos 394 para la condena en costas en primera instancia.</p>	<p>El auto que desestime totalmente la oposición condenará en las costas de ésta al ejecutado, conforme a lo dispuesto en el artículo 394 para la condena en costas en primera instancia.</p>
<p>2.^a Declarar que no procede la ejecución, cuando se estimare alguno de los motivos de oposición enumerados en los artículos 556 y 557 o se considerare enteramente fundada la pluspetición que se hubiere admitido conforme al artículo 558.</p>	<p>2.^a Declarar que no procede la ejecución, cuando se estimare alguno de los motivos de oposición enumerados en los artículos 556 y 557 o se considerare enteramente fundada la pluspetición que se hubiere admitido conforme al artículo 558.</p>
<p>3.^a Cuando se apreciase el carácter abusivo de una o varias cláusulas, el auto que se dicte determinará las consecuencias de tal carácter, decretando bien la improcedencia de la ejecución, bien despachando la misma sin aplicación de aquéllas consideradas abusivas.</p>	<p>2. Cuando se apreciase el carácter abusivo de una o varias cláusulas, el auto que se dicte determinará las consecuencias de tal carácter, decretando bien la improcedencia de la ejecución, bien despachando la misma sin aplicación de aquéllas consideradas abusivas. Una vez firme el auto, el pronunciamiento sobre la abusividad tendrá eficacia de cosa juzgada.</p>
<p>2. Si se estimara la oposición a la ejecución, se dejará ésta sin efecto y se mandará alzar los embargos y las medidas de garantía de la afección que se hubieren adoptado, reintegrándose al ejecutado a la situación anterior al despacho de la ejecución, conforme a lo dispuesto en los artículos 533 y 534. También se condenará al ejecutante a pagar las costas de la oposición.</p>	<p>3. Si se estimara la oposición a la ejecución, se dejará ésta sin efecto y se mandará alzar los embargos y las medidas de garantía de la afección que se hubieren adoptado, reintegrándose al ejecutado a la situación anterior al despacho de la ejecución, conforme a lo dispuesto</p>

<p>3. Contra el auto que resuelva la oposición podrá interponerse recurso de apelación, que no suspenderá el curso de la ejecución si la resolución recurrida fuera desestimatoria de la oposición.</p> <p>Cuando la resolución recurrida sea estimatoria de la oposición el ejecutante podrá solicitar que se mantengan los embargos y medidas de garantía adoptadas y que se adopten las que procedan de conformidad con lo dispuesto en el artículo 697 de esta Ley, y el tribunal así lo acordará, mediante providencia, siempre que el ejecutante preste caución suficiente, que se fijará en la propia resolución, para asegurar la indemnización que pueda corresponder al ejecutado en caso de que la estimación de la oposición sea confirmada.</p>	<p>en los artículos 533 y 534. También se condenará al ejecutante a pagar las costas de la oposición.</p> <p>4. Contra el auto que resuelva la oposición podrá interponerse recurso de apelación, que no suspenderá el curso de la ejecución si la resolución recurrida fuera desestimatoria de la oposición.</p> <p>Cuando la resolución recurrida sea estimatoria de la oposición el ejecutante podrá solicitar que se mantengan los embargos y medidas de garantía adoptadas y que se adopten las que procedan de conformidad con lo dispuesto en el artículo 700, y el tribunal así lo acordará, mediante providencia, siempre que el ejecutante preste caución suficiente, que se fijará en la propia resolución, para asegurar la indemnización que pueda corresponder al ejecutado en caso de que la estimación de la oposición sea confirmada.</p>
--	--

Artículo 581. Casos en que procede el requerimiento de pago.	Artículo 581. Casos en que procede el requerimiento de pago.
<p>1. Cuando la ejecución para la entrega de cantidades determinadas de dinero no se funde en resoluciones procesales o arbitrales, despachada la ejecución, se requerirá de pago al ejecutado por la cantidad reclamada en concepto de principal e intereses devengados, en su caso, hasta la fecha de la demanda y si no pagase en el acto, el Tribunal procederá al embargo de sus bienes en la medida suficiente para responder de la cantidad por la que se haya despachado ejecución y las costas de ésta.</p> <p>2. No se practicará el requerimiento establecido en el apartado anterior cuando a la demanda ejecutiva se haya acompañado acta notarial que</p>	<p>1. Cuando la ejecución para la entrega de cantidades determinadas de dinero no se funde en resoluciones procesales o arbitrales, despachada la ejecución, se requerirá de pago al ejecutado por la cantidad reclamada en concepto de principal e intereses devengados, en su caso, hasta la fecha de la demanda y, si no pagase en el acto, el letrado o letrada de la Administración de Justicia procederá al embargo de sus bienes en la medida suficiente para responder de la cantidad por la que se haya despachado ejecución y las costas de ésta.</p> <p>2. No se practicará el requerimiento establecido en el apartado anterior cuando a la demanda ejecutiva se</p>

acredite haberse requerido de pago al ejecutado con al menos diez días de antelación.

haya acompañado acta notarial que acredite haberse requerido de pago al ejecutado con al menos diez días de antelación.

Artículo 582. Lugar del requerimiento de pago.

El requerimiento de pago se efectuará en el domicilio que figure en el título ejecutivo. Pero, a petición del ejecutante, el requerimiento podrá hacerse, además, en cualquier lugar en el que, incluso de forma accidental, el ejecutado pudiera ser hallado.

Si no se encontrase el ejecutado en el domicilio que conste en el título ejecutivo, podrá practicarse el embargo si el ejecutante lo solicita, sin perjuicio de intentar de nuevo el requerimiento con arreglo a lo dispuesto en esta Ley para los actos de comunicación mediante entrega de la resolución o de cédula y, en su caso, para la comunicación edictal.

Artículo 582. Lugar del requerimiento de pago.

El requerimiento de pago se efectuará en el domicilio que figure en el título ejecutivo. Podrá también hacerse través de la sede judicial electrónica en el caso de que el ejecutado esté obligado a intervenir con la Administración de Justicia a través de medios electrónicos. Pero, a petición del ejecutante, el requerimiento podrá hacerse, además, en cualquier lugar en el que, incluso de forma accidental, el ejecutado pudiera ser hallado.

Si no se encontrase el ejecutado en el domicilio que conste en el título ejecutivo, podrá practicarse el embargo si el ejecutante lo solicita, sin perjuicio de intentar de nuevo el requerimiento con arreglo a lo dispuesto en esta Ley para los actos de comunicación mediante entrega de la resolución o de cédula y, en su caso, para la comunicación edictal.

Artículo 612. Mejora, reducción y modificación del embargo.

1. Además de lo dispuesto en los artículos 598 y 604 para los casos de admisión y estimación, respectivamente, de una tercería de dominio, el ejecutante podrá pedir la mejora o la modificación del embargo o de las medidas de garantía adoptadas cuando un cambio de las circunstancias permita dudar de la suficiencia de los bienes embargados en relación con la exacción de la responsabilidad del ejecutado. También el ejecutado podrá solicitar

Artículo 612. Mejora, reducción y modificación del embargo.

Se modifica el apartado 1: 1. Además de lo dispuesto en los artículos 598 y 604 para los casos de admisión y estimación, respectivamente, de una tercería de dominio, el ejecutante podrá pedir la mejora o la modificación del embargo o de las medidas de garantía adoptadas cuando un cambio de las circunstancias permita dudar de la suficiencia de los bienes embargados en relación con la exacción de la responsabilidad del ejecutado.

<p>la reducción o la modificación del embargo y de sus garantías, cuando aquél o éstas pueden ser variadas sin peligro para los fines de la ejecución, conforme a los criterios establecidos en el artículo 584 de esta Ley.</p> <p>El tribunal proveerá mediante providencia sobre estas peticiones según su criterio, sin ulterior recurso.</p> <p>2. El Letrado de la Administración de Justicia resolverá mediante decreto sobre estas peticiones. Contra dicho decreto cabrá recurso directo de revisión que no producirá efectos suspensivos.</p> <p>3. Podrá acordarse también la mejora del embargo en los casos previstos en el apartado cuarto del artículo siguiente.</p>	<p>También el ejecutado podrá solicitar la reducción o la modificación del embargo y de sus garantías, cuando aquél o éstas pueden ser variadas sin peligro para los fines de la ejecución, conforme a los criterios establecidos en el artículo 584.</p> <p>2. El Letrado de la Administración de Justicia resolverá mediante decreto sobre estas peticiones. Contra dicho decreto cabrá recurso directo de revisión que no producirá efectos suspensivos.</p> <p>3. Podrá acordarse también la mejora del embargo en los casos previstos en el apartado cuarto del artículo siguiente.</p>
--	--

Artículo 634. Entrega directa al ejecutante.

1. El Letrado de la Administración de Justicia responsable de la ejecución entregará directamente al ejecutante, por su valor nominal, los bienes embargados que sean:
 - 1.º Dinero efectivo.
 - 2.º Saldos de cuentas corrientes y de otras de inmediata disposición.
 - 3.º Divisas convertibles, previa conversión, en su caso.
 - 4.º Cualquier otro bien cuyo valor nominal coincida con su valor de mercado, o que, aunque inferior, el acreedor acepte la entrega del bien por su valor nominal.
2. Cuando se trate de saldos favorables en cuenta, con vencimiento diferido, el propio Letrado de la Administración de Justicia adoptará las medidas

Artículo 634. Entrega directa al ejecutante.

1. El letrado o letrada de la Administración de Justicia responsable de la ejecución entregará directamente al ejecutante, por su valor nominal, los bienes embargados que sean:
 - 1.º Dinero efectivo.
 - 2.º Saldos de cuentas corrientes y de otras de inmediata disposición.
 - 3.º Divisas convertibles, previa conversión, en su caso.
 - 4.º Cualquier otro bien cuyo valor nominal coincida con su valor de mercado, o que, aunque inferior, el acreedor acepte la entrega del bien por su valor nominal.
2. El letrado o letrada de la Administración de Justicia podrá acordar la entrega de las cantidades embargadas, cuando tengan carácter

<p>oportunas para lograr su cobro, pudiendo designar un administrador cuando fuere conveniente o necesario para su realización.</p> <p>3. En la ejecución de sentencias que condenen al pago de las cantidades debidas por incumplimiento de contratos de venta a plazos de bienes muebles, si el ejecutante lo solicita, el Letrado de la Administración de Justicia le hará entrega inmediata del bien o bienes muebles vendidos o financiados a plazos por el valor que resulte de las tablas o índices referenciales de depreciación que se hubieran establecido en el contrato.</p>	<p>periódico, mediante el dictado de una resolución que ampare las posteriores entregas hasta el completo pago del principal. Una vez cubierto el principal y, en su caso, liquidados los intereses y tasadas las costas, podrá acordarse también la entrega de las cantidades embargadas en la forma indicada y por esos conceptos mediante el dictado de una sola resolución.</p> <p>3. Cuando se trate de saldos favorables en cuenta, con vencimiento diferido, el propio letrado o letrada de la Administración de Justicia adoptará las medidas oportunas para lograr su cobro, pudiendo designar un administrador cuando fuere conveniente o necesario para su realización.</p> <p>4. En la ejecución de sentencias que condenen al pago de las cantidades debidas por incumplimiento de contratos de venta a plazos de bienes muebles, si el ejecutante lo solicita, el letrado o letrada de la Administración de Justicia le hará entrega inmediata del bien o bienes muebles vendidos o financiados a plazos por el valor que resulte de las tablas o índices referenciales de depreciación que se hubieran establecido en el contrato.</p>
--	---

Artículo 635. Acciones y otras formas de participación sociales.	Artículo 635. Acciones y otras formas de participación sociales.
<p>1. Si los bienes embargados fueren acciones, obligaciones u otros valores admitidos a negociación en mercado secundario, el Letrado de la Administración de Justicia ordenará que se enajenen con arreglo a las leyes que rigen estos mercados.</p> <p>Lo mismo se hará si el bien embargado cotiza en cualquier mercado reglado o puede acceder a un mercado con precio oficial.</p>	<p>1. Si los bienes embargados fueren acciones, obligaciones u otros valores admitidos a negociación en mercado secundario, el letrado o letrada de la Administración de Justicia ordenará que se enajenen con arreglo a las leyes que rigen estos mercados.</p> <p>Lo mismo se hará si el bien embargado cotiza en cualquier mercado reglado o puede acceder a un mercado con precio oficial.</p>

<p>2. Si lo embargado fueren acciones o participaciones societarias de cualquier clase, que no coticen en Bolsa, la realización se hará atendiendo a las disposiciones estatutarias y legales sobre enajenación de las acciones o participaciones y, en especial, a los derechos de adquisición preferente.</p> <p>A falta de disposiciones especiales, la realización se hará a través de notario o corredor de comercio colegiado.</p>	<p>2. Si lo embargado fueren acciones o participaciones societarias de cualquier clase, que no coticen en Bolsa, la realización se hará atendiendo a las disposiciones estatutarias y legales sobre enajenación de las acciones o participaciones y, en especial, a los derechos de adquisición preferente. A falta de disposiciones especiales, la realización se hará a través de subasta judicial.</p>
--	---

Artículo 639. Actuación del perito designado e intervención de las partes y de los acreedores posteriores en la tasación.

1. El nombramiento se notificará al perito designado, quien en el siguiente día lo aceptará, si no concurre causa de abstención que se lo impida.
2. El perito entregará la valoración de los bienes embargados al Tribunal en el plazo de ocho días a contar desde la aceptación del encargo. Sólo por causas justificadas, que el Letrado de la Administración de Justicia señalará mediante decreto, podrá ampliarse este plazo en función de la cuantía o complejidad de la valoración.
3. La tasación de bienes o derechos se hará por su valor de mercado, sin tener en cuenta, en caso de bienes inmuebles, las cargas y gravámenes que pesen sobre ellos, respecto de las cuales se estará a lo dispuesto en el artículo 666.
4. Hasta transcurridos cinco días desde que el perito designado haya entregado la valoración de los bienes, las partes y los acreedores a que se refiere el artículo 658 podrán presentar alegaciones a dicha

Artículo 639. Actuación del perito designado e intervención de las partes y de los acreedores posteriores en la tasación.

1. El nombramiento se notificará al perito designado, quien en el siguiente día lo aceptará, si no concurre causa de abstención que se lo impida. La aceptación podrá ser comunicada telemáticamente al órgano judicial encargado de la ejecución.
2. El perito entregará la valoración de los bienes embargados simultáneamente al tribunal y a las partes personadas en el plazo de ocho días a contar desde la aceptación del encargo. Sólo por causas justificadas, que el letrado o letrada de la Administración de Justicia señalará mediante decreto, podrá ampliarse este plazo en función de la cuantía o complejidad de la valoración.
3. La tasación de bienes o derechos se hará por su valor de mercado, sin tener en cuenta, en caso de bienes inmuebles, las cargas y gravámenes que pesen sobre ellos, respecto de las cuales se estará a lo dispuesto en el artículo 666.
4. Hasta transcurridos cinco días

valoración, así como informes, suscritos por perito tasador, en los que se exprese la valoración económica del bien o bienes objeto del avalúo. En tal caso, el Letrado de la Administración de Justicia, a la vista de las alegaciones formuladas y apreciando todos los informes según las reglas de la sana crítica, determinará, mediante decreto, la valoración definitiva a efectos de la ejecución.

La resolución dictada por el Letrado de la Administración de Justicia será susceptible de recurso directo de revisión ante el Tribunal que dictó la orden general de ejecución.

desde que el perito designado haya entregado la valoración de los bienes, las partes y los acreedores a que se refiere el artículo 659 podrán presentar alegaciones a dicha valoración, así como informes, suscritos por perito tasador, en los que se exprese la valoración económica del bien o bienes objeto del avalúo. En tal caso, el letrado de la Administración de Justicia, a la vista de las alegaciones formuladas y apreciando todos los informes según las reglas de la sana crítica, determinará, mediante decreto, la valoración definitiva a efectos de la ejecución.

Artículo 682. Ámbito del presente capítulo.

1. Las normas del presente Capítulo sólo serán aplicables cuando la ejecución se dirija exclusivamente contra bienes pignorados o hipotecados en garantía de la deuda por la que se proceda.

2. Cuando se persigan bienes hipotecados, las disposiciones del presente capítulo se aplicarán siempre que, además de lo dispuesto en el apartado anterior, se cumplan los requisitos siguientes:

1.º Que en la escritura de constitución de la hipoteca se determine el precio en que los interesados tasan la finca o bien hipotecado, para que sirva de tipo en la subasta, que no podrá ser inferior, en ningún caso, al 75 por cien del valor señalado en la tasación que, en su caso, se hubiere realizado en virtud de lo previsto en la [Ley 2/1981, de 25 de marzo](#), de Regulación del Mercado Hipotecario.

2.º Que, en la misma escritura, conste un domicilio, que fijará el

Artículo 682. Ámbito del presente capítulo.

1. Las normas del presente Capítulo sólo serán aplicables cuando la ejecución se dirija exclusivamente contra bienes pignorados o hipotecados en garantía de la deuda por la que se proceda.

Se modifica el apartado 2: 2. Cuando se persigan bienes hipotecados, las disposiciones del presente Capítulo se aplicarán siempre que, además de lo dispuesto en el apartado anterior, se cumplan los requisitos siguientes:

1.º Que en la escritura de constitución de la hipoteca se determine el precio en que los interesados tasan la finca o bien hipotecado, para que sirva de tipo en la subasta, que no podrá ser inferior, en ningún caso, al 75 por cien del valor señalado en la tasación que, en su caso, se hubiere realizado en virtud de lo previsto en el [artículo 18 del Real Decreto-ley 24/2021, de 2 de noviembre](#), de transposición de directivas de la Unión Europea en las materias de bonos garantizados, distribución transfronteriza de

<p>deudor, para la práctica de los requerimientos y de las notificaciones. También podrá fijarse, además, una dirección electrónica a los efectos de recibir las correspondientes notificaciones electrónicas, en cuyo caso será de aplicación lo dispuesto en el párrafo segundo del apartado 1 del artículo 660.</p> <p>En la hipoteca sobre establecimientos mercantiles se tendrá necesariamente por domicilio el local en que estuviere instalado el establecimiento que se hipoteca.</p> <p>3. El Registrador hará constar en la inscripción de la hipoteca las circunstancias a que se refiere el apartado anterior.</p>	<p>organismos de inversión colectiva, datos abiertos y reutilización de la información del sector público, ejercicio de derechos de autor y derechos afines aplicables a determinadas transmisiones en línea y a las retransmisiones de programas de radio y televisión, exenciones temporales a determinadas importaciones y suministros, de personas consumidoras y para la promoción de vehículos de transporte por carretera limpios y energéticamente eficientes.</p> <p>2.º Que, en la misma escritura, conste un domicilio, que fijará el deudor, para la práctica de los requerimientos y de las notificaciones.</p> <p>Los actos de comunicación se practicarán siempre por medios electrónicos cuando sus destinatarios tengan obligación, legal o contractual, de relacionarse con la Administración de Justicia por dichos medios.</p> <p>En la hipoteca sobre establecimientos mercantiles se tendrá necesariamente por domicilio el local en que estuviere instalado el establecimiento que se hipoteca.</p> <p>3. El Registrador hará constar en la inscripción de la hipoteca las circunstancias a que se refiere el apartado anterior.</p>
---	---

Artículo 695. Oposición a la ejecución.

1. En los procedimientos a que se refiere este Capítulo sólo se admitirá la oposición del ejecutado cuando se funde en las siguientes causas:

1.^a Extinción de la garantía o de la obligación garantizada, siempre que se presente certificación del Registro

Artículo 695. Oposición a la ejecución.

1. En los procedimientos a que se refiere este Capítulo sólo se admitirá la oposición del ejecutado cuando se funde en las siguientes causas:

1.^a Extinción de la garantía o de la obligación garantizada, siempre que se presente certificación del Registro

<p>expresiva de la cancelación de la hipoteca o, en su caso, de la prenda sin desplazamiento, o escritura pública de carta de pago o de cancelación de la garantía.</p>	<p>expresiva de la cancelación de la hipoteca o, en su caso, de la prenda sin desplazamiento, o escritura pública de carta de pago o de cancelación de la garantía.</p>
<p>2.^a Error en la determinación de la cantidad exigible, cuando la deuda garantizada sea el saldo que arroje el cierre de una cuenta entre ejecutante y ejecutado. El ejecutado deberá acompañar su ejemplar de la libreta en la que consten los asientos de la cuenta y sólo se admitirá la oposición cuando el saldo que arroje dicha libreta sea distinto del que resulte de la presentada por el ejecutante.</p>	<p>2.^a Error en la determinación de la cantidad exigible, cuando la deuda garantizada sea el saldo que arroje el cierre de una cuenta entre ejecutante y ejecutado. El ejecutado deberá acompañar su ejemplar de la libreta en la que consten los asientos de la cuenta y sólo se admitirá la oposición cuando el saldo que arroje dicha libreta sea distinto del que resulte de la presentada por el ejecutante.</p>
<p>No será necesario acompañar libreta cuando el procedimiento se refiera al saldo resultante del cierre de cuentas corrientes u operaciones similares derivadas de contratos mercantiles otorgados por entidades de crédito, ahorro o financiación en los que se hubiere convenido que la cantidad exigible en caso de ejecución será la especificada en certificación expedida por la entidad acreedora, pero el ejecutado deberá expresar con la debida precisión los puntos en que discrepe de la liquidación efectuada por la entidad.</p>	<p>No será necesario acompañar libreta cuando el procedimiento se refiera al saldo resultante del cierre de cuentas corrientes u operaciones similares derivadas de contratos mercantiles otorgados por entidades de crédito, ahorro o financiación en los que se hubiere convenido que la cantidad exigible en caso de ejecución será la especificada en certificación expedida por la entidad acreedora, pero el ejecutado deberá expresar con la debida precisión los puntos en que discrepe de la liquidación efectuada por la entidad.</p>
<p>3.^a En caso de ejecución de bienes muebles hipotecados o sobre los que se haya constituido prenda sin desplazamiento, la sujeción de dichos bienes a otra prenda, hipoteca mobiliaria o inmobiliaria o embargo inscritos con anterioridad al gravamen que motive el procedimiento, lo que habrá de acreditarse mediante la correspondiente certificación registral.</p>	<p>3.^a En caso de ejecución de bienes muebles hipotecados o sobre los que se haya constituido prenda sin desplazamiento, la sujeción de dichos bienes a otra prenda, hipoteca mobiliaria o inmobiliaria o embargo inscritos con anterioridad al gravamen que motive el procedimiento, lo que habrá de acreditarse mediante la correspondiente certificación registral.</p>
<p>4.^a El carácter abusivo de una cláusula contractual que constituya el fundamento de la ejecución o que hubiese determinado la cantidad</p>	<p>4.^a El carácter abusivo de una cláusula contractual que constituya el fundamento de la ejecución o que hubiese determinado la cantidad</p>

<p>exigible.</p> <p>2. Formulada la oposición a la que se refiere el apartado anterior, el Letrado de la Administración de Justicia suspenderá la ejecución y convocará a las partes a una comparecencia ante el Tribunal que hubiera dictado la orden general de ejecución, debiendo mediar quince días desde la citación, comparecencia en la que el Tribunal oirá a las partes, admitirá los documentos que se presenten y acordará en forma de auto lo que estime procedente dentro del segundo día.</p> <p>3. El auto que estime la oposición basada en las causas 1.^a y 3.^a del apartado 1 de este artículo mandará sobreseer la ejecución; el que estime la oposición basada en la causa 2.^a fijará la cantidad por la que haya de seguirse la ejecución.</p> <p>De estimarse la causa 4.^a, se acordará el sobreseimiento de la ejecución cuando la cláusula contractual fundamente la ejecución. En otro caso, se continuará la ejecución con la inaplicación de la cláusula abusiva.</p> <p>4. Contra el auto que ordene el sobreseimiento de la ejecución, la inaplicación de una cláusula abusiva o la desestimación de la oposición por la causa prevista en el apartado 1.4.^º anterior, podrá interponerse recurso de apelación.</p> <p>Fuera de estos casos, los autos que decidan la oposición a que se refiere este artículo no serán susceptibles de recurso alguno y sus efectos se</p>	<p>exigible.</p> <p>2. Formulada la oposición a la que se refiere el apartado anterior, el Letrado de la Administración de Justicia suspenderá la ejecución y convocará a las partes a una comparecencia ante el Tribunal que hubiera dictado la orden general de ejecución, debiendo mediar quince días desde la citación, comparecencia en la que el Tribunal oirá a las partes, admitirá los documentos que se presenten y acordará en forma de auto lo que estime procedente dentro del segundo día.</p> <p>Se modifica el apartado 3: 3. El auto que estime la oposición basada en las causas 1.^a y 3.^a del apartado 1 de este artículo mandará sobreseer la ejecución; el que estime la oposición basada en la causa 2.^a fijará la cantidad por la que haya de seguirse la ejecución.</p> <p>De estimarse la causa 4.^a, se acordará el sobreseimiento de la ejecución cuando la cláusula contractual fundamente la ejecución. En otro caso, se continuará la ejecución con la inaplicación de la cláusula abusiva. El auto se pronunciará expresamente sobre el carácter abusivo de las cláusulas examinadas, y una vez firme, dicho pronunciamiento tendrá eficacia de cosa juzgada.</p> <p>4. Contra el auto que ordene el sobreseimiento de la ejecución, la inaplicación de una cláusula abusiva o la desestimación de la oposición por la causa prevista en el apartado 1.4.^º anterior, podrá interponerse recurso de apelación.</p> <p>Fuera de estos casos, los autos que decidan la oposición a que se refiere este artículo no serán susceptibles de recurso alguno y sus efectos se</p>
--	---

circunscribirán exclusivamente al proceso de ejecución en que se dicten.

Artículo 721. Necesaria instancia de parte.

1. Bajo su responsabilidad, todo actor, principal o reconvencional, podrá solicitar del tribunal, conforme a lo dispuesto en este Título, la adopción de las medidas cautelares que considere necesarias para asegurar la efectividad de la tutela judicial que pudiera otorgarse en la sentencia estimatoria que se dicte.
2. Las medidas cautelares previstas en este Título no podrán en ningún caso ser acordadas de oficio por el tribunal, sin perjuicio de lo que se disponga para los procesos especiales. Tampoco podrá éste acordar medidas más gravosas que las solicitadas.

Artículo 721. Necesaria instancia de parte.

1. Bajo su responsabilidad, todo actor, principal o reconvencional, podrá solicitar del tribunal, conforme a lo dispuesto en este Título, la adopción de las medidas cautelares que considere necesarias para asegurar la efectividad de la tutela judicial que pudiera otorgarse en la sentencia estimatoria que se dicte.

Se modifican el apartado 2: 2. Las medidas cautelares previstas en este Título no podrán ser acordadas de oficio por el tribunal, sin perjuicio de lo que se disponga para los procesos especiales o para lo previsto en el apartado 3. Tampoco podrá éste acordar medidas más gravosas que las solicitadas.

Se añade un nuevo apartado 3: 3. Si, en aplicación de lo previsto en el artículo 43, el tribunal acordase la suspensión del proceso en que se ejerce la acción individual de un consumidor dirigida a obtener que se declare el carácter abusivo de una cláusula contractual, podrá acordar de oficio, sin necesidad de prestar caución, las medidas cautelares que considere necesarias para asegurar la eficacia de un eventual pronunciamiento estimatorio.

Artículo 723. Competencia.

1. Será tribunal competente para conocer de las solicitudes sobre medidas cautelares el que esté conociendo del asunto en primera instancia o, si el proceso no se hubiese iniciado, el que sea

Artículo 723. Competencia.

1. Será tribunal competente para conocer de las solicitudes sobre medidas cautelares el que esté conociendo del asunto en primera instancia o, si el proceso no se hubiese iniciado, el que sea

<p>competente para conocer de la demanda principal.</p> <p>2. Para conocer de las solicitudes relativas a medidas cautelares que se formulen durante la sustanciación de la segunda instancia o de un recurso extraordinario por infracción procesal o de casación, será competente el tribunal que conozca de la segunda instancia o de dichos recursos.</p>	<p>competente para conocer de la demanda principal.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. Para conocer de las solicitudes relativas a medidas cautelares que se formulen durante la sustanciación de la segunda instancia o de un recurso de casación, será competente el tribunal que conozca de la segunda instancia o de dicho recurso.»</p>
---	---

Artículo 752. Prueba.	Artículo 752. Prueba.
<p>1. Los procesos a que se refiere este Título se decidirán con arreglo a los hechos que hayan sido objeto de debate y resulten probados, con independencia del momento en que hubieren sido alegados o introducidos de otra manera en el procedimiento.</p> <p>Sin perjuicio de las pruebas que se practiquen a instancia del Ministerio Fiscal y de las demás partes, el tribunal podrá decretar de oficio cuantas estime pertinentes.</p> <p>2. La conformidad de las partes sobre los hechos no vinculará al tribunal, ni podrá éste decidir la cuestión litigiosa basándose exclusivamente en dicha conformidad o en el silencio o respuestas evasivas sobre los hechos alegados por la parte contraria. Tampoco estará el tribunal vinculado, en los procesos a que se refiere este título, a las disposiciones de esta Ley en materia de fuerza probatoria del interrogatorio de las partes, de los documentos públicos y de los documentos privados reconocidos.</p> <p>3. Lo dispuesto en los apartados anteriores será aplicable asimismo a la segunda instancia.</p> <p>4. Respecto de las pretensiones que se formulen en los procesos a que se</p>	<p>Se modifica el apartado 1: 1. Los procesos a que se refiere este Título se decidirán con arreglo a los hechos que hayan sido objeto de debate y resulten probados, con independencia del momento en que hubieren sido alegados o introducidos de otra manera en el procedimiento.</p> <p>Sin perjuicio de las pruebas que se practiquen a instancia del Ministerio Fiscal y de las demás partes, el tribunal podrá decretar de oficio cuantas estime pertinentes.</p> <p>Se podrá proponer por las partes o acordar de oficio por el tribunal la práctica de toda aquella prueba anticipada que se considere pertinente y útil al objeto del procedimiento. En este caso, se procurará que el resultado de dicha prueba admitida o acordada obre en las actuaciones con anterioridad a la celebración de la vista, estando a disposición de las partes.</p> <p>2. La conformidad de las partes sobre los hechos no vinculará al tribunal, ni podrá éste decidir la cuestión litigiosa basándose exclusivamente en dicha conformidad o en el silencio o respuestas evasivas sobre los hechos alegados por la parte contraria. Tampoco estará el tribunal vinculado,</p>

<p>refieren este título, y que tengan por objeto materias sobre las que las partes pueden disponer libremente según la legislación civil aplicable, no serán de aplicación las especialidades contenidas en los apartados anteriores.</p>	<p>en los procesos a que se refiere este título, a las disposiciones de esta Ley en materia de fuerza probatoria del interrogatorio de las partes, de los documentos públicos y de los documentos privados reconocidos.</p> <p>3. Lo dispuesto en los apartados anteriores será aplicable asimismo a la segunda instancia.</p> <p>4. Respecto de las pretensiones que se formulen en los procesos a que se refiere este título, y que tengan por objeto materias sobre las que las partes pueden disponer libremente según la legislación civil aplicable, no serán de aplicación las especialidades contenidas en los apartados anteriores.</p>
---	--

Artículo 753. Tramitación.	Artículo 753. Tramitación.
<p>1. Salvo que expresamente se disponga otra cosa, los procesos a que se refiere este título se sustanciarán por los trámites del juicio verbal. El letrado de la Administración de Justicia dará traslado de la demanda al Ministerio Fiscal, cuando proceda, y a las demás personas que, conforme a la ley, deban ser parte en el procedimiento, hayan sido o no demandados, emplazándoles para que la contesten en el plazo de veinte días, conforme a lo establecido en el artículo 405.</p> <p>2. En la celebración de la vista de juicio verbal en estos procesos y de la comparecencia a que se refiere el artículo 771 de la presente ley, una vez practicadas las pruebas el Tribunal permitirá a las partes formular oralmente sus conclusiones, siendo de aplicación a tal fin lo establecido en los apartados 2, 3 y 4 del artículo 433.</p> <p>3. Los procesos a los que se refiere</p>	<p>Se modifica el apartado 1: 1. Salvo que expresamente se disponga otra cosa, los procesos a que se refiere este título se sustanciarán por los trámites del juicio verbal. El letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado de la demanda al Ministerio Fiscal, cuando proceda, y a las demás personas que, conforme a la ley, deban ser parte en el procedimiento, hayan sido o no demandados, emplazándoles para que la contesten en el plazo de veinte días, conforme a lo establecido en el artículo 405.</p> <p>Cuando se presente ante un juzgado civil una demanda relativa a los procesos a que se refiere este título, de la que pueda ser competente por razón de la materia un juzgado de violencia sobre la mujer conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial, se recabará la oportuna consulta al sistema de registros administrativos de apoyo a la Administración de Justicia, así como</p>

este título serán de tramitación preferente siempre que alguno de los interesados en el procedimiento sea menor, persona con discapacidad con medidas judiciales de apoyo en las que se designe un apoyo con funciones representativas, o esté en situación de ausencia legal.

al sistema de gestión procesal correspondiente a fin de verificar la competencia conforme al artículo 49 bis de esta ley.

La consulta al sistema de registros administrativos de apoyo a la Administración de Justicia y al sistema de gestión procesal correspondiente se reiterará antes de la celebración de la vista o comparecencia del procedimiento contencioso o de jurisdicción voluntaria o del acto de ratificación de los procedimientos de mutuo acuerdo.

Del mismo modo, en el decreto de admisión, se requerirá a las partes para que comuniquen, en el plazo de cinco días, si existen o han existido procedimientos de violencia sobre la mujer entre los cónyuges o progenitores, su estado procesal actual, y si constan adoptadas medidas civiles o penales. Igualmente se advertirá a ambas partes de la obligación de comunicar inmediatamente cualquier procedimiento que inicien ante un juzgado de violencia sobre la mujer durante la tramitación del procedimiento civil, así como cualquier incidente de violencia sobre la mujer que se produzca.

2. En la celebración de la vista de juicio verbal en estos procesos y de la comparecencia a que se refiere el artículo 771 de la presente ley, una vez practicadas las pruebas el Tribunal permitirá a las partes formular oralmente sus conclusiones, siendo de aplicación a tal fin lo establecido en los apartados 2, 3 y 4 del artículo 433.

3. Los procesos a los que se refiere este título serán de tramitación preferente siempre que alguno de los interesados en el procedimiento sea menor, persona con discapacidad con

medidas judiciales de apoyo en las que se designe un apoyo con funciones representativas, o esté en situación de ausencia legal.

Artículo 770. Procedimiento.

Las demandas de separación y divorcio, salvo las previstas en el artículo 777, las de nulidad del matrimonio y las demás que se formulen al amparo del título IV del libro I del [Código Civil](#), se sustanciarán por los trámites del juicio verbal, conforme a lo establecido en el capítulo I de este título, y con sujeción, además, a las siguientes reglas:

1.^a A la demanda deberá acompañarse la certificación de la inscripción del matrimonio y, en su caso, las de inscripción de nacimiento de los hijos en el Registro Civil, así como los documentos en que el cónyuge funde su derecho. Si se solicitan medidas de carácter patrimonial, el actor deberá aportar los documentos de que disponga que permitan evaluar la situación económica de los cónyuges y, en su caso, de los hijos, tales como declaraciones tributarias, nóminas, certificaciones bancarias, títulos de propiedad o certificaciones registrales.

2.^a La reconvenCIÓN se propondrá con la contestación a la demanda. El actor dispondrá de 10 días para contestarla.

Sólo se admitirá la reconvenCIÓN:

a) Cuando se funde en alguna de las causas que puedan dar lugar a la nulidad del matrimonio.

b) Cuando el cónyuge demandado de separación o de nulidad pretenda el divorcio.

Artículo 770. Procedimiento.

Las demandas de separación y divorcio, salvo las previstas en el artículo 777, las de nulidad del matrimonio y las demás que se formulen al amparo del título IV del libro I del [Código Civil](#), se sustanciarán por los trámites del juicio verbal, conforme a lo establecido en el capítulo I de este título, y con sujeción, además, a las siguientes reglas:

Se modifica la regla 1.^a: 1.^a A la demanda deberá acompañarse certificación de la inscripción del matrimonio, y en su caso, las de inscripción de nacimiento de los hijos en el Registro Civil, así como los documentos en que el cónyuge funde su derecho. Si se solicitan medidas de carácter patrimonial, tanto la parte actora como la parte demandada deberán aportar los documentos de que dispongan que permitan evaluar la situación económica de los cónyuges, y en su caso, de los hijos, tales como declaraciones tributarias, nóminas, certificaciones bancarias, títulos de propiedad o certificaciones registrales. De igual forma se deberá acreditar, de existir, la resolución judicial o acuerdo en virtud del cual corresponde el uso de la vivienda familiar.

2.^a La reconvenCIÓN se propondrá con la contestación a la demanda. El actor dispondrá de 10 días para contestarla.

Sólo se admitirá la reconvenCIÓN:

a) Cuando se funde en alguna de las

<p>c) Cuando el cónyuge demandado de nulidad pretenda la separación.</p> <p>d) Cuando el cónyuge demandado pretenda la adopción de medidas definitivas, que no hubieran sido solicitadas en la demanda, y sobre las que el tribunal no deba pronunciarse de oficio.</p> <p>3.^a A la vista deberán concurrir las partes por sí mismas, con apercibimiento de que su incomparcencia sin causa justificada podrá determinar que se consideren admitidos los hechos alegados por la parte que comparezca para fundamentar sus peticiones sobre medidas definitivas de carácter patrimonial. También será obligatoria la presencia de los abogados respectivos.</p> <p>4.^a Las pruebas que no puedan practicarse en el acto de la vista se practicarán dentro del plazo que el Tribunal señale, que no podrá exceder de treinta días.</p> <p>Durante este plazo, el Tribunal podrá acordar de oficio las pruebas que estime necesarias para comprobar la concurrencia de las circunstancias en cada caso exigidas por el Código Civil para decretar la nulidad, separación o divorcio, así como las que se refieran a hechos de los que dependan los pronunciamientos sobre medidas que afecten a los hijos menores o a los mayores con discapacidad que precisen apoyo, de acuerdo con la legislación civil aplicable.</p> <p>Si el procedimiento fuere contencioso y se estimare necesario de oficio o a petición del fiscal, partes o miembros del equipo técnico judicial o de los propios hijos, podrán ser oídos cuando tengan menos de doce años, debiendo ser</p>	<p>causas que puedan dar lugar a la nulidad del matrimonio.</p> <p>b) Cuando el cónyuge demandado de separación o de nulidad pretenda el divorcio.</p> <p>c) Cuando el cónyuge demandado de nulidad pretenda la separación.</p> <p>d) Cuando el cónyuge demandado pretenda la adopción de medidas definitivas, que no hubieran sido solicitadas en la demanda, y sobre las que el tribunal no deba pronunciarse de oficio.</p> <p>3.^a A la vista deberán concurrir las partes por sí mismas, con apercibimiento de que su incomparcencia sin causa justificada podrá determinar que se consideren admitidos los hechos alegados por la parte que comparezca para fundamentar sus peticiones sobre medidas definitivas de carácter patrimonial. También será obligatoria la presencia de los abogados respectivos.</p> <p>4.^a Las pruebas que no puedan practicarse en el acto de la vista se practicarán dentro del plazo que el Tribunal señale, que no podrá exceder de treinta días.</p> <p>Durante este plazo, el Tribunal podrá acordar de oficio las pruebas que estime necesarias para comprobar la concurrencia de las circunstancias en cada caso exigidas por el Código Civil para decretar la nulidad, separación o divorcio, así como las que se refieran a hechos de los que dependan los pronunciamientos sobre medidas que afecten a los hijos menores o a los mayores con discapacidad que precisen apoyo, de acuerdo con la legislación civil aplicable.</p> <p>Si el procedimiento fuere</p>
--	--

<p>oídos en todo caso si hubieran alcanzado dicha edad. También habrán de ser oídos cuando precisen apoyo para el ejercicio de su capacidad jurídica y este sea prestado por los progenitores, así como los hijos con discapacidad, cuando se discuta el uso de la vivienda familiar y la estén usando.</p>	<p>contencioso y se estimare necesario de oficio o a petición del fiscal, partes o miembros del equipo técnico judicial o de los propios hijos, podrán ser oídos cuando tengan menos de doce años, debiendo ser oídos en todo caso si hubieran alcanzado dicha edad. También habrán de ser oídos cuando precisen apoyo para el ejercicio de su capacidad jurídica y este sea prestado por los progenitores, así como los hijos con discapacidad, cuando se discuta el uso de la vivienda familiar y la estén usando.</p>
<p>En las audiencias con los hijos menores o con los mayores con discapacidad que precisen apoyo para el ejercicio de su capacidad jurídica se garantizará por la autoridad judicial que sean realizadas en condiciones idóneas para la salvaguarda de sus intereses, sin interferencias de otras personas, y recabando excepcionalmente el auxilio de especialistas cuando ello sea necesario.</p>	<p>En las audiencias con los hijos menores o con los mayores con discapacidad que precisen apoyo para el ejercicio de su capacidad jurídica se garantizará por la autoridad judicial que sean realizadas en condiciones idóneas para la salvaguarda de sus intereses, sin interferencias de otras personas, y recabando excepcionalmente el auxilio de especialistas cuando ello sea necesario.</p>
<p>5.^a En cualquier momento del proceso, concurriendo los requisitos señalados en el artículo 777, las partes podrán solicitar que continúe el procedimiento por los trámites que se establecen en dicho artículo.</p>	<p>5.^a En cualquier momento del proceso, concurriendo los requisitos señalados en el artículo 777, las partes podrán solicitar que continúe el procedimiento por los trámites que se establecen en dicho artículo.</p>
<p>6.^a En los procesos que versen exclusivamente sobre guarda y custodia de hijos menores o sobre alimentos reclamados en nombre de los hijos menores, para la adopción de las medidas cautelares que sean adecuadas a dichos procesos se seguirán los trámites establecidos en esta Ley para la adopción de medidas previas, simultáneas o definitivas en los procesos de nulidad, separación o divorcio.</p>	<p>6.^a En los procesos que versen exclusivamente sobre guarda y custodia de hijos menores o sobre alimentos reclamados en nombre de los hijos menores, para la adopción de las medidas cautelares que sean adecuadas a dichos procesos se seguirán los trámites establecidos en esta Ley para la adopción de medidas previas, simultáneas o definitivas en los procesos de nulidad, separación o divorcio.</p>
<p>7.^a Las partes de común acuerdo podrán solicitar la suspensión del proceso de conformidad con lo previsto en el artículo 19.4 de esta Ley, para someterse a mediación.</p>	<p>7.^a Las partes de común acuerdo podrán solicitar la suspensión del proceso de conformidad con lo</p>
<p>8.^a En los procesos matrimoniales en que existieran hijos comunes mayores de dieciséis años que se</p>	

<p>hallasen en situación de necesitar medidas de apoyo por razón de su discapacidad, se seguirán, en su caso, los trámites establecidos en esta ley para los procesos para la adopción judicial de medidas de apoyo a una persona con discapacidad.</p>	<p>previsto en el artículo 19.4 de esta Ley, para someterse a mediación.</p> <p>8.^a En los procesos matrimoniales en que existieran hijos comunes mayores de diecisésis años que se hallasen en situación de necesitar medidas de apoyo por razón de su discapacidad, se seguirán, en su caso, los trámites establecidos en esta ley para los procesos para la adopción judicial de medidas de apoyo a una persona con discapacidad.</p>
<p>Artículo 776. Ejecución forzosa de los pronunciamientos sobre medidas.</p>	<p>Artículo 776. Ejecución forzosa de los pronunciamientos de medidas.</p>
<p>Los pronunciamientos sobre medidas se ejecutarán con arreglo a lo dispuesto en el Libro III de esta ley, con las especialidades siguientes:</p> <p>1.^a Al cónyuge o progenitor que incumpla de manera reiterada las obligaciones de pago de cantidad que le correspondan podrán imponérsele por el Letrado de la Administración de Justicia multas coercitivas, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 711 y sin perjuicio de hacer efectivas sobre su patrimonio las cantidades debidas y no satisfechas.</p> <p>2.^a En caso de incumplimiento de obligaciones no pecuniarias de carácter personalísimo, no procederá la sustitución automática por el equivalente pecuniario prevista en el apartado tercero del artículo 709 y podrán, si así lo juzga conveniente el Tribunal, mantenerse las multas coercitivas mensuales todo el tiempo que sea necesario más allá del plazo de un año establecido en dicho precepto.</p> <p>3.^a El incumplimiento reiterado de las obligaciones derivadas del régimen de visitas, tanto por parte del progenitor guardador como del no</p>	<p>Los pronunciamientos sobre medidas se ejecutarán con arreglo a lo dispuesto en el Libro III de esta ley, con las especialidades siguientes:</p> <p>1.^a Al cónyuge o progenitor que incumpla de manera reiterada las obligaciones de pago de cantidad que le correspondan podrán imponérsele por el letrado o letrada de la Administración de Justicia multas coercitivas, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 711 y sin perjuicio de hacer efectivas sobre su patrimonio las cantidades debidas y no satisfechas.</p> <p>2.^a En caso de incumplimiento de obligaciones no pecuniarias de carácter personalísimo, no procederá la sustitución automática por el equivalente pecuniario prevista en el apartado tercero del artículo 709 y podrán, si así lo juzga conveniente el Tribunal, mantenerse las multas coercitivas mensuales todo el tiempo que sea necesario más allá del plazo de un año establecido en dicho precepto.</p> <p>3.^a El incumplimiento reiterado de las obligaciones derivadas del régimen de visitas, tanto por parte del</p>

<p>guardador, podrá dar lugar a la modificación por el Tribunal del régimen de guarda y visitas.</p> <p>4.^a Cuando deban ser objeto de ejecución forzosa gastos extraordinarios, no expresamente previstos en las medidas definitivas o provisionales, deberá solicitarse previamente al despacho de ejecución la declaración de que la cantidad reclamada tiene la consideración de gasto extraordinario. Del escrito solicitando la declaración de gasto extraordinario se dará vista a la contraria y, en caso de oposición dentro de los cinco días siguientes, el Tribunal convocará a las partes a una vista que se sustanciará con arreglo a lo dispuesto en los artículos 440 y siguientes y que resolverá mediante auto.</p>	<p>progenitor guardador como del no guardador, podrá dar lugar a la modificación por el Tribunal del régimen de guarda y visitas siempre y cuando sea acorde con la evaluación del interés superior del menor realizada previamente.</p> <p>4.^a Cuando deban ser objeto de ejecución forzosa gastos extraordinarios, no expresamente previstos en las medidas definitivas o provisionales, deberá solicitarse previamente al despacho de ejecución la declaración de que la cantidad reclamada tiene la consideración de gasto extraordinario. Del escrito solicitando la declaración de gasto extraordinario se dará vista a la contraria y, en caso de oposición dentro de los cinco días siguientes, el Tribunal convocará a las partes a una vista que se sustanciará con arreglo a lo dispuesto en los artículos 440 y siguientes y que resolverá mediante auto.</p>
--	--

Artículo 778 quinquies. Procedimiento.	Artículo 778 quinquies. Procedimiento.
<p>1. El procedimiento se iniciará mediante demanda en la que se instará la restitución del menor o su retorno al lugar de procedencia e incluirá toda la información exigida por la normativa internacional aplicable y, en todo caso, la relativa a la identidad del demandante, del menor y de la persona que se considere que ha sustraído o retenido al menor, así como los motivos en que se basa para reclamar su restitución o retorno. Deberá igualmente aportar toda la información que disponga relativa a la localización del menor y a la identidad de la persona con la que se supone se encuentra.</p> <p>A la demanda deberá acompañarse la</p>	<p>1. El procedimiento se iniciará mediante demanda en la que se instará la restitución del menor o su retorno al lugar de procedencia e incluirá toda la información exigida por la normativa internacional aplicable y, en todo caso, la relativa a la identidad del demandante, del menor y de la persona que se considere que ha sustraído o retenido al menor, así como los motivos en que se basa para reclamar su restitución o retorno. Deberá igualmente aportar toda la información que disponga relativa a la localización del menor y a la identidad de la persona con la que se supone se encuentra.</p> <p>A la demanda deberá acompañarse la</p>

<p>documentación requerida, en su caso, por el correspondiente convenio o norma internacional y cualquier otra en la que el solicitante funde su petición.</p>	<p>documentación requerida, en su caso, por el correspondiente convenio o norma internacional y cualquier otra en la que el solicitante funde su petición.</p>
<p>2. El Letrado de la Administración de Justicia resolverá sobre la admisión de la demanda en el plazo de las 24 horas siguientes y, si entendiera que ésta no resulta admisible, dará cuenta al Juez para que resuelva lo que proceda dentro de dicho plazo.</p>	<p>2. El Letrado de la Administración de Justicia resolverá sobre la admisión de la demanda en el plazo de las 24 horas siguientes y, si entendiera que ésta no resulta admisible, dará cuenta al Juez para que resuelva lo que proceda dentro de dicho plazo.</p>
<p>En la misma resolución en la que sea admitida la demanda, el Letrado de la Administración de Justicia requerirá a la persona a quien se impute la sustracción o retención ilícita del menor para que, en la fecha que se determine, que no podrá exceder de los tres días siguientes, comparezca con el menor y manifieste si accede a su restitución o retorno, o se opone a ello, alegando en tal caso alguna de las causas establecidas en el correspondiente convenio o norma internacional aplicable.</p>	<p>En la misma resolución en la que sea admitida la demanda, el Letrado de la Administración de Justicia requerirá a la persona a quien se impute la sustracción o retención ilícita del menor para que, en la fecha que se determine, que no podrá exceder de los tres días siguientes, comparezca con el menor y manifieste si accede a su restitución o retorno, o se opone a ello, alegando en tal caso alguna de las causas establecidas en el correspondiente convenio o norma internacional aplicable.</p>
<p>El requerimiento se practicará con los apercibimientos legales y con entrega al requerido del texto del correspondiente convenio o norma internacional aplicable.</p>	<p>El requerimiento se practicará con los apercibimientos legales y con entrega al requerido del texto del correspondiente convenio o norma internacional aplicable.</p>
<p>3. Cuando el menor no fuera hallado en el lugar indicado en la demanda, y si, tras la realización de las correspondientes averiguaciones por el Letrado de la Administración de Justicia sobre su domicilio o residencia, éstas son infructuosas, se archivará provisionalmente el procedimiento hasta ser encontrado.</p>	<p>3. Cuando el menor no fuera hallado en el lugar indicado en la demanda, y si, tras la realización de las correspondientes averiguaciones por el Letrado de la Administración de Justicia sobre su domicilio o residencia, éstas son infructuosas, se archivará provisionalmente el procedimiento hasta ser encontrado.</p>
<p>Si el menor fuera hallado en otra provincia, el Letrado de la Administración de Justicia, previa audiencia del Ministerio Fiscal y de las partes personadas por el plazo de un día, dará cuenta al Juez para que</p>	<p>Si el menor fuera hallado en otra provincia, el Letrado de la Administración de Justicia, previa audiencia del Ministerio Fiscal y de las partes personadas por el plazo de un día, dará cuenta al Juez para que</p>

<p>resuelva al día siguiente lo que proceda mediante auto, remitiendo, en su caso, las actuaciones al Tribunal que considere territorialmente competente y emplazando a las partes para que comparezcan ante el mismo dentro del plazo de los tres días siguientes.</p>	<p>resuelva al día siguiente lo que proceda mediante auto, remitiendo, en su caso, las actuaciones al Tribunal que considere territorialmente competente y emplazando a las partes para que comparezcan ante el mismo dentro del plazo de los tres días siguientes.</p>
<p>4. Llegado el día, si el requerido compareciese y accediere a la restitución del menor o a su retorno al lugar de procedencia, según corresponda, el Letrado de la Administración de Justicia levantará acta y el Juez dictará auto el mismo día acordando la conclusión del proceso y la restitución o el retorno del menor, pronunciándose en cuanto a los gastos, incluidos los de viaje, y las costas del proceso.</p>	<p>4. Llegado el día, si el requerido compareciese y accediere a la restitución del menor o a su retorno al lugar de procedencia, según corresponda, el Letrado de la Administración de Justicia levantará acta y el Juez dictará auto el mismo día acordando la conclusión del proceso y la restitución o el retorno del menor, pronunciándose en cuanto a los gastos, incluidos los de viaje, y las costas del proceso.</p>
<p>El demandado podrá comparecer en cualquier momento, antes de la finalización del procedimiento, y acceder a la entrega del menor, o a su retorno al lugar de procedencia, siendo de aplicación lo dispuesto en este apartado.</p>	<p>El demandado podrá comparecer en cualquier momento, antes de la finalización del procedimiento, y acceder a la entrega del menor, o a su retorno al lugar de procedencia, siendo de aplicación lo dispuesto en este apartado.</p>
<p>5. Si no compareciese o si comparecido no lo hiciera en forma, ni presentara oposición ni procediera, en este caso, a la entrega o retorno del menor, el Letrado de la Administración de Justicia en el mismo día le declarará en rebeldía y dispondrá la continuación del procedimiento sin el mismo, citando únicamente al demandante y al Ministerio Fiscal a una vista ante el Juez que tendrá lugar en un plazo no superior a los cinco días siguientes, a celebrar conforme a lo dispuesto en el apartado sexto de este artículo. Dicha resolución, no obstante, deberá ser notificada al demandado, tras lo cual no se llevará a cabo ninguna otra, excepto la de la resolución que ponga fin al proceso.</p>	<p>5. Si no compareciese o si comparecido no lo hiciera en forma, ni presentara oposición ni procediera, en este caso, a la entrega o retorno del menor, el Letrado de la Administración de Justicia en el mismo día le declarará en rebeldía y dispondrá la continuación del procedimiento sin el mismo, citando únicamente al demandante y al Ministerio Fiscal a una vista ante el Juez que tendrá lugar en un plazo no superior a los cinco días siguientes, a celebrar conforme a lo dispuesto en el apartado sexto de este artículo. Dicha resolución, no obstante, deberá ser notificada al demandado, tras lo cual no se llevará a cabo ninguna otra, excepto la de la resolución que ponga fin al proceso.</p>
<p>El Juez podrá decretar las medidas</p>	<p>El Juez podrá decretar las medidas</p>

<p>cautelares que estime pertinentes en relación con el menor, caso de no haberse adoptado ya con anterioridad, conforme al artículo 773.</p> <p>6. Si en la primera comparecencia el requerido formulase oposición a la restitución o retorno del menor al amparo de las causas establecidas en el correspondiente convenio o norma internacional aplicable, lo que deberá realizar por escrito, el Letrado de la Administración de Justicia en el mismo día dará traslado de la oposición y citará a todos los interesados y al Ministerio Fiscal a una vista que se celebrará dentro del improrrogable plazo de los cinco días siguientes.</p> <p>7. La celebración de la vista no se suspenderá por incomparecencia del demandante. Si fuera el demandado que se hubiera opuesto quien no compareciese, el Juez le tendrá por desistido de la oposición y continuará la vista.</p> <p>Durante la celebración de la misma se oirá a las partes que comparezcan para que expongan lo que estimen procedente, en concreto, a la persona que solicitó la restitución o retorno, al Ministerio Fiscal y a la parte demandada, incluso si compareciese en este trámite por vez primera.</p> <p>Se practicarán, en su caso, las pruebas útiles y pertinentes que las partes o el Ministerio Fiscal propongan y las que el Juez acuerde de oficio sobre los hechos que sean relevantes para la decisión sobre la ilicitud o no del traslado o retención y las medidas a adoptar, dentro del plazo improrrogable de seis días. El Juez podrá también recabar, de oficio, a instancia de parte o del Ministerio Fiscal, los informes que estime pertinentes cuya realización</p>	<p>cautelares que estime pertinentes en relación con el menor, caso de no haberse adoptado ya con anterioridad, conforme al artículo 773.</p> <p>6. Si en la primera comparecencia el requerido formulase oposición a la restitución o retorno del menor al amparo de las causas establecidas en el correspondiente convenio o norma internacional aplicable, lo que deberá realizar por escrito, el Letrado de la Administración de Justicia en el mismo día dará traslado de la oposición y citará a todos los interesados y al Ministerio Fiscal a una vista que se celebrará dentro del improrrogable plazo de los cinco días siguientes.</p> <p>7. La celebración de la vista no se suspenderá por incomparecencia del demandante. Si fuera el demandado que se hubiera opuesto quien no compareciese, el Juez le tendrá por desistido de la oposición y continuará la vista.</p> <p>Durante la celebración de la misma se oirá a las partes que comparezcan para que expongan lo que estimen procedente, en concreto, a la persona que solicitó la restitución o retorno, al Ministerio Fiscal y a la parte demandada, incluso si compareciese en este trámite por vez primera.</p> <p>Se practicarán, en su caso, las pruebas útiles y pertinentes que las partes o el Ministerio Fiscal propongan y las que el Juez acuerde de oficio sobre los hechos que sean relevantes para la decisión sobre la ilicitud o no del traslado o retención y las medidas a adoptar, dentro del plazo improrrogable de seis días. El Juez podrá también recabar, de oficio, a instancia de parte o del Ministerio Fiscal, los informes que estime pertinentes cuya realización</p>
--	--

<p>será urgente y preferente a cualquier otro proceso.</p> <p>8. Antes de adoptar cualquier decisión relativa a la procedencia o improcedencia de la restitución del menor o su retorno al lugar de procedencia, el Juez, en cualquier momento del proceso y en presencia del Ministerio Fiscal, oirá separadamente al menor, a menos que la audiencia del mismo no se considere conveniente atendiendo a la edad o grado de madurez del mismo, lo que se hará constar en resolución motivada.</p> <p>En la exploración del menor se garantizará que el mismo pueda ser oído en condiciones idóneas para la salvaguarda de sus intereses, sin interferencias de otras personas, y recabando excepcionalmente el auxilio de especialistas cuando ello fuera necesario. Esta actuación podrá realizarse a través de videoconferencia u otro sistema similar.</p> <p>9. Celebrada la vista y, en su caso, practicadas las pruebas pertinentes, dentro de los tres días siguientes a su finalización, el Juez dictará sentencia en la que se pronunciará únicamente sobre si el traslado o la retención son ilícitos y acordará si procede o no la restitución del menor a la persona, institución u organismo que tenga atribuida la guarda y custodia o su retorno al lugar de procedencia para permitir al solicitante el ejercicio del régimen de estancia, comunicación o relación con el menor, teniendo en cuenta el interés superior de éste y los términos del correspondiente convenio o de las disposiciones de la Unión Europea en la materia, según el caso. La resolución que acuerde la restitución del menor o su retorno establecerá detalladamente la forma y el plazo de ejecución, pudiendo</p>	<p>será urgente y preferente a cualquier otro proceso.</p> <p>8. Antes de adoptar cualquier decisión relativa a la procedencia o improcedencia de la restitución del menor o su retorno al lugar de procedencia, el Juez, en cualquier momento del proceso y en presencia del Ministerio Fiscal, oirá separadamente al menor, a menos que la audiencia del mismo no se considere conveniente atendiendo a la edad o grado de madurez del mismo, lo que se hará constar en resolución motivada.</p> <p>En la exploración del menor se garantizará que el mismo pueda ser oído en condiciones idóneas para la salvaguarda de sus intereses, sin interferencias de otras personas, y recabando excepcionalmente el auxilio de especialistas cuando ello fuera necesario. Esta actuación podrá realizarse a través de videoconferencia u otro sistema similar.</p> <p>9. Celebrada la vista y, en su caso, practicadas las pruebas pertinentes, dentro de los tres días siguientes a su finalización, el Juez dictará sentencia en la que se pronunciará únicamente sobre si el traslado o la retención son ilícitos y acordará si procede o no la restitución del menor a la persona, institución u organismo que tenga atribuida la guarda y custodia o su retorno al lugar de procedencia para permitir al solicitante el ejercicio del régimen de estancia, comunicación o relación con el menor, teniendo en cuenta el interés superior de éste y los términos del correspondiente convenio o de las disposiciones de la Unión Europea en la materia, según el caso. La resolución que acuerde la restitución del menor o su retorno establecerá detalladamente la forma y el plazo de ejecución, pudiendo</p>
---	---

<p>adoptar las medidas necesarias para evitar un nuevo traslado o retención ilícito del menor tras la notificación de la sentencia.</p> <p>10. Si se acordare la restitución o retorno del menor, en la resolución se establecerá que la persona que hubiere trasladado o retenido al menor abone las costas procesales, incluidas aquellas en que haya incurrido el solicitante, los gastos de viaje y los que ocasione la restitución o retorno del menor al Estado donde estuviera su residencia habitual con anterioridad a la sustracción.</p> <p>En los demás casos se declararán de oficio las costas del proceso.</p> <p>11. Contra la resolución que se dicte sólo cabrá recurso de apelación con efectos suspensivos, que tendrá tramitación preferente, debiendo ser resuelto en el improrrogable plazo de veinte días.</p> <p>En la tramitación del recurso de apelación se seguirán las siguientes especialidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Se interpondrá en el plazo de tres días contados desde el día siguiente a la notificación de la resolución, debiendo el órgano judicial acordar su admisión o no dentro de las 24 horas siguientes a la presentación. b) Admitido el recurso, las demás partes tendrán tres días para presentar escrito de oposición al recurso o, en su caso, de impugnación. En este último supuesto, igualmente el apelante principal dispondrá del plazo de tres días para manifestar lo que tenga por conveniente. c) Tras ello, el Letrado de la Administración de Justicia ordenará la remisión de los autos en el mismo día al Tribunal competente para 	<p>adoptar las medidas necesarias para evitar un nuevo traslado o retención ilícito del menor tras la notificación de la sentencia.</p> <p>10. Si se acordare la restitución o retorno del menor, en la resolución se establecerá que la persona que hubiere trasladado o retenido al menor abone las costas procesales, incluidas aquellas en que haya incurrido el solicitante, los gastos de viaje y los que ocasione la restitución o retorno del menor al Estado donde estuviera su residencia habitual con anterioridad a la sustracción.</p> <p>En los demás casos se declararán de oficio las costas del proceso.</p> <p>Se modifica el apartado 11: 11. Contra la resolución que se dicte sólo cabrá recurso de apelación con efectos suspensivos, que tendrá tramitación preferente, debiendo ser resuelto en el improrrogable plazo de treinta días.</p> <p>En la tramitación del recurso de apelación se seguirán las siguientes especialidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Se interpondrá ante el tribunal que haya de resolver el recurso en el plazo de diez días contados desde el día siguiente a la notificación de la resolución, debiendo el órgano judicial acordar su admisión o no dentro de las veinticuatro horas siguientes a la presentación. b) Admitido el recurso, las demás partes tendrán tres días para presentar escrito de oposición al recurso o, en su caso, de impugnación. En este último supuesto, igualmente el apelante principal dispondrá del plazo de tres días para manifestar lo que tenga por conveniente. c) Si hubiere de practicarse prueba o
--	---

<p>resolver la apelación, ante el cual deberán comparecer las partes en el plazo de 24 horas.</p>	<p>si se acordase la celebración de vista, el Letrado de la Administración de Justicia señalará día para dentro de los tres días siguientes.</p>
<p>d) Recibidos los autos, el Tribunal acordará lo que proceda sobre su admisión en el plazo de 24 horas. Si hubiere de practicarse prueba o si se acordase la celebración de vista, el Letrado de la Administración de Justicia señalará día para dentro de los tres días siguientes.</p>	<p>d) La resolución deberá ser dictada dentro de los tres días siguientes a la terminación de la vista o, en defecto de ésta, a contar desde el día siguiente a aquel en que se hubieran recibido los autos en el tribunal competente para la apelación.</p>
<p>e) La resolución deberá ser dictada dentro de los tres días siguientes a la terminación de la vista o, en defecto de ésta, a contar desde el día siguiente a aquel en que se hubieran recibido los autos en el Tribunal competente para la apelación.</p>	<p>12. En cualquier momento del proceso, ambas partes podrán solicitar la suspensión del mismo de conformidad con lo previsto en el artículo 19.4, para someterse a mediación. También el Juez podrá en cualquier momento, de oficio o a petición de cualquiera de las partes, proponer una solución de mediación si, atendiendo a las circunstancias concurrentes, estima posible que lleguen a un acuerdo, sin que ello deba suponer un retraso injustificado del proceso. En tales casos, el Letrado de la Administración de Justicia acordará la suspensión por el tiempo necesario para tramitar la mediación. La Entidad Pública que tenga las funciones de protección del menor puede intervenir como mediadora si así se solicitase de oficio, por las partes o por el Ministerio Fiscal.</p>
<p>12. En cualquier momento del proceso, ambas partes podrán solicitar la suspensión del mismo de conformidad con lo previsto en el artículo 19.4, para someterse a mediación. También el Juez podrá en cualquier momento, de oficio o a petición de cualquiera de las partes, proponer una solución de mediación si, atendiendo a las circunstancias concurrentes, estima posible que lleguen a un acuerdo, sin que ello deba suponer un retraso injustificado del proceso. En tales casos, el Letrado de la Administración de Justicia acordará la suspensión por el tiempo necesario para tramitar la mediación. La Entidad Pública que tenga las funciones de protección del menor puede intervenir como mediadora si así se solicitase de oficio, por las partes o por el Ministerio Fiscal.</p>	<p>La duración del procedimiento de mediación será lo más breve posible y sus actuaciones se concentrarán en el mínimo número de sesiones, sin que en ningún caso pueda la suspensión del proceso para mediación exceder del plazo legalmente previsto en este Capítulo.</p>
<p>La duración del procedimiento de mediación será lo más breve posible y sus actuaciones se concentrarán en el mínimo número de sesiones, sin que en ningún caso pueda la suspensión del proceso para mediación exceder del plazo</p>	<p>El procedimiento judicial se reanudará si lo solicita cualquiera de las partes o, en caso de alcanzarse un acuerdo en la mediación, que deberá ser aprobado por el Juez teniendo en cuenta la normativa</p>

<p>legalmente previsto en este Capítulo. El procedimiento judicial se reanudará si lo solicita cualquiera de las partes o, en caso de alcanzarse un acuerdo en la mediación, que deberá ser aprobado por el Juez teniendo en cuenta la normativa vigente y el interés superior del niño.</p> <p>13. En la ejecución de la sentencia en la que se acuerde la restitución del menor o su retorno al Estado de procedencia, la Autoridad Central prestará la necesaria asistencia al Juzgado para garantizar que se realice sin peligro, adoptando en cada caso las medidas administrativas precisas.</p> <p>Si el progenitor que hubiera sido condenado a la restitución del menor o a su retorno se opusiere, impidiera u obstaculizara su cumplimiento, el Juez deberá adoptar las medidas necesarias para la ejecución de la sentencia de forma inmediata, pudiendo ayudarse de la asistencia de los servicios sociales y de las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad.</p>	<p>vigente y el interés superior del niño.</p> <p>13. En la ejecución de la sentencia en la que se acuerde la restitución del menor o su retorno al Estado de procedencia, la Autoridad Central prestará la necesaria asistencia al Juzgado para garantizar que se realice sin peligro, adoptando en cada caso las medidas administrativas precisas.</p> <p>Si el progenitor que hubiera sido condenado a la restitución del menor o a su retorno se opusiere, impidiera u obstaculizara su cumplimiento, el Juez deberá adoptar las medidas necesarias para la ejecución de la sentencia de forma inmediata, pudiendo ayudarse de la asistencia de los servicios sociales y de las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad.</p>
---	---

Artículo 780. Oposición a las resoluciones administrativas en materia de protección de menores.

1. No será necesaria reclamación previa en vía administrativa para formular oposición, ante los tribunales civiles, a las resoluciones administrativas en materia de protección de menores. La oposición a las mismas podrá formularse en el plazo de dos meses desde su notificación.

Estarán legitimados para formular oposición a las resoluciones administrativas en materia de protección de menores, siempre que tengan interés legítimo y directo en tal resolución, los menores afectados

Artículo 780. Oposición a las resoluciones administrativas en materia de protección de menores.

1. No será necesaria reclamación previa en vía administrativa para formular oposición, ante los tribunales civiles, a las resoluciones administrativas en materia de protección de menores. La oposición a las mismas podrá formularse en el plazo de dos meses desde su notificación.

Estarán legitimados para formular oposición a las resoluciones administrativas en materia de protección de menores, siempre que tengan interés legítimo y directo en tal resolución, los menores afectados

<p>por la resolución, los progenitores, tutores, acogedores, guardadores, el Ministerio Fiscal y aquellas personas que expresamente la ley les reconozca tal legitimación. Aunque no fueran actores podrán personarse en cualquier momento en el procedimiento, sin que se retrotraigan las actuaciones.</p>	<p>por la resolución, los progenitores, tutores, acogedores, guardadores, el Ministerio Fiscal y aquellas personas que expresamente la ley les reconozca tal legitimación. Aunque no fueran actores podrán personarse en cualquier momento en el procedimiento, sin que se retrotraigan las actuaciones.</p>
<p>Los menores tendrán derecho a ser parte y a ser oídos y escuchados en el proceso conforme a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección Jurídica del Menor. Ejercitarán sus pretensiones en relación a las resoluciones administrativas que les afecten a través de sus representantes legales siempre que no tengan intereses contrapuestos a los suyos, o a través de la persona que se designe o que ellos mismos designen como su defensor para que les represente.</p>	<p>Los menores tendrán derecho a ser parte y a ser oídos y escuchados en el proceso conforme a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección Jurídica del Menor. Ejercitarán sus pretensiones en relación a las resoluciones administrativas que les afecten a través de sus representantes legales siempre que no tengan intereses contrapuestos a los suyos, o a través de la persona que se designe o que ellos mismos designen como su defensor para que les represente.</p>
<p>2. El proceso de oposición a una resolución administrativa en materia de protección de menores se iniciará mediante la presentación de un escrito inicial en el que el actor sucintamente expresará la pretensión y la resolución a que se opone.</p>	<p>2. El proceso de oposición a una resolución administrativa en materia de protección de menores se iniciará mediante la presentación de un escrito inicial en el que el actor sucintamente expresará la pretensión y la resolución a que se opone.</p>
<p>En el escrito consignará expresamente la fecha de notificación de la resolución administrativa y manifestará si existen procedimientos relativos a ese menor.</p>	<p>En el escrito consignará expresamente la fecha de notificación de la resolución administrativa y manifestará si existen procedimientos relativos a ese menor.</p>
<p>3. El Letrado de la Administración de Justicia reclamará a la entidad administrativa un testimonio completo del expediente, que deberá ser aportado en el plazo de diez días.</p>	<p>Se modifican los apartados 3 y 4: 3. El letrado o letrada de la Administración de Justicia reclamará a la entidad administrativa un testimonio completo o copia auténtica del expediente, que deberá ser aportado en el plazo de diez días.</p>
<p>La entidad administrativa, podrá ser requerida para aportar al Tribunal antes de la vista, las actualizaciones que se hayan producido en el expediente del menor.</p>	<p>La entidad administrativa, podrá ser requerida para aportar al Tribunal antes de la vista, las actualizaciones que se hayan producido en el</p>

<p>4. Recibido el testimonio del expediente administrativo, el Letrado de la Administración de Justicia, en el plazo máximo de cinco días, emplazará al actor por diez días para que presente la demanda, que se tramitará con arreglo a lo previsto en el artículo 753.</p>	<p>expediente del menor.</p>
<p>El Tribunal dictará sentencia dentro de los diez días siguientes a la terminación del juicio.</p>	<p>4. Recibido el testimonio o copia auténtica del expediente administrativo, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, en el plazo máximo de cinco días, emplazará al actor por diez días para que presente la demanda, que se tramitará con arreglo a lo previsto en el artículo 753.</p>
<p>5. Se suprime.</p>	<p>El Tribunal dictará sentencia dentro de los diez días siguientes a la terminación del juicio.</p>
<p>6. Si el Ministerio Fiscal, las partes o el Juez competente tuvieren conocimiento de la existencia de más de un procedimiento de oposición a resoluciones administrativas relativas a la protección de un mismo menor, pedirán los primeros y dispondrá el segundo, incluso de oficio, la acumulación ante el Juzgado que estuviera conociendo del procedimiento más antiguo.</p>	<p>5. Se suprime.</p> <p>6. Si el Ministerio Fiscal, las partes o el Juez competente tuvieren conocimiento de la existencia de más de un procedimiento de oposición a resoluciones administrativas relativas a la protección de un mismo menor, pedirán los primeros y dispondrá el segundo, incluso de oficio, la acumulación ante el Juzgado que estuviera conociendo del procedimiento más antiguo.</p>
<p>Acordada la acumulación, se procederá según dispone el artículo 84, con la especialidad de que no se suspenderá la vista que ya estuviera señalada si fuera posible tramitar el resto de procesos acumulados dentro del plazo determinado por el señalamiento. En caso contrario, el Letrado de la Administración de Justicia acordará la suspensión del que tuviera la vista ya fijada, hasta que los otros se hallen en el mismo estado, procediendo a realizar el nuevo señalamiento para todos con carácter preferente y, en todo caso, dentro de los diez días siguientes.</p>	<p>Acordada la acumulación, se procederá según dispone el artículo 84, con la especialidad de que no se suspenderá la vista que ya estuviera señalada si fuera posible tramitar el resto de procesos acumulados dentro del plazo determinado por el señalamiento. En caso contrario, el Letrado de la Administración de Justicia acordará la suspensión del que tuviera la vista ya fijada, hasta que los otros se hallen en el mismo estado, procediendo a realizar el nuevo señalamiento para todos con carácter preferente y, en todo caso, dentro de los diez días siguientes.</p>
<p>Contra el auto que deniegue la acumulación podrán interponerse los recursos de reposición y apelación sin efectos suspensivos. Contra el auto que acuerde la acumulación no se dará recurso alguno.</p>	<p>Contra el auto que deniegue la acumulación podrán interponerse los recursos de reposición y apelación sin efectos suspensivos. Contra el</p>

auto que acuerde la acumulación no se dará recurso alguno.

Artículo 781 bis. Oposición a las resoluciones y actos de la Dirección General de los Registros y del Notariado en materia de Registro Civil.

1. La oposición a las resoluciones de la Dirección General de los Registros y del Notariado en materia de Registro Civil, a excepción de las dictadas en materia de nacionalidad por residencia, podrá formularse en el plazo de dos meses desde su notificación, sin que sea necesaria la formulación de reclamación administrativa previa.
2. Quien pretenda oponerse a las resoluciones presentará un escrito inicial en el que sucintamente expresará su pretensión y la resolución a que se opone.
3. El letrado de la Administración de Justicia reclamará a la Dirección General de los Registros y del Notariado un testimonio completo del expediente, que deberá ser aportado en el plazo de veinte días.
4. Recibido el testimonio del expediente administrativo, el letrado de la Administración de Justicia emplazará al actor por veinte días para que presente la demanda, que se tramitará con arreglo a lo previsto en el artículo 753.

Artículo 781 bis. Oposición a las resoluciones y actos de la Dirección General de los Registros y del Notariado en materia de Registro Civil.

1. La oposición a las resoluciones de la Dirección General de los Registros y del Notariado en materia de Registro Civil, a excepción de las dictadas en materia de nacionalidad por residencia, podrá formularse en el plazo de dos meses desde su notificación, sin que sea necesaria la formulación de reclamación administrativa previa.
2. Quien pretenda oponerse a las resoluciones presentará un escrito inicial en el que sucintamente expresará su pretensión y la resolución a que se opone.
- Se modifican los apartados 3 y 4:** 3. El letrado o letrada de la Administración de Justicia reclamará a la Dirección General de Seguridad Jurídica y Fe Pública un testimonio completo o copia auténtica del expediente, que deberá ser aportado en el plazo de veinte días.
4. Recibido el testimonio o copia auténtica del expediente administrativo, el letrado o letrada de la Administración de Justicia emplazará al actor por veinte días para que presente la demanda, que se tramitará con arreglo a lo previsto en el artículo 753.

Artículo 797. Posesión del cargo de administrador de la herencia.

1. Nombrado el administrador y prestada por éste la caución, el

Artículo 797. Posesión del cargo de administrador de la herencia.

1. Nombrado el administrador y prestada por éste la caución, el

<p>Letrado de la Administración de Justicia le pondrá en posesión de su cargo, dándole a conocer a las personas que el mismo designe de aquéllas con quienes deba entenderse para su desempeño.</p> <p>2. Para que pueda acreditar su representación el Letrado de la Administración de Justicia le dará testimonio, en que conste su nombramiento y que se halla en posesión del cargo.</p> <p>3. Podrá hacerse constar en el Registro de la Propiedad el estado de administración de las fincas de la herencia y el nombramiento de administrador mediante el correspondiente mandamiento expedido por el Letrado de la Administración de Justicia con los requisitos previstos en la legislación hipotecaria.</p>	<p>Letrado de la Administración de Justicia le pondrá en posesión de su cargo, dándole a conocer a las personas que el mismo designe de aquéllas con quienes deba entenderse para su desempeño.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. Para que pueda acreditar su representación el letrado o letrada de la Administración de Justicia le dará testimonio o copia auténtica, en que conste su nombramiento y que se halla en posesión del cargo.</p> <p>3. Podrá hacerse constar en el Registro de la Propiedad el estado de administración de las fincas de la herencia y el nombramiento de administrador mediante el correspondiente mandamiento expedido por el Letrado de la Administración de Justicia con los requisitos previstos en la legislación hipotecaria.</p>
--	--

Artículo 814. Petición inicial del procedimiento monitorio.	Artículo 814. Petición inicial del procedimiento monitorio.
<p>1. El procedimiento monitorio comenzará por petición del acreedor en la que se expresarán la identidad del deudor, el domicilio o domicilios del acreedor y del deudor o el lugar en que residieran o pudieran ser hallados y el origen y cuantía de la deuda, acompañándose el documento o documentos a que se refiere el artículo 812.</p> <p>La petición podrá extenderse en impreso o formulario que facilite la expresión de los extremos a que se refiere el apartado anterior.</p> <p>2. Para la presentación de la petición inicial del procedimiento monitorio no será preciso valerse de procurador y abogado.</p>	<p>Se modifica el apartado 1: 1. El procedimiento monitorio comenzará por petición del acreedor en la que se expresarán la identidad del deudor, el domicilio o domicilios del acreedor y del deudor o el lugar en que residieran o pudieran ser hallados y el origen y cuantía de la deuda, acompañándose el documento o documentos a que se refiere el artículo 812.</p> <p>La petición podrá extenderse en impreso o formulario obtenido en papel o a través de la sede electrónica, que facilite la expresión de los extremos a que se refiere el apartado anterior.</p> <p>2. Para la presentación de la petición inicial del procedimiento monitorio</p>

no será preciso valerse de procurador y abogado.

Artículo 815. Admisión de la petición y requerimiento de pago.

1. Si los documentos aportados con la petición fueran de los previstos en el apartado 2 del artículo 812 o constituyeren un principio de prueba del derecho del peticionario, confirmado por lo que se exponga en aquella, el Letrado de la Administración de Justicia requerirá al deudor para que, en el plazo de veinte días, pague al peticionario, acrediitándolo ante el tribunal, o comparezca ante éste y alegue de forma fundada y motivada, en escrito de oposición, las razones por las que, a su entender, no debe, en todo o en parte, la cantidad reclamada. En caso contrario dará cuenta al juez para que resuelva lo que corresponda sobre la admisión a trámite de la petición inicial.

El requerimiento se notificará en la forma prevista en el artículo 161 de esta ley, con apercibimiento de que, de no pagar ni comparecer alegando razones de la negativa al pago, se despachará contra él ejecución según lo prevenido en el artículo siguiente. Sólo se admitirá el requerimiento al demandado por medio de edictos en el supuesto regulado en el siguiente apartado de este artículo.

2. En las reclamaciones de deuda a que se refiere el número 2.^º del apartado 2 del artículo 812, la notificación deberá efectuarse en el domicilio previamente designado por el deudor para las notificaciones y citaciones de toda índole relacionadas con los asuntos de la comunidad de propietarios. Si no se hubiere designado tal domicilio, se intentará la comunicación en el piso o local, y si tampoco pudiere hacerse

Artículo 815. Admisión de la petición y requerimiento de pago.

1. Si los documentos aportados con la petición fueran de los previstos en el apartado 2 del artículo 812 o constituyeren un principio de prueba del derecho del peticionario, confirmado por lo que se exponga en aquella, el letrado o letrada de la Administración de Justicia requerirá al deudor para que, en el plazo de veinte días, pague al peticionario, acrediitándolo ante el tribunal, o comparezca ante éste y alegue de forma fundada y motivada, en escrito de oposición, las razones por las que, a su entender, no debe, en todo o en parte, la cantidad reclamada. En caso contrario dará cuenta al juez o jueza para que resuelva lo que corresponda sobre la admisión a trámite de la petición inicial.

El requerimiento se notificará en la forma prevista en el artículo 161, con apercibimiento de que, de no pagar ni comparecer alegando razones de la negativa al pago, se despachará contra él ejecución según lo prevenido en el artículo siguiente. Sólo se admitirá el requerimiento al demandado por medio de edictos en el supuesto regulado en el siguiente apartado de este artículo.

2. En las reclamaciones de deuda a que se refiere el numeral 2.^º del apartado 2 del artículo 812, la notificación deberá efectuarse en el domicilio previamente designado por el deudor para las notificaciones y citaciones de toda índole relacionadas con los asuntos de la comunidad de propietarios. Si no se hubiere designado tal domicilio, se intentará la comunicación en el piso o local, y si tampoco pudiere hacerse

<p>efectiva de este modo, se le notificará conforme a lo dispuesto en el artículo 164 de la presente Ley.</p>	<p>efectiva de este modo, se le notificará conforme a lo dispuesto en el artículo 164 de la presente ley.</p>
<p>3. Si de la documentación aportada con la petición se desprende que la cantidad reclamada no es correcta, el Letrado de la Administración de Justicia dará traslado al juez, quien, en su caso, mediante auto podrá plantear al peticionario aceptar o rechazar una propuesta de requerimiento de pago por el importe inferior al inicialmente solicitado que especifique.</p>	<p>3. Si de la documentación aportada con la petición se desprende que la cantidad reclamada no es correcta, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado al juez o jueza, quien, en su caso, mediante auto podrá plantear al peticionario aceptar o rechazar una propuesta de requerimiento de pago por el importe inferior al inicialmente solicitado que especifique.</p>
<p>En la propuesta, se deberá informar al peticionario de que, si en un plazo no superior a diez días no envía la respuesta o la misma es de rechazo, se le tendrá por desistido.</p>	<p>Igualmente, si se considerase que la deuda se funda en un contrato celebrado entre un empresario o profesional y un consumidor o usuario, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, previamente a efectuar el requerimiento de pago, dará cuenta al juez o jueza, quien, si estimare que alguna de las cláusulas que constituye el fundamento de la petición o que hubiese determinado la cantidad exigible</p>
<p>4. Si la reclamación de la deuda se fundara en un contrato entre un empresario o profesional y un consumidor o usuario, el Letrado de la Administración de Justicia, previamente a efectuar el requerimiento, dará cuenta al juez para que pueda apreciar el posible carácter abusivo de cualquier cláusula que constituya el fundamento de la petición o que hubiese determinado la cantidad exigible.</p>	<p>En ambos casos, el demandante deberá aceptar o rechazar la propuesta formulada en el plazo de diez días, entendiéndose aceptada si dejara transcurrir el plazo sin realizar manifestación alguna. En ningún caso se entenderá la aceptación del demandante como renuncia parcial a su pretensión, pudiendo ejercitarse la parte no satisfecha únicamente en el procedimiento declarativo que corresponda.</p>
<p>El juez examinará de oficio si alguna de las cláusulas que constituye el fundamento de la petición o que hubiese determinado la cantidad exigible puede ser calificada como abusiva. Cuando apreciare que alguna cláusula puede ser calificada como tal, dará audiencia por cinco días a las partes. Oídas éstas, resolverá lo procedente mediante auto dentro de los cinco días siguientes. Para dicho trámite no será preceptiva la intervención de abogado ni de procurador.</p>	<p>Si la propuesta fuera aceptada se</p>

<p>alguna de las cláusulas contractuales, el auto que se dicte determinará las consecuencias de tal consideración acordando, bien la improcedencia de la pretensión, bien la continuación del procedimiento sin aplicación de las consideradas abusivas.</p> <p>Si el tribunal no estimase la existencia de cláusulas abusivas, lo declarará así y el Letrado de la Administración de Justicia procederá a requerir al deudor en los términos previstos en el apartado 1.</p> <p>El auto que se dicte será directamente apelable en todo caso.</p>	<p>requerirá de pago al demandado por dicha cantidad.</p> <p>En otro caso se tendrá al demandante por desistido, pudiendo hacer valer su pretensión únicamente en el procedimiento declarativo que corresponda.</p> <p>El auto que se dicte en este último caso será directamente apelable por la parte personada en el procedimiento.</p> <p>4. Si el tribunal no apreciara motivo para reducir la cantidad por la que se pide el requerimiento de pago, lo declarará así y el letrado o letrada de la Administración de Justicia procederá a requerir al deudor en los términos previstos en el apartado 1.</p>
--	---

Se añade una nueva disposición adicional octava:

**Disposición adicional octava.
Remisión de antecedentes por medios electrónicos.**

La remisión por parte de un tribunal, oficina judicial u oficina fiscal a otro de todo o parte de un expediente judicial electrónico se realizará, si los sistemas electrónicos lo permiten, facilitando un acceso seguro y controlado a dichos elementos

Se añade una nueva disposición adicional novena:

**Disposición adicional novena.
Funciones procesales llevadas a cabo por sistemas electrónicos.**

En los casos en los que los sistemas de gestión procesal u otros electrónicos a disposición de los órganos judiciales posibiliten la realización automatizada de

funciones informativas, de certificación, de las comprendidas en el artículo 145 de esta Ley, de generación de libros, así como procesales de constancia, dación de cuenta e impulso que esta u otra [ley procesal](#) atribuya al letrado o letrada de la Administración de Justicia o a la oficina judicial, será responsabilidad de la Administración competente la adecuada formación de los funcionarios para el cumplimiento de su obligación de correcto uso de tales sistemas. Será responsabilidad del letrado o letrada de la Administración de Justicia velar por su correcto y adecuado uso para la eficacia de tales funcionalidades, así como la supervisión del servicio. Las referencias que la presente ley u otras hagan a la sede de la oficina judicial, o del Juzgado o Tribunal, se entenderán efectuadas también a la sede judicial electrónica y a la Carpeta Justicia, cuando ésta o aquélla dispongan de los servicios o aplicaciones que permitan realizar el trámite, presentación o actuación telemáticamente

Se añade una nueva disposición adicional décima:

**Disposición adicional décima.
Disponibilidad de soluciones tecnológicas seguras.**

El Comité técnico estatal de la Administración judicial electrónica podrá definir condiciones de seguridad que las soluciones tecnológicas deban cumplir para asegurar el cumplimiento de las finalidades pretendidas en las normas procesales.

**Disposición final decimosexta.
Régimen transitorio en materia de recursos extraordinarios.**

Se suprime la disposición final decimosexta.

1. En tanto no se confiera a los Tribunales Superiores de Justicia la competencia para conocer del recurso extraordinario por infracción procesal, dicho recurso procederá, por los motivos previstos en el artículo 469, respecto de las resoluciones que sean susceptibles de recurso de casación conforme a lo dispuesto en el artículo 477.

Para la interposición y resolución del recurso extraordinario por infracción procesal se seguirán las siguientes reglas:

1.^a Será competente para conocer del recurso extraordinario por infracción procesal la Sala de lo Civil del Tribunal Supremo, pero en los casos en que la competencia para el recurso de casación corresponde a las Salas de lo Civil y Penal de los Tribunales Superiores de Justicia, las resoluciones recurridas podrán también impugnarse por los motivos previstos en el artículo 469 de la presente Ley.

2.^a Solamente podrá presentarse recurso extraordinario por infracción procesal sin formular recurso de casación frente a las resoluciones recurribles en casación a que se refieren los números 1.^o y 2.^o del apartado segundo del artículo 477 de esta Ley.

3.^a Cuando un litigante pretenda recurrir una resolución por infracción procesal y en casación, habrá de interponer ambos recursos en un mismo escrito. A la interposición de dichos recursos y a la remisión de los autos, les serán de aplicación los plazos establecidos en los artículos 479 y 482, respectivamente.

4.^a Siempre que se interpongan contra una misma resolución recurso por infracción procesal y recurso de

casación, se tramitarán ambos en un único procedimiento. Cuando se trate de recursos presentados por distintos litigantes, se procederá a su acumulación.

5.^a Si se tramitaren conjuntamente recurso por infracción procesal y recurso de casación, la Sala examinará, en primer lugar, si la resolución recurrida es susceptible de recurso de casación, y si no fuere así, acordará la inadmisión del recurso por infracción procesal.

Cuando el recurso por infracción procesal se hubiese formulado fundando exclusivamente su procedencia en el número 3.^o del apartado segundo del artículo 477, la Sala resolverá si procede la admisión o inadmisión del recurso de casación, y si acordare la inadmisión, se inadmitirá, sin más trámites, el recurso por infracción procesal. Sólo en el caso de que el recurso de casación resultare admisible, se procederá a resolver sobre la admisión del recurso extraordinario por infracción procesal.

6.^a Admitidos los recursos a que se refiere la regla anterior, se resolverá siempre en primer lugar el recurso extraordinario por infracción procesal y, sólo cuando éste se desestime, se examinará y resolverá el recurso de casación. En tal caso, la desestimación del recurso por infracción procesal y la decisión sobre el recurso de casación se contendrán en una misma sentencia.

7.^a Cuando se hubiese recurrido la sentencia por infracción procesal al amparo del motivo 2.^o del apartado primero del artículo 469, la Sala, de estimar el recurso por ese motivo, dictará nueva sentencia, teniendo en cuenta, en su caso, lo que se hubiere alegado como fundamento del recurso de casación. Del mismo

modo resolverá la Sala si se alegare y estimare producida una vulneración del [artículo 24](#) de la Constitución que sólo afectase a la sentencia.

8.ª Contra las sentencias dictadas resolviendo recursos extraordinarios por infracción procesal y recursos de casación no cabrá recurso alguno.

2. En tanto las Salas de lo Civil y Penal de los Tribunales Superiores de Justicia carezcan de competencia para conocer, con carácter general, de los recursos extraordinarios por infracción procesal, no serán de aplicación los artículos 466, 468 y 472, así como los artículos 488 a 493 y el apartado cuarto del artículo 476. Lo dispuesto en el último párrafo del apartado segundo del artículo 476 no será de aplicación en los casos en que se estime el recurso extraordinario por infracción procesal fundado en el motivo 2.º del apartado primero del artículo 469 o en vulneraciones del artículo 24 de la Constitución que únicamente afectaran a la sentencia recurrida.

Las referencias a los Tribunales Superiores de Justicia, contenidas en el artículo 472 se entenderán hechas a la Sala que sea competente para conocer del recurso de casación.

Disposición final vigésima tercera. Medidas para facilitar la aplicación en España del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, por el que se establece un proceso monitorio europeo.

1. Corresponde al Juzgado de Primera Instancia, de forma exclusiva y excluyente, el conocimiento de la instancia del proceso monitorio europeo, regulado en el [Reglamento \(CE\) n.º 1896/2006](#) del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de

Disposición final vigésima tercera. Medidas para facilitar la aplicación en España del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, por el que se establece un proceso monitorio europeo.

1. Corresponde al Juzgado de Primera Instancia, de forma exclusiva y excluyente, el conocimiento de la instancia del proceso monitorio europeo, regulado en el [Reglamento \(CE\) n.º 1896/2006](#) del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de

<p>diciembre de 2006.</p> <p>La competencia territorial se determinará con arreglo a lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 44/2001 del Consejo, de 22 de diciembre de 2000, relativo a la competencia judicial, el reconocimiento y la ejecución de resoluciones judiciales en materia civil y mercantil, y, en lo no previsto, con arreglo a la legislación procesal española.</p> <p>2. La petición de requerimiento europeo de pago se presentará a través del formulario A que figura en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1896/2006, sin necesidad de aportar documentación alguna, que en su caso será inadmitida.</p> <p>3. Formulada una petición de requerimiento europeo de pago, el Letrado de la Administración de Justicia mediante decreto y en la forma prevista en el formulario B del anexo II del Reglamento (CE) n.º 1896/2006, podrá instar al demandante para que complete o rectifique su petición, salvo que ésta sea manifiestamente infundada o inadmisible, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 9 del citado Reglamento, en cuyo caso resolverá el juez mediante auto.</p> <p>4. Si los requisitos establecidos en los artículos 2, 3, 4, 6 y 7 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 se dan únicamente respecto de una parte de la petición, el Letrado de la Administración de Justicia dará</p>	<p>diciembre de 2006.</p> <p>La competencia territorial se determinará con arreglo a lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 44/2001 del Consejo, de 22 de diciembre de 2000, relativo a la competencia judicial, el reconocimiento y la ejecución de resoluciones judiciales en materia civil y mercantil, y, en lo no previsto, con arreglo a la legislación procesal española.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. La petición de requerimiento europeo de pago se presentará a través del formulario que figura en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1896/2006, sin necesidad de aportar documentación alguna, que en su caso será inadmitida, a excepción de las peticiones de requerimiento europeo de pago que se basen en un contrato entre un empresario o profesional y un consumidor o usuario, cuando el juez lo solicite a fin de poder ejercer de oficio el control de abusividad de las cláusulas.</p> <p>3. Formulada una petición de requerimiento europeo de pago, el Letrado de la Administración de Justicia mediante decreto y en la forma prevista en el formulario B del anexo II del Reglamento (CE) n.º 1896/2006, podrá instar al demandante para que complete o rectifique su petición, salvo que ésta sea manifiestamente infundada o inadmisible, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 9 del citado Reglamento, en cuyo caso resolverá el juez mediante auto.</p> <p>4. Si los requisitos establecidos en los artículos 2, 3, 4, 6 y 7 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 se dan únicamente respecto de una parte de la petición, el Letrado de la Administración de Justicia dará</p>
---	--

<p>En la propuesta se deberá informar al demandante de que, si no envía la respuesta o la misma es de rechazo, se desestimará íntegramente la petición del requerimiento europeo de pago, sin perjuicio de la posibilidad de formular la reclamación del crédito a través del juicio que corresponda con arreglo a las normas procesales nacionales o comunitarias.</p> <p>El demandante responderá devolviendo el formulario C enviado en el plazo que se haya especificado. Si se acepta la propuesta de requerimiento europeo de pago parcial, la parte restante del crédito inicial podrá ser reclamada a través del juicio que corresponda con arreglo a las normas procesales nacionales o comunitarias.</p> <p>5. La desestimación de la petición de requerimiento europeo de pago se adoptará mediante auto, de conformidad con el artículo 11. Igualmente, se informará al demandante de los motivos de la desestimación en la forma prevista en el formulario D del anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1896/2006. Dicho auto no será susceptible de recurso.</p> <p>6. La expedición de un requerimiento europeo de pago se adoptará mediante decreto en el plazo máximo de treinta días desde la fecha de presentación de la petición, y en la forma prevista en el formulario E del anexo V del Reglamento (CE) n.º 1896/2006, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 12 del citado Reglamento.</p> <p>El plazo de treinta días no comprenderá el tiempo empleado por el demandante para completar, rectificar o modificar la petición.</p> <p>7. El demandado podrá presentar en</p>	<p>traslado al juez, quien, en su caso, mediante auto y en la forma prevista en el formulario C del anexo III planteará al demandante aceptar o rechazar una propuesta de requerimiento europeo de pago por el importe que especifique, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 10 del citado Reglamento.</p> <p>En la propuesta se deberá informar al demandante de que, si no envía la respuesta o la misma es de rechazo, se desestimará íntegramente la petición del requerimiento europeo de pago, sin perjuicio de la posibilidad de formular la reclamación del crédito a través del juicio que corresponda con arreglo a las normas procesales nacionales o comunitarias.</p> <p>El demandante responderá devolviendo el formulario C enviado en el plazo que se haya especificado. Si se acepta la propuesta de requerimiento europeo de pago parcial, la parte restante del crédito inicial podrá ser reclamada a través del juicio que corresponda con arreglo a las normas procesales nacionales o comunitarias.</p> <p>5. La desestimación de la petición de requerimiento europeo de pago se adoptará mediante auto, de conformidad con el artículo 11. Igualmente, se informará al demandante de los motivos de la desestimación en la forma prevista en el formulario D del anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1896/2006. Dicho auto no será susceptible de recurso.</p> <p>6. La expedición de un requerimiento europeo de pago se adoptará mediante decreto en el plazo máximo de treinta días desde la fecha de presentación de la petición, y en la forma prevista en el formulario E del anexo V del Reglamento (CE) n.º 1896/2006, de</p>
---	--

<p>el plazo de treinta días desde la notificación del requerimiento escrito de oposición, valiéndose del formulario F del anexo VI del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 y con arreglo al artículo 16 del mismo.</p>	<p>conformidad con lo dispuesto en el artículo 12 del citado Reglamento.</p>
<p>En la notificación del requerimiento se advertirá al demandado que el cómputo de los plazos se regirá por el Reglamento 1182/71 del Consejo, de 3 de junio de 1971, por el que se determinan las normas aplicables a los plazos, fechas y términos, sin que se excluyan los días inhábiles.</p>	<p>El plazo de treinta días no comprenderá el tiempo empleado por el demandante para completar, rectificar o modificar la petición.</p>
<p>8. En el caso de que se presente escrito de oposición en el plazo señalado, el Letrado de la Administración de Justicia comunicará al demandante que ha de instar la continuación del asunto por el procedimiento que corresponda con arreglo a las normas procesales españolas ante el Juzgado de Primera Instancia, de lo Mercantil o de lo Social que corresponda, a menos que ya hubiera solicitado expresamente que, en dicho supuesto, se ponga fin al proceso.</p>	<p>7. El demandado podrá presentar en el plazo de treinta días desde la notificación del requerimiento escrito de oposición, valiéndose del formulario F del anexo VI del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 y con arreglo al artículo 16 del mismo.</p>
<p>En el caso de que en el plazo señalado no se haya formulado oposición o no se haya pagado la deuda, el Letrado de la Administración de Justicia pondrá fin al proceso monitorio declarando ejecutivo el requerimiento europeo de pago mediante decreto y en la forma prevista en el formulario G del anexo VII del Reglamento (CE) n.º 1896/2006, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 18 del citado Reglamento.</p>	<p>En la notificación del requerimiento se advertirá al demandado que el cómputo de los plazos se regirá por el Reglamento 1182/71 del Consejo, de 3 de junio de 1971, por el que se determinan las normas aplicables a los plazos, fechas y términos, sin que se excluyan los días inhábiles.</p>
<p>El requerimiento europeo de pago se entregará al demandante debidamente testimoniado por el Letrado de la Administración de Justicia, bien sobre el original bien sobre la copia, haciendo constar esta</p>	<p>8. En el caso de que se presente escrito de oposición en el plazo señalado, el Letrado de la Administración de Justicia comunicará al demandante que ha de instar la continuación del asunto por el procedimiento que corresponda con arreglo a las normas procesales españolas ante el Juzgado de Primera Instancia, de lo Mercantil o de lo Social que corresponda, a menos que ya hubiera solicitado expresamente que, en dicho supuesto, se ponga fin al proceso.</p>
	<p>En el caso de que en el plazo señalado no se haya formulado oposición o no se haya pagado la deuda, el Letrado de la Administración de Justicia pondrá fin al proceso monitorio declarando ejecutivo el requerimiento europeo de pago mediante decreto y en la forma prevista en el formulario G del anexo VII del Reglamento (CE) n.º 1896/2006, de conformidad con lo</p>

circunstancia.	dispuesto en el artículo 18 del citado Reglamento.
9. La competencia para la revisión de un requerimiento europeo de pago corresponde al órgano jurisdiccional que lo haya expedido. El procedimiento para la revisión de un requerimiento europeo de pago por las causas previstas en el artículo 20.1 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 se tramitará y resolverá de conformidad con lo previsto para la rescisión de sentencias firmes a instancia del litigante rebelde en los artículos 501 y concordantes de esta Ley.	El requerimiento europeo de pago se entregará al demandante debidamente testimoniado por el Letrado de la Administración de Justicia, bien sobre el original bien sobre la copia, haciendo constar esta circunstancia.
La revisión prevista en el artículo 20.2 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 se tramitará por medio del incidente de nulidad de actos judiciales previsto en el artículo 241 de la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial .	9. La competencia para la revisión de un requerimiento europeo de pago corresponde al órgano jurisdiccional que lo haya expedido. El procedimiento para la revisión de un requerimiento europeo de pago por las causas previstas en el artículo 20.1 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 se tramitará y resolverá de conformidad con lo previsto para la rescisión de sentencias firmes a instancia del litigante rebelde en los artículos 501 y concordantes de esta Ley.
10. Las notificaciones efectuadas por el tribunal con ocasión de la tramitación de un proceso monitorio europeo y de la expedición del requerimiento europeo de pago se llevarán a cabo con arreglo a lo dispuesto en esta Ley, siempre que se trate de medios de comunicación previstos en el Reglamento (CE) n.º 1896/2006 , prioritariamente por medios informáticos o telemáticos y, en su defecto, por cualquier otro medio que también permita tener constancia de la entrega al demandado del acto de comunicación.	La revisión prevista en el artículo 20.2 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 se tramitará por medio del incidente de nulidad de actos judiciales previsto en el artículo 241 de la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial .
11. Las cuestiones procesales no previstas en el Reglamento (CE) n.º 1896/2006 para la expedición de un requerimiento europeo de pago se regirán por lo previsto en esta Ley para el proceso monitorio.	10. Las notificaciones efectuadas por el tribunal con ocasión de la tramitación de un proceso monitorio europeo y de la expedición del requerimiento europeo de pago se llevarán a cabo con arreglo a lo dispuesto en esta Ley, siempre que se trate de medios de comunicación previstos en el Reglamento (CE) n.º 1896/2006 , prioritariamente por medios informáticos o telemáticos y, en su defecto, por cualquier otro medio que también permita tener constancia de la entrega al demandado del acto de comunicación.
12. Los originales de los formularios contenidos en los anexos del Reglamento (CE) n.º 1896/2006	11. Las cuestiones procesales no

<p>integrarán el procedimiento tanto en los casos en los que España sea Estado emisor del requerimiento europeo de pago como en los casos en los que España sea Estado de ejecución del mismo. A los efectos oportunos, se expedirán las copias testimoniadas que correspondan.</p>	<p>previstas en el Reglamento (CE) n.º 1896/2006 para la expedición de un requerimiento europeo de pago se regirán por lo previsto en esta Ley para el proceso monitorio.</p>
<p>13. La competencia para la ejecución en España de un requerimiento europeo de pago que haya adquirido fuerza ejecutiva corresponde al Juzgado de Primera Instancia del domicilio del demandado.</p>	<p>12. Los originales de los formularios contenidos en los anexos del Reglamento (CE) n.º 1896/2006 integrarán el procedimiento tanto en los casos en los que España sea Estado emisor del requerimiento europeo de pago como en los casos en los que España sea Estado de ejecución del mismo. A los efectos oportunos, se expedirán las copias testimoniadas que correspondan.</p>
<p>Igualmente, le corresponderá la denegación de la ejecución del requerimiento europeo de pago, a instancia del demandado, así como la limitación de la ejecución, la constitución de garantía o la suspensión del procedimiento de ejecución a que se refieren los artículos 22 y 23 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006.</p>	<p>13. La competencia para la ejecución en España de un requerimiento europeo de pago que haya adquirido fuerza ejecutiva corresponde al Juzgado de Primera Instancia del domicilio del demandado.</p>
<p>14. Sin perjuicio de lo que dispongan las normas contenidas en el Reglamento (CE) n.º 1896/2006, los procedimientos de ejecución en España de los requerimientos europeos de pago expedidos en otros Estados miembros se regirán por lo dispuesto en esta Ley.</p>	<p>Igualmente, le corresponderá la denegación de la ejecución del requerimiento europeo de pago, a instancia del demandado, así como la limitación de la ejecución, la constitución de garantía o la suspensión del procedimiento de ejecución a que se refieren los artículos 22 y 23 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006.</p>
<p>La tramitación de la denegación de la ejecución del requerimiento europeo de pago, así como la limitación de la ejecución, su suspensión o la constitución de garantía, se llevarán a cabo con arreglo a lo dispuesto en los artículos 556 y siguientes de esta Ley, y se resolverán mediante auto no susceptible de recurso.</p>	<p>14. Sin perjuicio de lo que dispongan las normas contenidas en el Reglamento (CE) n.º 1896/2006, los procedimientos de ejecución en España de los requerimientos europeos de pago expedidos en otros Estados miembros se regirán por lo dispuesto en esta Ley.</p>
<p>15. Cuando deba ejecutarse en España un requerimiento europeo de pago, el demandante deberá presentar ante el Juzgado competente una traducción oficial al castellano o a la lengua oficial de la</p>	<p>La tramitación de la denegación de la ejecución del requerimiento europeo de pago, así como la limitación de la ejecución, su suspensión o la constitución de garantía, se llevarán a cabo con arreglo a lo dispuesto en los artículos 556 y siguientes de esta</p>

<p>Comunidad Autónoma en cuyo territorio tengan lugar las actuaciones judiciales de dicho requerimiento, certificada en la forma prevista en el artículo 21 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006.</p>	<p>Ley, y se resolverán mediante auto no susceptible de recurso.</p> <p>15. Cuando deba ejecutarse en España un requerimiento europeo de pago, el demandante deberá presentar ante el Juzgado competente una traducción oficial al castellano o a la lengua oficial de la Comunidad Autónoma en cuyo territorio tengan lugar las actuaciones judiciales de dicho requerimiento, certificada en la forma prevista en el artículo 21 del Reglamento (CE) n.º 1896/2006.</p>
<p>Disposición final vigésima quinta. Medidas para facilitar la aplicación en España del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 del Parlamento y del Consejo, de 12 de diciembre de 2012, relativo a la competencia judicial, el reconocimiento y la ejecución de resoluciones judiciales en materia civil y mercantil.</p> <p>1. Reglas sobre el reconocimiento de resoluciones de un Estado miembro de la Unión Europea al amparo del Reglamento (UE) n.º 1215/2012.</p> <p>1.ª Las resoluciones incluidas en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, y dictadas en un Estado miembro de la Unión Europea serán reconocidas en España sin necesidad de recurrir a procedimiento alguno.</p> <p>2.ª Si la denegación del reconocimiento se invocara como una cuestión incidental ante un órgano judicial, dicho órgano será competente para conocer de la misma, siguiendo el procedimiento establecido en los artículos 388 y siguientes de esta ley, quedando limitada la eficacia de dicho reconocimiento a lo resuelto en el proceso principal del que el incidente trae causa, y sin que pueda</p>	<p>Disposición final vigésima quinta. Medidas para facilitar la aplicación en España del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 del Parlamento y del Consejo, de 12 de diciembre de 2012, relativo a la competencia judicial, el reconocimiento y la ejecución de resoluciones judiciales en materia civil y mercantil.</p> <p>1. Reglas sobre el reconocimiento de resoluciones de un Estado miembro de la Unión Europea al amparo del Reglamento (UE) n.º 1215/2012.</p> <p>1.ª Las resoluciones incluidas en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, y dictadas en un Estado miembro de la Unión Europea serán reconocidas en España sin necesidad de recurrir a procedimiento alguno.</p> <p>2.ª Si la denegación del reconocimiento se invocara como una cuestión incidental ante un órgano judicial, dicho órgano será competente para conocer de la misma, siguiendo el procedimiento establecido en los artículos 388 y siguientes de esta ley, quedando limitada la eficacia de dicho reconocimiento a lo resuelto en el proceso principal del que el incidente trae causa, y sin que pueda</p>

impedirse que en proceso aparte se resuelva de forma principal sobre el reconocimiento de la resolución.	impedirse que en proceso aparte se resuelva de forma principal sobre el reconocimiento de la resolución.
3. ^a La parte que desee invocar en España una resolución dictada en otro Estado miembro deberá presentar los documentos previstos en el artículo 37 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 , pudiendo el órgano judicial o la autoridad ante la cual se invoque la misma pedir las traducciones o transcripciones previstas en el apartado 2 de dicho artículo.	3. ^a La parte que desee invocar en España una resolución dictada en otro Estado miembro deberá presentar los documentos previstos en el artículo 37 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 , pudiendo el órgano judicial o la autoridad ante la cual se invoque la misma pedir las traducciones o transcripciones previstas en el apartado 2 de dicho artículo.
4. ^a El órgano judicial o la autoridad ante la que se invoque una resolución dictada en otro Estado miembro podrá suspender el procedimiento por los motivos previstos en el artículo 38 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 .	4. ^a El órgano judicial o la autoridad ante la que se invoque una resolución dictada en otro Estado miembro podrá suspender el procedimiento por los motivos previstos en el artículo 38 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 .
5. ^a A petición de cualquier parte interesada se denegará el reconocimiento de la resolución por alguno de los motivos del artículo 45 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 y de acuerdo con el procedimiento previsto en el apartado 4 de esta disposición final. Será competente el Juzgado de Primera Instancia que corresponda conforme a los artículos 50 y 51 de esta ley.	5. ^a A petición de cualquier parte interesada se denegará el reconocimiento de la resolución por alguno de los motivos del artículo 45 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 y de acuerdo con el procedimiento previsto en el apartado 4 de esta disposición final. Será competente el Juzgado de Primera Instancia que corresponda conforme a los artículos 50 y 51 de esta ley.
6. ^a El mismo procedimiento previsto en el apartado 4 de esta disposición habrá de seguirse cuando la parte interesada solicite que se declare que la resolución extranjera no incurre en los motivos de denegación del reconocimiento recogidos en el artículo 45 del Reglamento . Será competente el Juzgado de Primera Instancia que corresponda conforme a los artículos 50 y 51 de esta ley.	6. ^a El mismo procedimiento previsto en el apartado 4 de esta disposición habrá de seguirse cuando la parte interesada solicite que se declare que la resolución extranjera no incurre en los motivos de denegación del reconocimiento recogidos en el artículo 45 del Reglamento . Será competente el Juzgado de Primera Instancia que corresponda conforme a los artículos 50 y 51 de esta ley.
2. Reglas sobre la ejecución de resoluciones con fuerza ejecutiva de un Estado miembro de la Unión Europea al amparo del Reglamento	2. Reglas sobre la ejecución de resoluciones con fuerza ejecutiva de un Estado miembro de la Unión Europea al amparo del Reglamento

(UE) n.º 1215/2012.	(UE) n.º 1215/2012.
<p>1.ª Las resoluciones dictadas en un Estado miembro que tengan fuerza ejecutiva en él gozarán también de ésta en España sin necesidad de una declaración de fuerza ejecutiva y serán ejecutadas en las mismas condiciones que si se hubieran dictado en España, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 39 a 44 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 y en la presente disposición.</p> <p>No obstante, y sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 2.a), párrafo segundo del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, si se tratara de una resolución que ordene una medida provisional o cautelar, solamente se ejecutará en España si el órgano jurisdiccional que la ha dictado ha certificado que es competente en cuanto al fondo del asunto.</p> <p>2.ª A efectos de la ejecución de una resolución con fuerza ejecutiva, el solicitante facilitará los documentos prevenidos en el artículo 42.1 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 o los previstos en el artículo 42.2 del mismo Reglamento si se trata de una resolución que ordene una medida provisional o cautelar, así como, si lo exige el órgano judicial competente, la traducción del certificado prevenida en el artículo 42.3 de dicho Reglamento. Sólo podrá exigirse al solicitante que presente una traducción de la resolución si no pueden continuarse las diligencias sin ella.</p> <p>3.ª La ejecución de resoluciones con fuerza ejecutiva de un Estado miembro se llevará a cabo en España en todo caso conforme a las disposiciones de esta ley.</p> <p>4.ª Toda resolución con fuerza ejecutiva de un Estado miembro conllevará la facultad de aplicar las</p>	<p>1.ª Las resoluciones dictadas en un Estado miembro que tengan fuerza ejecutiva en él gozarán también de ésta en España sin necesidad de una declaración de fuerza ejecutiva y serán ejecutadas en las mismas condiciones que si se hubieran dictado en España, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 39 a 44 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 y en la presente disposición.</p> <p>No obstante, y sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 2.a), párrafo segundo del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, si se tratara de una resolución que ordene una medida provisional o cautelar, solamente se ejecutará en España si el órgano jurisdiccional que la ha dictado ha certificado que es competente en cuanto al fondo del asunto.</p> <p>2.ª A efectos de la ejecución de una resolución con fuerza ejecutiva, el solicitante facilitará los documentos prevenidos en el artículo 42.1 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 o los previstos en el artículo 42.2 del mismo Reglamento si se trata de una resolución que ordene una medida provisional o cautelar, así como, si lo exige el órgano judicial competente, la traducción del certificado prevenida en el artículo 42.3 de dicho Reglamento. Sólo podrá exigirse al solicitante que presente una traducción de la resolución si no pueden continuarse las diligencias sin ella.</p> <p>3.ª La ejecución de resoluciones con fuerza ejecutiva de un Estado miembro se llevará a cabo en España en todo caso conforme a las disposiciones de esta ley.</p> <p>4.ª Toda resolución con fuerza ejecutiva de un Estado miembro conllevará la facultad de aplicar las</p>

<p>medidas cautelares previstas en esta ley, de acuerdo con el procedimiento previsto en ésta.</p>	<p>medidas cautelares previstas en esta ley, de acuerdo con el procedimiento previsto en ésta.</p>
<p>3. No acreditación de la notificación del certificado y traducción de la resolución extranjera.</p>	<p>3. No acreditación de la notificación del certificado y traducción de la resolución extranjera.</p>
<p>1.^a A los efectos de la aplicación del artículo 43.1 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, antes de adoptar la primera medida de ejecución, cuando el ejecutante no acredite que ya se ha notificado el certificado previsto por el artículo 53 y la resolución extranjera a la persona contra la que se inste la ejecución, habrá de notificársele a ésta uno u otra, o en su caso ambos, junto con el auto que despacha la ejecución.</p>	<p>1.^a A los efectos de la aplicación del artículo 43.1 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, antes de adoptar la primera medida de ejecución, cuando el ejecutante no acredite que ya se ha notificado el certificado previsto por el artículo 53 y la resolución extranjera a la persona contra la que se inste la ejecución, habrá de notificársele a ésta uno u otra, o en su caso ambos, junto con el auto que despacha la ejecución.</p>
<p>2.^a A los efectos de la aplicación del artículo 43.2 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, la persona contra la que se inste la ejecución dispondrá de un plazo de cinco días para solicitar la traducción de la resolución extranjera, a contar desde la notificación del despacho de la ejecución, si no se le hubiese notificado anteriormente y no se hubiera adjuntado con la demanda de ejecución una traducción de dicha resolución.</p>	<p>2.^a A los efectos de la aplicación del artículo 43.2 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, la persona contra la que se inste la ejecución dispondrá de un plazo de cinco días para solicitar la traducción de la resolución extranjera, a contar desde la notificación del despacho de la ejecución, si no se le hubiese notificado anteriormente y no se hubiera adjuntado con la demanda de ejecución una traducción de dicha resolución.</p>
<p>3.^a Mientras no se le entregue dicha traducción quedará en suspenso el plazo previsto por el artículo 556.1 de esta ley para oponerse a la ejecución, así como el plazo de contestación previsto en el apartado siguiente. El juez sobreseerá la ejecución si en el plazo de un mes el ejecutante no aporta dicha traducción.</p>	<p>3.^a Mientras no se le entregue dicha traducción quedará en suspenso el plazo previsto por el artículo 556.1 de esta ley para oponerse a la ejecución, así como el plazo de contestación previsto en el apartado siguiente. El juez sobreseerá la ejecución si en el plazo de un mes el ejecutante no aporta dicha traducción.</p>
<p>4.^a El presente apartado no se aplicará a la ejecución de medidas cautelares de una resolución o cuando la persona que inste la ejecución solicite medidas cautelares de conformidad con el apartado 2, regla 4.^a, de esta disposición.</p>	<p>4.^a El presente apartado no se aplicará a la ejecución de medidas cautelares de una resolución o cuando la persona que inste la ejecución solicite medidas cautelares de conformidad con el apartado 2, regla 4.^a, de esta disposición.</p>

<p>4. Reglas sobre la denegación de la ejecución de resoluciones con fuerza ejecutiva de un Estado miembro de la Unión Europea al amparo del Reglamento (UE) n.º 1215/2012.</p>	<p>4. Reglas sobre la denegación de la ejecución de resoluciones con fuerza ejecutiva de un Estado miembro de la Unión Europea al amparo del Reglamento (UE) n.º 1215/2012.</p>
<p>Sin perjuicio de los motivos de oposición a la ejecución previstos en esta ley, a petición de la persona contra la que se haya instado, se denegará la ejecución de una resolución con fuerza ejecutiva por la concurrencia de uno o varios de los motivos de denegación del reconocimiento recogidos en el artículo 45 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, por los cauces del juicio verbal, con las especialidades siguientes:</p>	<p>Sin perjuicio de los motivos de oposición a la ejecución previstos en esta ley, a petición de la persona contra la que se haya instado, se denegará la ejecución de una resolución con fuerza ejecutiva por la concurrencia de uno o varios de los motivos de denegación del reconocimiento recogidos en el artículo 45 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, por los cauces del juicio verbal, con las especialidades siguientes:</p>
<p>1.^a La competencia corresponderá al Juzgado de Primera Instancia que conozca de la ejecución.</p>	<p>1.^a La competencia corresponderá al Juzgado de Primera Instancia que conozca de la ejecución.</p>
<p>2.^a La demanda deberá presentarse conforme a lo establecido en el artículo 437 de esta ley, en su caso en un plazo de diez días a contar desde la fecha de notificación al demandado del despacho de la ejecución, acompañada de los documentos a los que se refiere el artículo 47.3 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 y cualesquiera otros justificativos de su pretensión y, en su caso, contendrá la proposición de los medios de prueba cuya práctica interese el actor.</p>	<p>2.^a La demanda deberá presentarse conforme a lo establecido en el artículo 437 de esta ley, en su caso en un plazo de diez días a contar desde la fecha de notificación al demandado del despacho de la ejecución, acompañada de los documentos a los que se refiere el artículo 47.3 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 y cualesquiera otros justificativos de su pretensión y, en su caso, contendrá la proposición de los medios de prueba cuya práctica interese el actor.</p>
<p>3.^a El actor puede solicitar las medidas previstas en el artículo 44.1 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012. A petición igualmente del actor, en el supuesto del artículo 44.2 del mismo Reglamento se adoptará la suspensión del procedimiento sin más dilación.</p>	<p>3.^a El actor puede solicitar las medidas previstas en el artículo 44.1 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012. A petición igualmente del actor, en el supuesto del artículo 44.2 del mismo Reglamento se adoptará la suspensión del procedimiento sin más dilación.</p>
<p>4.^a El letrado de la Administración de Justicia dará traslado de la demanda al demandado, para que conteste en</p>	<p>4.^a El letrado de la Administración de Justicia dará traslado de la demanda al demandado, para que conteste en</p>

<p>el plazo de 10 días. En la contestación, acompañada de los documentos justificativos de su oposición, deberá proponer todos los medios de prueba de que intente valerse. De este escrito, y de los documentos que lo acompañan, se dará traslado al actor.</p> <p>5.^a Contestada la demanda o transcurrido el correspondiente plazo, el letrado de la Administración de Justicia citará a las partes a la vista, si así lo solicitan en sus escritos de demanda y contestación. Si en sus escritos no hubieren solicitado la celebración de vista, o cuando la única prueba propuesta sea la de documentos, y éstos ya se hubieran aportado al proceso sin resultar impugnados, o en el caso de los informes periciales no sea necesaria la ratificación, el juez resolverá mediante auto, sin más trámite.</p> <p>6.^a Contra dicho auto cabe recurso de apelación. Contra la sentencia dictada en segunda instancia cabrá, en su caso, recurso extraordinario por infracción procesal y recurso de casación en los términos previstos por esta ley. El órgano judicial que conozca de alguno de estos recursos, podrá suspender el procedimiento si se ha presentado un recurso ordinario contra la resolución en el Estado miembro de origen o si aún no ha expirado el plazo para interponerlo, conforme al artículo 51 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012. A estos efectos, cuando la resolución se haya dictado en Irlanda, Chipre o el Reino Unido, cualquier recurso previsto en alguno de estos Estados miembros de origen será considerado recurso ordinario.</p> <p>5. Expedición del certificado.</p> <p>1.^a A los efectos de la aplicación del artículo 53 del Reglamento (UE) n.º</p>	<p>el plazo de 10 días. En la contestación, acompañada de los documentos justificativos de su oposición, deberá proponer todos los medios de prueba de que intente valerse. De este escrito, y de los documentos que lo acompañan, se dará traslado al actor.</p> <p>5.^a Contestada la demanda o transcurrido el correspondiente plazo, el letrado de la Administración de Justicia citará a las partes a la vista, si así lo solicitan en sus escritos de demanda y contestación. Si en sus escritos no hubieren solicitado la celebración de vista, o cuando la única prueba propuesta sea la de documentos, y éstos ya se hubieran aportado al proceso sin resultar impugnados, o en el caso de los informes periciales no sea necesaria la ratificación, el juez resolverá mediante auto, sin más trámite.</p> <p>Se modifica la regla 6.^a del apartado 4: 6.^a Contra dicho auto cabe recurso de apelación. Contra la sentencia dictada en segunda instancia cabrá, en su caso, recurso de casación en los términos previstos por esta ley. El órgano judicial que conozca de alguno de estos recursos podrá suspender el procedimiento si se ha presentado un recurso ordinario contra la resolución en el Estado miembro de origen o si aún no ha expirado el plazo para interponerlo, conforme al artículo 51 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2012, relativo a la competencia judicial, el reconocimiento y la ejecución de resoluciones judiciales en materia civil y mercantil. A estos efectos, cuando la resolución se haya dictado en Irlanda, Chipre o el Reino Unido, cualquier recurso previsto en alguno de estos Estados miembros de origen será considerado recurso ordinario.</p>
---	--

<p>1215/2012, la expedición del certificado previsto en ese precepto se podrá solicitar por medio de otros en la demanda, para su expedición de forma simultánea a la sentencia. En todo caso, la expedición se hará de forma separada y mediante providencia, utilizando el modelo de formulario al que se refiere dicho artículo.</p> <p>Cuando se trate de transacciones judiciales, la certificación se expedirá de igual forma, a los efectos del artículo 60 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, utilizando el modelo de formulario previsto en el mismo.</p> <p>2.^a En el caso de documentos públicos que tengan fuerza ejecutiva, el modelo de formulario al que se refiere el artículo 60 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 lo expedirá el notario autorizante, o quien legalmente le sustituya o suceda en el protocolo. De dicha expedición dejará constancia mediante nota en la matriz o póliza en la que incorporará copia auténtica siendo el original del certificado el documento que circulará.</p> <p>6. Adaptación.</p> <p>A los efectos de aplicación del artículo 54 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, la autoridad que resuelva sobre el reconocimiento o la ejecución de una resolución extranjera procederá a su adaptación en los términos previstos en dicho precepto. Contra la decisión sobre la adaptación de la medida u orden extranjera cabrán los recursos que la legislación procesal contempla en función del tipo de resolución y del procedimiento de que se trate.</p> <p>7. Fuerza ejecutiva de los documentos públicos.</p> <p>1.^a Los documentos públicos que</p>	<p>5. Expedición del certificado.</p> <p>1.^a A los efectos de la aplicación del artículo 53 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, la expedición del certificado previsto en ese precepto se podrá solicitar por medio de otros en la demanda, para su expedición de forma simultánea a la sentencia. En todo caso, la expedición se hará de forma separada y mediante providencia, utilizando el modelo de formulario al que se refiere dicho artículo.</p> <p>Cuando se trate de transacciones judiciales, la certificación se expedirá de igual forma, a los efectos del artículo 60 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, utilizando el modelo de formulario previsto en el mismo.</p> <p>2.^a En el caso de documentos públicos que tengan fuerza ejecutiva, el modelo de formulario al que se refiere el artículo 60 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012 lo expedirá el notario autorizante, o quien legalmente le sustituya o suceda en el protocolo. De dicha expedición dejará constancia mediante nota en la matriz o póliza en la que incorporará copia auténtica siendo el original del certificado el documento que circulará.</p> <p>6. Adaptación.</p> <p>A los efectos de aplicación del artículo 54 del Reglamento (UE) n.º 1215/2012, la autoridad que resuelva sobre el reconocimiento o la ejecución de una resolución extranjera procederá a su adaptación en los términos previstos en dicho precepto. Contra la decisión sobre la adaptación de la medida u orden extranjera cabrán los recursos que la legislación procesal contempla en función del tipo de resolución y del procedimiento de que se trate.</p>
---	--

<p>tengan fuerza ejecutiva en el Estado miembro de origen gozarán también de la misma en España sin necesidad de una declaración de fuerza ejecutiva; su ejecución solo podrá denegarse en caso de que sea manifiestamente contraria al orden público. El documento público presentado debe reunir los requisitos necesarios para ser considerado auténtico en el Estado miembro de origen.</p> <p>2.^a La persona contra la que se haya instado la ejecución podrá solicitar la denegación de la ejecución de conformidad con el procedimiento previsto en el apartado 4 de esta disposición.</p> <p>3.^a La ejecución de documentos públicos emitidos en un Estado miembro se llevará a cabo en España, en todo caso, conforme a las disposiciones de esta ley, aplicándose las normas de esta disposición.</p> <p>8. Fuerza ejecutiva de las transacciones judiciales.</p> <p>Las transacciones judiciales que tengan fuerza ejecutiva en el Estado miembro de origen se ejecutarán en España en las mismas condiciones previstas para los documentos públicos en el apartado anterior.</p>	<p>7. Fuerza ejecutiva de los documentos públicos.</p> <p>1.^a Los documentos públicos que tengan fuerza ejecutiva en el Estado miembro de origen gozarán también de la misma en España sin necesidad de una declaración de fuerza ejecutiva; su ejecución solo podrá denegarse en caso de que sea manifiestamente contraria al orden público. El documento público presentado debe reunir los requisitos necesarios para ser considerado auténtico en el Estado miembro de origen.</p> <p>2.^a La persona contra la que se haya instado la ejecución podrá solicitar la denegación de la ejecución de conformidad con el procedimiento previsto en el apartado 4 de esta disposición.</p> <p>3.^a La ejecución de documentos públicos emitidos en un Estado miembro se llevará a cabo en España, en todo caso, conforme a las disposiciones de esta ley, aplicándose las normas de esta disposición.</p> <p>8. Fuerza ejecutiva de las transacciones judiciales.</p> <p>Las transacciones judiciales que tengan fuerza ejecutiva en el Estado miembro de origen se ejecutarán en España en las mismas condiciones previstas para los documentos públicos en el apartado anterior.</p>
---	--

Disposición final vigésimo sexta. Medidas para facilitar la aplicación en España del Reglamento (UE) n.^o 650/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de julio de 2012, relativo a la competencia, la ley aplicable, el reconocimiento y la ejecución de las resoluciones, a la

Disposición final vigésimo sexta. Medidas para facilitar la aplicación en España del Reglamento (UE) n.^o 650/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de julio de 2012, relativo a la competencia, la ley aplicable, el reconocimiento y la ejecución de las resoluciones, a la

aceptación y la ejecución de los documentos públicos en materia de sucesiones «mortis causa» y a la creación de un certificado sucesorio europeo.	aceptación y la ejecución de los documentos públicos en materia de sucesiones «mortis causa» y a la creación de un certificado sucesorio europeo.
<p>1. Reglas de ejecución y reconocimiento de resoluciones de un Estado miembro de la Unión Europea al amparo del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>	<p>1. Reglas de ejecución y reconocimiento de resoluciones de un Estado miembro de la Unión Europea al amparo del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>
<p>1.^a Cualquier parte interesada podrá solicitar que se declare la fuerza ejecutiva en España de una resolución incluida en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) n.º 650/2012, y dictada en un Estado miembro de la Unión Europea que tenga en éste fuerza ejecutiva, con arreglo al procedimiento previsto en los apartados 2 a 7 de esta disposición.</p>	<p>1.^a Cualquier parte interesada podrá solicitar que se declare la fuerza ejecutiva en España de una resolución incluida en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) n.º 650/2012, y dictada en un Estado miembro de la Unión Europea que tenga en éste fuerza ejecutiva, con arreglo al procedimiento previsto en los apartados 2 a 7 de esta disposición.</p>
<p>2.^a Las resoluciones dictadas en un Estado miembro de la Unión Europea serán reconocidas en España sin necesidad de recurrir a procedimiento alguno. No obstante, en caso de oposición, cualquier parte interesada que invoque el reconocimiento a título principal de una resolución de ese tipo podrá solicitar, por el mismo procedimiento previsto en el apartado 1, que se reconozca dicha resolución.</p>	<p>2.^a Las resoluciones dictadas en un Estado miembro de la Unión Europea serán reconocidas en España sin necesidad de recurrir a procedimiento alguno. No obstante, en caso de oposición, cualquier parte interesada que invoque el reconocimiento a título principal de una resolución de ese tipo podrá solicitar, por el mismo procedimiento previsto en el apartado 1, que se reconozca dicha resolución.</p>
<p>Si la denegación del reconocimiento se invocara como una cuestión incidental ante un órgano judicial, dicho órgano será competente para conocer de la misma, siguiendo el procedimiento establecido en los artículos 388 y siguientes de esta ley, quedando limitada la eficacia de dicho reconocimiento a lo resuelto en el proceso principal del que el incidente trae causa, y sin que pueda impedirse que en proceso aparte se resuelva de forma principal sobre el reconocimiento de la resolución.</p>	<p>Si la denegación del reconocimiento se invocara como una cuestión incidental ante un órgano judicial, dicho órgano será competente para conocer de la misma, siguiendo el procedimiento establecido en los artículos 388 y siguientes de esta ley, quedando limitada la eficacia de dicho reconocimiento a lo resuelto en el proceso principal del que el incidente trae causa, y sin que pueda impedirse que en proceso aparte se resuelva de forma principal sobre el reconocimiento de la resolución.</p>

<p>En cualquier caso, el órgano judicial ante el que se haya solicitado el reconocimiento podrá suspender el procedimiento si dicha resolución es objeto de un recurso ordinario en el Estado miembro de origen.</p>	<p>En cualquier caso, el órgano judicial ante el que se haya solicitado el reconocimiento podrá suspender el procedimiento si dicha resolución es objeto de un recurso ordinario en el Estado miembro de origen.</p>
<p>2. Competencia.</p>	<p>2. Competencia.</p>
<p>La competencia para conocer del procedimiento de fuerza ejecutiva corresponderá a los Juzgados de Primera Instancia del domicilio de la parte frente a la que se solicita el reconocimiento o la ejecución, o del lugar de ejecución en el que la resolución deba producir sus efectos.</p>	<p>La competencia para conocer del procedimiento de fuerza ejecutiva corresponderá a los Juzgados de Primera Instancia del domicilio de la parte frente a la que se solicita el reconocimiento o la ejecución, o del lugar de ejecución en el que la resolución deba producir sus efectos.</p>
<p>3. Asistencia jurídica gratuita.</p>	<p>3. Asistencia jurídica gratuita.</p>
<p>1.^a La asistencia jurídica gratuita en este procedimiento se ajustará a las normas generales aplicables en España.</p>	<p>1.^a La asistencia jurídica gratuita en este procedimiento se ajustará a las normas generales aplicables en España.</p>
<p>2.^a Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado anterior, el solicitante que en el Estado miembro de origen haya obtenido total o parcialmente el beneficio de justicia gratuita o una exención de las costas y gastos, gozará en este procedimiento del beneficio de justicia gratuita más favorable o de la exención más amplia posible conforme a las normas generales aplicables en España.</p>	<p>2.^a Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado anterior, el solicitante que en el Estado miembro de origen haya obtenido total o parcialmente el beneficio de justicia gratuita o una exención de las costas y gastos, gozará en este procedimiento del beneficio de justicia gratuita más favorable o de la exención más amplia posible conforme a las normas generales aplicables en España.</p>
<p>4. Procedimiento de declaración de fuerza ejecutiva de una resolución.</p>	<p>4. Procedimiento de declaración de fuerza ejecutiva de una resolución.</p>
<p>1.^a La solicitud de declaración de fuerza ejecutiva se presentará mediante demanda que se ajustará a los requisitos del artículo 437 de esta ley y deberá ir acompañada de los siguientes documentos:</p>	<p>1.^a La solicitud de declaración de fuerza ejecutiva se presentará mediante demanda que se ajustará a los requisitos del artículo 437 de esta ley y deberá ir acompañada de los siguientes documentos:</p>
<p>a) Una copia auténtica de la resolución.</p>	<p>a) Una copia auténtica de la resolución.</p>
<p>b) La certificación prevista en el</p>	<p>b) La certificación prevista en el</p>

<p>artículo 46.3.b) del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p> <p>2.^a Si no se presentara la certificación prevista en el apartado anterior, el órgano judicial podrá fijar un plazo para su presentación, aceptar un documento equivalente o dispensar de ellos si considera que dispone de suficiente información.</p> <p>Podrá pedir también el órgano judicial una traducción de los documentos realizada por una persona cualificada para realizar traducciones en uno de los Estados miembros.</p> <p>3.^a El solicitante no estará obligado a tener dirección postal en España ni a actuar representado por procurador ni asistido de letrado.</p> <p>4.^a El solicitante podrá instar la adopción de medidas provisionales o cautelares de conformidad con lo previsto en esta ley. La declaración de fuerza ejecutiva incluirá la autorización para adoptar cualesquiera medidas cautelares.</p> <p>5.^a Cumplidas las formalidades previstas en las reglas 1.^a y 2.^a, el juez mediante auto declarará inmediatamente la fuerza ejecutiva de la resolución, sin dar traslado para alegaciones a la parte contra la cual se solicite la declaración y sin proceder al examen de los motivos de denegación del reconocimiento previstos en el artículo 40 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p> <p>Si la resolución objeto de la declaración contiene varias pretensiones y no puede declararse la fuerza ejecutiva de todas ellas, el auto declarará la fuerza ejecutiva de las que procedan.</p> <p>6.^a La notificación a la parte contra la que se haya solicitado la declaración</p>	<p>artículo 46.3.b) del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p> <p>2.^a Si no se presentara la certificación prevista en el apartado anterior, el órgano judicial podrá fijar un plazo para su presentación, aceptar un documento equivalente o dispensar de ellos si considera que dispone de suficiente información.</p> <p>Podrá pedir también el órgano judicial una traducción de los documentos realizada por una persona cualificada para realizar traducciones en uno de los Estados miembros.</p> <p>3.^a El solicitante no estará obligado a tener dirección postal en España ni a actuar representado por procurador ni asistido de letrado.</p> <p>4.^a El solicitante podrá instar la adopción de medidas provisionales o cautelares de conformidad con lo previsto en esta ley. La declaración de fuerza ejecutiva incluirá la autorización para adoptar cualesquiera medidas cautelares.</p> <p>5.^a Cumplidas las formalidades previstas en las reglas 1.^a y 2.^a, el juez mediante auto declarará inmediatamente la fuerza ejecutiva de la resolución, sin dar traslado para alegaciones a la parte contra la cual se solicite la declaración y sin proceder al examen de los motivos de denegación del reconocimiento previstos en el artículo 40 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p> <p>Si la resolución objeto de la declaración contiene varias pretensiones y no puede declararse la fuerza ejecutiva de todas ellas, el auto declarará la fuerza ejecutiva de las que procedan.</p> <p>6.^a La notificación a la parte contra la que se haya solicitado la declaración</p>
--	--

<p>irá acompañada de los documentos a los que se refieren las reglas 1.^a y 2.^a de este apartado.</p> <p>5. Recursos contra la resolución sobre la solicitud de declaración de fuerza ejecutiva.</p> <p>1.^a La resolución sobre la solicitud de declaración de fuerza ejecutiva podrá ser recurrida por cualquiera de las partes en el plazo de treinta días naturales. Si la parte contra la que se solicitó la declaración estuviera domiciliada fuera de España, tendrá un plazo de sesenta días naturales para interponer el recurso; este plazo no admitirá prórroga por razón de la distancia a España de su domicilio.</p> <p>La competencia para conocer del recurso corresponderá a la Audiencia Provincial.</p> <p>2.^a Durante el plazo del recurso contra la declaración de fuerza ejecutiva y hasta que se resuelva sobre el mismo, solamente se podrán adoptar medidas cautelares sobre los bienes de la parte contra la que se haya solicitado la ejecución.</p> <p>3.^a Contra la sentencia dictada en segunda instancia cabrá, en su caso, recurso extraordinario por infracción procesal y recurso de casación en los términos previstos por esta ley.</p> <p>6. Procedimiento del recurso contra la resolución sobre la solicitud de declaración de fuerza ejecutiva.</p> <p>El recurso previsto en la regla 1.^a del apartado anterior se sustanciará por los cauces del recurso de apelación, incluidas las normas sobre representación procesal y defensa técnica, con las siguientes especialidades:</p> <p>a) Sin perjuicio de la alegación de infracción de normas o garantías</p>	<p>irá acompañada de los documentos a los que se refieren las reglas 1.^a y 2.^a de este apartado.</p> <p>5. Recursos contra la resolución sobre la solicitud de declaración de fuerza ejecutiva.</p> <p>1.^a La resolución sobre la solicitud de declaración de fuerza ejecutiva podrá ser recurrida por cualquiera de las partes en el plazo de treinta días naturales. Si la parte contra la que se solicitó la declaración estuviera domiciliada fuera de España, tendrá un plazo de sesenta días naturales para interponer el recurso; este plazo no admitirá prórroga por razón de la distancia a España de su domicilio.</p> <p>La competencia para conocer del recurso corresponderá a la Audiencia Provincial.</p> <p>2.^a Durante el plazo del recurso contra la declaración de fuerza ejecutiva y hasta que se resuelva sobre el mismo, solamente se podrán adoptar medidas cautelares sobre los bienes de la parte contra la que se haya solicitado la ejecución.</p> <p>Se modifica la regla 3.^a del apartado 5: 3.^a Contra la sentencia dictada en segunda instancia cabrá, en su caso, recurso de casación en los términos previstos por esta ley.</p> <p>6. Procedimiento del recurso contra la resolución sobre la solicitud de declaración de fuerza ejecutiva.</p> <p>El recurso previsto en la regla 1.^a del apartado anterior se sustanciará por los cauces del recurso de apelación, incluidas las normas sobre representación procesal y defensa técnica, con las siguientes especialidades:</p> <p>a) Sin perjuicio de la alegación de infracción de normas o garantías</p>
---	---

<p>procesales en la primera instancia, el recurso solamente podrá basarse en alguno o algunos de los motivos previstos en el artículo 40 del Reglamento (UE) n.º 650/2012; el recurrente acompañará al escrito de interposición los documentos justificativos de su pretensión que considere necesarios y, en su caso, contendrá la proposición de los medios de prueba cuya práctica interese.</p>	<p>procesales en la primera instancia, el recurso solamente podrá basarse en alguno o algunos de los motivos previstos en el artículo 40 del Reglamento (UE) n.º 650/2012; el recurrente acompañará al escrito de interposición los documentos justificativos de su pretensión que considere necesarios y, en su caso, contendrá la proposición de los medios de prueba cuya práctica interese.</p>
<p>b) El letrado de la Administración de Justicia dará traslado del escrito de recurso y de los documentos que lo acompañen a las demás partes, emplazándolas por veinte días naturales para que presenten los escritos de oposición o impugnación, a los que se adjuntarán los documentos justificativos que consideren necesarios y, en su caso, contendrá la proposición de los medios de prueba cuya práctica interesen.</p>	<p>b) El letrado de la Administración de Justicia dará traslado del escrito de recurso y de los documentos que lo acompañen a las demás partes, emplazándolas por veinte días naturales para que presenten los escritos de oposición o impugnación, a los que se adjuntarán los documentos justificativos que consideren necesarios y, en su caso, contendrá la proposición de los medios de prueba cuya práctica interesen.</p>
<p>c) En caso de incomparecencia de la parte contra la que se solicite la declaración de fuerza ejecutiva, si su residencia habitual estuviera fuera de España, se aplicará lo dispuesto en el artículo 16 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>	<p>c) En caso de incomparecencia de la parte contra la que se solicite la declaración de fuerza ejecutiva, si su residencia habitual estuviera fuera de España, se aplicará lo dispuesto en el artículo 16 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>
<p>7. Suspensión de los recursos.</p>	<p>7. Suspensión de los recursos.</p>
<p>El tribunal ante el que se interpusiera cualquiera de los recursos previstos en el apartado 5 suspenderá el procedimiento, a instancia de la parte contra la que se solicite la declaración de fuerza ejecutiva, si tal fuerza ejecutiva ha sido suspendida en el Estado miembro de origen por haberse interpuesto un recurso.</p>	<p>El tribunal ante el que se interpusiera cualquiera de los recursos previstos en el apartado 5 suspenderá el procedimiento, a instancia de la parte contra la que se solicite la declaración de fuerza ejecutiva, si tal fuerza ejecutiva ha sido suspendida en el Estado miembro de origen por haberse interpuesto un recurso.</p>
<p>8. Fuerza ejecutiva de los documentos públicos.</p>	<p>8. Fuerza ejecutiva de los documentos públicos.</p>
<p>Los documentos públicos que tengan</p>	<p>Los documentos públicos que tengan</p>

<p>fuerza ejecutiva en el Estado miembro de origen serán declarados, a petición de cualquiera de las partes interesadas, con fuerza ejecutiva en España de conformidad con el procedimiento regulado en los apartados 2 a 7 de esta disposición final, debiéndose presentar la certificación prevista en el apartado 4.1.ª b) de conformidad con lo dispuesto en el artículo 60.2 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>	<p>fuerza ejecutiva en el Estado miembro de origen serán declarados, a petición de cualquiera de las partes interesadas, con fuerza ejecutiva en España de conformidad con el procedimiento regulado en los apartados 2 a 7 de esta disposición final, debiéndose presentar la certificación prevista en el apartado 4.1.ª b) de conformidad con lo dispuesto en el artículo 60.2 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>
<p>El tribunal ante el que se interpusiera cualquiera de los recursos previstos en el apartado 16 de esta disposición sólo desestimará o revocará la declaración de fuerza ejecutiva de un documento público cuando la misma fuera manifiestamente contraria al orden público.</p>	<p>El tribunal ante el que se interpusiera cualquiera de los recursos previstos en el apartado 16 de esta disposición sólo desestimará o revocará la declaración de fuerza ejecutiva de un documento público cuando la misma fuera manifiestamente contraria al orden público.</p>
<p>9. Fuerza ejecutiva de las transacciones judiciales.</p>	<p>9. Fuerza ejecutiva de las transacciones judiciales.</p>
<p>Las transacciones judiciales que tengan fuerza ejecutiva en el Estado miembro de origen serán declaradas, a petición de cualquiera de las partes interesadas, con fuerza ejecutiva en España de conformidad con el procedimiento regulado en los apartados 2 a 7 de esta disposición final, debiéndose presentar la certificación prevista en el apartado 4.1.ª b) de conformidad con lo dispuesto en el artículo 61.2 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>	<p>Las transacciones judiciales que tengan fuerza ejecutiva en el Estado miembro de origen serán declaradas, a petición de cualquiera de las partes interesadas, con fuerza ejecutiva en España de conformidad con el procedimiento regulado en los apartados 2 a 7 de esta disposición final, debiéndose presentar la certificación prevista en el apartado 4.1.ª b) de conformidad con lo dispuesto en el artículo 61.2 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>
<p>El tribunal ante el que se interpusiera cualquiera de los recursos previstos en el apartado 5 sólo desestimará o revocará la declaración de fuerza ejecutiva de una transacción judicial cuando la misma fuera manifiestamente contraria al orden público.</p>	<p>El tribunal ante el que se interpusiera cualquiera de los recursos previstos en el apartado 5 sólo desestimará o revocará la declaración de fuerza ejecutiva de una transacción judicial cuando la misma fuera manifiestamente contraria al orden público.</p>
<p>10. Expedición de la certificación de una resolución, documento público o transacción judicial a efectos de su</p>	<p>10. Expedición de la certificación de una resolución, documento público o transacción judicial a efectos de su</p>

fuerza ejecutiva en otro Estado miembro.	fuerza ejecutiva en otro Estado miembro.
1. ^a A los efectos de la aplicación del artículo 46.3 del Reglamento, la expedición de la certificación prevista en ese precepto corresponderá al órgano judicial que haya dictado la resolución y se hará de forma separada mediante providencia, utilizando el modelo de formulario previsto en dicho artículo.	1. ^a A los efectos de la aplicación del artículo 46.3 del Reglamento, la expedición de la certificación prevista en ese precepto corresponderá al órgano judicial que haya dictado la resolución y se hará de forma separada mediante providencia, utilizando el modelo de formulario previsto en dicho artículo.
Lo mismo se hará, a los efectos de la aplicación del artículo 61 del Reglamento, cuando se trate de una transacción judicial, utilizando para la expedición de la certificación el modelo de formulario previsto en dicho artículo.	Lo mismo se hará, a los efectos de la aplicación del artículo 61 del Reglamento, cuando se trate de una transacción judicial, utilizando para la expedición de la certificación el modelo de formulario previsto en dicho artículo.
2. ^a En el caso de documentos públicos, la certificación a la que se refiere el artículo 60 del Reglamento, será expedida por el notario autorizante, o quien legalmente le sustituya o suceda en el protocolo, utilizando el modelo de formulario previsto en dicho artículo. De esa expedición se dejará constancia mediante nota en la matriz, en la que se incorporará copia auténtica siendo el original del certificado el documento que circulará. Si no fuera posible la incorporación a la matriz, se relacionará, mediante nota, el acta posterior a la que deberá ser incorporada.	2. ^a En el caso de documentos públicos, la certificación a la que se refiere el artículo 60 del Reglamento, será expedida por el notario autorizante, o quien legalmente le sustituya o suceda en el protocolo, utilizando el modelo de formulario previsto en dicho artículo. De esa expedición se dejará constancia mediante nota en la matriz, en la que se incorporará copia auténtica siendo el original del certificado el documento que circulará. Si no fuera posible la incorporación a la matriz, se relacionará, mediante nota, el acta posterior a la que deberá ser incorporada.
11. Expedición por órgano judicial del certificado sucesorio europeo.	11. Expedición por órgano judicial del certificado sucesorio europeo.
1. ^a La expedición por un órgano judicial de un certificado sucesorio europeo se adoptará de forma separada y mediante providencia, en la forma prevista en el artículo 67 del Reglamento (UE) n.º 650/2012 , previa solicitud que podrá presentarse mediante el formulario previsto en el artículo 65.2 del mismo Reglamento.	1. ^a La expedición por un órgano judicial de un certificado sucesorio europeo se adoptará de forma separada y mediante providencia, en la forma prevista en el artículo 67 del Reglamento (UE) n.º 650/2012 , previa solicitud que podrá presentarse mediante el formulario previsto en el artículo 65.2 del mismo Reglamento.

<p>2.^a La competencia para expedir judicialmente un certificado sucesorio europeo corresponderá al mismo tribunal que sustancie o haya sustanciado la sucesión. Del certificado sucesorio se expedirá testimonio, que se entregará al solicitante.</p> <p>3.^a Toda persona que tenga derecho a solicitar un certificado podrá recurrir las decisiones adoptadas por el órgano judicial correspondiente.</p> <p>12. Rectificación, modificación o anulación del certificado sucesorio europeo emitido por un órgano judicial.</p> <p>1.^a El procedimiento para la rectificación de un certificado sucesorio europeo, tal como está previsto en el artículo 71.1 del Reglamento (UE) n.º 650/2012 se resolverá en la forma prevista en los apartados 1 a 4 del artículo 267 de la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial.</p> <p>2.^a El procedimiento para la modificación o anulación de la emisión de un certificado sucesorio europeo a que se refiere el artículo 71.1 del Reglamento (UE) n.º 650/2012 se tramitará y resolverá, en única instancia, de conformidad con lo previsto para el recurso de reposición regulado en esta ley.</p> <p>3.^a En todo caso, conforme al artículo 71.3 del Reglamento (UE) n.º 650/2012 el tribunal comunicará sin demora, a todas las personas a las que se entregaron copias auténticas del certificado en virtud del artículo 70.1 del mismo Reglamento, cualquier rectificación, modificación o anulación del mismo.</p> <p>13. Denegación por un órgano judicial de la emisión del certificado sucesorio europeo.</p>	<p>2.^a La competencia para expedir judicialmente un certificado sucesorio europeo corresponderá al mismo tribunal que sustancie o haya sustanciado la sucesión. Del certificado sucesorio se expedirá testimonio, que se entregará al solicitante.</p> <p>3.^a Toda persona que tenga derecho a solicitar un certificado podrá recurrir las decisiones adoptadas por el órgano judicial correspondiente.</p> <p>12. Rectificación, modificación o anulación del certificado sucesorio europeo emitido por un órgano judicial.</p> <p>1.^a El procedimiento para la rectificación de un certificado sucesorio europeo, tal como está previsto en el artículo 71.1 del Reglamento (UE) n.º 650/2012 se resolverá en la forma prevista en los apartados 1 a 4 del artículo 267 de la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial.</p> <p>2.^a El procedimiento para la modificación o anulación de la emisión de un certificado sucesorio europeo a que se refiere el artículo 71.1 del Reglamento (UE) n.º 650/2012 se tramitará y resolverá, en única instancia, de conformidad con lo previsto para el recurso de reposición regulado en esta ley.</p> <p>3.^a En todo caso, conforme al artículo 71.3 del Reglamento (UE) n.º 650/2012 el tribunal comunicará sin demora, a todas las personas a las que se entregaron copias auténticas del certificado en virtud del artículo 70.1 del mismo Reglamento, cualquier rectificación, modificación o anulación del mismo.</p> <p>13. Denegación por un órgano judicial de la emisión del certificado sucesorio europeo.</p>
--	--

<p>La denegación de emisión de un certificado sucesorio europeo se adoptará de forma separada mediante auto y podrá impugnarse, en única instancia, por los trámites del recurso de reposición.</p>	<p>La denegación de emisión de un certificado sucesorio europeo se adoptará de forma separada mediante auto y podrá impugnarse, en única instancia, por los trámites del recurso de reposición.</p>
<p>14. Expedición por notario del certificado sucesorio europeo.</p>	<p>14. Expedición por notario del certificado sucesorio europeo.</p>
<p>1.^a Previa solicitud, compete al notario que declare la sucesión o alguno de sus elementos o a quien legalmente le sustituya o suceda en su protocolo, la expedición del certificado previsto en el artículo 62 del Reglamento (UE) n.º 650/2012, debiendo para ello usar el formulario al que se refiere el artículo 67 del mismo Reglamento. La solicitud de la expedición de un certificado sucesorio podrá presentarse mediante el formulario previsto en el artículo 65.2 del mismo Reglamento.</p>	<p>1.^a Previa solicitud, compete al notario que declare la sucesión o alguno de sus elementos o a quien legalmente le sustituya o suceda en su protocolo, la expedición del certificado previsto en el artículo 62 del Reglamento (UE) n.º 650/2012, debiendo para ello usar el formulario al que se refiere el artículo 67 del mismo Reglamento. La solicitud de la expedición de un certificado sucesorio podrá presentarse mediante el formulario previsto en el artículo 65.2 del mismo Reglamento.</p>
<p>2.^a De dicha expedición del certificado sucesorio europeo, que tendrá el carácter de documento público conforme al artículo 17 de la Ley del Notariado de 28 de mayo de 1862, se dejará constancia mediante nota en la matriz de la escritura que sustancie el acto o negocio, a la que se incorporará el original del certificado, entregándose copia auténtica al solicitante.</p>	<p>2.^a De dicha expedición del certificado sucesorio europeo, que tendrá el carácter de documento público conforme al artículo 17 de la Ley del Notariado de 28 de mayo de 1862, se dejará constancia mediante nota en la matriz de la escritura que sustancie el acto o negocio, a la que se incorporará el original del certificado, entregándose copia auténtica al solicitante.</p>
<p>Si no fuera posible la incorporación a la matriz, se relacionará, mediante nota, el acta posterior a la que deberá ser incorporado el original del certificado.</p>	<p>Si no fuera posible la incorporación a la matriz, se relacionará, mediante nota, el acta posterior a la que deberá ser incorporado el original del certificado.</p>
<p>15. Rectificación, modificación o anulación del certificado sucesorio europeo emitido por notario.</p>	<p>15. Rectificación, modificación o anulación del certificado sucesorio europeo emitido por notario.</p>
<p>1.^a Correspondrá al notario en cuyo protocolo se encuentre, la rectificación del certificado sucesorio europeo en caso de ser observado en</p>	<p>1.^a Correspondrá al notario en cuyo protocolo se encuentre, la rectificación del certificado sucesorio europeo en caso de ser observado en</p>

<p>él un error material, así como la modificación o anulación previstas en el artículo 71.1 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>	<p>él un error material, así como la modificación o anulación previstas en el artículo 71.1 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>
<p>2.^a En todo caso, conforme al artículo 71.3 del Reglamento (UE) n.º 650/2012, el notario comunicará sin demora, a todas las personas a las que se entregaron copias auténticas del certificado en virtud del artículo 70.1, cualquier rectificación, modificación o anulación del mismo.</p>	<p>2.^a En todo caso, conforme al artículo 71.3 del Reglamento (UE) n.º 650/2012, el notario comunicará sin demora, a todas las personas a las que se entregaron copias auténticas del certificado en virtud del artículo 70.1, cualquier rectificación, modificación o anulación del mismo.</p>
<p>16. Recurso.</p>	<p>16. Recurso.</p>
<p>1.^a Las decisiones adoptadas por un notario relativas a un certificado sucesorio europeo podrán ser recurridas por quien tenga interés legítimo conforme a los artículos 63.1 y 65 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>	<p>1.^a Las decisiones adoptadas por un notario relativas a un certificado sucesorio europeo podrán ser recurridas por quien tenga interés legítimo conforme a los artículos 63.1 y 65 del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>
<p>2.^a La negativa de un notario a rectificar, modificar, anular o expedir un certificado sucesorio europeo podrá ser recurrida por quien tenga interés legítimo conforme a los artículos 71 y 73 apartado 1, letra a) del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>	<p>2.^a La negativa de un notario a rectificar, modificar, anular o expedir un certificado sucesorio europeo podrá ser recurrida por quien tenga interés legítimo conforme a los artículos 71 y 73 apartado 1, letra a) del Reglamento (UE) n.º 650/2012.</p>
<p>3.^a El recurso, en única instancia, contra las decisiones a las que se refieren las reglas 1.^a y 2.^a de este apartado será interpuesto directamente ante el juez de Primera Instancia del lugar de residencia oficial del notario, y se sustanciará por los trámites del juicio verbal.</p>	<p>3.^a El recurso, en única instancia, contra las decisiones a las que se refieren las reglas 1.^a y 2.^a de este apartado será interpuesto directamente ante el juez de Primera Instancia del lugar de residencia oficial del notario, y se sustanciará por los trámites del juicio verbal.</p>
<p>17. Efectos del recurso.</p>	<p>17. Efectos del recurso.</p>
<p>1.^a Si, como consecuencia del recurso contemplado en el apartado anterior, resulta acreditado que el certificado sucesorio europeo expedido no responde a la realidad, el órgano judicial competente ordenará que el notario emisor lo rectifique, modifique o anule según la resolución judicial recaída.</p>	<p>1.^a Si, como consecuencia del recurso contemplado en el apartado anterior, resulta acreditado que el certificado sucesorio europeo expedido no responde a la realidad, el órgano judicial competente ordenará que el notario emisor lo rectifique, modifique o anule según la resolución judicial recaída.</p>

<p>2.^a Si, como consecuencia del recurso resulta acreditado que la negativa a expedir el certificado sucesorio europeo era injustificada, el órgano judicial competente expedirá el certificado o garantizará que el notario emisor vuelva a examinar el caso y tome una nueva decisión acorde con la resolución judicial recaída.</p> <p>3.^a En todo caso, deberá constar en la matriz de la escritura que sustancie el acto o negocio y en la del acta de protocolización del certificado sucesorio europeo emitido, nota de la rectificación, modificación o anulación realizadas, así como de la interposición del recurso y de la resolución judicial recaída en el mismo.</p>	<p>2.^a Si, como consecuencia del recurso resulta acreditado que la negativa a expedir el certificado sucesorio europeo era injustificada, el órgano judicial competente expedirá el certificado o garantizará que el notario emisor vuelva a examinar el caso y tome una nueva decisión acorde con la resolución judicial recaída.</p> <p>3.^a En todo caso, deberá constar en la matriz de la escritura que sustancie el acto o negocio y en la del acta de protocolización del certificado sucesorio europeo emitido, nota de la rectificación, modificación o anulación realizadas, así como de la interposición del recurso y de la resolución judicial recaída en el mismo.</p>
---	---

Modificación de la Ley 36/2011, de 10 de octubre, reguladora de la jurisdicción social por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre. Cuadro comparativo

Revista de Derecho vLex - Núm. 235, Diciembre 2023

Autor: vLex

Introducción

El BOE de 20 de diciembre publica el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver], **con entrada en vigor el día siguiente al de su publicación en el BOE**, con determinadas excepciones.

Entre otras cuestiones, la presente norma en su artículo 104 modifica la Ley 36/2011, de 10 de octubre, reguladora de la jurisdicción social. Sin ánimo exhaustivo, se introducen determinados cambios en las siguientes materias:

- El ámbito del orden jurisdiccional social
- La representación para la intervención en juicio
- El Registro electrónico de los apoderamientos apud acta
- La acumulación de acciones
- La acumulación de procesos
- Los medios electrónicos en la presentación de escritos y documentos
- Las excepciones al intento de conciliación previa
- La admisión de la demanda
- Etc.

Cuadro comparativo

Expuesto lo anterior, mediante el **cuadro comparativo** que consta a continuación se muestra el “**antes**” y el “**después**” de la redacción de los preceptos de la Ley 36/2011, de 10 de octubre, reguladora de la jurisdicción social a raíz de la publicación del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre.

Ley 36/2011, de 10 de octubre, reguladora de la jurisdicción social	Modificaciones introducidas por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre
<p>Artículo 2. Ámbito del orden jurisdiccional social.</p> <p>(...)</p> <p>n) En impugnación de resoluciones administrativas de la autoridad laboral recaídas en los procedimientos previstos en el apartado 3 del artículo 47 y en el apartado 7 del artículo 51 del Texto Refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo, así como las recaídas en el ejercicio de la potestad sancionadora en materia laboral y sindical y, respecto de las demás impugnaciones de otros actos de las Administraciones públicas sujetos al Derecho Administrativo en el ejercicio de sus potestades y funciones en materia laboral y sindical que pongan fin a la vía administrativa, siempre que en este caso su conocimiento no esté atribuido a otro orden jurisdiccional.</p> <p>(...)</p> <p>o) En materia de prestaciones de Seguridad Social, incluidas la</p>	<p>Artículo 2. Ámbito del orden jurisdiccional social.</p> <p>(...)</p> <p>Se modifican los literales n) y o) : n)</p> <p>En impugnación de resoluciones administrativas de la autoridad laboral recaídas en los procedimientos previstos en el apartado 5 del artículo 47, en el artículo 47 bis) y en el apartado 7 del artículo 51 del Texto Refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores, aprobado por Real Decreto Legislativo 2/2015, de 23 de octubre, así como las recaídas en el ejercicio de la potestad sancionadora en materia laboral y sindical y, respecto de las demás impugnaciones de otros actos de las Administraciones públicas sujetos al Derecho Administrativo en el ejercicio de sus potestades y funciones en materia laboral y sindical que pongan fin a la vía administrativa, siempre que en este caso su conocimiento no esté atribuido a otro orden jurisdiccional.'</p>

<p>protección por desempleo y la protección por cese de actividad de los trabajadores por cuenta propia, así como sobre la imputación de responsabilidades a empresarios o terceros respecto de las prestaciones de Seguridad Social en los casos legalmente establecidos. También las cuestiones referidas a aquellas prestaciones de protección social que establezcan las Comunidades Autónomas en el ejercicio de sus competencias, dirigidas a garantizar recursos económicos suficientes para la cobertura de las necesidades básicas y a prevenir el riesgo de exclusión social de las personas beneficiarias. Igualmente, las cuestiones litigiosas relativas a la valoración, reconocimiento y calificación del grado de discapacidad, así como sobre las prestaciones derivadas de la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia, teniendo a todos los efectos de esta Ley la misma consideración que las relativas a las prestaciones y los beneficiarios de la Seguridad Social.</p>	<p>(...)</p> <p>o) En materia de prestaciones de Seguridad Social, incluidas la protección por desempleo y la protección por cese de actividad de los trabajadores por cuenta propia, así como sobre la imputación de responsabilidades a empresarios o terceros respecto de las prestaciones de Seguridad Social en los casos legalmente establecidos. También las cuestiones referidas a aquellas prestaciones de protección social que establezcan las Comunidades Autónomas en el ejercicio de sus competencias, dirigidas a garantizar recursos económicos suficientes para la cobertura de las necesidades básicas y a prevenir el riesgo de exclusión social de las personas beneficiarias. Igualmente, las cuestiones litigiosas relativas a la valoración, reconocimiento y calificación del grado de discapacidad, así como sobre el reconocimiento de la situación de dependencia y prestaciones económicas y servicios derivados de la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia, teniendo a todos los efectos de esta Ley la misma consideración que las relativas a las prestaciones y los beneficiarios de la Seguridad Social.</p>
--	---

Artículo 18. Intervención en el juicio.
1. Las partes podrán comparecer por sí mismas o conferir su representación a abogado, procurador, graduado social colegiado o cualquier persona que se encuentre en el pleno ejercicio de sus derechos civiles. La representación podrá conferirse mediante poder otorgado por comparecencia ante el secretario judicial o por escritura pública. (...)

Artículo 18. Intervención en el juicio.
Se modifica el apartado 1: 1. Las partes podrán comparecer por sí mismas o conferir su representación a abogado, procurador, graduado social colegiado o cualquier persona que se encuentre en el pleno ejercicio de sus derechos civiles. La representación podrá conferirse mediante poder otorgado por comparecencia ante el letrado o letrada de la Administración de Justicia, a través del registro electrónico de apoderamientos apud acta o por escritura pública. (...)

Artículo 19. Presentación de la demanda y pluralidad de actores o demandados.
(...)
2. En los procesos en los que demanden de forma conjunta más de diez actores, éstos deberán designar un representante común, con el que se entenderán las sucesivas diligencias del litigio. Este representante deberá ser necesariamente abogado, procurador, graduado social colegiado, uno de los demandantes o un sindicato. Dicha representación podrá conferirse mediante poder otorgado por comparecencia ante el secretario judicial, por escritura pública o mediante comparecencia ante el servicio administrativo que tenga

Artículo 19. Presentación de la demanda y pluralidad de actores o demandados.
(...)
Se modifica el apartado 2: 2. En los procesos en los que demanden de forma conjunta más de diez actores, éstos deberán designar un representante común, con el que se entenderán las sucesivas diligencias del litigio. Este representante deberá ser necesariamente abogado, procurador, graduado social colegiado, uno de los demandantes o un sindicato. Dicha representación podrá conferirse mediante poder otorgado por comparecencia ante el letrado o letrada de la Administración de Justicia, a través del registro electrónico de

<p>atribuidas las competencias de conciliación, mediación o arbitraje o el órgano que asuma estas funciones. Junto con la demanda se deberá aportar el documento correspondiente de otorgamiento de esta representación.</p> <p>(...)</p>	<p>apoderamientos apud acta, por escritura pública o mediante comparecencia ante el servicio administrativo que tenga atribuidas las competencias de conciliación, mediación o arbitraje o el órgano que asuma estas funciones. Junto con la demanda se deberá aportar el documento correspondiente de otorgamiento de esta representación.</p> <p>(...)</p>
---	--

<p>Artículo 21. Intervención de abogado, graduado social colegiado o procurador.</p> <p>(...)</p> <p>2. Si el demandante pretendiese comparecer en el juicio asistido de abogado o representado técnicamente por graduado social colegiado o representado por procurador, lo hará constar en la demanda. Asimismo, el demandado pondrá esta circunstancia en conocimiento del juzgado o tribunal por escrito, dentro de los dos días siguientes al de su citación para el juicio, con objeto de que, trasladada tal intención al actor, pueda éste estar representado técnicamente por graduado social colegiado o representado por procurador, designar abogado en otro plazo igual o solicitar su designación a través del turno de oficio. La falta de cumplimiento de estos requisitos supone la renuncia de la parte al derecho de valerse en el acto de juicio de abogado, procurador o graduado social colegiado.</p>	<p>Artículo 21. Intervención de abogado, graduado social colegiado o procurador.</p> <p>(...)</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. Si el demandante pretendiese comparecer en el juicio asistido de abogado, representado técnicamente por graduado social o representado por procurador, lo hará constar en la demanda, indicando los datos de contacto del profesional. Asimismo, sin perjuicio de lo establecido en el apartado 5 del artículo 81, el demandado pondrá esta circunstancia en conocimiento del juzgado o tribunal por escrito, indicando también los datos de contacto de su profesional, dentro de los dos días siguientes al de su citación para el juicio, con objeto de que, trasladada tal intención al actor, pueda éste estar representado técnicamente por graduado social o representado por procurador, designar abogado en otro plazo igual o solicitar su designación a través del turno de oficio. En este caso, el actor que no hubiese efectuado dicha</p>
---	---

<p>(...)</p> <p>Artículo 25. Requisitos de la acumulación objetiva y subjetiva de acciones y reconvención.</p> <p>(...)</p> <p>3. También podrán acumularse, ejercitándose simultáneamente, las acciones que uno o varios actores tengan contra uno o varios demandados, siempre que entre esas acciones exista un nexo por razón del título o causa de pedir. Se entenderá que el título o causa de pedir es idéntico o conexo cuando las acciones se funden en los mismos hechos.</p> <p>(...)</p> <p>5. En demandas derivadas del mismo accidente de trabajo o enfermedad profesional, cuando exista más de un juzgado o sección de la misma Sala y Tribunal, en el momento de su presentación se repartirán al juzgado o sección que conociera o hubiere conocido del primero de dichos procesos, las demandas ulteriores relativas a dicho accidente de trabajo o enfermedad profesional, siempre que conste dicha circunstancia o se</p>	<p>designación podrá hacerlo, comunicando al juzgado o tribunal dentro de los dos días siguientes a la notificación tal circunstancia. La falta de cumplimiento de estos requisitos supone la renuncia de la parte al derecho de valerse en el acto de juicio de abogado, procurador o graduado social.</p> <p>(...)</p> <p>Artículo 25. Requisitos de la acumulación objetiva y subjetiva de acciones y reconvención. (...)</p> <p>Se modifican los apartados 3, 5 y 7 :</p> <p>3. También podrán acumularse, ejercitándose simultáneamente, las acciones que uno o varios actores tengan contra uno o varios demandados, siempre que entre esas acciones exista un nexo por razón del título o causa de pedir. Se entenderá que el título o causa de pedir es idéntico o conexo cuando las acciones se funden en los mismos hechos o en una misma o análoga decisión empresarial o en varias decisiones empresariales análogas.</p> <p>Si en estos casos, el actor o los actores no ejercitan conjuntamente las acciones, el juzgado deberá acordar la acumulación de los procesos, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 28, salvo cuando aprecie, de forma motivada, que la acumulación podría ocasionar perjuicios desproporcionados a la tutela judicial efectiva del resto de intervenientes.</p> <p>(...)</p>
---	--

<p>ponga de manifiesto en la demanda.</p> <p>(...)</p> <p>7. Cuando el acto administrativo impugnado afecte a una pluralidad de destinatarios, de existir más de un juzgado o sección de la misma Sala y Tribunal, las demandas o recursos ulteriores relativas a dicho acto se repartirán al juzgado o sección que estuviere conociendo o hubiere conocido del primero de dichos procesos, siempre que conste dicha circunstancia o se ponga de manifiesto en la demanda. Con tal fin, la Administración autora del acto impugnado comunicará al juzgado o tribunal, tan pronto le conste, si tiene conocimiento de la existencia de otras demandas o recursos en las que puedan concurrir los supuestos de acumulación previstos en esta Ley.</p>	<p>5. En demandas derivadas del mismo accidente de trabajo o enfermedad profesional, cuando exista más de un juzgado o sección de la misma sala y tribunal, en el momento de su presentación se repartirán al juzgado o sección que conociera o hubiere conocido del primero de dichos procesos, las demandas ulteriores relativas a dicho accidente de trabajo o enfermedad profesional. En su defecto, las partes deberán informar de esta circunstancia al juzgado o sección al que se hubiera repartido la primera demanda o recurso, en el plazo de cinco días desde la notificación de la admisión de la segunda o ulteriores demandas o recursos o en su caso, desde que la parte tenga conocimiento del juzgado o sección a la que hubiere sido turnada la primera demanda o recurso.</p> <p>(...)</p> <p>7. Cuando el acto administrativo impugnado afecte a una pluralidad de destinatarios, de existir más de un juzgado o sección de la misma sala y tribunal, las demandas o recursos ulteriores relativas a dicho acto se repartirán al juzgado o sección que estuviere conociendo o hubiere conocido del primero de dichos procesos, siempre que conste dicha circunstancia o se ponga de manifiesto en la demanda o en el recurso. Con tal fin, la Administración autora del acto impugnado comunicará al juzgado o tribunal, tan pronto le conste, si tiene conocimiento de la existencia de otras demandas o recursos en las</p>
---	--

<p>Artículo 26. Supuestos especiales de acumulación de acciones.</p> <p>1. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 3 y 5 de este artículo, en el apartado 1 del artículo 32 y en el artículo 33, no podrán acumularse entre sí ni a otras distintas en un mismo juicio, ni siquiera por vía de reconvenCIÓN, las acciones de despido y demás causas de extinción del contrato de trabajo, las de modificaciones sustanciales de condiciones de trabajo, las de disfrute de vacaciones, las de materia electoral, las de impugnación de estatutos de los sindicatos o de su modificación, las de movilidad geográfica, las de derechos de conciliación de la vida personal, familiar y laboral a las que se refiere el artículo 139, las de impugnación de convenios colectivos, las de impugnación de sanciones impuestas por los empresarios a los trabajadores y las de tutela de derechos fundamentales y libertades públicas.</p> <p>(...)</p> <p>3. Podrán acumularse en una misma demanda las acciones de despido y</p>	<p>que puedan concurrir los supuestos de acumulación previstos en esta ley. En su defecto, el resto de partes deberán informar de esta circunstancia al juzgado o sección al que se hubiera repartido la primera demanda o recurso, en el plazo de cinco días desde la notificación de la admisión de la segunda o ulteriores demandas o recursos.</p> <p>Artículo 26. Supuestos especiales de acumulación de acciones.</p> <p>Se modifican los apartados 1 y 3: 1. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 3, 5 y 8 de este artículo, en el apartado 3 del artículo 25, en el apartado 1 del artículo 32 y en el artículo 33, no podrán acumularse a otras en un mismo juicio, salvo la de responsabilidad por daños derivados, ni siquiera por vía de reconvenCIÓN, las acciones de despido y demás causas de extinción del contrato de trabajo, las de modificaciones sustanciales de condiciones de trabajo, las de disfrute de vacaciones, las de materia electoral, las de impugnación de estatutos de los sindicatos o de su modificación, las de movilidad geográfica, las de derechos de conciliación de la vida personal, familiar y laboral a las que se refiere el artículo 139, las de impugnación de convenios colectivos, las de impugnación de sanciones impuestas por los empresarios a los trabajadores y las de tutela de derechos fundamentales y libertades públicas. Tampoco podrán acumularse las acciones en reclamación sobre acceso, reversión y modificación del trabajo a distancia</p>
---	--

<p>extinción del contrato siempre que la acción de despido acumulada se ejercite dentro del plazo establecido para la modalidad procesal de despido. Cuando para la acción de extinción del contrato de trabajo del artículo 50 del Texto Refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores se invoque la falta de pago del salario pactado, contemplada en la letra b) del apartado 1 de aquel precepto, la reclamación salarial podrá acumularse a la acción solicitando la extinción indemnizada del vínculo, pudiendo, en su caso, ampliarse la demanda para incluir las cantidades posteriormente adeudadas.</p> <p>El trabajador podrá acumular a la acción de despido la reclamación de la liquidación de las cantidades adeudadas hasta esa fecha conforme al apartado 2 del artículo 49 del Estatuto de los Trabajadores, sin que por ello se altere el orden de intervención del apartado 1 del artículo 105 de esta Ley. No obstante, si por la especial complejidad de los conceptos reclamados se pudiesen derivar demoras excesivas al proceso por despido, el juzgado podrá disponer, acto seguido de la celebración del juicio, que se tramiten en procesos separados las pretensiones de despido y cantidad, para lo que dispondrá la deducción de testimonio o copia de las actuaciones y elementos de prueba que estime necesarios a fin de poder dictar sentencia sobre las pretensiones de cantidad en el nuevo proceso resultante.</p>	<p>a las que se refiere el artículo 138 bis.</p> <p>(...)</p> <p>3. Podrán acumularse en una misma demanda las acciones de despido y extinción del contrato siempre que la acción de despido acumulada se ejercite dentro del plazo establecido para la modalidad procesal de despido. Cuando para la acción de extinción del contrato de trabajo del artículo 50 del Texto Refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores, se invoque la falta de pago del salario pactado, contemplada en la letra b) del apartado 1 de aquel precepto, la reclamación salarial podrá acumularse a la acción solicitando la extinción indemnizada del vínculo, pudiendo, en su caso, ampliarse la demanda para incluir las cantidades posteriormente adeudadas. El trabajador podrá acumular a la acción de despido la reclamación de las cantidades vencidas, exigibles y de cuantía determinada adeudadas hasta esa fecha, sin que por ello se altere el orden de intervención del apartado 1 del artículo 105 de esta ley.</p> <p>(...)</p> <p>Se añade un nuevo apartado 8: 8. Asimismo, se podrán acumular en una misma demanda acciones de modificaciones sustanciales de condiciones de trabajo por parte de distintos actores contra un mismo demandado siempre que deriven de los mismos hechos o de una misma decisión empresarial.</p>
---	--

(…)	También se podrán acumular en una misma demanda acciones de despido por causas objetivas derivadas del apartado I) del artículo 49 del Texto Refundido del Estatuto de los Trabajadores , por parte de distintos actores contra un mismo demandado siempre que deriven de cartas de despido con idéntica causa.
-----	---

Artículo 28. Acumulación de procesos seguidos ante el mismo juzgado o tribunal. <p>1. Si en el mismo juzgado o tribunal se tramitaran varias demandas contra un mismo demandado, aunque los actores sean distintos, y se ejercitasen en ellas acciones idénticas o susceptibles de haber sido acumuladas en una misma demanda, se acordará, de oficio o a instancia de parte, la acumulación de los procesos.</p> <p>(…)</p>	Artículo 28. Acumulación de procesos seguidos ante el mismo juzgado o tribunal. <p>Se modifica el apartado 1: 1. Si en el mismo juzgado o tribunal se tramitaran varias demandas contra un mismo demandado, aunque los actores sean distintos, y se ejercitasen en ellas acciones idénticas o susceptibles de haber sido acumuladas en una misma demanda, se acordará obligatoriamente la acumulación de los procesos, salvo cuando el juzgado o tribunal aprecie, de forma motivada, que la acumulación podría ocasionar perjuicios desproporcionados a la tutela judicial efectiva del resto de intervenientes.</p> <p>(…)</p>
---	--

Artículo 29. Acumulación de procesos seguidos ante distintos juzgados. <p>Si en el caso del artículo anterior las demandas pendieran en distintos procesos ante dos o más Juzgados de lo Social de una misma circunscripción, también se acordará la acumulación de todas ellas, de</p>	Artículo 29. Acumulación de procesos seguidos ante distintos juzgados. <p>Si en el caso del artículo anterior las demandas pendieran en distintos procesos ante dos o más juzgados de lo Social de una misma circunscripción, también se acordará obligatoriamente la acumulación de</p>
--	---

oficio o a petición de parte. Esta petición habrá de formularse ante el juzgado o tribunal que conociese de la demanda que hubiera tenido entrada antes en el Registro.

todas ellas, de oficio o a petición de parte. A tal efecto, las partes deberán comunicar esta circunstancia ante el juzgado o tribunal que conociese de la demanda que hubiera tenido entrada antes en el Registro.

Artículo 34. Momento de la acumulación. Separación de uno o varios procesos de una acumulación acordada.

1. La acumulación de acciones y procesos deberá formularse y acordarse antes de la celebración de los actos de conciliación, en su caso, y de juicio, salvo que se proponga por vía de reconvenCIÓN.
2. Acordada la acumulación de procesos, podrá ésta dejarse sin efecto por el juez o tribunal respecto de uno o varios de ellos, si concurren causas que justifiquen su tramitación separada.

Artículo 34. Momento de la acumulación. Separación de uno o varios procesos de una acumulación acordada.

1. La acumulación de acciones y procesos deberá formularse y acordarse antes de la celebración de los actos de conciliación, en su caso, o de juicio, salvo que se proponga por vía de reconvenCIÓN.
2. Planteada la acumulación, podrán suspenderse durante el tiempo imprescindible aquellas actuaciones cuya realización pudiera privar de efectividad a la decisión que, sobre la procedencia de la acumulación, pudiera dictarse.
3. Acordada la acumulación de procesos, no podrá ésta dejarse sin efecto por el juez, la jueza o el tribunal, respecto de uno o varios de ellos, salvo que no se hayan cumplido las prescripciones legales sobre la acumulación o cuando el juez o jueza justifique, de forma motivada, que la acumulación efectuada podría ocasionar perjuicios desproporcionados a la tutela judicial efectiva del resto de intervenientes.

Artículo 44. Lugar de presentación de escritos y documentos.

Artículo 44. Forma de presentación de escritos y documentos.

<p>1. Las partes habrán de presentar todos los escritos y documentos en los Registros de la oficina judicial adscrita a los Juzgados y Salas de lo Social.</p> <p>2. Cuando las oficinas judiciales y los sujetos intervenientes en un proceso dispongan de medios técnicos que permitan el envío y la normal recepción de escritos iniciadores y demás escritos y documentos, de forma tal que esté garantizada la autenticidad de la comunicación y quede constancia fehaciente de la remisión y recepción íntegras y de su fecha, los escritos y documentos podrán enviarse y recibirse por aquellos medios, con plenos efectos procesales, con el resguardo acreditativo que proceda de conformidad con lo dispuesto en el apartado 5 del artículo 135 de la Ley de Enjuiciamiento Civil.</p>	<p>Las partes habrán de presentar todos los escritos y documentos en la forma establecida en el artículo 135 de la Ley 1/2000, de 7 de enero, pudiendo los trabajadores elegir en todo momento si actúan ante la Administración de Justicia a través de medios electrónicos o no.</p>
---	---

Artículo 53. Indicación del lugar de las comunicaciones.

(...)

2. En el primer escrito o comparecencia ante el órgano judicial, las partes o interesados, y en su caso los profesionales designados, señalarán un domicilio y datos completos para la práctica de actos de comunicación.

El domicilio y los datos de localización facilitados con tal fin surtirán plenos efectos y las notificaciones en ellos intentadas sin efecto serán válidas hasta tanto no

Artículo 53. Indicación del lugar de las comunicaciones.

(...)

Se modifica el apartado 2: 2. En el primer escrito o comparecencia ante el órgano judicial, las partes o interesados, y en su caso los y las profesionales designados, señalarán el domicilio físico, teléfono y dirección electrónica, en el caso de las personas obligadas a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia, para la práctica de actos de comunicación.

El domicilio y los datos de

sean facilitados otros datos alternativos, siendo carga procesal de las partes y de sus representantes mantenerlos actualizados. Asimismo deberán comunicar los cambios relativos a su número de teléfono, fax, dirección electrónica o similares, siempre que estos últimos estén siendo utilizados como instrumentos de comunicación con el tribunal.	localización facilitados con tal fin surtirán plenos efectos y las notificaciones en ellos intentadas sin efecto serán válidas hasta tanto no sean facilitados otros datos alternativos, siendo carga procesal de las partes y de sus representantes mantenerlos actualizados. Asimismo, deberán comunicar los cambios relativos a su número de teléfono, fax, dirección electrónica o similares, siempre que estos últimos estén siendo utilizados como instrumentos de comunicación con el tribunal.
---	--

Artículo 55. Lugar de las comunicaciones.	Artículo 55. Lugar de las comunicaciones.
Las citaciones, notificaciones, emplazamientos y requerimientos se harán en el local de la oficina judicial, si allí comparecieren por propia iniciativa los interesados y, en otro caso, en el domicilio señalado a estos efectos.	Las citaciones, notificaciones, emplazamientos y requerimientos a las partes que no actúen representadas en los términos del artículo 18 de esta ley, se harán en el local de la oficina judicial, si allí comparecieren por propia iniciativa los interesados, o por haber sido emplazados para ello y, en otro caso, en el domicilio señalado a estos efectos. Cuando se trate de personas que estén legalmente obligadas a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia o que hayan optado por la utilización de estos medios se realizará conforme a lo establecido en el artículo 162 de la Ley 1/2000, de 7 de enero . No obstante, si la comunicación tuviese por objeto la personación en juicio o la realización o intervención personal de las partes en determinadas actuaciones procesales

se estará a lo establecido en al apartado 2 del artículo 155 de la Ley 1/2000, de 7 de enero.

Artículo 56. Comunicaciones fuera de la oficina judicial.

(...)

5. Cuando la comunicación tenga lugar utilizando medios electrónicos, telemáticos, infotelecomunicaciones o de otra clase semejante, se realizará conforme a lo establecido en el artículo 162 de la Ley de Enjuiciamiento Civil.

Artículo 56. Comunicaciones fuera de la oficina judicial.

(...)

Se modifica el apartado 5:5. Cuando se trate de personas que estén legalmente obligadas a relacionarse electrónicamente con la Administración de Justicia o que hayan optado por la utilización de estos medios, la comunicación se realizará conforme a lo establecido en el artículo 162 de la Ley 1/2000, de 7 de enero, sin que quepa en el orden jurisdiccional social la posibilidad de obligar contractualmente al trabajador a dicha relación electrónica.

Artículo 59. Comunicación edictal.

1. Cuando una vez intentado el acto de comunicación y habiendo utilizado los medios oportunos para la investigación del domicilio, incluida en su caso la averiguación a través de los Registros, organismos, Colegios profesionales, entidades y empresas, éstos hayan resultado infructuosos y no conste el domicilio del interesado o se ignore su paradero, se consignará por diligencia.

2. En tal caso, el secretario judicial mandará que el acto de comunicación se haga por medio de edictos, insertando un extracto

Artículo 59. Comunicación edictal.

1. Cuando una vez intentado el acto de comunicación y habiendo utilizado los medios oportunos para la investigación del domicilio, incluida en su caso la averiguación a través de los Registros, organismos, colegios profesionales, entidades y empresas, éstos hayan resultado infructuosos y no conste el domicilio del interesado o se ignore su paradero, se consignará por diligencia.

2. De resultar infructuosas las averiguaciones efectuadas, el letrado o letrada de la Administración de Justicia podrá dirigirse al Registro Central de Rebeldes Civiles para

<p>suficiente de la resolución o de la cédula en el Boletín Oficial correspondiente, con la advertencia de que las siguientes comunicaciones se harán fijando copia de la resolución o de la cédula en la oficina judicial, por el medio establecido al efecto, salvo el supuesto de la comunicación de las resoluciones que deban revestir forma de auto o sentencia, o de decreto cuando ponga fin al proceso o resuelva un incidente, o cuando se trate de emplazamiento.</p>	<p>comprobar si el demandado consta en dicho Registro y si los datos que en él aparecen son los mismos de que dispone. En tal caso el letrado o letrada de la Administración de Justicia dictará diligencia de ordenación acordando directamente la comunicación edictal del interesado.</p> <p>3. La comunicación edictal se llevará a cabo de conformidad con el artículo 164 de la Ley 1/2000, de 7 de enero.</p>
--	--

<p>Artículo 62. Competencia del secretario judicial para la remisión de oficios, mandamientos y exhortos.</p> <p>El secretario judicial deberá expedir oficios, mandamientos, exhortos y cualesquiera otros actos de comunicación que se acuerden interesando la práctica de actuaciones.</p>	<p>Artículo 62. Competencia del letrado o letrada de la Administración de Justicia para la remisión de oficios, mandamientos y exhortos.</p> <p>El letrado o letrada de la Administración de Justicia deberá expedir oficios, mandamientos, exhortos y cualesquiera otros actos de comunicación que se acuerden interesando la práctica de actuaciones. La remisión de oficios, mandamientos, exhortos y cualesquiera otros actos de comunicación por el letrado o letrada de la Administración de Justicia se realizará de forma electrónica, si fuera posible.</p>
--	---

<p>Artículo 64. Excepciones a la conciliación o mediación previas.</p> <p>1. Se exceptúan del requisito del intento de conciliación o, en su caso, de mediación los procesos que exijan el agotamiento de la vía administrativa, en su caso, los que versen sobre Seguridad Social, los</p>	<p>Artículo 64. Excepciones a la conciliación o mediación previas.</p> <p>Se modifican el apartado 1 y la letra a) del apartado 2: 1. Se exceptúan del requisito del intento de conciliación o, en su caso, de mediación los procesos que exijan el agotamiento de la vía administrativa, en su caso,</p>
--	---

<p>relativos a la impugnación del despido colectivo por los representantes de los trabajadores, disfrute de vacaciones y a materia electoral, movilidad geográfica, modificación sustancial de las condiciones de trabajo, suspensión del contrato y reducción de jornada por causas económicas, técnicas, organizativas o de producción o derivadas de fuerza mayor, derechos de conciliación de la vida personal, familiar y laboral a los que se refiere el artículo 139, los iniciados de oficio, los de impugnación de convenios colectivos, los de impugnación de los estatutos de los sindicatos o de su modificación, los de tutela de los derechos fundamentales y libertades públicas, los procesos de anulación de laudos arbitrales, los de impugnación de acuerdos de conciliaciones, de mediaciones y de transacciones, así como aquellos en que se ejerciten acciones laborales de protección contra la violencia de género.</p> <p>2. Igualmente, quedan exceptuados:</p> <p>a) Aquellos procesos en los que siendo parte demandada el Estado u otro ente público también lo fueren personas privadas, siempre que la pretensión hubiera de someterse al agotamiento de la vía administrativa y en ésta pudiera decidirse el asunto litigioso.</p> <p>(...)</p>	<p>los que versen sobre Seguridad Social, los relativos a la impugnación del despido colectivo por los representantes de los trabajadores, disfrute de vacaciones y a materia electoral, movilidad geográfica, modificación sustancial de las condiciones de trabajo, suspensión del contrato y reducción de jornada por causas económicas, técnicas, organizativas o de producción o derivadas de fuerza mayor, procesos monitorios, derechos de conciliación de la vida personal, familiar y laboral a los que se refiere el artículo 139, los iniciados de oficio, los de impugnación de convenios colectivos, los de impugnación de los estatutos de los sindicatos o de su modificación, los de tutela de los derechos fundamentales y libertades públicas, los procesos de anulación de laudos arbitrales, los de impugnación de acuerdos de conciliaciones, de mediaciones y de transacciones, los de reclamación sobre acceso, reversión y modificación del trabajo a distancia a los que se refiere el artículo 138 bis, así como aquéllos en que se ejerciten acciones laborales de protección contra la violencia de género.</p> <p>2. Igualmente, quedan exceptuados:</p> <p>a) Aquellos procesos en los que la representación corresponda al abogado del Estado, al letrado o letrada de la Administración de la Seguridad Social, a los representantes procesales de las Comunidades Autónomas o de las Administraciones Locales o al letrado o letrada de las Cortes Generales.</p>
---	--

(...)

Artículo 66. Consecuencias de la no asistencia al acto de conciliación o de mediación.

1. La asistencia al acto de conciliación o de mediación es obligatoria para los litigantes.

(...)

Artículo 66. Consecuencias de la no asistencia al acto de conciliación o de mediación.

Se modifica el apartado 1: 1. La asistencia al acto de conciliación o de mediación es obligatoria para los litigantes. A efectos de ulteriores actuaciones judiciales, las partes que hayan comparecido sin profesionales designados deberán aportar su número de teléfono, dirección de correo electrónico o cualquier otro medio idóneo que permita su comunicación telemática, realizándose las notificaciones desde ese momento en la dirección telemática facilitada, siempre que se cumplan los requisitos establecidos de la Ley que regule el uso de las tecnologías de la información y la comunicación en la Administración de Justicia.

(...)

Artículo 81. Admisión de la demanda.

1. El secretario judicial, dentro de los tres días siguientes a la recepción de la demanda, dará cuenta al juez o tribunal, si entendiera que concurren los supuestos de falta de jurisdicción o competencia o, en otro caso, sin perjuicio de los procedimientos de señalamiento inmediato que puedan establecerse, resolverá sobre la admisión a trámite de aquélla, con señalamiento de juicio en la forma prevista en el artículo siguiente, o

Artículo 81. Admisión de la demanda.

1. El letrado o letrada de la Administración de Justicia, dentro de los tres días siguientes a la recepción de la demanda, requerirá a las partes y al Ministerio Fiscal de conformidad con el artículo 5, si entendiera que concurren los supuestos de falta de jurisdicción o competencia. Cumplido el trámite dará inmediata cuenta al juez, la jueza o el tribunal para que resuelva lo que estime oportuno. En otro caso, sin perjuicio de los

<p>advertirá a la parte de los defectos u omisiones en que haya incurrido al redactar la demanda en relación con los presupuestos procesales necesarios que pudieran impedir la válida prosecución y término del proceso, así como en relación con los documentos de preceptiva aportación con la misma, salvo lo dispuesto en el apartado 3 de este mismo artículo para la conciliación o mediación previa, a fin de que los subsane dentro del plazo de cuatro días.</p>	<p>procedimientos de señalamiento inmediato que puedan establecerse, resolverá sobre la admisión a trámite de aquélla, con señalamiento de juicio en la forma prevista en el artículo siguiente, o advertirá a la parte de los defectos u omisiones en que haya incurrido al redactar la demanda en relación con los presupuestos procesales necesarios que pudieran impedir la válida prosecución y término del proceso, así como en relación con los documentos de preceptiva aportación con la misma, salvo lo dispuesto en el apartado 3 para la conciliación o mediación previa, a fin de que los subsane dentro del plazo de cuatro días.</p>
<p>2. Realizada la subsanación, el secretario judicial dentro de los tres días siguientes admitirá la demanda. En otro caso, dará cuenta al juez o tribunal para que por el mismo se resuelva, dentro de los tres días siguientes, sobre su admisibilidad.</p>	<p>2. Realizada la subsanación, el letrado o letrada de la Administración de Justicia admitirá la demanda. En otro caso, dará cuenta al juez, jueza o tribunal para que por el mismo se resuelva, dentro de los tres días siguientes, sobre su admisibilidad.</p>
<p>3. Si a la demanda no se acompañara certificación del acto de conciliación o mediación previa, o de la papeleta de conciliación o de la solicitud de mediación, de no haberse celebrado en plazo legal, el secretario judicial, sin perjuicio de resolver sobre la admisión y proceder al señalamiento, advertirá al demandante que ha de acreditar la celebración o el intento del expresado acto en el plazo de quince días, contados a partir del día siguiente a la recepción de la notificación, con apercibimiento de archivo de las actuaciones en caso contrario, quedando sin efecto el señalamiento efectuado.</p>	<p>3. Si a la demanda no se acompañara certificación del acto de conciliación o mediación previa, o de la papeleta de conciliación o de la solicitud de mediación, de no haberse celebrado en plazo legal, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, sin perjuicio de resolver sobre la admisión y proceder al señalamiento, advertirá al demandante que ha de acreditar la celebración o el intento del expresado acto en el plazo de quince días, contados a partir del día siguiente a la recepción de la notificación, con apercibimiento de archivo de las actuaciones en caso</p>
<p>4. Si la demanda fuera admisible, o una vez subsanada la misma, y en ella se solicitases diligencias de preparación de la prueba a practicar</p>	

en juicio, así como en los casos de solicitud posterior dentro del plazo legal de tales diligencias o de cualquier otra diligencia de anticipación o aseguramiento de la prueba, se dará cuenta al juez o tribunal para que resuelva lo procedente, dentro de los tres días siguientes, debiendo notificarse la resolución correspondiente junto con la admisión a trámite de la demanda y la notificación del señalamiento.

contrario, quedando sin efecto el señalamiento efectuado.

4. Si la demanda fuera directamente admisible, o una vez subsanada la misma, y en ella se solicitaren diligencias de preparación de la prueba a practicar en juicio, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, en el decreto de admisión de la demanda, acordará lo que corresponda para posibilitar su práctica, sin perjuicio de lo que el juez, la jueza o el tribunal decida sobre su admisión o inadmisión en el acto del juicio. Si en la demanda se solicitaren diligencias de anticipación o aseguramiento de la prueba, se dará cuenta al juez, jueza o tribunal para que resuelva lo procedente, dentro de los tres días siguientes, debiendo notificarse la resolución correspondiente junto con la de admisión a trámite de la demanda y la notificación del señalamiento.

5. El letrado o letrada de la Administración de Justicia requerirá a la parte demandada para que, en el plazo de dos días desde la notificación de la demanda, designe letrado o letrada, graduado o graduada social o procurador o procuradora, salvo que litigase por sí misma.

Se añade el artículo 86 bis:

Artículo 86 bis. Procedimiento testigo.

1. Cuando ante un juez, una jueza o un tribunal estuviera pendiente una

pluralidad de procesos con idéntico objeto y misma parte demandada, el órgano jurisdiccional, siempre que conforme a la presente ley no fueran susceptibles de acumulación o no se hubiera podido acumular, deberá tramitar preceptivamente uno o varios con carácter preferente, atendiendo al orden de presentación de las respectivas demandas, previa audiencia de las partes por plazo común de cinco días y suspendiendo el curso de los demás hasta que se dicte sentencia en los primeros.

2. Una vez firme la sentencia, se dejará constancia de ella en los procesos suspendidos y se notificará a las partes de los mismos a fin de que, en el plazo de cinco días, puedan interesar los demandantes la extensión de sus efectos en los términos previstos en el artículo 247 ter, la continuación del procedimiento o bien desistir de la demanda.

Artículo 89. Documentación del acto de juicio.

1. El desarrollo de las sesiones del juicio oral se registrará en soporte apto para la grabación y reproducción del sonido y de la imagen. El secretario judicial deberá custodiar el documento electrónico que sirva de soporte a la grabación. Las partes podrán pedir, a su costa, copia de las grabaciones originales.
2. Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios, el secretario judicial garantizará la autenticidad e integridad de lo

Artículo 89. Documentación del acto de juicio.

Se modifican los apartados 1 y 2: 1. El desarrollo de las sesiones del juicio oral y el resto de actuaciones orales se documentarán conforme a lo preceptuado en los artículos 146 y 147 de la Ley 1/2000, de 7 de enero. La oficina judicial deberá asegurar la correcta incorporación de la grabación al expediente judicial electrónico. Si los sistemas no proveen expediente judicial electrónico, el letrado o letrada de la Administración de Justicia deberá custodiar el documento electrónico

grabado o reproducido mediante la utilización de la firma electrónica reconocida u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías. En este caso, la celebración del acto no requerirá la presencia en la sala del secretario judicial salvo que lo hubieran solicitado las partes, al menos dos días antes de la celebración de la vista, o que excepcionalmente lo considere necesario el secretario judicial, atendiendo a la complejidad del asunto, al número y naturaleza de las pruebas a practicar, al número de intervenientes, a la posibilidad de que se produzcan incidencias que no pudieran registrarse, o a la concurrencia de otras circunstancias igualmente excepcionales que lo justifiquen, supuesto en el cual el secretario judicial extenderá acta sucinta en los términos previstos en el apartado siguiente.

(...)

que sirva de soporte a la grabación. Las partes podrán pedir, a su costa, copia o en su caso acceso electrónico de las grabaciones originales.

2. Siempre que se cuente con los medios tecnológicos necesarios, estos garantizarán la autenticidad e integridad de lo grabado o reproducido. A tal efecto, el letrado o letrada de la Administración de Justicia hará uso de la firma electrónica u otro sistema de seguridad que conforme a la ley ofrezca tales garantías. En este caso, la celebración del acto no requerirá la presencia en la sala del letrado o letrada de la Administración de Justicia salvo que lo hubieran solicitado las partes, al menos dos días antes de la celebración de la vista, o que excepcionalmente lo considere necesario el letrado o letrada de la Administración de Justicia atendiendo a la complejidad del asunto, al número y naturaleza de las pruebas a practicar, al número de intervenientes, a la posibilidad de que se produzcan incidencias que no pudieran registrarse, o a la concurrencia de otras circunstancias igualmente excepcionales que lo justifiquen. En estos casos, el letrado o letrada de la Administración de Justicia extenderá acta sucinta en los términos previstos en el apartado siguiente.

Artículo 97. Forma de la sentencia.

(...)

3. La sentencia, motivadamente,

Artículo 97. Forma de la sentencia.

(...)

Se modifica el apartado 3: 3. La

podrá imponer al litigante que obró de mala fe o con temeridad, así como al que no acudió al acto de conciliación injustificadamente, una sanción pecuniaria dentro de los límites que se fijan en el apartado 4 del artículo 75. En tales casos, y cuando el condenado fuera el empresario, deberá abonar también los honorarios de los abogados y graduados sociales de la parte contraria que hubieren intervenido, hasta el límite de seiscientos euros.

(...)

sentencia, motivadamente, podrá imponer una sanción pecuniaria, dentro de los límites que se fijan en el apartado 4 del artículo 75, al litigante que no acudió injustificadamente al acto de conciliación ante el servicio administrativo correspondiente o a mediación, de acuerdo con lo establecido en el artículo 83.3, así como al litigante que obró de mala fe o con temeridad. También motivadamente podrá imponer una sanción pecuniaria cuando la sentencia condenatoria coincidiera esencialmente con la pretensión contenida en la papeleta de conciliación o en la solicitud de mediación. En tales casos, y cuando el condenado fuera el empresario, deberá abonar también los honorarios de los abogados y graduados sociales de la parte contraria que hubieren intervenido, hasta el límite de seiscientos euros. La imposición de las anteriores medidas se efectuará a solicitud de parte o de oficio, previa audiencia en el acto de la vista de las partes personadas. De considerarse de oficio la posibilidad de imponer la sanción pecuniaria una vez concluido el acto de juicio, se concederá a las partes un término de dos días para que puedan formular alegaciones escritas. En el caso de incomparecencia a los actos de conciliación o de mediación, incluida la conciliación ante el letrado o letrada de la Administración de Justicia, sin causa justificada, se aplicarán por el juez, la jueza o el tribunal las medidas previstas en el apartado 3 del artículo 66.

(...)

Artículo 101. Proceso monitorio.	Artículo 101. Proceso monitorio.
<p>En reclamaciones frente a empresarios que no se encuentren en situación de concurso, referidas a cantidades vencidas, exigibles y de cuantía determinada, derivadas de su relación laboral, excluyendo las reclamaciones de carácter colectivo que se pudieran formular por la representación de los trabajadores, así como las que se interpongan contra las Entidades gestoras o colaboradoras de la Seguridad Social, que no excedan de seis mil euros, cuando conste la posibilidad de su notificación por los procedimientos previstos en los artículos 56 y 57 de esta Ley, el trabajador podrá formular su pretensión en la forma siguiente:</p> <p>a) El proceso monitorio comenzará por petición inicial en la que se expresarán la identidad completa y precisa del empresario deudor, datos de identificación fiscal, domicilio completo y demás datos de localización, y en su caso de comunicación, por medios informáticos y telefónicos, tanto del demandante como del demandado, así como el detalle y desglose de los concretos conceptos, cuantías y períodos reclamados. Deberá acompañarse copia del contrato, recibos de salarios, comunicación empresarial o reconocimiento de deuda, certificado o documento de cotización o informe de vida laboral, u otros documentos análogos de los</p>	<p>En reclamaciones frente a empresarios que no se encuentren en situación de concurso, referidas a cantidades vencidas, exigibles y de cuantía determinada, derivadas de su relación laboral, excluyendo las reclamaciones de carácter colectivo que se pudieran formular por la representación de los trabajadores, así como las que se interpongan contra las entidades gestoras o colaboradoras de la Seguridad Social, que no excedan de quince mil euros, el trabajador podrá formular su pretensión en la forma siguiente:</p> <p>a) El proceso monitorio comenzará por petición inicial en la que se expresarán la identidad completa y precisa del empresario deudor, datos de identificación fiscal, domicilio completo y demás datos de localización, y en su caso de comunicación, por medios informáticos y telefónicos, tanto del demandante como del demandado, así como el detalle y desglose de los concretos conceptos, cuantías y períodos reclamados. Deberá acompañarse copia del contrato, recibos de salarios, comunicación empresarial o reconocimiento de deuda, certificado o documento de cotización o informe de vida laboral, u otros documentos análogos de los que resulte un principio de prueba de la relación laboral y de la cuantía de la deuda. La solicitud se presentará, preferentemente, por medios</p>

<p>que resulte un principio de prueba de la relación laboral y de la cuantía de la deuda, así como documentación justificativa de haber intentado la previa conciliación o mediación cuando éstas sean exigibles. La solicitud se presentará, preferentemente, por medios informáticos, de disponerse de ellos, pudiendo extenderse en el modelo o formulario que se facilite al efecto.</p>	<p>informáticos, de disponerse de ellos, pudiendo extenderse en el modelo o formulario que se facilite al efecto.</p>
<p>b) El secretario judicial procederá a la comprobación de los requisitos anteriores, completando, en su caso, los indicados en la solicitud con otros domicilios, datos de identificación o que afecten a la situación empresarial, utilizando a tal fin los medios de que disponga el juzgado, y concederá trámite de subsanación por cuatro días de cualquier defecto que apreciare, salvo que sean insubsanables. En caso de apreciar defectos insubsanables, o de no subsanarse en plazo los apreciados, dará cuenta al juez para que resuelva sobre la admisión o inadmisión de la petición.</p>	<p>El letrado o letrada de la Administración de Justicia procederá a la comprobación de los requisitos anteriores, completando, en su caso, los indicados en la solicitud con otros domicilios, datos de identificación o que afecten a la situación empresarial, utilizando a tal fin los medios de que disponga el juzgado, y concederá trámite de subsanación por cuatro días de cualquier defecto que apreciare, salvo que sean insubsanables. En caso de apreciar defectos insubsanables, o de no subsanarse en plazo los apreciados, dará cuenta al juez o jueza para que resuelva sobre la admisión o inadmisión de la petición.</p>
<p>De ser admisible la petición, requerirá al empresario para que, en el plazo de diez días, pague al trabajador, acreditándolo ante el juzgado, o comparezca ante éste y alegue sucintamente, en escrito de oposición, las razones por las que a su entender, no debe, en todo o en parte, la cantidad reclamada, con apercibimiento de que de no pagar la cantidad reclamada ni comparecer alegando las razones de la negativa al pago, se despachará ejecución contra él. Este requerimiento no podrá practicarse mediante edictos.</p>	<p>De ser admisible la petición, requerirá al empresario para que, en el plazo de diez días, pague directamente al trabajador, acreditándolo ante el juzgado, o comparezca ante éste y alegue sucintamente, en escrito de oposición, las razones por las que, a su entender, no debe, en todo o en parte, la cantidad reclamada, con apercibimiento de que de no pagar la cantidad reclamada ni comparecer alegando las razones de la negativa al pago, se despachará ejecución contra él.</p>

<p>Del requerimiento se dará traslado por igual plazo al Fondo de Garantía Salarial, plazo que se ampliará respecto del mismo por otros diez días más, si manifestase que necesita efectuar averiguaciones sobre los hechos de la solicitud, en especial sobre la solvencia empresarial.</p>	<p>necesita efectuar averiguaciones sobre los hechos de la solicitud, en especial sobre la solvencia empresarial.</p>
<p>c) Transcurrido el plazo conferido en el requerimiento, de haberse abonado o consignado el total importe se archivará el proceso, previa entrega de la cantidad al solicitante.</p>	<p>b) Transcurrido el plazo conferido en el requerimiento, de haberse abonado el total importe, se archivará el proceso.</p>
<p>De no haber mediado en dicho plazo oposición, por escrito y en forma motivada, del empresario o del Fondo de Garantía Salarial, el secretario judicial dictará decreto dando por terminado el proceso monitorio y dará traslado al demandante para que inste el despacho de ejecución, bastando para ello con la mera solicitud. Desde la fecha de este decreto se devengará el interés procesal del apartado 2 del artículo 251 de esta Ley. Contra el auto de despacho de la ejecución, conteniendo la orden general de ejecución, procederá oposición según lo previsto en el apartado 4 del artículo 239 de esta Ley y pudiendo alegarse a tal efecto la falta de notificación del requerimiento. Contra el auto resolutorio de la oposición no procederá recuso de suplicación.</p>	<p>De no haber mediado en dicho plazo oposición, por escrito y en forma motivada, del empresario o del Fondo de Garantía Salarial, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dictará decreto dando por terminado el proceso monitorio y dará traslado al demandante para que inste el despacho de ejecución, bastando para ello con la mera solicitud.</p>
<p>d) En caso de insolvencia o concurso posteriores, el auto de despacho de la ejecución servirá de título</p>	<p>Desde la fecha de este decreto devengará el interés procesal del apartado 2 del artículo 251.</p> <p>Contra el auto de despacho de la ejecución, conteniendo la orden general de ejecución, procederá oposición según lo previsto en el apartado 4 del artículo 239 de esta ley y pudiendo alegarse a tal efecto la falta de notificación del requerimiento. Contra el auto resolutorio de la oposición no procederá recurso de suplicación.</p> <p>c) En caso de insolvencia o concurso posteriores, el auto de despacho de la ejecución servirá de título</p>

<p>bastante, a los fines de la garantía salarial que proceda según la naturaleza originaria de la deuda; si bien no tendrá eficacia de cosa juzgada, aunque excluirá litigio ulterior entre empresario y trabajador con idéntico objeto y sin perjuicio de la determinación de la naturaleza salarial o indemnizatoria de la deuda y demás requisitos en el expediente administrativo oportuno frente a la institución de garantía, en su caso.</p> <p>e) Si se formulase oposición en el plazo y la forma expresada en la letra b) anterior, se dará traslado a la parte actora, que podrá, en los cuatro días siguientes, presentar, ante el Juzgado de lo Social, demanda en la forma prevenida en este mismo artículo, en cuyo caso se procederá seguidamente al señalamiento ulterior de los actos de conciliación y juicio en la forma ordinariamente prevista, sobreseyendo en caso contrario las actuaciones.</p> <p>f) Si no hubiera sido posible notificar en la forma exigida el requerimiento de pago se procederá a dar traslado al actor para que presente demanda en el mismo plazo, si a su derecho interesar, siguiéndose el mismo trámite anterior.</p> <p>g) Si se formulase oposición sólo en cuanto a parte de la cantidad reclamada, el demandante podrá solicitar del juzgado que se dicte auto acogiendo la reclamación en cuanto a las cantidades reconocidas o no impugnadas. Este auto servirá de título de ejecución, que el demandante podrá solicitar mediante</p>	<p>ulterior entre empresario y trabajador con idéntico objeto y sin perjuicio de la determinación de la naturaleza salarial o indemnizatoria de la deuda y demás requisitos en el expediente administrativo oportuno frente a la institución de garantía, en su caso.</p> <p>d) Si se formulase oposición en el plazo y la forma expresada en la letra a), se dará traslado a la parte demandante para que manifieste en tres días lo que a su derecho convenga respecto a la oposición. Si las partes no solicitan vista, pasarán los autos al juez o jueza para dictar resolución fijando la cantidad concreta por la que despachar ejecución. Si se solicitara vista, se convocará la misma siguiendo la tramitación del procedimiento ordinario.</p> <p>e) Si no hubiera sido posible notificar personalmente en la forma exigida el requerimiento de pago se dictará resolución convocando vista siguiendo la tramitación del procedimiento ordinario.</p> <p>f) Si se formulase oposición sólo en cuanto a parte de la cantidad reclamada, el demandante podrá solicitar del juzgado que se dicte auto acogiendo la reclamación en cuanto a las cantidades reconocidas o no impugnadas. Este auto servirá de título de ejecución, que el demandante podrá solicitar mediante simple escrito sin necesidad de esperar a la resolución que recaiga respecto de las cantidades controvertidas.</p>
--	---

simple escrito sin necesidad de esperar a la resolución que recaiga respecto de las cantidades controvertidas.

Artículo 103. Presentación de la demanda por despido.

1. El trabajador podrá reclamar contra el despido, dentro de los veinte días hábiles siguientes a aquél en que se hubiera producido. Dicho plazo será de caducidad a todos los efectos y no se computarán los sábados, domingos y los festivos en la sede del órgano jurisdiccional.
2. Si se promoviese papeleta de conciliación o solicitud de mediación o demanda por despido contra una persona a la que erróneamente se hubiere atribuido la cualidad de empresario, y se acreditase con posterioridad, sea en el juicio o en otro momento anterior del proceso, que lo era un tercero, el trabajador podrá promover nueva demanda contra éste, o ampliar la demanda si no se hubiera celebrado el juicio, sin que comience el cómputo del plazo de caducidad hasta el momento en que conste quién sea el empresario.
3. Las normas del presente capítulo serán de aplicación a la impugnación de las decisiones empresariales de extinción de contrato con las especialidades necesarias, sin perjuicio de lo previsto en el artículo 120 y de las consecuencias sustantivas de cada tipo de extinción contractual.

Artículo 103. Presentación de la demanda por despido.

1. El trabajador podrá reclamar contra el despido, dentro de los veinte días hábiles siguientes a aquél en que se hubiera producido. Dicho plazo será de caducidad a todos los efectos y no se computarán los sábados, domingos y los festivos en la sede del órgano jurisdiccional.
2. Si se promoviese papeleta de conciliación o solicitud de mediación o demanda por despido contra una persona a la que erróneamente se hubiere atribuido la cualidad de empresario, y se acreditase con posterioridad, sea en el juicio o en otro momento anterior del proceso, que lo era un tercero, el trabajador podrá promover nueva demanda contra éste, o ampliar la demanda si no se hubiera celebrado el juicio, sin que comience el cómputo del plazo de caducidad hasta el momento en que conste quién sea el empresario.
3. Las normas del presente capítulo serán de aplicación a la impugnación de las decisiones empresariales de extinción de contrato con las especialidades necesarias, sin perjuicio de lo previsto en el artículo 120 y de las consecuencias sustantivas de cada tipo de extinción contractual.

Se añaden los apartados 4 y 5: 4.

Cuando el trabajador manifieste que la empresa no ha tramitado su baja por despido en la Tesorería General de la Seguridad Social, el procedimiento será urgente y se le dará tramitación preferente. El acto de la vista habrá de señalarse dentro de los cinco días siguientes al de la admisión de la demanda. La sentencia se dictará en el plazo de cinco días.

5. La tramitación procesal establecida en el apartado anterior será de aplicación a las demandas en las que se solicite la extinción de la relación laboral invocando la causa prevista en la letra b) del [apartado 1](#) del artículo [50](#) del texto refundido del [Estatuto de los Trabajadores](#).

Artículo 143. Remisión del expediente administrativo.

1. Al admitirse a trámite la demanda se reclamará a la Entidad gestora o al organismo gestor o colaborador la remisión del expediente o de las actuaciones administrativas practicadas en relación con el objeto de la misma, en original o copia, en soporte escrito o preferentemente informático, y, en su caso, informe de los antecedentes que posea en relación con el contenido de la demanda, en plazo de diez días. El expediente se enviará completo, foliado y, en su caso, autentificado y acompañado de un índice de los documentos que contenga. Si se remitiera el expediente original, el secretario judicial lo devolverá a la entidad de procedencia, firme que sea la sentencia, dejando en los

Artículo 143. Remisión del expediente administrativo.

Se modifica el apartado 1: 1. Al admitirse a trámite la demanda se reclamará a la Entidad gestora o al organismo gestor o colaborador la remisión del expediente o de las actuaciones administrativas practicadas en relación con el objeto de la misma, en original o copia, en soporte escrito o preferentemente informático, y, en su caso, informe de los antecedentes que posea en relación con el contenido de la demanda, en plazo de diez días. El expediente se enviará completo, foliado y, en su caso, autentificado y acompañado de un índice de los documentos que contenga. Si se remitiera el expediente original, el letrado o letrada de la Administración de Justicia lo

<p>autos nota de ello.</p> <p>(...)</p>	<p>devolverá a la entidad de procedencia, firme que sea la sentencia, dejando en los autos nota de ello.</p> <p>La remisión del expediente podrá tener lugar en forma electrónica, facilitándose la puesta a disposición en los términos previstos en el artículo 63 del Reglamento de actuación y funcionamiento del sector público por medios electrónicos, aprobado por el Real Decreto 203/2021, de 30 de marzo.</p> <p>(...)</p>
<p>Artículo 188. Impugnación de la resolución del recurso de reposición.</p> <p>1. Contra el decreto resolutivo de la reposición no se dará recurso alguno, sin perjuicio de reproducir la cuestión al recurrir, si fuere procedente, la resolución definitiva.</p> <p>Cabrá recurso directo de revisión contra los decretos que pongan fin al procedimiento o impidan su continuación. Dicho recurso carecerá de efectos suspensivos sin que, en ningún caso, proceda actuar en sentido contrario a lo que se hubiese resuelto.</p> <p>Cabrá interponer igualmente recurso directo de revisión contra los decretos en aquellos casos en que expresamente se prevea.</p> <p>(...)</p>	<p>Artículo 188. Impugnación de la resolución del recurso de reposición.</p> <p>Se modifica el apartado 1: 1. Contra el decreto resolutivo de la reposición cabrá recurso de revisión. También cabrá recurso directo de revisión contra los decretos que pongan fin al procedimiento o impidan su continuación. Dichos recursos carecerán de efectos suspensivos sin que, en ningún caso, proceda actuar en sentido contrario a lo que se hubiese resuelto. Cabrá interponer igualmente recurso directo de revisión contra los decretos en aquellos casos en que expresamente se prevea.</p> <p>(...)</p>

<p>Artículo 191. Ámbito de aplicación.</p> <p>(...)</p> <p>3. Procederá en todo caso la suplicación:</p> <p>a) En procesos por despido o extinción del contrato, salvo en los procesos por despido colectivo impugnados por los representantes de los trabajadores.</p> <p>b) En reclamaciones, acumuladas o no, cuando la cuestión debatida afecte a todos o a un gran número de trabajadores o de beneficiarios de la Seguridad Social, siempre que tal circunstancia de afectación general fuera notoria o haya sido alegada y probada en juicio o posea claramente un contenido de generalidad no puesto en duda por ninguna de las partes.</p> <p>(...)</p>	<p>Artículo 191. Ámbito de aplicación.</p> <p>(...)</p> <p>Se modifica la letra b) del apartado 3: 3. Procederá en todo caso la suplicación:</p> <p>a) En procesos por despido o extinción del contrato, salvo en los procesos por despido colectivo impugnados por los representantes de los trabajadores.</p> <p>b) En reclamaciones, acumuladas o no, cuando la cuestión debatida afecte a todos o a un gran número de trabajadores o de beneficiarios de la Seguridad Social, siempre que tal circunstancia de afectación general fuera notoria o haya sido alegada y probada en juicio o posea claramente un contenido de generalidad no puesto en duda por ninguna de las partes; así como cuando la sentencia de instancia fuera susceptible de extensión de efectos.</p> <p>(...)</p>
<p>Artículo 234. Acumulación.</p> <p>1. La Sala acordará en resolución motivada y sin ulterior recurso, de oficio o a instancia de parte, antes del señalamiento para votación y fallo o para vista, en su caso, la acumulación de los recursos en trámite en los que exista identidad de objeto y de alguna de las partes. No obstante, podrá dejarse sin efecto</p>	<p>Artículo 234. Acumulación.</p> <p>Se modifica el apartado 1: 1. La Sala acordará en resolución motivada y sin ulterior recurso, de oficio o a instancia de parte, antes del señalamiento para votación y fallo o para vista, en su caso, la acumulación de los recursos en trámite en los que exista identidad de objeto y de alguna de las partes.</p>

<p>la acumulación en todo o en parte si se evidenciaren posteriormente causas que justifiquen su tramitación separada.</p> <p>(...)</p>	<p>La acumulación podrá acordarse directamente de oficio, previo traslado a las partes para que manifiesten lo que a su derecho convenga en un plazo de cinco días. Acordada la acumulación de recursos, no podrá ésta dejarse sin efecto por el tribunal, salvo que no se hayan cumplido las prescripciones legales sobre acumulación o cuando la Sala justifique, de forma motivada, que la acumulación efectuada podría ocasionar perjuicios desproporcionados a la tutela judicial efectiva del resto de intervenientes.</p> <p>(...)</p>
---	---

Artículo 236. Revisión y error judicial, competencia y tramitación.	Artículo 236. Revisión y error judicial, competencia y tramitación.
<p>1. Contra cualquier sentencia firme dictada por los órganos del orden jurisdiccional social y contra los laudos arbitrales firmes sobre materias objeto de conocimiento del orden social, procederá la revisión prevista en la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil, por los motivos de su artículo 510 y por el regulado en el apartado 3 del artículo 86, de la presente Ley. La revisión se solicitará ante la Sala de lo Social del Tribunal Supremo.</p> <p>En la revisión no se celebrará vista, salvo que así lo acuerde el tribunal o cuando deba practicarse prueba. En caso de condena en costas se estará a lo previsto en el artículo anterior y el depósito para recurrir tendrá la cuantía que en la presente Ley se señala para los recursos de casación.</p>	<p>Se modifica el apartado 1: 1. Contra cualquier sentencia firme dictada por los órganos del orden jurisdiccional social y contra los laudos arbitrales firmes sobre materias objeto de conocimiento del orden social, procederá la revisión prevista en la Ley 1/2000, de 7 de enero, por los motivos de su artículo 510 y por el regulado en el apartado 3 del artículo 86 de la presente ley. La revisión se solicitará ante la Sala de lo Social del Tribunal Supremo.</p> <p>En la revisión no se celebrará vista, salvo que así lo acuerde el tribunal o cuando deba practicarse prueba. En caso de condena en costas se estará a lo previsto en el artículo anterior y el depósito para recurrir tendrá la cuantía que en la presente ley se señala para los recursos de casación.</p>

<p>La revisión se inadmitirá de no concurrir los requisitos y presupuestos procesales exigibles o de no haberse agotado previamente los recursos jurisdiccionales que la ley prevé para que la sentencia pueda considerarse firme; así como si se formula por los mismos motivos que hubieran podido plantearse, de concurrir los presupuestos para ello, en el incidente de nulidad de actuaciones regulado en el artículo 241 de la Ley Orgánica del Poder Judicial o mediante la audiencia al demandado rebelde establecida en el artículo 185 de la presente Ley, o cuando planteados aquéllos los referidos motivos hubieren sido desestimados por resolución firme.</p> <p>(...)</p>	<p>La revisión se inadmitirá de no concurrir los requisitos y presupuestos procesales exigibles o de no haberse agotado previamente los recursos jurisdiccionales que la ley prevé para que la sentencia pueda considerarse firme; así como, si se formula por los mismos motivos que hubieran podido plantearse, de concurrir los presupuestos para ello, en el incidente de nulidad de actuaciones regulado en el artículo 241 de la Ley Orgánica del Poder Judicial o mediante la audiencia al demandado rebelde establecida en el artículo 185 de la presente ley, o cuando, planteados aquéllos, los referidos motivos hubieren sido desestimados por resolución firme.</p>	<p>En los supuestos del apartado 2 del artículo 510 de la Ley 1/2000, de 7 de enero, salvo en aquellos procedimientos en que alguna de las partes esté representada y defendida por el Abogado del Estado, el letrado o letrada de la Administración de Justicia dará traslado a la Abogacía General del Estado de la presentación de la demanda de revisión, así como de la decisión sobre su admisión. La Abogacía del Estado podrá intervenir, sin tener la condición de parte, por propia iniciativa o a instancia del órgano judicial, mediante la aportación de información o presentación de observaciones escritas sobre cuestiones relativas a la ejecución de la Sentencia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos. El letrado o letrada de la Administración de Justicia notificará igualmente la decisión de la revisión a la Abogacía General del Estado. Del mismo modo,</p>
--	--	---

en caso de estimarse la revisión, los letrados y las letradas de la Administración de Justicia de los tribunales correspondientes informarán a la Abogacía General del Estado de las principales actuaciones que se lleven a cabo como consecuencia de la revisión.

(...)

Artículo 244. Supuestos de suspensión y aplazamiento de la ejecución.

1. La ejecución únicamente podrá ser suspendida en los siguientes casos:
 - a) Cuando así lo establezca la ley.
 - b) A petición del ejecutante o de ambas partes por un máximo de tres meses, salvo que la ejecución derive de un procedimiento de oficio.
2. Suspendido o paralizado el proceso a petición del ejecutante o por causa a él imputable y transcurrido un mes sin que haya instado su continuación o llegado el plazo a que se refiere la letra b) del apartado anterior, el secretario judicial requerirá a aquél a fin de que manifieste, en el término de cinco días, si la ejecución ha de seguir adelante y solicite lo que a su derecho convenga, con la advertencia de que transcurrido este último plazo se archivarán las actuaciones.
3. Si el cumplimiento inmediato de la obligación que se ejecuta pudiera ocasionar a trabajadores dependientes del ejecutado

Artículo 244. Supuestos de suspensión y aplazamiento de la ejecución.

1. La ejecución únicamente podrá ser suspendida en los siguientes casos:
 - a) Cuando así lo establezca la ley.
 - b) A petición del ejecutante o de ambas partes por un máximo de tres meses, salvo que la ejecución derive de un procedimiento de oficio.
2. Las partes podrán solicitar de mutuo acuerdo la suspensión de la ejecución, por un tiempo que no podrá exceder de quince días, para someter las discrepancias que se susciten en el ámbito de la ejecución a los procedimientos de mediación que pudieran estar constituidos de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 63. De alcanzarse un acuerdo deberá someterse a homologación judicial en la forma y con los efectos establecidos para la transacción en el artículo 246. En caso contrario, se levantará la suspensión y se continuará con la tramitación.
3. Suspendido o paralizado el proceso a petición del ejecutante o

perjuicios desproporcionados en relación a los que al ejecutante se derivarían del no cumplimiento exacto, por poner en peligro cierto la continuidad de las relaciones laborales subsistentes en la empresa deudora, el secretario judicial, mediante decreto recurrible directamente en revisión, podrá, previa audiencia de los interesados y en las condiciones que establezca, conceder un aplazamiento por el tiempo imprescindible.

4. El incumplimiento de las condiciones que se establezcan comportará, sin necesidad de declaración expresa ni de previo requerimiento, la pérdida del beneficio concedido.

por causa a él imputable y transcurrido un mes sin que haya instado su continuación o llegado el plazo a que se refiere la letra b) del apartado 1, el letrado o letrada de la Administración de Justicia requerirá a aquél a fin de que manifieste, en el término de cinco días, si la ejecución ha de seguir adelante y solicite lo que a su derecho convenga, con la advertencia de que transcurrido este último plazo se archivarán las actuaciones.

4. Si el cumplimiento inmediato de la obligación que se ejecuta pudiera ocasionar a trabajadores dependientes del ejecutado perjuicios desproporcionados en relación a los que al ejecutante se derivarían del no cumplimiento exacto, por poner en peligro cierto la continuidad de las relaciones laborales subsistentes en la empresa deudora, el letrado o letrada de la Administración de Justicia, mediante decreto recurrible directamente en revisión, podrá, previa audiencia de los interesados y en las condiciones que establezca, conceder un aplazamiento por el tiempo imprescindible.

5. El incumplimiento de las condiciones que se establezcan comportará, sin necesidad de declaración expresa ni de previo requerimiento, la pérdida del beneficio concedido.

Se añade un nuevo artículo 247 bis:

Artículo 247 bis. Extensión de efectos.

1. Los efectos de una sentencia firme que hubiera reconocido una situación jurídica individualizada a favor de una o varias personas podrán extenderse a otras, en ejecución de la sentencia, cuando concurran las siguientes circunstancias:

a) Que los interesados se encuentren en idéntica situación jurídica que los favorecidos por el fallo.

b) Que el juez, la jueza o el tribunal sentenciador fuera también competente, por razón del territorio, para conocer de sus pretensiones de reconocimiento de dicha situación individualizada.

c) Que los interesados soliciten la extensión de los efectos de la sentencia en el plazo de un año desde la última notificación de ésta a quienes fueron parte en el proceso.

2. La solicitud deberá dirigirse al órgano jurisdiccional competente que hubiera dictado la resolución cuyos efectos se pretende que se extiendan.

3. La petición al órgano jurisdiccional se formulará en escrito razonado al que deberá acompañarse el documento o documentos que acrediten la identidad de situaciones o la no concurrencia de alguna de las circunstancias del apartado 5.

4. Antes de resolver, se dará traslado a la parte condenada en la sentencia y a los posibles responsables subsidiarios para que en el plazo máximo de quince días puedan

efectuar alegaciones y aportar los antecedentes que estimen oportunos y, de tratarse de una entidad del sector público, para que aporte, en su caso, a través de su representante procesal, un informe detallado sobre la viabilidad de la extensión solicitada.

De no aceptarse, en todo o en parte, la extensión solicitada, se pondrá de manifiesto el resultado de esas actuaciones a las partes para que aleguen por plazo común de cinco días, con emplazamiento en su caso de los interesados directamente afectados por los efectos de la extensión, salvo que el órgano jurisdiccional, en atención a las cuestiones planteadas o por afectar a hechos necesitados de prueba, acuerde seguir el trámite incidental del artículo 238.

El juez, jueza o tribunal dictará auto en el que resolverá si estima la extensión de efectos solicitada, sin que pueda reconocerse una situación jurídica distinta a la definida en la sentencia firme de que se trate. Con testimonio de este auto, los sujetos reconocidos podrán instar la ejecución.

5. El incidente se desestimarán, en todo caso, cuando concurra alguna de las siguientes circunstancias:

- a) Si existiera cosa juzgada.
- b) Cuando la doctrina determinante del fallo cuya extensión se postule fuere contraria a la jurisprudencia del Tribunal Supremo o, en su defecto, a la doctrina reiterada de la Sala de lo

Social del Tribunal Superior de Justicia territorialmente competente.

c) Si para el interesado se hubiere dictado resolución que, habiendo causado efecto en vía administrativa, fuere consentida y firme por no haberla impugnado jurisdiccionalmente.

6. Si la sentencia firme cuya extensión se pretende se encuentra pendiente de un recurso de revisión o de un incidente de nulidad, quedará en suspenso la decisión del incidente de extensión de efectos hasta la resolución de aquellos. Igualmente, quedará en suspenso hasta su resolución cuando se encuentre pendiente un recurso de casación para unificación de doctrina cuya resolución pueda resultar contraria a la doctrina determinante de la sentencia firme cuya extensión se pretende.

7. El régimen de recurso del auto dictado se ajustará a las reglas generales previstas para los autos dictados en ejecución de sentencia contenidas en los artículos 191.4.d) y 206.4. En todo caso procederá recurso de suplicación, atendiendo a la pretensión instada en el incidente de extensión de efectos, cuando la misma sea susceptible de recurso conforme a lo previsto en el artículo 191.1, 2 y 3.

Se añade un nuevo artículo 247 ter:

Artículo 247 ter. Extensión de

efectos en caso de procedimiento testigo.

Cuando se hubiera acordado suspender la tramitación de uno o más procesos, con arreglo a lo previsto en el artículo 86 bis, una vez declarada la firmeza de la sentencia dictada en el procedimiento que se hubiera tratado con carácter preferente, el letrado o letrada de la Administración de Justicia requerirá a los demandantes afectados por la suspensión para que, en el plazo de cinco días, interesen la extensión de los efectos de la sentencia o la continuación del pleito suspendido, o bien manifiesten si desisten del proceso. Si se solicitase la extensión de efectos de aquella sentencia, el juez, la jueza o el tribunal la acordará, salvo que concurren las circunstancias previstas en el artículo 247 bis 5, o alguna causa de inadmisibilidad propia del proceso suspendido que impida el reconocimiento de la situación jurídica individualizada. Igualmente quedará en suspenso hasta su resolución cuando se encuentre pendiente un recurso de casación para la unificación de doctrina cuya resolución pueda resultar contraria a la doctrina determinante de la sentencia firme cuya extensión se pretenda.

Disposición transitoria cuarta.
Competencia del orden jurisdiccional social.
1. El orden jurisdiccional social conocerá de los procesos de impugnación de actos

Disposición transitoria cuarta.
Competencia del orden jurisdiccional social.
Se suprime el apartado 2 y la numeración del apartado 1: El orden jurisdiccional social conocerá de los

<p>administrativos dictados a partir de la vigencia de esta Ley en materia laboral, sindical y de seguridad social, cuyo conocimiento se atribuye por la misma al orden jurisdiccional social.</p> <p>2. La impugnación de los actos administrativos en dichas materias, dictados con anterioridad a la vigencia de esta Ley, continuará atribuida al orden jurisdiccional contencioso-administrativo, y los recursos contencioso-administrativos interpuestos contra actos administrativos en materia laboral, sindical y de seguridad social, con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley, continuarán sustanciándose ante el orden jurisdiccional contencioso-administrativo conforme a las normas aplicables a dicho orden.</p>	<p>procesos de impugnación de actos administrativos dictados a partir de la vigencia de esta Ley en materia laboral, sindical y de seguridad social, cuyo conocimiento se atribuye por la misma al orden jurisdiccional social.</p>
--	---

Disposición final séptima. Entrada en vigor.	Disposición final séptima. Entrada en vigor.
<p>1. La presente Ley entrará en vigor a los dos meses de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».</p> <p>2. Se exceptúa del plazo previsto en el apartado anterior la atribución competencial contenida en las letras o) y s) del artículo 2 en materia de prestaciones derivadas de la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia, cuya fecha de entrada en vigor se fijará en una ulterior Ley, cuyo Proyecto deberá remitir el Gobierno a las Cortes Generales en el plazo de tres años,</p>	<p>Se suprime el apartado 2 y la numeración del apartado 1: La presente Ley entrará en vigor a los dos meses de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».</p>

teniendo en cuenta la incidencia de las distintas fases de aplicación de la Ley de Dependencia, así como la determinación de las medidas y medios adecuados para lograr una ágil respuesta judicial en estas materias.

Entrada en vigor

Las modificaciones introducidas en la Ley 36/2011, de 10 de octubre, reguladora de la jurisdicción social por el artículo 104 del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, al formar parte de las previsiones contenidas en el título VIII del libro primero, **entrarán en vigor a los tres meses de su publicación en el BOE**, esto es, el **20 de marzo de 2024**.

Modificaciones de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local introducidas por el RDL 6/2023 de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.

Revista de Derecho vLex - Núm. 235, Diciembre 2023

Autor: vLex

En el Libro tercero del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver] se modifica la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local con el fin de acelerar y ampliar el despliegue de los **servicios públicos locales**.

Modificación del número de habitantes para la creación de nuevos municipios

En el artículo 13 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local (LRBRL) se **reduce de 5.000 a 4.000 habitantes** la base de núcleos de población territorialmente diferenciados sobre los que podrá crearse nuevos municipios.

Texto original del apartado 2 del artículo 13 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

Modificación introducida en el apartado 2 del artículo 13 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

La creación de nuevos municipios solo podrá realizarse sobre la base de núcleos de población territorialmente diferenciados, de **al menos 5.000 habitantes** y siempre que los municipios resultantes sean financieramente sostenibles, cuenten con recursos suficientes para el cumplimiento de las competencias municipales y no suponga

La creación de nuevos municipios solo podrá realizarse sobre la base de núcleos de población territorialmente diferenciados, de **al menos 4.000 habitantes** y siempre que los municipios resultantes sean financieramente sostenibles, cuenten con recursos suficientes para el cumplimiento de las competencias municipales y no suponga

disminución en la calidad de los servicios que venían siendo prestados.

disminución en la calidad de los servicios que venían siendo prestados.

Modificaciones de la regulación del Padrón municipal

Se lleva a cabo la modificación del artículo 16 LRBRL , relativo al Padrón, actualizándose los **datos obligatorios que deben constar en la inscripción** conforme a la nueva normativa en materia de extranjería. Asimismo se concreta la obligación de que los datos relativos al domicilio habitual incluyan la correspondiente **referencia catastral** , siempre que ello sea posible.

Adicionalmente, se modifica el artículo 17 y la disposición adicional séptima con el fin de permitir la **actualización en tiempo real** de los datos que obran en los padrones. De este modo, se persigue el objetivo de conseguir un mejor acceso de los ciudadanos a los servicios públicos y la **modernización digital** del conjunto de las entidades locales.

Texto original del artículo 16 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

Modificación introducida en el artículo 16 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

1. El Padrón municipal es el registro administrativo donde constan los vecinos de un municipio. Sus datos constituyen prueba de la residencia en el municipio y del domicilio habitual en el mismo. Las certificaciones que de dichos datos se expidan tendrán carácter de documento público y fehaciente para todos los efectos administrativos.

La inscripción en el Padrón Municipal sólo surtirá efecto de conformidad con lo dispuesto en el artículo 15 de esta ley por el tiempo que subsista el hecho que la motivó y, en todo caso, deberá ser objeto de renovación periódica cada dos años cuando se trate de la inscripción de extranjeros no comunitarios sin autorización de residencia permanente.

1. El Padrón municipal es el registro administrativo donde constan los vecinos de un municipio. Sus datos constituyen prueba de la residencia en el municipio y del domicilio habitual en el mismo. Las certificaciones que de dichos datos se expidan tendrán carácter de documento público y fehaciente para todos los efectos administrativos.

La inscripción en el Padrón Municipal sólo surtirá efecto de conformidad con lo dispuesto en el artículo 15 por el tiempo que subsista el hecho que la motivó y, en todo caso, deberá ser objeto de renovación periódica cada dos años cuando se trate de la inscripción de extranjeros sin autorización de residencia de larga duración, no pertenecientes a un Estado miembro de la Unión Europea, a

<p>El transcurso del plazo señalado en el párrafo anterior será causa para acordar la caducidad de las inscripciones que deban ser objeto de renovación periódica, siempre que el interesado no hubiese procedido a tal renovación. En este caso, la caducidad podrá declararse sin necesidad de audiencia previa del interesado.</p> <p>2. La inscripción en el Padrón municipal contendrá como obligatorios sólo los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Nombre y apellidos. b) Sexo. c) Domicilio habitual. d) Nacionalidad. e) Lugar y fecha de nacimiento. f) Número de documento nacional de identidad o, tratándose de extranjeros: <p>– Número de la tarjeta de residencia en vigor, expedida por las autoridades españolas, o en su defecto, número del documento acreditativo de la identidad o del pasaporte en vigor expedido por las autoridades del país de procedencia, tratándose de ciudadanos nacionales de Estados Miembros de la Unión Europea, de otros Estados parte en el Acuerdo sobre el Espacio Económico Europeo o de Estados a los que, en virtud de un convenio internacional se extienda el régimen jurídico previsto para los ciudadanos de los Estados mencionados.</p> <p>– Número de identificación de extranjero que conste en documento, en vigor, expedido por las autoridades españolas</p>	<p>Estados parte en el Acuerdo sobre el Espacio Económico Europeo o a otros Estados a los que, en virtud de un convenio internacional se extienda el régimen jurídico previsto para los ciudadanos de los Estados mencionados anteriormente.</p> <p>El transcurso del plazo señalado en el párrafo anterior será causa para acordar la caducidad de las inscripciones que deban ser objeto de renovación periódica, siempre que el interesado no hubiese procedido a tal renovación. En este caso, la caducidad podrá declararse sin necesidad de audiencia previa del interesado.</p> <p>2. La inscripción en el Padrón municipal contendrá como obligatorios sólo los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Nombre y apellidos. b) Sexo. c) Domicilio habitual, con especificación de la referencia catastral, en el territorio fiscal común o el código equivalente en los territorios forales, siempre que el domicilio cuente con referencia catastral o código equivalente. d) Nacionalidad. e) Lugar y fecha de nacimiento. f) Número de documento nacional de identidad o, tratándose de extranjeros: <p>1.º Número de identidad de extranjero que conste en el certificado de inscripción en el Registro Central de Extranjeros expedido por las autoridades españolas, o en su defecto, número del</p>
--	---

o, en su defecto, por no ser titulares de éstos, el número del pasaporte en vigor expedido por las autoridades del país de procedencia, tratándose de ciudadanos nacionales de Estados no comprendidos en el inciso anterior de este párrafo, salvo que, por virtud de Tratado o Acuerdo Internacional, disfruten de un régimen específico de exención de visado en materia de pequeño tráfico fronterizo con el municipio en el que se pretenda el empadronamiento, en cuyo caso, se exigirá el correspondiente visado.

g) Certificado o título escolar o académico que se posea.

h) Cuantos otros datos puedan ser necesarios para la elaboración del Censo Electoral, siempre que se garantice el respeto a los derechos fundamentales reconocidos en la Constitución.

3. Los datos del Padrón Municipal se cederán a otras Administraciones públicas que lo soliciten sin consentimiento previo al afectado solamente cuando les sean necesarios para el ejercicio de sus respectivas competencias, y exclusivamente para asuntos en los que la residencia o el domicilio sean datos relevantes. También pueden servir para elaborar estadísticas oficiales sometidas al secreto estadístico, en los términos previstos en la Ley 12/1989, de 9 de mayo, de la Función Estadística Pública y en las leyes de estadística de las comunidades autónomas con competencia en la materia .

documento acreditativo de la identidad o del pasaporte en vigor expedido por las autoridades del país de procedencia, tratándose de ciudadanos nacionales de Estados miembros de la Unión Europea, de otros Estados parte en el Acuerdo sobre el Espacio Económico Europeo o de Estados a los que, en virtud de un convenio internacional se extienda el régimen jurídico previsto para los ciudadanos de los Estados mencionados.

2.º Número de identidad de extranjero que conste en documento, en vigor, expedido por las autoridades españolas o, en su defecto, por no ser titulares de estos, el número del pasaporte en vigor expedido por las autoridades del país de procedencia, tratándose de ciudadanos nacionales de Estados no comprendidos en el párrafo anterior, salvo que, por virtud de Tratado o Acuerdo Internacional, disfruten de un régimen específico de exención de visado en materia de pequeño tráfico fronterizo con el municipio en el que se pretenda el empadronamiento, en cuyo caso, se exigirá el correspondiente visado.

g) Certificado o título escolar o académico que se posea.

h) Cuantos otros datos puedan ser necesarios para la elaboración del Censo Electoral, siempre que se garantice el respeto a los derechos fundamentales reconocidos en la Constitución Española. Asimismo, de conformidad con la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, la inscripción en el Padrón municipal podrá recoger la aportación voluntaria de los datos relativos a la designación de las personas que pueden representar a cada

vecino ante la administración municipal a efectos padronales, el número de teléfono de contacto y la dirección de correo electrónico.

3. Los datos obligatorios del Padrón Municipal se cederán a otras Administraciones públicas que lo soliciten sin consentimiento previo del afectado solamente cuando les sean necesarios para el ejercicio de sus respectivas competencias, y exclusivamente para asuntos en los que la residencia o el domicilio sean datos relevantes. También pueden servir para elaborar estadísticas oficiales sometidas al secreto estadístico, en los términos previstos en la Ley 12/1989, de 9 de mayo, de la Función Estadística Pública y en las leyes de estadística de las Comunidades Autónomas con competencia en la materia. Los datos de aportación voluntaria no serán susceptibles de cesión en ningún caso.

Texto original del artículo 17 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

Modificación introducida en el artículo 17 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

1. La formación, mantenimiento, revisión y custodia del Padrón municipal corresponde al Ayuntamiento, de acuerdo con lo que establezca la legislación del Estado.

Con este fin, los distintos organismos de la Administración General del Estado, competentes por razón de la materia, remitirán periódicamente a cada Ayuntamiento información sobre las

1. La formación, mantenimiento, revisión y custodia del Padrón municipal corresponde al Ayuntamiento, de acuerdo con lo que establezca la legislación del Estado.

Con este fin, los distintos organismos de la Administración General del Estado, competentes por razón de la materia, remitirán periódicamente a cada Ayuntamiento información sobre las

<p>variaciones de los datos de sus vecinos que con carácter obligatorio deben figurar en el Padrón municipal, en la forma que se establezca reglamentariamente.</p>	<p>variaciones de los datos de sus vecinos que con carácter obligatorio deben figurar en el Padrón municipal, en la forma que se establezca reglamentariamente.</p>
<p>La gestión del Padrón municipal se llevará por los Ayuntamientos con medios informáticos. Las Diputaciones Provinciales, Cabildos y Consejos insulares asumirán la gestión informatizada de los Padrones de los municipios que, por su insuficiente capacidad económica y de gestión, no puedan mantener los datos de forma automatizada.</p>	<p>La gestión del Padrón municipal se llevará por los Ayuntamientos con medios informáticos. Las Diputaciones Provinciales o entidades equivalentes, Cabildos y Consejos insulares asumirán la gestión informatizada de los Padrones de los municipios que, por su insuficiente capacidad económica y de gestión, no puedan mantener los datos de forma automatizada.</p>
<p>2. Los Ayuntamientos realizarán las actuaciones y operaciones necesarias para mantener actualizados sus Padrones de modo que los datos contenidos en éstos concuerden con la realidad.</p>	<p>2. Los Ayuntamientos realizarán las actuaciones y operaciones necesarias para mantener actualizados sus Padrones de modo que los datos contenidos en éstos concuerden con la realidad.</p>
<p>Si un ayuntamiento no lleva a cabo dichas actuaciones, el Instituto Nacional de Estadística, previo informe del Consejo de Empadronamiento, podrá requerirle previamente concretando la inactividad, y si fuere rechazado, sin perjuicio de los recursos jurisdiccionales que procedan, podrá acudir a la ejecución sustitutoria prevista en el artículo 60 de la presente ley.</p>	<p>Si un ayuntamiento no lleva a cabo dichas actuaciones, el Instituto Nacional de Estadística, previo informe del Consejo de Empadronamiento, podrá requerirle previamente concretando la inactividad, y si fuere rechazado, sin perjuicio de los recursos jurisdiccionales que procedan, podrá acudir a la ejecución sustitutoria prevista en el artículo 60 de la presente ley.</p>
<p>3. Los Ayuntamientos remitirán al Instituto Nacional de Estadística los datos de sus respectivos Padrones, en la forma que reglamentariamente se determine por la Administración General del Estado, a fin de que pueda llevarse a cabo la coordinación entre los Padrones de todos los municipios.</p>	<p>3. Los Ayuntamientos remitirán al Instituto Nacional de Estadística los datos de sus respectivos Padrones, en la forma que reglamentariamente se determine por la Administración General del Estado, a fin de que pueda llevarse a cabo la coordinación entre los Padrones de todos los municipios.</p>
<p>El Instituto Nacional de Estadística, en aras a subsanar posibles errores y evitar</p>	<p>El Instituto Nacional de Estadística, en aras a subsanar posibles errores y evitar</p>

<p>duplicidades, realizará las comprobaciones oportunas, y comunicará a los Ayuntamientos las actuaciones y operaciones necesarias para que los datos padronales puedan servir de base para la elaboración de estadísticas de población a nivel nacional, para que las cifras resultantes de las revisiones anuales puedan ser declaradas oficiales, y para que los Ayuntamientos puedan remitir, debidamente actualizados, los datos del Censo Electoral.</p> <p>Corresponderá al Presidente del Instituto Nacional de Estadística la resolución de las discrepancias que, en materia de empadronamiento, surjan entre los Ayuntamientos, Diputaciones Provinciales, Cabildos y Consejos insulares o entre estos entes y el Instituto Nacional de Estadística, así como elevar al Gobierno de la Nación la propuesta de cifras oficiales de población de los municipios españoles, comunicándolo en los términos que reglamentariamente se determinan al Ayuntamiento interesado.</p> <p>El Instituto Nacional de Estadística remitirá trimestralmente a los Institutos estadísticos de las comunidades autónomas u órganos competentes en la materia, y en su caso, a otras Administraciones públicas los datos relativos a los padrones en los municipios de su ámbito territorial en los que se produzcan altas o bajas de extranjeros en las mismas condiciones señaladas en el artículo 16.3 de esta ley.</p> <p>4. Adscrito al Ministerio de Economía y Hacienda se crea el Consejo de Empadronamiento como órgano colegiado de colaboración entre la Administración General del Estado y los Entes Locales en</p>	<p>duplicidades, realizará las comprobaciones oportunas, y comunicará a los Ayuntamientos las actuaciones y operaciones necesarias para que los datos padronales puedan servir de base para la elaboración de estadísticas de población a nivel nacional, para que las cifras resultantes de las revisiones anuales puedan ser declaradas oficiales, y para que los Ayuntamientos puedan remitir, debidamente actualizados, los datos del Censo Electoral.</p> <p>Corresponderá a la persona que ejerza la Presidencia del Instituto Nacional de Estadística la resolución de las discrepancias que, en materia de empadronamiento, surjan entre los Ayuntamientos, Diputaciones Provinciales o entidades equivalentes, Cabildos y Consejos insulares o entre estos entes y el Instituto Nacional de Estadística, así como elevar al Gobierno de la Nación la propuesta de cifras oficiales de población de los municipios españoles, comunicándolo en los términos que reglamentariamente se determinan al Ayuntamiento interesado.</p> <p>El Instituto Nacional de Estadística podrá ceder los datos de su base padronal a otras Administraciones Públicas en las mismas condiciones señaladas en el artículo 16.3. Asimismo, el Instituto Nacional de Estadística facilitará a los Institutos estadísticos de las Comunidades Autónomas, u órganos competentes en la materia, los datos relativos a los padrones de los municipios de su ámbito territorial en las condiciones previstas en el artículo 16.3, y con la periodicidad que se acuerde entre las partes.</p> <p>4. Adscrito al Ministerio de Economía y</p>
---	--

<p>materia padronal, de acuerdo con lo que reglamentariamente se establezca.</p>	<p>Hacienda se crea el Consejo de Empadronamiento como órgano colegiado de colaboración entre la Administración General del Estado y los Entes Locales en materia padronal, de acuerdo con lo que reglamentariamente se establezca.</p>
<p>El Consejo será presidido por el Presidente del Instituto Nacional de Estadística y estará formado por representantes de la Administración General del Estado y de los Entes Locales.</p>	<p>El Consejo será presidido por el Presidente del Instituto Nacional de Estadística y estará formado por representantes de la Administración General del Estado y de los Entes Locales.</p>
<p>El Consejo funcionará en Pleno y en Comisión, existiendo en cada provincia una Sección Provincial bajo la presidencia del Delegado del Instituto Nacional de Estadística y con representación de los Entes Locales.</p>	<p>El Consejo funcionará en Pleno y en Comisión, existiendo en cada provincia una Sección Provincial bajo la presidencia del Delegado del Instituto Nacional de Estadística y con representación de los Entes Locales.</p>
<p>El Consejo de Empadronamiento desempeñará las siguientes funciones:</p>	<p>El Consejo de Empadronamiento desempeñará las siguientes funciones:</p>
<p>A) Elevar a la decisión del Presidente del Instituto Nacional de Estadística propuesta vinculante de resolución de las discrepancias que surjan en materia de empadronamiento entre Ayuntamientos, Diputaciones Provinciales, Cabildos, Consejos insulares o entre estos entes y el Instituto Nacional de Estadística.</p>	<p>A) Elevar a la decisión de la persona que ejerza la Presidencia del Instituto Nacional de Estadística propuesta vinculante de resolución de las discrepancias que surjan en materia de empadronamiento entre Ayuntamientos, Diputaciones Provinciales o entidades equivalentes, Cabildos, Consejos insulares o entre estos entes y el Instituto Nacional de Estadística.</p>
<p>B) Informar, con carácter vinculante, las propuestas que eleve al Gobierno el Presidente del Instituto Nacional de Estadística sobre cifras oficiales de población de los municipios españoles.</p>	<p>B) Informar, con carácter vinculante, las propuestas que eleve al Gobierno el Presidente del Instituto Nacional de Estadística sobre cifras oficiales de población de los municipios españoles.</p>
<p>C) Proponer la aprobación de las instrucciones técnicas precisas para la gestión de los padrones municipales.</p>	<p>C) Proponer la aprobación de las instrucciones técnicas precisas para la gestión de los padrones municipales.</p>
<p>D) Cualquier otra función que se le atribuya por disposición legal o reglamentaria.</p>	
<p>5. La Administración General del Estado, en colaboración con los Ayuntamientos y</p>	

<p>Administraciones de las Comunidades Autónomas confeccionará un Padrón de españoles residentes en el extranjero, al que será de aplicación las normas de esta Ley que regulan el Padrón municipal.</p> <p>Las personas inscritas en este Padrón se considerarán vecinos del municipio español que figura en los datos de su inscripción únicamente a efectos del ejercicio del derecho de sufragio, no constituyendo, en ningún caso, población del municipio.</p>	<p>D) Cualquier otra función que se le atribuya por disposición legal o reglamentaria.</p> <p>5. La Administración General del Estado, en colaboración con los Ayuntamientos y Administraciones de las Comunidades Autónomas confeccionará un Padrón de españoles residentes en el extranjero, al que será de aplicación las normas de esta Ley que regulan el Padrón municipal.</p> <p>Las personas inscritas en este Padrón se considerarán vecinos del municipio español que figura en los datos de su inscripción únicamente a efectos del ejercicio del derecho de sufragio, no constituyendo, en ningún caso, población del municipio.</p>
--	--

<p>Texto original de la disposición adicional séptima de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local</p>	<p>Modificación introducida en la disposición adicional séptima de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local</p>
--	--

<p>Para la exclusiva finalidad del ejercicio de las competencias establecidas en la Ley orgánica de derechos y libertades de los extranjeros en España y su integración social, sobre control y permanencia de extranjeros en España, la Dirección General de la Policía accederá a los datos de inscripción padronal de los extranjeros existentes en los Padrones Municipales, preferentemente por vía telemática.</p> <p>A fin de asegurar el estricto cumplimiento de la legislación de protección de datos de carácter personal, los accesos se realizarán con las máximas medidas de seguridad. A estos</p>	<p>Para la exclusiva finalidad del ejercicio de las competencias establecidas en la Ley orgánica de derechos y libertades de los extranjeros en España y su integración social, sobre control y permanencia de extranjeros en España, la Dirección General de la Policía accederá a los datos de inscripción padronal de los extranjeros existentes en los Padrones Municipales, preferentemente por vía telemática.</p> <p>A fin de asegurar el estricto cumplimiento de la legislación de protección de datos de carácter personal, los accesos se realizarán con las máximas medidas de seguridad. A estos</p>
---	---

efectos, quedará constancia en la Dirección General de la Policía de cada acceso, la identificación de usuario, fecha y hora en que se realizó, así como de los datos consultados.

Con el fin de mantener actualizados los datos de inscripción padronal de extranjeros en los padrones municipales, la Dirección General de la Policía comunicará mensualmente al Instituto Nacional de Estadística, para el ejercicio de sus competencias, los datos de los extranjeros anotados en el Registro Central de Extranjeros.

Se habilita a los Ministros de Economía y del Interior para dictar las disposiciones que regulen las comunicaciones de los datos de los extranjeros anotados en el Registro Central de Extranjeros por medios electrónicos, informáticos o telemáticos al Instituto Nacional de Estadística.

efectos, quedará constancia en la Dirección General de la Policía de cada acceso, la identificación de usuario, fecha y hora en que se realizó, así como de los datos consultados.

Con el fin de mantener actualizados los datos de inscripción padronal de extranjeros en los padrones municipales, la Dirección General de la Policía, comunicará, al menos mensualmente, al Instituto Nacional de Estadística, para el ejercicio de sus competencias, los datos de los extranjeros anotados en el Registro Central de Extranjeros.

Se habilita a los Ministros de Economía y del Interior para dictar las disposiciones que regulen las comunicaciones de los datos de los extranjeros anotados en el Registro Central de Extranjeros por medios electrónicos, informáticos o telemáticos al Instituto Nacional de Estadística.

Apoyo a las ciudades pequeñas en la prestación de servicios públicos

Se incluye en el artículo 25 LBRL el principio de diferenciación en la atribución de competencias a los municipios, ponderando la**capacidad de gestión específica de la entidad local** a los efectos de promover las adaptaciones o medidas que procedan en tal sentido. Asimismo, se dota nuevamente de contenido al artículo 28 con el fin de incluir la figura de la **gestión colaborativa** en el caso de los municipios de menos de 20.000 habitantes.

Se añade un nuevo apartado 6 al artículo 25 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

6. Con carácter previo a la atribución de competencias a los municipios, de acuerdo con el principio de diferenciación, deberá realizarse una ponderación específica de la capacidad de gestión de la entidad local, dejando constancia de tal ponderación en la

motivación del instrumento jurídico que realice la atribución competencial, ya sea en su parte expositiva o en la memoria justificativa correspondiente.

El artículo 28 de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local , que quedó suprimido por la Ley 27/2013, de 27 de diciembre, de racionalización y sostenibilidad de la Administración Local [Ver] , se dota con el siguiente contenido

Podrán establecerse, en municipios determinados de menos de 20.000 habitantes, sistemas de gestión colaborativa dirigidos a garantizar los recursos suficientes para el cumplimiento de las competencias municipales y, en particular, para una prestación de calidad, financieramente sostenible, de los servicios públicos mínimos obligatorios, mediante medidas de racionalización organizativa y de funcionamiento; de garantía de la prestación de dichos servicios mediante fórmulas de gestión comunes o asociativas; de sostenimiento del personal en común con otro u otros municipios; y, en general, de fomento del desarrollo económico y social de los municipios.

La aplicación efectiva a un municipio de la gestión colaborativa requerirá decisión en tal sentido de la Comunidad Autónoma respectiva, adoptada conforme a su legislación de régimen local propia, y en todo caso, con la conformidad previa del municipio afectado y el informe de las entidades locales afectadas

Medidas para el acceso a los servicios públicos

Se introduce un nuevo artículo 70 quater en el que se prevé que las entidades locales adopten las medidas necesarias para facilitar la **accesibilidad de los servicios públicos** a los vecinos, promoviendo la utilización de las tecnologías de la información. Para ello, elaborarán planes que tengan por objeto la implementación de mecanismos digitales que faciliten la accesibilidad de los vecinos y de las empresas a los servicios públicos. Además, deberán **crear y mantener un portal de internet** destinado a promover la digitalización progresiva de los servicios públicos.

Se añade un nuevo artículo 70 quater de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

1. Las Entidades Locales deberán adoptar las medidas necesarias para facilitar la accesibilidad de los servicios públicos a los vecinos, promoviendo la utilización de las tecnologías de la información y la comunicación en la prestación de los mismos. Para ello, elaborarán planes que tengan por objeto la implementación de mecanismos digitales que faciliten la accesibilidad de los vecinos y de las empresas a los servicios públicos.
2. Las Entidades Locales deberán crear y mantener un portal de internet de información a los vecinos y de acceso a los servicios públicos digitalizados para los que así se determine, que opere como plataforma tecnológica de comunicación entre aquellos y la Administración local destinada a promover la digitalización progresiva de los servicios públicos.
3. En este portal deberán publicar la información que las Administraciones locales consideren adecuada a este efecto y, en su caso, la relación de servicios públicos a los que se pueda acceder por el portal o los vínculos a la información sobre el acceso a los servicios públicos disponibles en el territorio, en los términos en los que disponga la normativa autonómica.
4. En el caso de los municipios de menos de 20.000 habitantes, los servicios previstos en este artículo se prestarán con las adaptaciones y plazos de implementación correspondientes a sus especialidades en los términos que se determinen por la legislación autonómica.

Modificaciones relativas al ámbito autonómico

Se adapta el contenido de la disposición adicional segunda y se añade una nueva disposición adicional decimoséptima con el objetivo de adaptar su redacción a los vigentes **Estatutos de Autonomía del País Vasco y de Cataluña**.

Texto original del apartado 7 de la disposición adicional segunda de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

Modificación introducida en el apartado 7 de la disposición adicional segunda de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

En el ámbito de la Comunidad Autónoma del País Vasco, la normativa **reguladora** de los funcionarios de Administración

En el ámbito de la Comunidad Autónoma del País Vasco, la normativa **básica** reguladora de los funcionarios de

local con habilitación **de carácter nacional prevista en el artículo 92.bis y concordantes de esta Ley**, se aplicará de conformidad con la disposición adicional primera de la Constitución , con el artículo 149.1.18^a de la misma y con la Ley Orgánica 3/1979, de 18 de diciembre, por la que se aprueba el Estatuto de Autonomía para el País Vasco [Ver] , teniendo en cuenta que todas las facultades previstas **en el citado artículo 92.bis** respecto a dicho personal serán asumidas en los términos que establezca la normativa autonómica, incluyendo entre las mismas la facultad de selección, la aprobación de la oferta pública de empleo para cubrir las vacantes existentes de las plazas correspondientes a las mismas en su ámbito territorial, convocar exclusivamente para su territorio los procesos de provisión para las plazas vacantes en el mismo, la facultad de nombramiento del personal funcionario en dichos procesos de provisión, la asignación del primer destino y las situaciones administrativas.

Administración local con habilitación **de carácter nacional** se aplicará de conformidad con la disposición adicional primera de la Constitución , con el artículo 149.1.18^a de la misma y con la Ley Orgánica 3/1979, de 18 de diciembre, por la que se aprueba el Estatuto de Autonomía para el País Vasco [Ver] , teniendo en cuenta que todas las facultades previstas respecto a dicho personal serán asumidas en los términos que establezca la normativa autonómica, incluyendo entre las mismas la facultad de selección, la aprobación de la oferta pública de empleo para cubrir las vacantes existentes de las plazas correspondientes a las mismas en su ámbito territorial, convocar exclusivamente para su territorio los procesos de provisión para las plazas vacantes en el mismo, la facultad de nombramiento del personal funcionario en dichos procesos de provisión, la asignación del primer destino y las situaciones administrativas.

Se añade una nueva disposición adicional decimoséptima de la Ley 7/1985, de 2 de abril, Reguladora de las Bases del Régimen Local

Disposición adicional decimoséptima. Derechos históricos de Cataluña.

Las previsiones de esta Ley se aplicarán respetando en todo caso la posición singular en materia de sistema institucional recogida en el [artículo 5 del Estatuto de Autonomía de Cataluña](#), así como las competencias exclusivas y compartidas en materia de régimen local y organización territorial previstas en dicho Estatuto, de acuerdo con el marco competencial establecido en la Constitución y en especial en el [Estatuto de Autonomía de Cataluña](#).

Modificaciones de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo introducidas por el RDL 6/2023 de 19 de diciembre. Cuadro comparativo.

Revista de Derecho vLex - Núm. 235, Diciembre 2023

Autor: vLex

En el libro cuarto del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver] se aborda la modificación de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver], con el objetivo de crear un marco jurídico, fiscal y laboral adecuado para el sector de la cultura, entre otros, mejorando la protección social de los distintos agentes y aumentando la participación de inversores.

Requisitos de las entidades sin fines lucrativos

En el artículo 3 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] se introducen modificaciones relativas a las entidades que serán consideradas como **entidades sin fines lucrativos**, en concreto, la introducción de las entidades que persigan el fin de interés general consistente en la **defensa de los animales**.

Texto original del artículo 3 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Modificación introducida en el artículo 3 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Las entidades a que se refiere el artículo anterior, que cumplan los siguientes requisitos, serán consideradas, a efectos de esta Ley, como entidades sin fines

Las entidades a que se refiere el artículo anterior, que cumplan los siguientes requisitos, serán consideradas, a efectos de esta Ley, como entidades sin fines

<p>lucrativos:</p> <p>1.º Que persigan fines de interés general, como pueden ser, entre otros, los de defensa de los derechos humanos, de las víctimas del terrorismo y actos violentos, los de asistencia social e inclusión social, cívicos, educativos, culturales, científicos, deportivos, sanitarios, laborales, de fortalecimiento institucional, de cooperación para el desarrollo, de promoción del voluntariado, de promoción de la acción social, defensa del medio ambiente, de promoción y atención a las personas en riesgo de exclusión por razones físicas, económicas o culturales, de promoción de los valores constitucionales y defensa de los principios democráticos, de fomento de la tolerancia, de fomento de la economía social, de desarrollo de la sociedad de la información, de investigación científica, desarrollo o innovación tecnológica y de transferencia de la misma hacia el tejido productivo como elemento impulsor de la productividad y competitividad empresarial.</p> <p>2.º Que destinen a la realización de dichos fines al menos el 70 por 100 de las siguientes rentas e ingresos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Las rentas de las explotaciones económicas que desarrolle. b) Las rentas derivadas de la transmisión de bienes o derechos de su titularidad. En el cálculo de estas rentas no se incluirán las obtenidas en la transmisión onerosa de bienes inmuebles en los que la entidad desarrolle la actividad propia de su objeto o finalidad específica, siempre que el importe de la citada transmisión se reinvierta en bienes y 	<p>lucrativos:</p> <p>1.º Que persigan fines de interés general, como pueden ser, entre otros, los de defensa de los derechos humanos, de las víctimas del terrorismo y actos violentos, los de asistencia social e inclusión social, cívicos, educativos, culturales, científicos, deportivos, sanitarios, laborales, de fortalecimiento institucional, de cooperación para el desarrollo, de promoción del voluntariado, de promoción de la acción social, de defensa del medio ambiente, de defensa de los animales, de promoción y atención a las personas en riesgo de exclusión por razones físicas, económicas o culturales, de promoción de los valores constitucionales y defensa de los principios democráticos, de fomento de la tolerancia, de fomento de la economía social, de desarrollo de la sociedad de la información, de investigación científica, desarrollo o innovación tecnológica y de transferencia de la misma hacia el tejido productivo como elemento impulsor de la productividad y competitividad empresarial.</p> <p>2.º Que destinen, directa o indirectamente, a la realización de dichos fines al menos el 70 por ciento de las siguientes rentas e ingresos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Las rentas de las explotaciones económicas que desarrolle. b) Las rentas derivadas de la transmisión de bienes o derechos de su titularidad. En el cálculo de estas rentas no se incluirán las obtenidas en la transmisión onerosa de bienes inmuebles en los que la entidad desarrolle la actividad propia de su objeto o finalidad específica,
---	---

<p>derechos en los que concurra dicha circunstancia.</p>	<p>siempre que el importe de la citada transmisión se reinvierta en bienes y derechos en los que concurra dicha circunstancia.</p>
<p>c) Los ingresos que obtengan por cualquier otro concepto, deducidos los gastos realizados para la obtención de tales ingresos. Los gastos realizados para la obtención de tales ingresos podrán estar integrados, en su caso, por la parte proporcional de los gastos por servicios exteriores, de los gastos de personal, de otros gastos de gestión, de los gastos financieros y de los tributos, en cuanto que contribuyan a la obtención de los ingresos, excluyendo de este cálculo los gastos realizados para el cumplimiento de los fines estatutarios o del objeto de la entidad sin fines lucrativos. En el cálculo de los ingresos no se incluirán las aportaciones o donaciones recibidas en concepto de dotación patrimonial en el momento de su constitución o en un momento posterior.</p>	<p>c) Los ingresos que obtengan por cualquier otro concepto, deducidos los gastos realizados para la obtención de tales ingresos. Los gastos realizados para la obtención de tales ingresos podrán estar integrados, en su caso, por la parte proporcional de los gastos por servicios exteriores, de los gastos de personal, de otros gastos de gestión, de los gastos financieros y de los tributos, en cuanto que contribuyan a la obtención de los ingresos, excluyendo de este cálculo los gastos realizados para el cumplimiento de los fines estatutarios o del objeto de la entidad sin fines lucrativos. En el cálculo de los ingresos no se incluirán las aportaciones o donaciones recibidas en concepto de dotación patrimonial en el momento de su constitución o en un momento posterior.</p>
<p>Las entidades sin fines lucrativos deberán destinar el resto de las rentas e ingresos a incrementar la dotación patrimonial o las reservas.</p>	<p>Las entidades sin fines lucrativos deberán destinar el resto de las rentas e ingresos a incrementar la dotación patrimonial o las reservas.</p>
<p>El plazo para el cumplimiento de este requisito será el comprendido entre el inicio del ejercicio en que se hayan obtenido las respectivas rentas e ingresos y los cuatro años siguientes al cierre de dicho ejercicio.</p>	<p>El plazo para el cumplimiento de este requisito será el comprendido entre el inicio del ejercicio en que se hayan obtenido las respectivas rentas e ingresos y los cuatro años siguientes al cierre de dicho ejercicio.</p>
<p>3.º Que la actividad realizada no consista en el desarrollo de explotaciones económicas ajena a su objeto o finalidad estatutaria. Se entenderá cumplido este requisito si el importe neto de la cifra de negocios del ejercicio correspondiente al conjunto de las explotaciones económicas no exentas ajena a su</p>	<p>3.º Que la actividad realizada no consista en el desarrollo de explotaciones económicas ajena a su objeto o finalidad estatutaria. Se entenderá cumplido este requisito si el importe neto de la cifra de negocios del ejercicio correspondiente al</p>

<p>objeto o finalidad estatutaria no excede del 40 por 100 de los ingresos totales de la entidad, siempre que el desarrollo de estas explotaciones económicas no exentas no vulnere las normas reguladoras de defensa de la competencia en relación con empresas que realicen la misma actividad.</p>	<p>conjunto de las explotaciones económicas no exentas ajenas a su objeto o finalidad estatutaria no excede del 40 % de los ingresos totales de la entidad, siempre que el desarrollo de estas explotaciones económicas no exentas no vulnere las normas reguladoras de defensa de la competencia en relación con empresas que realicen la misma actividad.</p>
<p>A efectos de esta Ley, se considera que las entidades sin fines lucrativos desarrollan una explotación económica cuando realicen la ordenación por cuenta propia de medios de producción y de recursos humanos, o de uno de ambos, con la finalidad de intervenir en la producción o distribución de bienes o servicios. El arrendamiento del patrimonio inmobiliario de la entidad no constituye, a estos efectos, explotación económica.</p>	<p>A efectos de esta Ley, se considera que las entidades sin fines lucrativos desarrollan una explotación económica cuando realicen la ordenación por cuenta propia de medios de producción y de recursos humanos, o de uno de ambos, con la finalidad de intervenir en la producción o distribución de bienes o servicios. El arrendamiento u otras formas de cesión de uso del patrimonio inmobiliario de la entidad no constituye, a estos efectos, explotación económica.</p>
<p>4.º Que los fundadores, asociados, patronos, representantes estatutarios, miembros de los órganos de gobierno y los cónyuges o parientes hasta el cuarto grado inclusive de cualquiera de ellos no sean los destinatarios principales de las actividades que se realicen por las entidades, ni se beneficien de condiciones especiales para utilizar sus servicios.</p>	<p>4.º Que los fundadores, asociados, patronos, representantes estatutarios, miembros de los órganos de gobierno y los cónyuges o parientes hasta el cuarto grado inclusive de cualquiera de ellos no sean los destinatarios principales de las actividades que se realicen por las entidades, ni se beneficien de condiciones especiales para utilizar sus servicios.</p>
<p>Lo dispuesto en el párrafo anterior no se aplicará a las actividades de investigación científica y desarrollo tecnológico, ni a las actividades de asistencia social o deportivas a que se refiere el artículo 20, apartado uno, en sus números 8.º y 13.º, respectivamente, de la Ley 37/1992, de 28 de diciembre, del Impuesto sobre el Valor Añadido, ni a las fundaciones cuya finalidad sea la conservación y restauración de bienes del Patrimonio</p>	<p>Lo dispuesto en el párrafo anterior no se aplicará a las actividades de investigación científica y desarrollo tecnológico, ni a las actividades de asistencia social o deportivas a que se refiere el artículo 20, apartado uno, en sus números 8.º y 13.º, respectivamente, de la Ley 37/1992, de 28 de diciembre, del Impuesto sobre el Valor Añadido, ni a las fundaciones cuya</p>

<p>Histórico Español que cumplan las exigencias de la Ley 16/1985, de 25 de junio, del Patrimonio Histórico Español, o de la Ley de la respectiva Comunidad Autónoma que le sea de aplicación, en particular respecto de los deberes de visita y exposición pública de dichos bienes.</p>	<p>finalidad sea la conservación y restauración de bienes del Patrimonio Histórico Español que cumplan las exigencias de la Ley 16/1985, de 25 de junio, del Patrimonio Histórico Español, o de la Ley de la respectiva Comunidad Autónoma que le sea de aplicación, en particular respecto de los deberes de visita y exposición pública de dichos bienes.</p>
<p>Lo dispuesto en el primer párrafo de este número no resultará de aplicación a las entidades a que se refiere el párrafo e) del artículo anterior.</p>	<p>Lo dispuesto en el primer párrafo de este número no resultará de aplicación a las entidades a que se refiere la letra e) del artículo anterior.</p>
<p>5.º Que los cargos de patrono, representante estatutario y miembro del órgano de gobierno sean gratuitos, sin perjuicio del derecho a ser reembolsados de los gastos debidamente justificados que el desempeño de su función les ocasione, sin que las cantidades percibidas por este concepto puedan exceder de los límites previstos en la normativa del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas para ser consideradas dietas exceptuadas de gravamen.</p>	<p>5.º Que los cargos de patrono, representante estatutario y miembro del órgano de gobierno sean gratuitos, sin perjuicio del derecho a ser reembolsados de los gastos debidamente justificados que el desempeño de su función les ocasione, sin que las cantidades percibidas por este concepto puedan exceder de los límites previstos en la normativa del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas para ser consideradas dietas exceptuadas de gravamen.</p>
<p>Lo dispuesto en el párrafo anterior no resultará de aplicación a las entidades a que se refiere el párrafo e) del artículo anterior y respetará el régimen específico establecido para aquellas asociaciones que, de acuerdo con la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación, hayan sido declaradas de utilidad pública.</p>	<p>Lo dispuesto en el párrafo anterior no resultará de aplicación a las entidades a que se refiere la letra e) del artículo anterior y respetará el régimen específico establecido para aquellas asociaciones que, de acuerdo con la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación, hayan sido declaradas de utilidad pública.</p>
<p>Los patronos, representantes estatutarios y miembros del órgano de gobierno podrán percibir de la entidad retribuciones por la prestación de servicios, incluidos los prestados en el marco de una relación de carácter</p>	<p>No tendrán la consideración de remuneración de los cargos, los seguros de responsabilidad civil contratados por la entidad sin fines lucrativos en</p>

laboral, distintos de los que implica el desempeño de las funciones que les corresponden como miembros del Patronato u órgano de representación, siempre que se cumplan las condiciones previstas en las normas por las que se rige la entidad. Tales personas no podrán participar en los resultados económicos de la entidad, ni por sí mismas, ni a través de persona o entidad interpuesta.

Lo dispuesto en este número será de aplicación igualmente a los administradores que representen a la entidad en las sociedades mercantiles en que participe, salvo que las retribuciones percibidas por la condición de administrador se reintegren a la entidad que representen.

En este caso, la retribución percibida por el administrador estará exenta del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas, y no existirá obligación de practicar retención a cuenta de este impuesto.

6.º Que, en caso de disolución, su patrimonio se destine en su totalidad a alguna de las entidades consideradas como entidades beneficiarias del mecenazgo a los efectos previstos en los artículos 16 a 25, ambos inclusive, de esta Ley, o a entidades públicas de naturaleza no fundacional que persigan fines de interés general, y esta circunstancia esté expresamente contemplada en el negocio fundacional o en los estatutos de la entidad disuelta, siendo aplicable a dichas entidades sin fines lucrativos lo dispuesto en el párrafo c) del apartado 1 del artículo 97 de la Ley 43/1995, de 27 de diciembre, del Impuesto sobre Sociedades.

beneficio de los patronos, representantes estatutarios y miembros del órgano del gobierno, siempre que solo cubran riesgos derivados del desempeño de tales cargos en la entidad.

Los patronos, representantes estatutarios y miembros del órgano de gobierno podrán percibir de la entidad retribuciones por la prestación de servicios, incluidos los prestados en el marco de una relación de carácter laboral, distintos de los que implica el desempeño de las funciones que les corresponden como miembros del Patronato u órgano de representación, siempre que se cumplan las condiciones previstas en las normas por las que se rige la entidad. Tales personas no podrán participar en los resultados económicos de la entidad, ni por sí mismas, ni a través de persona o entidad interpuesta.

Lo dispuesto en este número será de aplicación igualmente a los administradores que representen a la entidad en las sociedades mercantiles en que participe, salvo que las retribuciones percibidas por la condición de administrador se reintegren a la entidad que representen.

En este caso, la retribución percibida por el administrador estará exenta del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas, y no existirá obligación de practicar retención a cuenta de este impuesto.

6.º Que, en caso de disolución, su patrimonio se destine en su totalidad a alguna de las entidades consideradas como entidades beneficiarias del mecenazgo a los efectos previstos en los

<p>En ningún caso tendrán la condición de entidades sin fines lucrativos, a efectos de esta Ley, aquellas entidades cuyo régimen jurídico permita, en los supuestos de extinción, la reversión de su patrimonio al aportante del mismo o a sus herederos o legatarios, salvo que la reversión esté prevista en favor de alguna entidad beneficiaria del mecenazgo a los efectos previstos en los artículos 16 a 25, ambos inclusive, de esta Ley.</p>	<p>artículos 16 a 25, ambos inclusive, de esta Ley, o a entidades públicas de naturaleza no fundacional que persigan fines de interés general, y esta circunstancia esté expresamente contemplada en el negocio fundacional o en los estatutos de la entidad disuelta, siendo aplicable a dichas entidades sin fines lucrativos lo dispuesto en la letra c) del apartado 1 del artículo 97 de la Ley 43/1995, de 27 de diciembre, del Impuesto sobre Sociedades.</p>
<p>7.º Que estén inscritas en el registro correspondiente.</p>	<p>En ningún caso tendrán la condición de entidades sin fines lucrativos, a efectos de esta Ley, aquellas entidades cuyo régimen jurídico permita, en los supuestos de extinción, la reversión de su patrimonio al aportante del mismo o a sus herederos o legatarios, salvo que la reversión esté prevista en favor de alguna entidad beneficiaria del mecenazgo a los efectos previstos en los artículos 16 a 25, ambos inclusive, de esta Ley.</p>
<p>8.º Que cumplan las obligaciones contables previstas en las normas por las que se rigen o, en su defecto, en el Código de Comercio y disposiciones complementarias.</p>	<p>7.º Que estén inscritas en el registro correspondiente.</p>
<p>9.º Que cumplan las obligaciones de rendición de cuentas que establezca su legislación específica. En ausencia de previsión legal específica, deberán rendir cuentas antes de transcurridos seis meses desde el cierre de su ejercicio ante el organismo público encargado del registro correspondiente.</p>	<p>8.º Que cumplan las obligaciones contables previstas en las normas por las que se rigen o, en su defecto, en el Código de Comercio y disposiciones complementarias.</p>
<p>10.º Que elaboren anualmente una memoria económica en la que se especifiquen los ingresos y gastos del ejercicio, de manera que puedan identificarse por categorías y por proyectos, así como el porcentaje de participación que mantengan en entidades mercantiles.</p>	<p>9.º Que cumplan las obligaciones de rendición de cuentas que establezca su legislación específica. En ausencia de previsión legal específica, deberán rendir cuentas antes de transcurridos seis meses desde el cierre de su ejercicio ante el organismo público encargado del registro correspondiente.</p>
<p>Las entidades que estén obligadas en virtud de la normativa contable que les sea de aplicación a la elaboración anual de una memoria deberán incluir en dicha</p>	<p>10.º Que elaboren anualmente una</p>

<p>memoria la información a que se refiere este número.</p> <p>Reglamentariamente, se establecerán el contenido de esta memoria económica, su plazo de presentación y el órgano ante el que debe presentarse.</p>	<p>memoria económica en la que se especifiquen los ingresos y gastos del ejercicio, de manera que puedan identificarse por categorías y por proyectos, así como el porcentaje de participación que mantengan en entidades mercantiles.</p>
	<p>Las entidades que estén obligadas en virtud de la normativa contable que les sea de aplicación a la elaboración anual de una memoria deberán incluir en dicha memoria la información a que se refiere este número.</p> <p>Reglamentariamente, se establecerán el contenido de esta memoria económica, su plazo de presentación y el órgano ante el que debe presentarse.</p>

Explotaciones económicas exentas

En el artículo 7 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] se introduce la **exención en el IS** por las obtenidas por entidades sin fines lucrativos que procedan de acciones de inserción sociolaboral de personas en riesgo de exclusión social.

<p>Texto original del artículo 7 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]</p>	<p>Modificación introducida en el artículo 7 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]</p>
---	---

<p>Están exentas del Impuesto sobre Sociedades las rentas obtenidas por entidades sin fines lucrativos que procedan de las siguientes explotaciones económicas, siempre y cuando sean desarrolladas en cumplimiento de su</p>	<p>Están exentas del Impuesto sobre Sociedades las rentas obtenidas por entidades sin fines lucrativos que procedan de las siguientes explotaciones económicas, siempre y cuando sean desarrolladas en cumplimiento de su</p>
---	---

objeto o finalidad específica:	objeto o finalidad específica:
1.º Las explotaciones económicas de prestación de servicios de promoción y gestión de la acción social, así como los de asistencia social e inclusión social que se indican a continuación, incluyendo las actividades auxiliares o complementarias de aquéllos, como son los servicios accesorios de alimentación, alojamiento o transporte:	1.º Las explotaciones económicas de prestación de servicios de promoción y gestión de la acción social, así como los de asistencia social e inclusión social que se indican a continuación, incluyendo las actividades auxiliares o complementarias de aquéllos, como son los servicios accesorios de alimentación, alojamiento o transporte:
a) Protección de la infancia y de la juventud.	a) Protección de la infancia y de la juventud.
b) Asistencia a la tercera edad.	b) Asistencia a la tercera edad.
c) Asistencia a personas en riesgo de exclusión o dificultad social o víctimas de malos tratos.	c) Asistencia a personas en riesgo de exclusión o dificultad social o víctimas de malos tratos.
d) Asistencia a personas con discapacidad, incluida la formación ocupacional, la inserción laboral y la explotación de granjas, talleres y centros especiales en los que desarrollen su trabajo.	d) Asistencia a personas con discapacidad, incluida la formación ocupacional, la inserción laboral y la explotación de granjas, talleres y centros especiales en los que desarrollen su trabajo.
e) Asistencia a minorías étnicas.	e) Asistencia a minorías étnicas.
f) Asistencia a refugiados y asilados.	f) Asistencia a refugiados y asilados.
g) Asistencia a emigrantes, inmigrantes y transeúntes.	g) Asistencia a emigrantes, inmigrantes y transeúntes.
h) Asistencia a personas con cargas familiares no compartidas.	h) Asistencia a personas con cargas familiares no compartidas.
i) Acción social comunitaria y familiar.	i) Acción social comunitaria y familiar.
j) Asistencia a ex reclusos.	j) Asistencia a exreclusos.
k) Reincisión social y prevención de la delincuencia.	k) Reincisión social y prevención de la delincuencia.

<p>l) Asistencia a alcohólicos y toxicómanos.</p> <p>m) Cooperación para el desarrollo.</p> <p>n) Inclusión social de las personas a que se refieren los párrafos anteriores.</p> <p>2.º Las explotaciones económicas de prestación de servicios de hospitalización o asistencia sanitaria, incluyendo las actividades auxiliares o complementarias de los mismos, como son la entrega de medicamentos o los servicios accesorios de alimentación, alojamiento y transporte.</p> <p>3.º Las explotaciones económicas de investigación científica y desarrollo tecnológico.</p> <p>4.º Las explotaciones económicas de los bienes declarados de interés cultural conforme a la normativa del Patrimonio Histórico del Estado y de las Comunidades Autónomas, así como de museos, bibliotecas, archivos y centros de documentación, siempre y cuando se cumplan las exigencias establecidas en dicha normativa, en particular respecto de los deberes de visita y exposición pública de dichos bienes.</p> <p>5.º Las explotaciones económicas consistentes en la organización de representaciones musicales, coreográficas, teatrales, cinematográficas o circenses.</p> <p>6.º Las explotaciones económicas de parques y otros espacios naturales protegidos de características similares.</p> <p>7.º Las explotaciones económicas de</p>	<p>l) Asistencia a alcohólicos y toxicómanos.</p> <p>m) Cooperación para el desarrollo.</p> <p>n) Inclusión social de las personas a que se refieren los párrafos anteriores.</p> <p>ñ) Acciones de inserción sociolaboral de personas en riesgo de exclusión social.</p> <p>2.º Las explotaciones económicas de prestación de servicios de hospitalización o asistencia sanitaria, incluyendo las actividades auxiliares o complementarias de los mismos, como son la entrega de medicamentos o los servicios accesorios de alimentación, alojamiento y transporte.</p> <p>3.º Las explotaciones económicas de investigación, desarrollo e innovación, siempre y cuando se trate de actividades definidas con arreglo a lo dispuesto en el artículo 35 de la Ley 27/2014, de 27 de noviembre, del Impuesto sobre Sociedades.</p> <p>4.º Las explotaciones económicas de los bienes declarados de interés cultural conforme a la normativa del Patrimonio Histórico del Estado y de las Comunidades Autónomas, así como de museos, bibliotecas, archivos y centros de documentación, siempre y cuando se cumplan las exigencias establecidas en dicha normativa, en particular respecto de los deberes de visita y exposición pública de dichos bienes.</p> <p>5.º Las explotaciones económicas consistentes en la organización de representaciones musicales, coreográficas, teatrales, cinematográficas</p>
--	---

<p>enseñanza y de formación profesional, en todos los niveles y grados del sistema educativo, así como las de educación infantil hasta los tres años, incluida la guarda y custodia de niños hasta esa edad, las de educación especial, las de educación compensatoria y las de educación permanente y de adultos, cuando estén exentas del Impuesto sobre el Valor Añadido, así como las explotaciones económicas de alimentación, alojamiento o transporte realizadas por centros docentes y colegios mayores pertenecientes a entidades sin fines lucrativos.</p>	<p>o circenses.</p>
<p>8.º Las explotaciones económicas consistentes en la organización de exposiciones, conferencias, coloquios, cursos o seminarios.</p>	<p>6.º Las explotaciones económicas de parques y otros espacios naturales protegidos de características similares.</p>
<p>9.º Las explotaciones económicas de elaboración, edición, publicación y venta de libros, revistas, folletos, material audiovisual y material multimedia.</p>	<p>7.º Las explotaciones económicas de enseñanza y de formación profesional, en todos los niveles y grados del sistema educativo, así como las de educación de altas capacidades, las de educación infantil hasta los tres años, incluida la guarda y custodia de niños hasta esa edad, las de educación especial, las de educación compensatoria y las de educación permanente y de adultos, cuando estén exentas del Impuesto sobre el Valor Añadido, así como las explotaciones económicas de alimentación, alojamiento o transporte realizadas por centros docentes y colegios mayores pertenecientes a entidades sin fines lucrativos.</p>
<p>10.º Las explotaciones económicas de prestación de servicios de carácter deportivo a personas físicas que practiquen el deporte o la educación física, siempre que tales servicios estén directamente relacionados con dichas prácticas y con excepción de los servicios relacionados con espectáculos deportivos y de los prestados a deportistas profesionales.</p>	<p>8.º Las explotaciones económicas consistentes en la organización de exposiciones, conferencias, coloquios, cursos o seminarios.</p>
<p>11.º Las explotaciones económicas que tengan un carácter meramente auxiliar o complementario de las explotaciones económicas exentas o de las actividades encaminadas a cumplir los fines estatutarios o el objeto de la entidad sin fines lucrativos.</p>	<p>9.º Las explotaciones económicas de elaboración, edición, publicación y venta de libros, revistas, folletos, material audiovisual y material multimedia.</p> <p>10.º Las explotaciones económicas de prestación de servicios de carácter deportivo a personas físicas que practiquen el deporte o la educación física, siempre que tales servicios estén directamente relacionados con dichas prácticas y con excepción de los servicios relacionados con espectáculos deportivos y de los prestados a deportistas profesionales.</p>

No se considerará que las explotaciones económicas tienen un carácter meramente auxiliar o complementario cuando el importe neto de la cifra de negocios del ejercicio correspondiente al conjunto de ellas exceda del **20 por 100** de los ingresos totales de la entidad.

12.º Las explotaciones económicas de escasa relevancia. Se consideran como tales aquellas cuyo importe neto de la cifra de negocios del ejercicio no supere en conjunto 20. 000 euros.

11.º Las explotaciones económicas que tengan un carácter meramente auxiliar o complementario de las explotaciones económicas exentas o de las actividades encaminadas a cumplir los fines estatutarios o el objeto de la entidad sin fines lucrativos.

No se considerará que las explotaciones económicas tienen un carácter meramente auxiliar o complementario cuando el importe neto de la cifra de negocios del ejercicio correspondiente al conjunto de ellas exceda del **20 %** de los ingresos totales de la entidad.

12.º Las explotaciones económicas de escasa relevancia. Se consideran como tales aquellas cuyo importe neto de la cifra de negocios del ejercicio no supere en conjunto 20.000 euros.

Tributos locales

En el artículo 15 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] se concretan aspectos relativos a la aplicación de la **exención en el IBI** así como una actualización de la norma supletoria, eliminando la referencia a la Ley 39/1988, de 28 de diciembre, reguladora de las Haciendas Locales por la Ley Reguladora de las Haciendas Locales, aprobado por el Real Decreto Legislativo 2/2004, de 5 de marzo [Ver].

Texto original del artículo 15 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Modificación introducida en el artículo 15 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

<p>1. Estarán exentos del Impuesto sobre Bienes Inmuebles los bienes de los que sean titulares, en los términos previstos en la normativa reguladora de las Haciendas Locales, las entidades sin fines lucrativos, excepto los afectos a explotaciones económicas no exentas del Impuesto sobre Sociedades.</p> <p>2. Las entidades sin fines lucrativos estarán exentas del Impuesto sobre Actividades Económicas por las explotaciones económicas a que se refiere el artículo 7 de esta Ley. No obstante, dichas entidades deberán presentar declaración de alta en la matrícula de este impuesto y declaración de baja en caso de cese en la actividad.</p> <p>3. Estarán exentos del Impuesto sobre el Incremento de Valor de los Terrenos de Naturaleza Urbana los incrementos correspondientes cuando la obligación legal de satisfacer dicho impuesto recaiga sobre una entidad sin fines lucrativos.</p> <p>En el supuesto de transmisiones de terrenos o de constitución o transmisión de derechos reales de goce limitativos del dominio sobre los mismos, efectuadas a título oneroso por una entidad sin fines lucrativos, la exención en el referido impuesto estará condicionada a que tales terrenos cumplan los requisitos establecidos para aplicar la exención en el Impuesto sobre Bienes Inmuebles.</p> <p>4. La aplicación de las exenciones previstas en este artículo estará condicionada a que las entidades sin fines lucrativos comuniquen al ayuntamiento correspondiente el ejercicio</p>	<p>1. Estarán exentos del Impuesto sobre Bienes Inmuebles los bienes de los que sean titulares, en los términos previstos en la normativa reguladora de las Haciendas Locales, las entidades sin fines lucrativos, excepto los afectos a explotaciones económicas no exentas del Impuesto sobre Sociedades.</p> <p>2. Las entidades sin fines lucrativos estarán exentas del Impuesto sobre Actividades Económicas por las explotaciones económicas a que se refiere el artículo 7 de esta Ley. No obstante, dichas entidades deberán presentar declaración de alta en la matrícula de este impuesto y declaración de baja en caso de cese en la actividad.</p> <p>3. Estarán exentos del Impuesto sobre el Incremento de Valor de los Terrenos de Naturaleza Urbana los incrementos correspondientes cuando la obligación legal de satisfacer dicho impuesto recaiga sobre una entidad sin fines lucrativos.</p> <p>En el supuesto de transmisiones de terrenos o de constitución o transmisión de derechos reales de goce limitativos del dominio sobre los mismos, efectuadas a título oneroso por una entidad sin fines lucrativos, la exención en el referido impuesto estará condicionada a que tales terrenos cumplan, en el momento del devengo del impuesto y con independencia del destino al que los adscriba el adquirente, los requisitos establecidos para aplicar la exención en el Impuesto sobre Bienes Inmuebles</p> <p>4. La aplicación de las exenciones previstas en este artículo estará</p>
---	---

de la opción regulada en el apartado 1 del artículo anterior y al cumplimiento de los requisitos y supuestos relativos al régimen fiscal especial regulado en este Título.

5. Lo dispuesto en este artículo se entenderá sin perjuicio de las exenciones previstas en la Ley 39/1988, de 28 de diciembre, reguladora de las Haciendas Locales.

condicionada a que las entidades sin fines lucrativos comuniquen al ayuntamiento correspondiente el ejercicio de la opción regulada en el apartado 1 del artículo anterior y al cumplimiento de los requisitos y supuestos relativos al régimen fiscal especial regulado en este Título.

5. Lo dispuesto en este artículo se entenderá sin perjuicio de las exenciones previstas en el texto refundido de la Ley Reguladora de las Haciendas Locales, aprobado por el Real Decreto Legislativo 2/2004, de 5 de marzo.

Donativos, donaciones y aportaciones deducibles

En el artículo 17 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] se añade la **cesión de uso** de un bien mueble o inmueble, por un tiempo determinado, realizada sin contraprestación, como supuesto que dará derecho deducción. En el artículo 18 se concreta la **base de la deducción** en estos supuestos.

Texto original del artículo 17 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Modificación introducida en el artículo 17 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

1. Darán derecho a practicar las deducciones previstas en este Título los siguientes donativos, donaciones y aportaciones irrevocables, puros y simples, realizados en favor de las entidades a las que se refiere el artículo anterior:

1. Darán derecho a practicar las deducciones previstas en este Título los siguientes donativos, donaciones y aportaciones irrevocables, puros y simples, realizados en favor de las entidades a las que se refiere el artículo anterior:

<p>a) Donativos y donaciones dinerarios, de bienes o de derechos.</p> <p>b) Cuotas de afiliación a asociaciones que no se correspondan con el derecho a percibir una prestación presente o futura.</p> <p>c) La constitución de un derecho real de usufructo sobre bienes, derechos o valores, realizada sin contraprestación.</p> <p>d) Donativos o donaciones de bienes que formen parte del Patrimonio Histórico Español, que estén inscritos en el Registro general de bienes de interés cultural o incluidos en el Inventario general a que se refiere la Ley 16/1985, de 25 de junio, del Patrimonio Histórico Español.</p> <p>e) Donativos o donaciones de bienes culturales de calidad garantizada en favor de entidades que persigan entre sus fines la realización de actividades museísticas y el fomento y difusión del patrimonio histórico artístico.</p> <p>2. En el caso de revocación de la donación por alguno de los supuestos contemplados en el Código Civil, el donante ingresará, en el período impositivo en el que dicha revocación se produzca, las cuotas correspondientes a las deducciones aplicadas, sin perjuicio de los intereses de demora que procedan.</p> <p>Lo establecido en el párrafo anterior se aplicará en los supuestos a los que se refiere el apartado 2 del artículo 23 de la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación.</p>	<p>a) Donativos y donaciones dinerarias, de bienes o de derechos.</p> <p>b) Cuotas de afiliación a asociaciones que no se correspondan con el derecho a percibir una prestación presente o futura.</p> <p>c) La constitución de un derecho real de usufructo sobre bienes, derechos o valores, realizada sin contraprestación.</p> <p>d) Donativos o donaciones de bienes que formen parte del Patrimonio Histórico Español, que estén inscritos en el Registro general de bienes de interés cultural o incluidos en el Inventario general a que se refiere la Ley 16/1985, de 25 de junio, del Patrimonio Histórico Español.</p> <p>e) Donativos o donaciones de bienes culturales de calidad garantizada en favor de entidades que persigan entre sus fines la realización de actividades museísticas y el fomento y difusión del patrimonio histórico artístico.</p> <p>f) La cesión de uso de un bien mueble o inmueble, por un tiempo determinado, realizada sin contraprestación.</p> <p>2. También darán derecho a deducción los donativos, donaciones y aportaciones aun cuando el donante o aportante pudiera recibir bienes o servicios, entregados o prestados por el donatario o beneficiario, de carácter simbólico, siempre y cuando el valor de los bienes o servicios recibidos no represente más del 15 % del valor del donativo, donación o aportación y, en todo caso, no supere el importe de 25.000 euros.</p>
--	--

3. En el caso de revocación de la donación por alguno de los supuestos contemplados en el [Código Civil](#), el donante ingresará, en el período impositivo en el que dicha revocación se produzca, las cuotas correspondientes a las deducciones aplicadas, sin perjuicio de los intereses de demora que procedan.

Lo establecido en el párrafo anterior se aplicará en los supuestos a los que se refiere el apartado 2 del artículo 23 de la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación.

Texto original del artículo 18 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo
[Ver]

Modificación introducida en el artículo 18 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

1. La base de las deducciones por donativos, donaciones y aportaciones realizados en favor de las entidades a las que se refiere el artículo 16 será:

- En los donativos dinerarios, su importe.
- En los donativos o donaciones de bienes o derechos, el valor contable que tuviesen en el momento de la transmisión y, en su defecto, el valor determinado conforme a las normas del Impuesto sobre el Patrimonio.
- En la constitución de un derecho real de usufructo sobre bienes inmuebles, el importe anual que resulte de aplicar, en cada uno de los períodos impositivos de duración del usufructo, el **2 por 100** al

1. La base de las deducciones por donativos, donaciones y aportaciones realizados en favor de las entidades a las que se refiere el artículo 16 será:

- En los donativos dinerarios, su importe.
- En los donativos o donaciones de bienes o derechos, el valor contable que tuviesen en el momento de la transmisión y, en su defecto, el valor determinado conforme a las normas del Impuesto sobre el Patrimonio.
- En la constitución de un derecho real de usufructo sobre bienes inmuebles, el importe anual que resulte de aplicar, en cada uno de los períodos impositivos de duración del usufructo, el **2 %** al valor

<p>valor catastral, determinándose proporcionalmente al número de días que corresponda en cada período impositivo.</p> <p>d) En la constitución de un derecho real de usufructo sobre valores, el importe anual de los dividendos o intereses percibidos por el usufructuario en cada uno de los períodos impositivos de duración del usufructo.</p> <p>e) En la constitución de un derecho real de usufructo sobre otros bienes y derechos, el importe anual resultante de aplicar el interés legal del dinero de cada ejercicio al valor del usufructo determinado en el momento de su constitución conforme a las normas del Impuesto sobre Transmisiones Patrimoniales y Actos Jurídicos Documentados.</p> <p>f) En los donativos o donaciones de obras de arte de calidad garantizada y de los bienes que formen parte del Patrimonio Histórico Español a que se refieren los párrafos d) y e) del apartado 1 del artículo 17 de esta Ley, la valoración efectuada por la Junta de Calificación, Valoración y Exportación. En el caso de los bienes culturales que no formen parte del Patrimonio Histórico Español, la Junta valorará, asimismo, la suficiencia de la calidad de la obra.</p> <p>2. El valor determinado de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior tendrá como límite máximo el valor normal en el mercado del bien o derecho transmitido en el momento de su transmisión.</p>	<p>catastral, determinándose proporcionalmente al número de días que corresponda en cada período impositivo.</p> <p>d) En la constitución de un derecho real de usufructo sobre valores, el importe anual de los dividendos o intereses percibidos por el usufructuario en cada uno de los períodos impositivos de duración del usufructo.</p> <p>e) En la constitución de un derecho real de usufructo sobre otros bienes y derechos, el importe anual resultante de aplicar el interés legal del dinero de cada ejercicio al valor del usufructo determinado en el momento de su constitución conforme a las normas del Impuesto sobre Transmisiones Patrimoniales y Actos Jurídicos Documentados.</p> <p>f) En los donativos o donaciones de obras de arte de calidad garantizada y de los bienes que formen parte del Patrimonio Histórico Español a que se refieren las letras c) y d) del apartado 1 del artículo 17 de esta Ley, la valoración efectuada por la Junta de Calificación, Valoración y Exportación. En el caso de los bienes culturales que no formen parte del Patrimonio Histórico Español, la Junta valorará, asimismo, la suficiencia de la calidad de la obra.</p> <p>g) En la cesión de uso de un bien mueble o inmueble a que se refiere la letra f) del apartado 1 del artículo 17, el importe de los gastos soportados por el cedente en relación con tales bienes durante el período de cesión, siempre que tuvieran la consideración de gastos fiscalmente deducibles de haberse cedido de forma onerosa y sean distintos de tributos y de</p>
---	---

los intereses de los capitales ajenos y demás gastos de financiación, y estén debidamente contabilizados cuando el cedente esté obligado a llevar contabilidad de acuerdo con el Código de Comercio o legislación equivalente.

2. El valor determinado de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior tendrá como límite máximo el valor normal en el mercado del bien o derecho transmitido en el momento de su transmisión.

Deducción de la cuota del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas

En el artículo 19 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] se modifica la **base de deducción y el porcentaje** de deducción en el Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas.

Texto original del artículo 19 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Modificación introducida en el artículo 19 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Los contribuyentes del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas tendrán derecho a deducir de la cuota íntegra el resultado de aplicar a la base de la deducción correspondiente al conjunto de donativos, donaciones y aportaciones con derecho a deducción, determinada según lo dispuesto en el artículo 18 de esta ley, la siguiente escala:

Los contribuyentes del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas tendrán derecho a deducir de la cuota íntegra el resultado de aplicar a la base de la deducción correspondiente al conjunto de donativos, donaciones y aportaciones con derecho a deducción, determinada según lo dispuesto en el artículo 18 de esta ley, la siguiente escala:

--	--

Base de deducción Importe hasta	Porcentaje de deducción	Base de deducción Importe hasta	Porcentaje de deducción
------------------------------------	-------------------------	------------------------------------	-------------------------

150 euros.	80	250 euros.	80
------------	----	------------	----

Resto base de deducción.	35	Resto base de deducción.	40
--------------------------	----	--------------------------	----

<p>Si en los dos períodos impositivos inmediatos anteriores se hubieran realizado donativos, donaciones o aportaciones con derecho a deducción en favor de una misma entidad por importe igual o superior, en cada uno de ellos, al del ejercicio anterior, el porcentaje de deducción aplicable a la base de la deducción en favor de esa misma entidad que exceda de 150 euros, será el 40 por ciento.</p> <p>2. La base de esta deducción se computará a efectos del límite previsto en el apartado 1 del artículo 69 de la Ley 35/2006, de 28 de noviembre, del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas y de modificación parcial de las leyes de los Impuestos sobre Sociedades, sobre la Renta de no Residentes y sobre el Patrimonio.</p>	<p>Si en los dos períodos impositivos inmediatos anteriores se hubieran realizado donativos, donaciones o aportaciones con derecho a deducción en favor de una misma entidad, siendo el importe del donativo, donación o aportación de este ejercicio y el del período impositivo anterior, igual o superior, en cada uno de ellos, al del ejercicio inmediato anterior, el porcentaje de deducción aplicable a la base de la deducción en favor de esa misma entidad que exceda de 250 euros, será el 45 por ciento.</p> <p>2. La base de esta deducción no podrá exceder del 15 % de la base imponible del período impositivo. Las cantidades que excedan de este límite se podrán aplicar en los períodos impositivos que concluyan en los diez años inmediatos y sucesivos.</p>
--	---

Deducción de la cuota del Impuesto sobre Sociedades

En el artículo 20 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] se modifica la cuantía de deducción en la **cuota íntegra del IS**, así como la base de deducción.

Texto original del artículo 20 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Modificación introducida en el artículo 20 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

1. Los sujetos pasivos del Impuesto sobre Sociedades tendrán derecho a deducir de la cuota íntegra, minorada en las deducciones y bonificaciones previstas en los capítulos II, III y IV del Título VI de la [Ley 43/1995, de 27 de diciembre](#), del Impuesto sobre Sociedades, **el 35 por 100** de la base de la deducción determinada según lo dispuesto en el artículo 18. Las cantidades correspondientes al período impositivo no deducidas podrán aplicarse en las liquidaciones de los períodos impositivos que concluyan en los 10 años inmediatos y sucesivos.

Si en los dos períodos impositivos inmediatos anteriores se hubieran realizado donativos, donaciones o aportaciones con derecho a deducción en favor de una **misma entidad por importe igual o superior**, en cada uno de ellos, al del período **impositivo anterior**, el porcentaje de deducción aplicable a la base de la deducción en favor de esa misma entidad será el **40 por ciento**.

2. La base de esta deducción no podrá exceder del **10 por 100** de la base imponible del período impositivo. Las cantidades que excedan de este límite se

1. Los sujetos pasivos del Impuesto sobre Sociedades tendrán derecho a deducir de la cuota íntegra, minorada en las deducciones y bonificaciones previstas en los Capítulos II, III y IV del Título VI de la [Ley 43/1995, de 27 de diciembre](#), del Impuesto sobre Sociedades, **el 40 %** de la base de la deducción determinada según lo dispuesto en el artículo 18. Las cantidades correspondientes al período impositivo no deducidas podrán aplicarse en las liquidaciones de los períodos impositivos que concluyan en los 10 años inmediatos y sucesivos.

Si en los dos períodos impositivos inmediatos anteriores se hubieran realizado donativos, donaciones o aportaciones con derecho a deducción en favor de una misma entidad, **siendo el importe del donativo, donación o aportación de este período impositivo y el del período impositivo anterior, por importe igual o superior**, en cada uno de ellos, al del período **impositivo inmediato anterior**, el porcentaje de deducción aplicable a la base de la deducción en favor de esa misma entidad será el **50 %**.

2. La base de esta deducción no podrá

podrán aplicar en los períodos impositivos que concluyan en los diez años inmediatos y sucesivos.

exceder del **15 %** de la base imponible del período impositivo. Las cantidades que excedan de este límite se podrán aplicar en los períodos impositivos que concluyan en los diez años inmediatos y sucesivos.

Deducción de la cuota del Impuesto sobre la Renta de no Residentes

En el artículo 21 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] se amplía la **base de la deducción** en el IRNR.

Texto original del artículo 21 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Modificación introducida en el artículo 21 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

1. Los contribuyentes del Impuesto sobre la Renta de no Residentes que operen en territorio español sin establecimiento permanente podrán aplicar la deducción establecida en el apartado 1 del artículo 19 de esta Ley en las declaraciones que por dicho impuesto presenten por hechos imponibles acaecidos en el plazo de un año desde la fecha del donativo, donación o aportación.

La base de esta deducción no podrá exceder del **10 por 100** de la base imponible del conjunto de las declaraciones presentadas en ese plazo.

2. Los contribuyentes del Impuesto sobre la Renta de no Residentes que operen en territorio español mediante establecimiento permanente podrán

1. Los contribuyentes del Impuesto sobre la Renta de no Residentes que operen en territorio español sin establecimiento permanente podrán aplicar la deducción establecida en el apartado 1 del artículo 19 de esta Ley en las declaraciones que por dicho impuesto presenten por hechos imponibles acaecidos en el plazo de un año desde la fecha del donativo, donación o aportación. La base de esta deducción no podrá exceder del **15 %** de la base imponible del conjunto de las declaraciones presentadas en ese plazo.

2. Los contribuyentes del Impuesto sobre la Renta de no Residentes que operen en territorio español mediante establecimiento permanente podrán aplicar la deducción establecida en el artículo anterior.

aplicar la deducción establecida en el artículo anterior.

Convenios de colaboración empresarial en actividades de interés general

En el artículo 25 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver] se plasman los diferentes aspectos introducidos en el resto del articulado.

Texto original del artículo 25 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

Modificación introducida en el artículo 25 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo [Ver]

1. Se entenderá por convenio de colaboración empresarial en actividades de interés general, a los efectos previstos en esta Ley, aquel por el cual las entidades a que se refiere el artículo 16, a cambio de una ayuda económica para la realización de las actividades que efectúen en cumplimiento del objeto o finalidad específica de la entidad, se comprometen por escrito a difundir, por cualquier medio, la participación del colaborador en dichas actividades.

La **difusión de la participación del colaborador** en el marco de los convenios de colaboración definidos en este artículo no constituye una prestación de servicios.

2. Las cantidades satisfechas o los gastos realizados tendrán la consideración de gastos deducibles para determinar la base imponible del Impuesto sobre Sociedades de la entidad colaboradora o

1. Se entenderá por convenio de colaboración empresarial en actividades de interés general, a los efectos previstos en esta Ley, aquel por el cual las entidades a que se refiere el artículo 16, a cambio de una ayuda económica para la realización de las actividades que efectúen en cumplimiento del objeto o finalidad específica de la entidad, **ya sea dinaria, en especie o consista en una prestación de servicios realizada en el ejercicio de la actividad económica propia del colaborador**, se comprometen por escrito a difundir, por cualquier medio, la participación del colaborador en dichas actividades. **Esta difusión podrá ser realizada, asimismo, por el colaborador**

La **difusión a que se refiere el párrafo anterior**, en el marco de los convenios de colaboración definidos en este artículo no

del Impuesto sobre la Renta de no Residentes de los contribuyentes que operen en territorio español mediante establecimiento permanente o el rendimiento neto de la actividad económica de los contribuyentes acogidos al régimen de estimación directa del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas.

3. El régimen fiscal aplicable a las **cantidades satisfechas** en cumplimiento de estos convenios de colaboración será incompatible con los demás incentivos fiscales previstos en esta Ley.

constituye una prestación de servicios.

2. Las cantidades satisfechas o los gastos realizados tendrán la consideración de gastos deducibles para determinar la base imponible del Impuesto sobre Sociedades de la entidad colaboradora o del Impuesto sobre la Renta de no Residentes de los contribuyentes que operen en territorio español mediante establecimiento permanente o el rendimiento neto de la actividad económica de los contribuyentes acogidos al régimen de estimación directa del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas.

Las rentas positivas que, en su caso, pudieran ponerse de manifiesto con ocasión de las ayudas económicas a que se refiere el apartado 1 de este artículo estarán exentas de los impuestos que graven la renta del colaborador.

3. El régimen fiscal aplicable a las **ayudas económicas** en cumplimiento de estos convenios de colaboración será incompatible con los demás incentivos fiscales previstos en esta Ley.

Reforma de la función pública introducidas por el RDL 6/2023 de 19 de diciembre

Revista de Derecho vLex - Núm. 235, Diciembre 2023

Autor: vLex

En el Libro segundo del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver] publicado en el [BOE del 20 de diciembre de 2023](#) se recogen las medidas legislativas urgentes en materia de función pública.

Objeto, ámbito y principios de actuación de la Administración

El [artículo 105](#) del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver] se refiere al objeto, ámbito y principios de actuación.

Este título tiene por objeto ordenar y definir un modelo que siente la base de una reforma de la función pública para la Administración del siglo XXI, que debe pivotar sobre cuatro elementos fundamentales, que son la **planificación estratégica**, el **acceso al empleo público** y **selección del personal**, la **evaluación del desempeño** y **carrera profesional**, así como la figura del **directivo público profesional**.

Planificación estratégica de los recursos humanos

Los [artículos 106 a 110](#) del [Real Decreto-ley 6/2023](#) conforman el título I referente a la planificación estratégica de los recursos humanos.

- La planificación estratégica **periódicamente revisable** es el fundamento de actuación en materia de función pública a través de la cual la Administración del Estado establece el escenario **plurianual de empleo público**, que proporciona conocimiento sobre los recursos humanos necesarios dentro del marco de las **previsiones presupuestarias**.

- Ésta, permite asegurar que las empleadas y empleados públicos son los más **adecuados** en sus perfiles técnicos y competencias profesionales para el desempeño de sus funciones, **gestiona y retiene el talento**, fomenta el aprendizaje, la **formación continua**, y busca el buen **clima laboral**.
- La planificación estratégica contendrá los criterios y las medidas necesarias fomentar, en todo momento, el **talento interno**.
- Todos estos instrumentos de planificación deberán ser objeto de **negociación colectiva previa** en los ámbitos correspondientes y de evaluación posterior.

Oferta de empleo público

La oferta de empleo público deberá incluir las **necesidades de recursos humanos**, con asignación presupuestaria, que deban proveerse mediante la incorporación de personal de nuevo ingreso.

Las convocatorias **deberán publicarse en el mismo año natural** de la publicación en el BOE de la oferta de empleo público, en la que se incluyan las citadas plazas.

Las **convocatorias** deberán ejecutarse en el **plazo máximo de dos años desde su publicación**, y las respectivas **fases de oposición en un año**, salvo causa justificada.

Las **plazas no cubiertas en la ejecución de una convocatoria podrán convocarse nuevamente siempre que no hayan transcurrido más de tres años desde la publicación de la oferta** o la posibilidad de que se convoquen por un departamento recursos unitarios permanentes.

La oferta de empleo público incluirá un **porcentaje no inferior al treinta por ciento de las plazas de acceso libre para promoción interna**.

Se reservará un **porcentaje no inferior al diez por ciento** de las plazas convocadas para ser cubiertas entre **personas con discapacidad** siempre que superen las pruebas selectivas, y acrediten su discapacidad y la compatibilidad con el desempeño de las tareas, de forma que progresivamente se alcance **el dos por ciento de los efectivos totales** de la Administración del Estado.

Relaciones de puestos de trabajo

Las relaciones de puestos de trabajo son instrumentos técnicos de planificación a través de los cuales la Administración del Estado **organiza, racionaliza y ordena su personal** para una eficaz prestación del servicio público.

Las relaciones de puestos de trabajo son **públicas** y han de incluir, de forma conjunta o separada, todos los puestos de trabajo de naturaleza **funcionarial, laboral y eventual** existentes.

Estructuración de puestos

Los puestos de trabajo se estructuran en los niveles determinados teniendo en cuenta el **grado de responsabilidad exigida** para su desempeño.

Los puestos de trabajo estarán adscritos **a una o varias áreas funcionales**, a fin de facilitar la gestión eficaz de los recursos humanos, las competencias para su desempeño y la formación más adecuada. Reglamentariamente se determinarán las áreas funcionales en que se estructurarán los puestos de trabajo, así como los cuerpos o escalas asociadas a ellas.

Los **puestos de personal laboral** se estructurarán de acuerdo con las reglas dispuestas en su normativa específica

Concurso abierto permanente

La Secretaría de Estado de Función Pública, en colaboración con los departamentos ministeriales y organismos públicos, convocará **concursos unitarios**, de **carácter abierto y permanente**, en los que se podrán incluir puestos de trabajo vacantes adscritos a los mismos, con la finalidad de fomentar una mayor ocupación de las plazas de necesaria cobertura y de favorecer una movilidad ordenada y coordinada.

Acceso al empleo público

Los [artículos 101 a 115](#) del [Real Decreto-ley 6/2023](#) conforman el título II referente al acceso al empleo público

La Administración del Estado seleccionará a su personal de acuerdo con los principios constitucionales de **igualdad, mérito y capacidad**.

Para el acceso al empleo público la Administración del Estado debe garantizar:

- La **publicidad** de las convocatorias y de sus bases, así como de la **planificación y seguimiento de los procesos selectivos** y de la **transparencia** en su gestión.
- La **adecuación** entre el **contenido** de los procesos selectivos y las **funciones** a desarrollar, valoradas en torno a las competencias profesionales
- La **agilidad y eficiencia**,
- La **accesibilidad**, garantizando la **igualdad de oportunidades** en el acceso a la función pública.
- La **imparcialidad y profesionalidad** de los miembros de los órganos de selección, así como la independencia, discrecionalidad técnica y confidencialidad en su actuación.
- La **promoción de la igualdad de acceso** con independencia de la situación socioeconómica de las personas aspirantes.

Las personas con discapacidad podrán participar en los procesos selectivos en igualdad de condiciones que el resto de las personas aspirantes, debiendo acreditar el grado de discapacidad, así como la compatibilidad con el desempeño de las funciones y tareas genéricas consustanciales a las mismas.

Se habilita al **departamento ministerial** con competencias en materia de función pública para elaborar un **modelo de bases comunes**.

Sistemas y procesos de selección

Los sistemas selectivos tendrán carácter abierto y garantizarán la libre concurrencia

Los procesos de selección se diseñarán teniendo en cuenta especialmente la conexión entre las **competencias profesionales** directamente relacionadas con el **desempeño de funciones** en los correspondientes cuerpos, escalas o categorías y el tipo de pruebas objetivas a superar.

Las pruebas consistirán en la **comprobación de los conocimientos, habilidades y competencias** de las personas aspirantes a través de ejercicios teóricos y prácticos.

Se podrán utilizar tanto pruebas **orales como escritas**. Asimismo, podrá incluirse en los procesos selectivos la superación de **pruebas físicas** o de comprobación del dominio de **lenguas extranjeras** o de **herramientas y soluciones de las tecnologías** de la información y las comunicaciones informáticas. También podrán completarse con una exposición curricular, con pruebas psicotécnicas, con pruebas psicométricas o con la realización de entrevistas y reconocimientos médicos.

Los sistemas aplicables a la selección de personal serán los de **oposición, concurso-oposición y, excepcionalmente, el de concurso**.

El **sistema de oposición** consiste en la realización de una o más pruebas de conocimientos, competencias o habilidades para determinar la capacidad de las personas aspirantes y fijar su orden de prelación.

El **concurso** consiste exclusivamente en la valoración de los méritos, conforme al baremo previamente aprobado y determina el orden de prelación de las personas aspirantes. Este sistema sólo se aplicará, **con carácter excepcional**, para la selección de personal funcionario, cuando así se establezca por ley.

El **concurso-oposición** consiste en la sucesiva celebración de los sistemas anteriores dentro del proceso de selección.

Los sistemas de selección de personal **funcionario de carrera** podrán incorporar, como una fase de éstos, un **curso selectivo** consistente en la realización de un periodo formativo o de prácticas evaluable. Durante esta fase la persona aspirante tendrá la condición de **personal funcionario en prácticas**.

Los procesos de selección se iniciarán mediante **convocatoria pública**, que incluirá las **bases**.

Las bases de la convocatoria **vincularán** al órgano convocante, a los órganos de selección y a quienes participen en los mismos. Como mínimo, deberán contener:

- a. El **número de plazas** y la **oferta de empleo público** de su autorización, la clasificación profesional, el cuerpo, escala o categoría.
- b. Los **requisitos** de acceso.
- c. El **sistema selectivo aplicable**, con indicación del **tipo de pruebas concretas**, el **programa** de materias sobre las que versarán y, en su caso, la relación de los méritos, así como los criterios y las normas de valoración.
- d. La **composición del órgano técnico de selección**.
- e. La determinación, en su caso, de las características del **curso selectivo o periodo de prácticas**.
- f. El porcentaje de **plazas reservadas para la promoción interna y para personas con discapacidad**, si procede.

La **toma de posesión** para el personal funcionario de carrera se deberá efectuar dentro del plazo de **quince días naturales a partir de la publicación del nombramiento**, que será de **un mes cuando suponga cambio de localidad de residencia**. En el caso del personal funcionario interino y eventual, la toma de posesión se producirá al día siguiente al del nombramiento.

Evaluación del desempeño y carrera profesional

Los [artículos 116 a 122](#) del [Real Decreto-ley 6/2023](#) conforman el título III referente a la evaluación del desempeño y carrera profesional.

La evaluación del desempeño es el procedimiento mediante el cual **anualmente** se valora la conducta profesional y se mide el rendimiento o el logro de resultados de las empleadas y empleados públicos, con la finalidad de **mejorar la productividad** de las diferentes unidades y la calidad de los servicios públicos. Se regula la **evaluación del desempeño obligatoria de modo que se valore la conducta profesional y se mida además, el rendimiento de los empleados públicos**.

Reglamentariamente se determinará el modelo general y el procedimiento para la evaluación del desempeño en la Administración del Estado.

Los **resultados de la evaluación del desempeño tendrán efectos en la percepción de retribuciones complementarias** de carácter variable, en la progresión en la carrera profesional, en los criterios para la **provisión de puestos de trabajo**, en la **continuidad en el puesto de trabajo**, en la **valoración de las necesidades formativas**

Carrera profesional

Se incorpora la **carrera horizontal que** consiste en el reconocimiento del desarrollo profesional del personal funcionario de carrera **sin necesidad de cambiar de puesto de trabajo.**

El procedimiento para la aplicación de la carrera profesional horizontal seguirá las siguientes reglas:

- Con **carácter anual** se realizará una convocatoria para el acceso a los distintos tramos de la carrera horizontal, en la que el personal funcionario de carrera podrá solicitar, con carácter voluntario, la evaluación de su actividad profesional.
- En todo caso, los efectos económicos del reconocimiento de cada tramo de carrera horizontal se producirán **a partir del 1 de enero del año siguiente.**

El personal directivo público profesional

Los [artículos 123 a 127](#) del [Real Decreto-ley 6/2023](#) conforman el título IV referente al personal directivo público profesional

Tienen la consideración de **personal directivo público profesional** las personas que desempeñen funciones directivas para el desarrollo de políticas y programas públicos, con margen de autonomía, de acuerdo con los criterios e instrucciones directas de sus superiores y con responsabilidad en su gestión y control del cumplimiento de los objetivos propuestos en desarrollo de los planes de actuación de la organización en la que desarrollen sus funciones.

De acuerdo con la Disposición Transitoria Octava “*a las personas que ocupen puestos considerados como de personal directivo público profesional a la fecha de la entrada en vigor de este real decreto-ley no les serán de aplicación las reglas establecidas en los artículos 126 y 127 en tanto permanezcan en tales puestos. A los procedimientos de provisión ya iniciados antes de la entrada en vigor de este real decreto ley no les será de aplicación el mismo, rigiéndose por la normativa anterior*”.

Transformación en agencia estatal del Instituto Nacional de Administración Pública

En la Disposición adicional decimotercera se autoriza la transformación en agencia estatal del Instituto Nacional de Administración Pública, manteniendo su denominación. Se constituye como **agencia de empleo público**.

Sus funciones serán las de:

-
- Desarrollar y ejecutar las **políticas de selección y de formación** de las empleadas y empleados públicos en el ámbito de sus competencias.
 - Promover y realizar **estudios, publicaciones e investigaciones** en materias relacionadas con la Administración Pública.
 - Mantener **relaciones de cooperación y colaboración** con otras Administraciones y centros de formación de empleadas y empleados públicos, nacionales e internacionales.

Régimen transitorio de retribuciones

Hasta tanto se implemente la evaluación del desempeño prevista en el título III del libro segundo de este real decreto-ley, el **complemento de desempeño** se regirá con arreglo a los mismos modelos, criterios o baremos que se encuentren autorizados y en vigor para la asignación del complemento de productividad. Una vez se implemente la evaluación del desempeño, el complemento de desempeño **sustituirá a todos los efectos al complemento de productividad**.

Unidades de inclusión del personal con discapacidad

En cada uno de los departamentos ministeriales se constituirá una **unidad de inclusión del personal con discapacidad**.

Les corresponde a dichas unidades prestar al órgano directivo del que dependan el apoyo administrativo especializado que precise en materia de inclusión del personal con discapacidad, así como **asegurar las medidas de adaptación** de puesto de trabajo y velar por la plena incorporación y desarrollo profesional de dicho personal en su ámbito laboral, el seguimiento y evaluación de las medidas en favor de las personas con discapacidad en las ofertas de empleo público, así como la elaboración de estadísticas relativas a la efectiva ocupación de plazas en su correspondiente ámbito.

Modificación de la Ley 15/2015, de 2 de julio, de la Jurisdicción Voluntaria por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre. Cuadro comparativo

Revista de Derecho vLex - Núm. 235, Diciembre 2023

Autor: vLex

Introducción

El BOE de 20 de diciembre publica el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes para la ejecución del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia en materia de servicio público de justicia, función pública, régimen local y mecenazgo [Ver], **con entrada en vigor el día siguiente al de su publicación en el BOE**, con determinadas excepciones.

Entre otras cuestiones, la presente norma modifica la Ley 15/2015, de 2 de julio, de la Jurisdicción Voluntaria para adaptarla a las medidas de eficiencia procesal incluidas en este libro primero, en cuanto a la tramitación electrónica.

Las principales novedades introducidas en la misma son la inclusión en la iniciación del expediente de jurisdicción voluntaria además de los datos y circunstancias de identificación del solicitante, con indicación de un domicilio a efectos de notificaciones, **una dirección de correo electrónico** en los casos de las personas que se hallan **obligadas** a intervenir con la Administración de Justicia por medios electrónicos, siendo tal aportación voluntaria en los demás casos.

Además la solicitud podrá presentarse por cualquier medio, incluyendo los previstos en la normativa de acceso electrónico de los ciudadanos a la Administración de Justicia.

También se establece la obligación en los expedientes de declaración de ausencia de publicar la resolución de admisión en el **Tablón Judicial Edictal Único**.

Cuadro comparativo

Comentado lo anterior mediante el **cuadro comparativo** que consta a continuación se muestran los cambios que han sufrido varios preceptos de la Ley 15/2015, de 2 de julio, de la Jurisdicción Voluntaria a raíz de la publicación del Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre.

Ley 15/2015, de 2 de julio, de la Jurisdicción Voluntaria

Modificaciones introducidas por el Real Decreto-ley 6/2023, de 19 de diciembre

Artículo 14. Iniciación del expediente.

1. Los expedientes se iniciarán de oficio, a instancia del Ministerio Fiscal o por solicitud formulada por persona legitimada, en la que se consignarán los datos y circunstancias de identificación del solicitante, con indicación de un domicilio a efectos de notificaciones.

Se expondrá a continuación con claridad y precisión lo que se pida, así como una exposición de los hechos y fundamentos jurídicos en que fundamenta su pretensión. También se acompañarán, en su caso, los documentos y dictámenes que el solicitante considere de interés para el expediente, y tantas copias cuantos sean los interesados.

2. En la solicitud se consignarán los datos y circunstancias de identificación de las personas que puedan estar interesados en el expediente, así como el domicilio o domicilios en que puedan ser citados o cualquier otro dato que permita la identificación de los mismos.

3. Cuando por ley no sea preceptiva la intervención de Abogado y Procurador, en la Oficina Judicial se facilitará al interesado un impreso normalizado para formular la solicitud, no siendo en este caso necesario que se concrete la fundamentación jurídica de lo solicitado.

La solicitud podrá presentarse por cualquier medio, incluyendo los previstos en la normativa de acceso electrónico de los ciudadanos a la Administración de Justicia.

Artículo 14. Iniciación del expediente.

1. Los expedientes se iniciarán de oficio, a instancia del Ministerio fiscal o por solicitud formulada por persona legitimada, en la que se consignarán los datos y circunstancias de identificación del solicitante, con indicación de un domicilio a efectos de notificaciones. Deberá incluirse una dirección de correo electrónico en los casos de las personas que se hallan obligadas a intervenir con la Administración de Justicia por medios electrónicos, siendo tal aportación voluntaria en los demás casos.

Se expondrá a continuación con claridad y precisión lo que se pida, así como una exposición de los hechos y fundamentos jurídicos en que fundamenta su pretensión. También se acompañarán, en su caso, los documentos y dictámenes que el solicitante considere de interés para el expediente.

2. En la solicitud se consignarán los datos y circunstancias de identificación de las personas que puedan estar interesados en el expediente, así como el domicilio o domicilios en que puedan ser citados o cualquier otro dato que permita la identificación de los mismos.

3. Cuando por ley no sea preceptiva la intervención de Abogado y Procurador, se facilitará al interesado en la Oficina judicial o a través de sede electrónica un impreso normalizado o formulario para llevar a cabo la solicitud, no siendo en este caso necesario que se concrete la fundamentación jurídica de lo solicitado.

La solicitud podrá presentarse por cualquier medio, incluyendo los previstos en la normativa de acceso electrónico de los ciudadanos a la Administración de

<p>Artículo 70. Declaración de ausencia.</p> <p>1. La declaración de ausencia legal a que se refieren los artículos 182 a 184 del Código Civil, con el consiguiente nombramiento de representante del ausente, se instará por parte interesada o por el Ministerio Fiscal, aportando las pruebas precisas que acrediten la concurrencia en el caso de cuantos requisitos exige el mencionado Código para tal declaración.</p> <p>2. El Secretario judicial admitirá la solicitud y señalará día y hora para la comparecencia, que tendrá lugar en el plazo máximo de un mes, a la que citará al solicitante y al Ministerio Fiscal, así como a los parientes indicados en la solicitud inicial y a quienes consten en el expediente como interesados, y ordenará publicar dos veces la resolución de admisión mediante edictos, con intervalo mínimo de ocho días, en la forma establecida en la Ley de Enjuiciamiento Civil, en el «Boletín Oficial del Estado» y en el tablón del Ayuntamiento de la localidad en la que el ausente hubiere tenido su último domicilio. En el edicto se hará constar que podrá intervenir en la comparecencia cualquiera que pudiera tener interés en la declaración de ausencia.</p> <p>3. En estos expedientes, el Secretario judicial podrá adoptar de oficio o a instancia de interesado, con intervención del Ministerio Fiscal, cuantas medidas de averiguación e investigación considere procedentes, así como todas las de protección que juzgue útiles al desaparecido o ausente.</p> <p>4. Si en la comparecencia se propusiere la práctica de algún medio probatorio o</p>	<p>Justicia.</p> <p>De presentarse en papel, habrán de acompañarse tantas copias cuantos sean los interesados</p> <p>Artículo 70. Declaración de ausencia.</p> <p>1. La declaración de ausencia legal a que se refieren los artículos 182 a 184 del Código Civil, con el consiguiente nombramiento de representante del ausente, se instará por parte interesada o por el Ministerio Fiscal, aportando las pruebas precisas que acrediten la concurrencia en el caso de cuantos requisitos exige el mencionado Código para tal declaración.</p> <p>Se modifica el apartado 2: 2. El letrado o letrada de la Administración de Justicia admitirá la solicitud y señalará día y hora para la comparecencia, que tendrá lugar en el plazo máximo de un mes, a la que citará al solicitante y al Ministerio fiscal, así como a los parientes indicados en la solicitud inicial y a quienes consten en el expediente como interesados, y ordenará publicar dos veces la resolución de admisión mediante edictos, con intervalo mínimo de ocho días, en la forma establecida en la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil, en el Tablón Judicial Edictal Único y en el tablón del Ayuntamiento de la localidad en la que el ausente hubiere tenido su último domicilio. En el edicto se hará constar que podrá intervenir en la comparecencia cualquiera que pudiera tener interés en la declaración de ausencia.</p> <p>3. En estos expedientes, el Secretario judicial podrá adoptar de oficio o a instancia de interesado, con intervención del Ministerio Fiscal, cuantas medidas de averiguación e investigación considere procedentes, así como todas las de protección que juzgue útiles al desaparecido o ausente.</p>
--	--

actuación útil para la averiguación del paradero de la persona de que se trate en el expediente, el Secretario judicial podrá acordar su práctica posterior a la comparecencia.

4. Si en la comparecencia se propusiere la práctica de algún medio probatorio o actuación útil para la averiguación del paradero de la persona de que se trate en el expediente, el Secretario judicial podrá acordar su práctica posterior a la comparecencia.

Artículo 134. Denuncia del hecho en el caso de valores admitidos a negociación en mercados secundarios oficiales.

1. Podrá el legitimado según el artículo anterior, si su valor estuviere admitido a negociación en alguna Bolsa u otro mercado secundario oficial, dirigirse a la Sociedad Rectora del mercado secundario oficial correspondiente al domicilio de la entidad emisora para denunciar el robo, hurto, destrucción o extravío del título.

2. La Sociedad Rectora del mercado secundario oficial correspondiente lo comunicará a las restantes Sociedades Rectoras, que lo publicarán en el tablón de anuncios para impedir la transmisión del título o títulos afectados. Igualmente, se publicará la denuncia en el «Boletín Oficial del Estado» y, si lo solicitara el denunciante, en un periódico de gran circulación a su elección.

3. El denunciante deberá solicitar la iniciación del expediente regulado en este Capítulo en el plazo máximo de nueve días a contar desde la formalización de la denuncia.

4. Si no se notificase a la Sociedad Rectora del mercado secundario oficial la incoación del expediente, levantará la interdicción de los valores, lo comunicará a las Sociedades Rectoras de las restantes Bolsas o mercados oficiales y lo hará público mediante su fijación en el tablón de anuncios.

Artículo 134. Denuncia del hecho en el caso de valores admitidos a negociación en mercados secundarios oficiales.

1. Podrá el legitimado según el artículo anterior, si su valor estuviere admitido a negociación en alguna Bolsa u otro mercado secundario oficial, dirigirse a la Sociedad Rectora del mercado secundario oficial correspondiente al domicilio de la entidad emisora para denunciar el robo, hurto, destrucción o extravío del título.

Se modifica el apartado 2: 2. La Sociedad Rectora del mercado secundario oficial correspondiente lo comunicará a las restantes Sociedades Rectoras, que lo publicarán en el tablón de anuncios para impedir la transmisión del título o títulos afectados. Igualmente, se publicará la denuncia en el Tablón Judicial Edictal Único y, si lo solicitara el denunciante, en un periódico de gran circulación a su elección.

3. El denunciante deberá solicitar la iniciación del expediente regulado en este Capítulo en el plazo máximo de nueve días a contar desde la formalización de la denuncia.

4. Si no se notificase a la Sociedad Rectora del mercado secundario oficial la incoación del expediente, levantará la interdicción de los valores, lo comunicará a las Sociedades Rectoras de las restantes Bolsas o mercados oficiales y lo hará público mediante su fijación en el tablón de anuncios.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Gabriel Martinez <vayatela2021@gmail.com>
Enviado el: martes, 20 de febrero de 2024 20:40
Para: Normativa AEMPS

Estoy totalmente de acuerdo con la regularización tanto de uso recreativo como Medicinal , los enantium no me mejora .Un saludo.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Jesus Viosca <jesusviosca@hotmail.com>
Enviado el: miércoles, 21 de febrero de 2024 9:56
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Comentarios Consulta Pública Previa Real Decreto Cannabis Medicinal
Datos adjuntos: Comentarios AEMPS Cannabis Medicinal.pdf; Recommendations-and-Guidance-on-Medical-Cannabis-under-Prescription-2nd-Edition-2020.pdf; How-to-prescribe-medical-cannabis-in-the-UK-V1.5.pdf; Uk-GP-Attitudes-towards-medical-cannabis-2021-FINAL-June.pdf

Estimados señores,

Me pongo en contacto para aportación de comentarios en relación a **Consulta Pública Previa del Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de formulas magistrales a base de preparados estandarizados de Cannabis.**

Mi nombre es Jesús Viosca Ros con DNI: 75790074Z y actualmente ejerzo en Valencia como médico especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte con Núm. Colegiado: 461109222.

El cannabis medicinal despertó mi interés por primera vez hace más de 20 años cuando en la facultad supe acerca de una investigación que se estaba llevando a cabo para el tratamiento del glioblastoma multiforme con THC por investigadores de la Universidad Complutense de Madrid. En los últimos años y tras el auge de los productos con CBD he podido comprobar buenos resultados para el control del dolor musculoesquelético con cremas CBD de uso tópico, tal es así que he realizado una tesina doctoral titulada “Sistema Endocannabinoide y Dolor Musculoesquelético” presentada en septiembre 2023 en la Universidad de Valencia.

Adicionalmente he realizado formación acreditada para la prescripción de cannabis medicinal y derivados por la MCCS-UK, (Medical Cannabis Clinicians Society de Reino Unido) y por la Sociedad Española de Neurología.

Soy miembro de diferentes sociedades médica científicas como la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor (SEMDOR), la Sociedad Española de Medicina del Deporte (SEMED) y la Sociedad Española de Medicina Ortopédica y Manual (SEMOYM) entre otras.

Es muy buena aunque tardía noticia este primer paso para establecer un marco legal en nuestro país acerca del cannabis medicinal y sus derivados, evitando quedar a la cola de Europa y otros tantos países que ya lo tienen regulado. Es una lástima ser de los últimos teniendo en cuenta que en España tenemos de los mejores grupos de investigadores sobre cannabinoides del ámbito internacional, con más de 30 años de recorrido y una gran cantidad de trabajo y publicaciones realizadas.

Una vez se investiga en profundidad el cannabis y sus propiedades, se llega a la conclusión que la persecución a la que se ha sometido es un auténtico despropósito. Se inició en 1937 por la Marijuana TAX de EEUU basado en opacos intereses y motivos sociopolíticos, no teniendo nada que ver con la seguridad y utilidades terapéuticas de la planta. De hecho el Consejo de la Asociación Médica Americana de la época se opuso

rotundamente a aquella prohibición, haciendo caso omiso la clase política, como suele ocurrir. Hasta aquel momento las farmacias dispensaban preparados cannábicos para tratar patologías de diversa índole, con lo que podemos afirmar que hemos perdido un siglo de tratamiento y mayor investigación por decisiones políticas sin ningún criterio científico-médico.

No me detendré en mencionar la absoluta lacra desencadenada por la prohibición de sustancias, generando tráfico ilícito, delincuencia, etc. Esto último ampliamente reconocido por los mayores expertos en la materia, como la Magistrada de la Audiencia Nacional y ex-directora del Plan Nacional sobre Drogas Araceli Manjón-Cabeza, de la cual adjunto una conferencia sobre la “Situación legal del Cannabis Medicinal” del año 2017, cuya visualización debería ser **obligatoria** para todos aquellos implicados en la regulación del cannabis medicinal:

<https://www.youtube.com/watch?v=dvsIdsGt1mQ>

Los usos terapéuticos del cannabis son bien conocidos y con evidencia suficiente para que sea regulado definitivamente a nivel mundial y que los pacientes susceptibles de ser tratados con cannabis medicinal puedan acceder a sus diversos preparados con total garantía de seguridad y eficacia.

Por lo que he podido saber en la primera propuesta de regulación, se dejaría fuera del marco regulatorio a las flores de cannabis, lo que sería un error, ya que la inhalación de inflorescencias con vaporizador certificado para uso médico (no cigarrillos ni vapeadores), es una de las vías de rescate para el control agudo del dolor, con mayor eficacia y biodisponibilidad que la vía sublingual/oral con aceites.

La prescripción no debe limitarse exclusivamente a ciertas especialidades médicas del Sistema Nacional de Salud y debe incluirse también a otros facultativos del ámbito público o privado de que estén adecuadamente formados para la prescripción de Cannabis Medicinal y derivados.

Por otro lado, tampoco debe limitarse el acceso exclusivamente desde farmacias hospitalarias, sería otro error, por favor seamos garantistas y no hagamos una regulación restrictiva que deje sin solución a los pacientes.

En este sentido está el ejemplo de Reino Unido, donde habiéndose regulado el cannabis medicinal desde 2018 y teniendo más laxitud que la propuesta actual en España, se encuentra que a día de hoy, todavía hay insuficiente prescripción por parte de los facultativos debido a la estigmatización y a la falta de formación al respecto, lo que sigue dificultando el acceso de cannabis medicinal a muchos pacientes, con el mayor abuso de fármacos, efectos adversos, etc.

Esto nos da una idea del largo pero necesario camino a recorrer.

Es cuento resumidamente puedo comentar y adjunto unos documentos con experiencias y recomendaciones sobre Cannabis Medicinal de Reino Unido por si fueran de utilidad.

Quedo a su disposición para cualquier información adicional que necesiten.

Email: jesusviosca@hotmail.com
Tfno: 680873946

Saludos cordiales y muchas gracias por su atención.

Jesús Viosca Ros

Estimados señores,

Me pongo en contacto para aportación de comentarios en relación a **Consulta Pública Previa del Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de Cannabis.**

Mi nombre es Jesús Viosca Ros con DNI: 75790074Z y actualmente ejerzo en Valencia como médico especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte con Núm. Colegiado: 461109222.

El cannabis medicinal despertó mi interés por primera vez hace más de 20 años cuando en la facultad supe acerca de una investigación que se estaba llevando a cabo para el tratamiento del glioblastoma multiforme con THC por investigadores de la Universidad Complutense de Madrid. En los últimos años y tras el auge de los productos con CBD he podido comprobar buenos resultados para el control del dolor musculoesquelético con cremas CBD de uso tópico, tal es así que he realizado una tesis doctoral titulada “Sistema Endocannabinoide y Dolor Musculoesquelético” presentada en septiembre 2023 en la Universidad de Valencia.

Adicionalmente he realizado formación acreditada para la prescripción de cannabis medicinal y derivados por la MCCS-UK, (Medical Cannabis Clinicians Society de Reino Unido) y por la Sociedad Española de Neurología.

Soy miembro de diferentes sociedades médica científicas como la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor (SEMDOR), la Sociedad Española de Medicina del Deporte (SEMED) y la Sociedad Española de Medicina Ortopédica y Manual (SEMOYM) entre otras.

Es muy buena aunque tardía noticia este primer paso para establecer un marco legal en nuestro país acerca del cannabis medicinal y sus derivados, evitando quedar a la cola de Europa y otros tantos países que ya lo tienen regulado. Es una lástima ser de los últimos teniendo en cuenta que en España tenemos de los mejores grupos de investigadores sobre cannabinoides del ámbito internacional, con más de 30 años de recorrido y una gran cantidad de trabajo y publicaciones realizadas.

Una vez se investiga en profundidad el cannabis y sus propiedades, se llega a la conclusión que la persecución a la que se ha sometido es un auténtico despropósito. Se inició en 1937 por la Marijuana TAX de EEUU basado en opacos intereses y motivos sociopolíticos, no teniendo nada que ver con la seguridad y utilidades terapéuticas de la planta. De hecho el Consejo de la Asociación Médica Americana de la época se opuso rotundamente a aquella prohibición, haciendo caso omiso la clase política, como suele ocurrir. Hasta aquel momento las farmacias dispensaban preparados cannábicos para tratar patologías de diversa índole, con lo que podemos afirmar que hemos perdido un siglo de tratamiento y mayor investigación por decisiones políticas sin ningún criterio científico-médico.

No me detendré en mencionar la absoluta lacra desencadenada por la prohibición de sustancias, generando tráfico ilícito, delicuencia, etc. Esto último ampliamente reconocido por los mayores expertos en la materia, como la Magistrada de la Audiencia Nacional y ex-directora del Plan Nacional sobre Drogas Araceli Manjón-Cabeza, de la cual adjunto una conferencia sobre la “Situación legal del Cannabis Medicinal” del año 2017, cuya visualización debería ser **obligatoria** para todos aquellos implicados en la regulación del cannabis medicinal:

<https://www.youtube.com/watch?v=dysIdsGt1mQ>

Los usos terapéuticos del cannabis son bien conocidos y con evidencia suficiente para que sea regulado definitivamente a nivel mundial y que los pacientes susceptibles de ser tratados con cannabis medicinal puedan acceder a sus diversos preparados con total garantía de seguridad y eficacia.

Por lo que he podido saber en la primera propuesta de regulación, se dejaría fuera del marco regulatorio a las flores de cannabis, lo que sería un error, ya que la inhalación de inflorescencias con vaporizador certificado para uso médico (no cigarrillos ni vapeadores), es una de las vías de rescate para el control agudo del dolor, con mayor eficacia y biodisponibilidad que la vía sublingual/oral con aceites.

La prescripción no debe limitarse exclusivamente a ciertas especialidades médicas del Sistema Nacional de Salud y debe incluirse también a otros facultativos del ámbito público o privado de que estén adecuadamente formados para la prescripción de Cannabis Medicinal y derivados.

Por otro lado, tampoco debe limitarse el acceso exclusivamente desde farmacias hospitalarias, sería otro error, por favor seamos garantistas y no hagamos una regulación restrictiva que deje sin solución a los pacientes.

En este sentido está el ejemplo de Reino Unido, donde habiéndose regulado el cannabis medicinal desde 2018 y teniendo más laxitud que la propuesta actual en España, se encuentra que a día de hoy, todavía hay insuficiente prescripción por parte de los facultativos debido a la estigmatización y a la falta de formación al respecto, lo que sigue dificultando el acceso de cannabis medicinal a muchos pacientes, con el mayor abuso de fármacos, efectos adversos, etc.

Esto nos da una idea del largo pero necesario camino a recorrer.

Es cuanto resumidamente puedo comentar y adjunto unos documentos con experiencias y recomendaciones sobre Cannabis Medicinal de Reino Unido por si fueran de utilidad.

Quedo a su disposición para cualquier información adicional que necesiten.

Saludos cordiales y muchas gracias por su atención.

Jesús Viosca Ros

VIOSCA
ROS
JESUS -
7579007
4Z

Firmado
digitalmente
por VIOSCA ROS
JESUS -
75790074Z
Fecha:
2024.02.21®
09:40:33 +01'00'

Recommendations and Guidance on
Medical Cannabis under Prescription
Second edition: January 2020

Recommendations and Guidance on Medical Cannabis under Prescription



Medical Cannabis
Clinicians Society

Guidance on the use of cannabis-based
products for medicinal use | 2020

Written by the
Medical Cannabis Clinicians Society



Medical Cannabis
Clinicians Society

Contents

1. Background	5
2. UK Regulations	6
3. Definitions	9
4. Evidence	12
5. Side effects	17
6. Dosage recommendations	19
7. Research	21
8. Education	21
9. References	21



1. Background

In June 2018 the Home Secretary announced a review to look into the scheduling of cannabis under the Misuse of Drugs Regulations 2001.

The first part of the review was conducted by Professor Dame Sally Davies DBE FRS FMedSci, the Chief Medical Officer for England [1]. Her review found conclusive evidence of the therapeutic benefit of cannabis-based products for certain medical conditions and reasonable evidence of therapeutic benefit in several other medical conditions. She recommended 'that the whole class of cannabis-based medicinal products (CBPMUs) be moved out of Schedule 1 of the Misuse of Drugs Regulations.'

The Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) then published their interim findings in July 2018 [2] and agreed that cannabis products should be rescheduled, subject to certain provisos.

The Home Secretary and the Secretary of State for Health and Social Care published the details of the rescheduling on 1st November 2018 [3]. Guidance was also issued for the public [4]. **The Misuse of Drugs (Designation) (England, Wales and Scotland) Order 2015** was amended to reschedule cannabis-based products for medicinal use in humans to Schedule 2 of the Misuse of Drugs Regulations 2001. That meant that from 1st November 2018 there was a legal route for cannabis-based products for medicinal use to be prescribed by doctors on the General Medical Council (GMC) Specialist Register without the requirement for a Home Office licence.

The simultaneous letter [5] from the Department of Health and Social Care and NHS England referred to additional guidance from the Royal College of Physicians [6] and the British Paediatric Neurology Association [7]. In late 2019 the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) also published guidelines on the clinical use of these products [8]. NICE has also produced further guidance on the use of cannabidiol and clobazam in the Lennox-Gastaut syndrome [9] and Dravet syndrome. [10] NHS England has published further guidance [11] on cannabis-based products for medicinal use following their own review of the subject in March 2019 [12].



Despite the change in the Regulations the prescription of Cannabis-Based Medicinal Products (CBMPs) in the National Health Service (NHS) has been limited to a few prescriptions of the CBD dominant anti-epilepsy product, Epidyolex and the 1:1 CBD:THC mixture, Sativex, which is prescribed for drug resistant spasticity in the context of multiple sclerosis. We believe that there have been around 50 patients prescribed CBMPs in the private sector during the course of 2019. Recently the Centre for medical cannabis has produced data to show that there about 1.4 million users of illegal cannabis in the UK for medical purposes [13]. The MCCS feels that it is important for medical practitioners to be fully aware of the range of opinion and evidence on this matter in order to reach a balanced prescribing decision in the best interests of their patients. The MCCS hopes that this guidance assists in that process. We emphasise that this is a guidance document and not a definitive review of the academic literature on the subject. It represents the expert opinion of the members of the MCCS executive committee.

2. UK Regulations

2.1 Who can prescribe?

A medical practitioner on the GMC Specialist Register of the General Medical Council or a **doctor under their direction** (para 7.13 of Explanatory Memorandum to the Misuse of Drugs (Amendments) (Cannabis and Licence Fees)(England, Wales and Scotland) Regulations 2018 No. 1055) can prescribe [14].

The recent NICE guidance stated that shared care prescribing was possible after the initial prescription by the specialist. The MCCS support this guidance and indeed recommend that in due course general practitioners be allowed to initiate prescribing. They are, after all, specialists in day to day symptom and chronic disease management and CBMPs are largely medicines that manage common but often difficult-to-treat symptoms.

2.2 What can they prescribe?

The Misuse of Drugs (Amendments) (Cannabis and Licence Fees) (England, Wales And Scotland) Regulations define a cannabis-based product for medicinal use (CBPM) as follows:

"(a) is or contains cannabis, cannabis resin, cannabinol or a cannabinol derivative (not being dronabinol or its stereoisomers);

(b) is produced for medicinal use in humans; and

(c) is (i) a medicinal product, or (ii) a substance or preparation for use as an ingredient of, or in the production of an ingredient of, a medicinal product;" If the three definitions are met, then the preparations or products are considered as a 'cannabis-based products for medicinal use in humans' and a Schedule 2 drug under the 2001 Regulations.

Nabilone and **Dronabinol** and any other synthetic cannabinoids are excluded from this definition, as is **Sativex (Nabiximols)** which already has a licence for use in resistant spasticity in multiple sclerosis under Part 1 of Schedule 4 of the Misuse of Drugs Regulations 2001. **Epidyolex** has now been approved by the European Medicines Agency as an approved controlled drug under Schedule 2 of the Regulations for the seizure treatment of Lennox-Gastaut and

Dravet syndromes.

Other, unlicensed, medicines are now available in the UK. These products need to meet stringent quality controls so that the prescriber can be satisfied about safety and consistency of the product. Generally, they need to meet EU Good Manufacturing Practice standard and their import (all so far are imported products) needs approval by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) and will need an import license from the Home Office. Usually a product is imported on a "named patient" basis which makes the product unnecessarily expensive. Some parents are now paying up to £2000 per month privately for the medicine for their epileptic children. The bulk importation of unlicensed products is an area that needs to be addressed as a matter of urgency so that the cost to the patient can be as cheap as possible under private prescription prior to wider availability on the NHS. The MHRA has produced advice on the importation of appropriate products [15,16]. The product should be properly and clearly labelled so the prescriber can readily determine the dose in milligrams of the two most well-known and major cannabinoids, THC and CBD.

For example, labelled as 'each capsule (or millilitre in the case of oil) contains 1mg THC and 20mg CBD, etc'.

The MCCS feel that, as a minimum, the proportion and dosage of CBD (cannabidiol) and THC (tetrahydrocannabinol) should be clearly labelled. Preferably the products should also list any other minor cannabinoids and terpenes and a Certificate of Analysis (COA) should be available. Advertising of unlicensed products (to both doctors and patients) is not allowed and producers can make no medical claims.

It should be noted the hemp-derived CBD products (which are either 'THC free' or contain less than 0.2% THC) are legal[16] and readily available from retail outlets (OTC) (see Definitions section) under the category of a nutritional supplement not as a prescribable medicine.



2.3 The mechanism for prescription

The CBMP will be prescribed under the "Specials" system on a "named patient" basis. The prescribing doctor will need to be familiar with the regulations around a "Specials" prescription. They will be expected to prescribe within the boundaries of their knowledge and generally not prescribe if licenced or "off label" products are available and have not been used. It is not mandated that all such products be tried first and CBMPs are not necessarily medicines of last resort. It is up to the prescriber to determine the reasonable use of CBMPs for an individual patient, having regard for the evidence for cannabis use in similar cases and the evidence in general for that indication and clearly having regard to the circumstances of the individual patient.

It is up to the doctor to make that final decision and not up to any external body to do so. The doctor should be fully aware of the GMC Guidance on prescribing unlicensed medicines [18] and of the clinical governance procedures in their own Trust. It is good practice to seek confirmation from the Trust Medical Director or similar individual (the responsible person may vary from Trust to Trust) and seek confirmation from a peer colleague. Doctors in the private sector may also prescribe but similar clinical governance arrangements will be expected by the Care Quality Commission who approves relevant private licensed premises.

2.4 What conditions can be prescribed for?

There are **no restrictions** with regard to specific conditions. It is not just those conditions for which some guidance has been produced (nausea and vomiting during chemotherapy, chronic pain and childhood epilepsies).

2.5 Who pays for the prescription?

The prescription will be paid for by the NHS Hospital Trust if it is a valid NHS prescription. Private prescription (with similar governance arrangements and Good Practice Guidelines) is also possible.

2.6 How is the CBPM administered?

The Regulations exclude the use of smoking. Other forms of ingestion or application are thus presumably allowed (for example: vaporising, edibles, creams, tinctures, capsules, oils, sprays, suppositories, pessaries). However, it is likely that **capsules and oils for under-the-tongue (sublingual) and oral use** will be the commonest form of prescription.

2.7 General Medical Council (GMC) advice

The GMC has made it clear that a doctor must follow the law and the GMC professional guidance to take account of clinical guidelines and must work in partnership with patients to make a decision about their care. Ultimately they must act in the Best Interests of their patient. Some doctors have expressed concern on this point but can be reassured.

3. Definitions

The MCCS is aware of some confusion surrounding terminology.

This section should provide clarification.

3.1 Full extract cannabis oils (FECO)

These are oils extracted from the cannabis plant (usually the unfertilised female flower) using various extraction techniques (such as alcohol or super-critical CO₂ extraction). The oils contain a mixture of cannabinoids and terpenes (and other components such as flavonoids) in proportions according to the strain of plant and the type of extraction technique.

3.2 Pure isolates

Some manufacturers produce pure cannabinoid isolates as a finished product.

3.3 Hemp products / CBD-only products

Hemp-based CBD products that contain minimal or no THC are legal in the UK and can be purchased online or over-the-counter in health food stores. They cannot be marketed with any medical claims. The Regulations are very complex[19] and indeed might be changed in the coming months due to further guidance regarding the EU Novel Food Regulations (EU 2015/2283).

Hemp is a cannabis plant that has been bred to produce CBD at the expense of THC, producing very low THC plant material and flowers. It is often used for non-medical products such as animal feed, rope and building material and, in many countries, governed under different regulations as 'hemp'. If individuals buy such products for medical use they will need to be aware that they do so without any medical guidance on efficacy or dosage as the supplier is not allowed to make medical claims. Doctors should be aware that some patients may be using CBD-only products for their medical condition. It seems unlikely that doctors can prescribe such products as they would need to meet the basic criteria as being produced for medicinal use in humans (see para 2.2 above) The MCCS is aware that many thousands of people are using these products for medical purposes in the absence of prescribed products being available. As a minimum, we encourage producers to supply proper labelling so that consumers can be aware of the constituents of the product and dose of the cannabinoids contained in the product as well as a detailed COA for product safety. This area is in urgent need of better regulation.



3.4 Illegal cannabis

Illegal cannabis products obtained on the black market are generally high in THC and low in CBD. These products are designed for the recreational "high" and such products have an increased incidence of side effects, particularly mental health problems (see side effects section). Generally, medical cannabis products are lower in THC and also combined with CBD, which counteracts the effects of THC. There is overlap between street cannabis and medical cannabis but the side effects of medical cannabis are generally much less than those of illegal cannabis and the two should not be confused.

3.5 Cannabis plant

Traditionally, before modern interbreeding produced thousands of hybrid strains, there were two main types of cannabis plants – *Cannabis sativa* and *Cannabis indica* and a third subspecies called *ruderalis*. They were said to have somewhat different recreational effects, *sativas* being thought of as more 'energizing' and *indicas* being thought of in popular culture to be more 'sedating.' But in medical terms, and certainly even more so because most medical cannabis strains are hybrids, it is best to focus on the proportion of the different cannabinoids. This is a more accurate system of classification known as chemovar (i.e. the mix of cannabinoids) classification. The cannabinoids are most concentrated and produced in highest amount in the unfertilised female flower. The cannabinoids in the plant are in their acidic form (such as THCA (tetrahydrocannabinolic acid) and CBDA (cannabidiolic acid)). Whilst the acidic cannabinoids have some medical properties, they are less studied and understood clinically. Therefore, currently for medical use the plant material is usually heated to decarboxylate the acid forms into 'active' forms in most capsules and oils (e.g. from THCA to THC and CBDA to CBD). If dried flower is prescribed (as in Canada and Germany, for example) then it is important to remind the patient that decarboxylation by heating is usually required before use, as is using a vape, for example. Acidic cannabinoids are not psychoactive.

3.6 Cannabinoids

The plant contains about 120 cannabinoids. The

best known are THC (tetrahydrocannabinol) and CBD (cannabidiol). The former is the main psychotomimetic/psychotropic cannabinoid and the latter is anxiolytic and counteracts the THC psychotomimetic/intoxicating effects. Most medical studies have been conducted focusing on these two cannabinoids. The other cannabinoids studied also have medical properties. THCV, for example, (tetrahydrocannabivarin) is known to have marked anti-obesity effects in animal models. Some are psychomimetic/psychotropic and some are not. The content label of the product should indicate the amount of the other "minor" cannabinoids but at the moment most emphasis will be on the proportions of THC and CBD. In the future, this may evolve to include more specifics about the other cannabinoids as more research in humans emerges.

3.7 Terpenes and flavonoids

Terpenes give cannabis its characteristic smell and flavonoids give colour. They also have medicinal properties although the published research in humans elucidating the details is still very preliminary in the cannabis plant. Some patients are aware that they prefer a particular strain with a certain mixture of terpenes and minor cannabinoids, which matches with anecdotal clinical observations from prescribing in other jurisdictions where medical cannabis has been more widely prescribed, such as in Canada. The MCCS recommend that labelling of products includes at least the terpene profile so that our understanding of the value of these components can develop over time, and possibly included in any clinical data collection.

3.8 Endocannabinoid system (ECS)

This is the neurotransmitter system contained throughout the human body. There are natural endocannabinoid receptors (CB1 and CB2) found in the nervous and immune systems and elsewhere. There are natural ligands to these receptors (anandamide and 2-AG). The ECS is known to have a wide range of effects. The phytocannabinoids found in the plant are thought to work through the ECS (and other neurotransmitter systems). There is now a wide range of information available about the science of the ECS. The MCCS recommends that doctors familiarise themselves with at least the basics of this system in order to better understand the plant / human interaction.

4. Evidence

It is not the purpose of this document to provide a definitive scientific review of the evidence for cannabis use in different medical conditions. The reader can refer to a number of review publications on the subject (see References) as well more detailed research evidence on individual symptoms and diseases. The MCCS is now working on an evidence database. The MCCS recommend that a prescribing physician is fully familiar with the evidence relating to their particular area of expertise. This document makes general comments and broad recommendations, but the prescribing decision is for the doctor. The MCCS recommend that given that there are few doctors familiar with cannabis medicine, a specialist does not refuse prescription based on their own lack of understanding but seeks to work with or consult an expert cannabis physician. There are many examples of joint working / shared care arrangements in many branches of medicine and medical cannabis should not be an exception. The recent NICE guideline supports this approach.

4.1 Cannabis evidence

The MCCS is aware, and agrees, that the “gold standard” of pharmaceutical evidence is the double blind placebo-controlled study. This is not easy to conduct for the complex cannabis plant which has many tens of cannabinoids as well medically active terpenes and flavonoids. There are over 2000 different strains of the plant and thus it is really a family of medicines and not a single pharmaceutical entity. Double blind trials are possible and indeed GW Pharmaceuticals have paved the way in establishing that standard of evidence for their cannabis medicines Epidyolex and Sativex. We strongly encourage other cannabis producers to follow this route. However, developing these studies and awaiting results will take many years and we are concerned that many tens of thousands of people will be disadvantaged if this is deemed the only route of approval.

We note that the early clinical data from medical cannabis patients in other jurisdictions suggests that medical cannabis products may work better for some patients vs isolated pharma cannabinoid-derived drugs that only contain THC (in the case

of dronabinol and nabilone) or CBD. One possible explanation may be that the many bioactive cannabinoids and other plant chemicals have a synergistic effect on symptoms related to pain regulation and inflammation pathways. More research to elucidate this phenomenon is needed to fully understand it. We encourage bodies, such as NICE and the MHRA, to give serious consideration to “real world” data which encompasses observational trials, case series and other valid entities. Many indications for cannabis medicine have a plethora of data from such sources but are lacking, for the moment, in double blind trial data. We agree with the statement by Sir Michael Rawlins (ex-Chair of Nice and current Chair of MHRA) when he stated in his Harveian Oration in 2008 – “Randomised controlled trials, long regarded as the “gold standard” of evidence, have been put on an undeserved pedestal. Their appearance at the top of “hierarchies” of evidence is inappropriate; and hierarchies, themselves, are illusory tools for assessing evidence. They should be replaced by a diversity of approaches that involve analysing the totality of the evidence-base”.

Many countries which have now allowed prescription of cannabis for medical purposes have introduced a parallel licensing and approval system for the plant to recognise the real problems around a purely pharmaceutical approach. We note, for example, the Office of Medicinal Cannabis in Holland which oversees production and approval processes and education in this space

We also wish to point to the favourable risk:benefit profile of cannabis medicine. There is a generally mild side effect profile, particularly of the high CBD products. (See side effect section below). The side effects of alternative medications also need to be considered. This includes, for example, the worrying crisis in opioid medication deaths. For further example, the serious side effects of multiple anti-convulsants in drug-resistant epilepsy need to be considered as well the effects of otherwise continuing seizures and the risk of Sudden Expected Death in Epilepsy (SUDEP) if seizures remain uncontrolled. A doctor must always balance the risks of one medication against the potential benefits of other medications and the risks of the alternatives and the risks of taking no action.



4.2 Cannabis as personalised medicine

It is clear that there are many strains of cannabis with varying proportions of THC and CBD and other components. **Cannabis is not a single medicine but a whole family of medicines and compounds existing in a single plant.** There is much trial and retrial to cannabis medicine and there is no single strain that suits any particular condition. It can take some weeks for the physician and the patient to find the right medicine and the right dose.

4.3 Cannabis and quality of life

The MCCS wish to point out that cannabis can help many symptoms but rarely is a cure for any condition. Thus, prescribing doctors need to bear in mind that cannabis can be used for improvement in quality of life and they need to avoid a disease-oriented approach or advising a patient that cannabis is a curative approach. Take cancer as an example. There is certainly some early evidence that many cannabinoids have anti-cancer properties. There are many case studies showing that cannabis may reduce tumour load in specific tumours in single cases. However, the MCCS accept that the overall evidence for a “cure” of some cancers is thin, and due to the varied nature of tumour receptors expressed on cancer

cells, even within the same organ cancer (e.g. breast cancer) can have very different responses to different cannabinoids, possibly tumour promoting in some cases and in others, tumour reducing. We are likely many years away from having a full understanding of how we can safely and effectively recommend cannabis as a cancer treatment for the primary disease itself. Nevertheless, cannabis can help many problems associated with cancer, including anti-nausea effects during chemotherapy, reduction of pain, reduction of spasticity in nervous system tumours, reduction of anxiety, improved sleep and improved appetite. Thus a prescription of cannabis for a patient with cancer may be a very reasonable consideration for an improved quality of life.

4.4 Conclusive or substantial evidence of effectiveness

The MCCS now consider the evidence in specific conditions. These comments are based upon the conclusions of the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine[20]. There is broad (but not complete) consensus on the evidence from the influential and thorough reports listed in the reference section [21,22,23,24,25].

4.4.1 Spasticity –

Most studies have been conducted

with Sativex which is licensed for treatment resistant, moderate or severe spasticity in multiple sclerosis. It is a Schedule 4 product and can be prescribed as a licensed medication. The MCCS recommend Sativex (Nabiximols) is tried in the first instance for spasticity management if more standard medication has not produced the desired improvement. If a reasonable trial of Sativex fails to show improvement, it is still reasonable to conduct a trial of unlicensed medical cannabis using the ‘start low go slow’ approach.

4.4.2 Pain –

The MCCS consider that cannabis should not be first line treatment for chronic pain management as there are acceptable licensed products available. However, the MCCS has doubts about the wisdom of using opioid medication before cannabis for chronic pain. The side effects of opioids and the risk of death from overdosage are well known. The MCCS are aware of the “opioid sparing” effect of cannabis, whereby the dose of opioids can often be reduced or even stopped after the introduction of cannabis. The MCCS consider that serious consideration should be given to using cannabis medicine when otherwise opioids may have been considered. The MCCS suggest trying a balanced THC:CBD product first for pain as high CBD / low THC products are probably less efficacious as analgesics than products with a higher THC content. However, if anxiety or sleep are particular issues in a given patient then a high CBD product could be used first in an attempt to alleviate those symptoms. It would

be reasonable to use Sativex as the initial balanced product (being broadly 50:50 THC:CBD and delivering about 2.7mgs of THC and 2.5mgs CBD per spray) as it is licensed, although in the UK use for pain would be 'off-label'. We consider use of a licensed product is preferable to an unlicensed product in the first instance. If this approach fails then thought should be given to introducing a different full extract, unlicensed, product to see if a different strain or a higher proportion of THC may have a better effect. Vaping a balanced or higher THC product for breakthrough pain should also be considered.

4.4.3 Nausea and Vomiting in Chemotherapy –

The MCCS recommend that standard licenced therapy is first choice but feel that, given the side effect profile and associated benefits (such as appetite stimulation), that cannabis products should be given consideration fairly early in the treatment plan. We note the NICE recommendation that Nabilone be used. We do not agree with this recommendation as we consider that a full extract cannabis product is likely to have better efficacy and less side effects. We recommend using an oral or sublingual product due the possible fungal/bio contaminants existing in dried cannabis that may be dangerous to persons with an impaired immune response such as patients undergoing cancer therapy. We consider further trials should be carried but in the meantime consideration should be given to a licensed cannabis product used in the first instance after failure of standard therapy and before an unlicensed product.

4.4.4 Epilepsy –

Epidyolex (a full extract product but containing mainly (99%) CBD) has now been licenced in the USA for Dravet and Lennox Gastaut syndromes following positive trials [26,27]. It has recently been approved in Europe. Whilst specific studies are lacking there is no logical reason why cannabis medicine should not be used for any epilepsy in childhood or adulthood which is resistant to standard drugs and not just for the licensed indications – Dravet and Lennox Gastaut. The relatively safe side effect profile of cannabis and the significant side effects of standard medication needs to be borne in mind as well as the effects of continuing seizures. The MCCS do not recommend cannabis as first line medication but equally do not consider it should be a drug of last resort. The MCCS recommends that Epidyolex is used first. If this is not successful or if tolerance develops then Sativex spray could be added to give a small dose of THC (plus more CBD). If this is not successful then a full extract unlicensed product should be considered which may contain a small amount of THC [28]. It would be a matter for the prescribing physician to use the best product for the individual.

The following paragraphs indicate those conditions for which there is less evidence of efficacy. We firmly encourage research into these conditions and symptoms. We recommend that standard licensed medications for these conditions are used first then 'off-label' licensed cannabis products may be tried (Epidyolex and Sativex) and if there is still room for improvement then unlicensed CBMPs could be initiated if it is considered in the Best Interest of the patient.

4.5 Moderate evidence of effectiveness

4.5.1 Sleep –

There is improvement of short-term outcomes in those with obstructive sleep apnoea syndromes, fibromyalgia, chronic pain and multiple sclerosis. These are the diagnoses in which studies have been undertaken but there is no reason why sleep disturbance in other conditions should not be helped. Preparations containing at least some THC seem to be most effective in most people for sleep, based on the evidence so far.

4.6 Limited evidence of efficacy

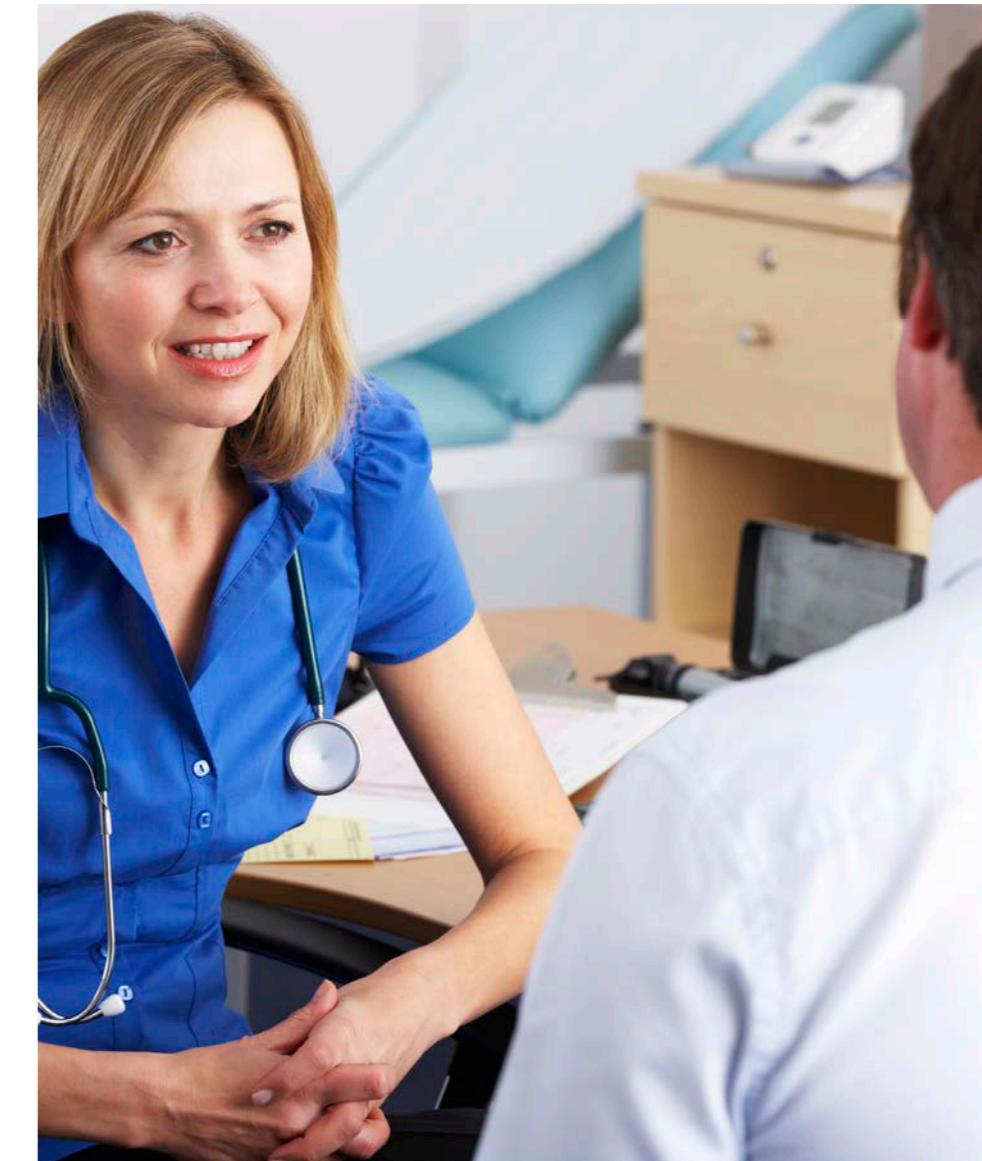
- **Increasing appetite** and decreasing weight loss, particularly in HIV/AIDS.
- **Anxiety** – the MCCS consider there is some evidence for the use of a CBD product for anxiety states. The MCCS recommend that such prescription is considered before every licenced anti-anxiety medication has been tried although clearly licenced product categories should be prescribed first – just not every drug in each category. CBD products for anxiety are extremely well-tolerated and have a good safety profile as long as it has been made under EU GMP practices and the product is validated with an independent COA.
- **Post-traumatic stress disorder**–There are multiple preliminary positive studies for the use of medical cannabis in the treatment of PTSD and should therefore be considered on a patient to patient basis with a psychiatrist with knowledge of this area
- **Symptoms of Tourette's syndrome**
- Better outcome after **traumatic brain injury** and intracranial haemorrhage

4.7 No conclusive evidence of efficacy

Cannabis is used in many other conditions and indeed some jurisdictions have allowed use in a large number of other disorders [29]. However, the evidence base for these conditions is lacking. This does not mean that cannabis is not effective in some circumstances but means that the studies have not allowed a firm conclusion to be drawn or have not been conducted. The MCCS note again that cannabis can be used as a product to enhance quality of life, regardless of condition, given its effectiveness for relief of pain, nausea, spasticity, sleep disturbance, poor appetite, anxiety, etc.

These conditions (not a definitive list) are:

- Motor control in Parkinson's disease
- Dystonia
- Huntington's disease
- Behavioural control in dementia
- Gastrointestinal disorders including IBS, Crohn's and ulcerative colitis
- Depression
- Obsessive compulsive disorder
- Autism spectrum disorder
- Cancer





5. Side effects

Prescribers need to be aware of the short-term side effects of cannabis. The MCCS note that it is mainly the higher THC products that produce more troublesome short-term effects such as drowsiness, dry mouth, disorientation, euphoria and confusion. These problems are more prevalent in high THC street cannabis and generally are less of an issue in lower THC medical cannabis, especially when counteracted by CBD. Patients, on higher THC products especially, should be warned **not to drive or operate heavy machinery** whilst under the influence of side effects of a cannabis product.

There appears to be a small increased risk of psychosis from higher THC cannabis although that risk is not entirely clear from the available literature. Nevertheless, the MCCS consider a **contraindication would be a history of schizophrenia or psychosis or a family history** of these conditions in a first degree relative - for THC containing products. This is especially the case in younger males and those under 25 years of age.

The MCCS is not convinced of the evidence of risk of **lung cancer** from smoking cannabis but nevertheless **smoking is not an allowable mode of administration**.

There is disputed and conflicting evidence of longer term **cognitive damage or adverse effects** from street cannabis which will tend to be high in THC and very low in CBD, which seems to be protective. These damaging effects with properly prescribed medical cannabis have not been found so far.

Cannabis (usually high THC products) can cause high pulse rate and a relative contraindication would be a **heart condition that could be exacerbated by a high pulse**. There is limited evidence that cannabis can trigger myocardial infarction or stroke in a high risk individual. That evidence is weak and disputed but caution is wise in people with risk factors for cardiovascular disease. Unstable cardiac disease such as unstable angina is a contraindication, especially with THC products, in general until the patient is haemodynamically stable.

There is substantial evidence of worsened respiratory symptoms and increased chronic bronchitis episodes with long term cannabis smoking but smoking is not legally allowed or desirable. Vaporizing medical cannabis has not been shown to have this side effect thus far, and because THC is a bronchodilator, some patients who use vaporized cannabis for another indication such as chronic pain who also have comorbid asthma may find they find their breathing

symptoms improve with cannabis.

Cannabis use disorder (cannabis dependency syndrome) can occur in about 9% of chronic users (recreational use primarily) but these studies have largely been carried out on 'street' cannabis users with higher THC (and much less CBD) than is generally the case with medical cannabis. Cannabis use disorder developing from appropriately prescribed and monitored medical cannabis is very rare, based on the available clinical experience (expert opinion) but large data sets are lacking in the published literature for this subset.

Cannabis hyperemesis syndrome is rare complication, mainly occurring in high THC street product users. It is characterised by severe vomiting that may become chronic and cyclical that can require hospitalisation. Rehydration may be needed. The only 'cure' is discontinuation of cannabis.

Other **contraindications** would be:

A prior **history of allergy** to cannabis or carrier oils;

Hepatitis C infection as there is limited and controversial evidence of worsening with cannabis medication.

Patients on cancer immunotherapy medications which may have a reduced efficacy due to the immunomodulatory effects of cannabis (preliminary evidence, must weigh against patient quality of life and overall prognosis on a case-to-case basis).

Drug interactions need to be considered, particularly clobazam prescription in epilepsy as cannabis can increase circulating levels. Other drug interactions would need to be considered by the prescriber [30].

Cannabis should not be used, like any other medicine, in **pregnancy** or while breastfeeding unless absolutely essential.

There has been no reported death from **cannabis overdose**. High dose THC in overdose can cause extreme anxiety, increased pulse and paranoia and rarely psychosis, amongst other symptoms. THC in overdose in a cardiac patient with unstable angina may result in a cardiovascular event, including fatal ones. Treatment is to wait for the effects to settle, although hospitalisation is needed occasionally for acute anxiety, panic attacks or psychosis.

This is not a definitive statement of side effects and contraindications.

6. Dosage recommendations

These guidelines cannot provide definitive advice on dosage for particular products but some general points may be useful.

6.1 Start with high CBD / low THC product

There are few medical conditions that definitely need a high THC product for all patients with that indication. Thus it is best to start with a high CBD / low THC product at first to reduce incidence of possible side effects. The dose should slowly be increased. If the desired effect is not achieved, then changing to a more balanced THC/CBD product is the next step. Most producers make a range of products with a mix of THC and CBD in varying but broadly balanced proportions. Only if these products do not help sufficiently should a high THC / low CBD product be prescribed. In this way the side effects should be minimised. In any condition there will be some people who need a high THC / low CBD product (pain is usually a symptom which generally requires higher THC) but in most cases a high CBD / low THC or a balanced product will suffice.

In cannabis naive patients if a higher THC is to be used after a trial of a low THC / high CBD product is not adequate, many clinicians recommend starting the THC in the evening to minimize psychomimetic side effects especially in the initial 4-6 weeks of therapy and using a strain high in myrcene, which seems to be calming and/or mildly sedating in addition to the THC itself.

6.2 Start low and go slow

A basic principle is to start at a low dose and gradually increase at, say, weekly intervals. As a rough guide most people will need around 100 mg CBD per day for the desired effect but some will need a much lower dose (see below) and a few a much higher dose.

The licensed CBD product Epidyolex seems to need a higher dose – around 10-20mg/kg is more usual, especially for treating seizure disorders. The dose of pure isolates is generally around 5 times higher than FECO products.

The dose of THC is much lower. In cannabis naive patients, the THC starting dose should be 2mg at night or 1mg at night for geriatric patients or patients with a cardiac history. The dose could be escalated by about 1 to 2.5mg increments at weekly intervals until the desired effect is reached, although sometimes much slower increments are needed (see Delayed effect below). The average efficacious THC dose is around 10 to 15mg per day but can be higher. The average required dose varies considerably from person to person.

6.3 Sensitive individuals

A few people (maybe around 10%) seem to need much smaller doses. These people may have issues with metabolism of cannabinoids, possibly a variant of the CYP2c9 enzyme and other enzymes. Hence an initial low dose is the best course of action.

6.4 Biphasic response

Sometimes cannabinoids act biphasically. An effect at a particular dose is not necessarily improved by a dose increase and indeed the opposite may be true. A higher dose may worsen the response whereas a lower dose may improve the response.

6.5 Delayed effect

Sometimes the positive effect of cannabinoids may be delayed. Some children, for example, can take up to 6 weeks or so to respond to a specific dose and thus caution needs to be exercised about escalating the dose too quickly. Cannabinoids are lipophilic so they do tend to be stored in fatty tissues.



7. Research

The MCCS encourages research on the medicinal effects of cannabis. There is much to be learnt about the effects of different strains on different conditions, different modes of administration and dosages. The MCCS supports the themed call [31] by the National Institute for Health Research (NIHR) on "cannabis-based products for medicinal use".

8. Education

The MCCS considers that a top priority is education for medical practitioners. Doctors have not been trained in cannabis medicine and many are, quite rightly, reluctant to prescribe due to their lack of knowledge. The MCCS encourages the establishment of training programmes and hope that Health Education England (and the counterparts in Scotland, Wales and Northern Ireland) will work with others to establish educational programmes in this field.

9. References

- [1] <https://www.gov.uk/government/publications/cannabis-scheduling-review-part-1>
- [2] <https://www.gov.uk/government/publications/advice-on-scheduling-of-cannabis-based-medicinal-products>
- [3] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/753366/Medicinal_Cannabis_-_Home_Office_Circular_2018_FINAL.pdf
- [4] <https://www.gov.uk/government/publications/cannabis-based-products-for-medicinal-use>
- [5] <https://www.nhs.uk/conditions/medical-cannabis/>
- [6] <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/recommendations-cannabis-based-products-medicinal-use>
- [7] https://bpna.org.uk/userfiles/BPNA_CBPM_Guidance_Oct2018.pdf
- [8] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144>
- [9] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615>
- [10] <https://www.nice.org.uk/guidance/TA614>
- [11] <https://www.england.nhs.uk/medicines/support-for-prescribers/cannabis-based-products-for-medicinal-use/>
- [12] <https://www.england.nhs.uk/publication/barriers-to-accessing-cannabis-based-products-for-medicinal-use-on-nhs-prescription/>
- [13] <https://www.thecmcuk.org/policyreports>
- [14] www.legislation.gov.uk/ksi/2018/1055/contents/made
- [15] <https://www.gov.uk/government/publications/supply-unlicenced-medicinal-products-specials>
- [16] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/752796/Cannabis_Guidance__unlicenced_CBPMs_-_Final_311018.pdf
- [17] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/757807/hemp-faqs-grower-notes-2018.pdf
- [18] <https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/prescribing-and-managing-medicines-and-devices/prescribing-unlicenced-medicines>
- [19] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/825872/factsheet-cannabis-cbd-and-cannabinoids-2019.pdf
- [20] National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda, 2017. Available at <https://www.nap.edu/read/24625/chapter/1#xii>.
- [21] Health Products Regulatory Authority, Cannabis for Medical Use - A Scientific Review, 2017. Available at <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publicationsforms/newsletters/cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>.
- [22] Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration, Medicinal cannabis - guidance documents, 2018. Available from <https://www.tga.gov.au/medicinal-cannabis-guidance-documents>.
- [23] www.drugpolicyreform.net. Search on "Reports"
- [24] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for Medical Use: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:2457-73
- [25] Koppel BS, Brust JCM, Fife T et al. Systematic review : efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders; report of Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82:1556-63
- [26] Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. N Engl J Med 2017;376:2011–2020.
- [27] O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: a review. Epilepsy Behav 2017;70:341–348.
- [28] Pamplona FA, Rolim da Silva L, Coan AC. Potential clinical benefits of CBD-rich Cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. Front Neurol 2018; 9:759
- [29] <https://www.marijuanadoctors.com> – full listing and links to individual US States and their regulations
- [30] <https://www.sps.nhs.uk/articles/cannabis-based-medicinal-products-potential-drug-interactions/>
- [31] <https://www.nihr.ac.uk/funding-and-support/themed-calls/>



Medical Cannabis
Clinicians Society

UKMCCS.ORG

THE MEDICAL CANNABIS CLINICIANS SOCIETY

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

A GUIDE FOR UK DOCTORS



APRIL 2022 V1.5

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

THE MEDICAL CANNABIS CLINICIANS SOCIETY EXECUTIVE COMMITTEE



PROF MIKE BARNES

CHAIR



DR DANI GORDON

VICE CHAIR



HANNAH DEACON

EXECUTIVE DIRECTOR

Many clinicians contact the Medical Cannabis Clinicians Society looking for clarity about what is and is not permitted when it comes to prescribing this treatment option for patients. Our expert committee has produced the following guidelines to support you on your journey.

The information which follows guides you through the steps required to satisfy these requirements, with further information about the practical steps you should take to ensure you are confident, compliant and well informed.

Please note, that all information is correct at the time of writing and will be updated each year.

If you are a GMC specialist consultant or a doctor who can prescribe with direction under Shared Care arrangements, then you can prescribe medical cannabis. According to the General Medical Council, doctors can prescribe if they satisfy the following requirements:

- Doctors are aware of the misuse of drugs regulations
- Doctors have a good awareness of the available guidelines
- Doctors are aware of the evidence base for this treatment
- Doctors are prescribing within their own area of expertise

Read on to find out how to begin prescribing this treatment for your patients.

A black and white photograph showing a close-up of two people's faces. In the foreground, a man with a striped shirt is looking down at a clear glass he is holding. In the background, another person's face is partially visible, looking towards the camera. The lighting is soft, creating a contemplative atmosphere.

1

FIND A SUPPORTIVE COMMUNITY

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

Join The Medical Cannabis Clinicians Society at www.ukmccs.org.

Membership gives you access to a peer support network of prescribing doctors, expert mentorship, regular sector updates and reduced entry for events and training.

Speak to our committee members, some of whom are already prescribing.

Share your experience of learning and training, share evidence and research and ask for support, 24/7.

It's a good idea to explore what's out there in terms of private clinics and groups in the sector and attend events. **Search Eventbrite** for medical cannabis and connect with those talking about the sector on Twitter and LinkedIn.



2 FAMILIARISE YOURSELF WITH THE GUIDELINES

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL
CANNABIS IN THE UK

Since Medical Cannabis became legal in 2018, the Government, NHS, NICE, Royal Colleges, licensed producers of medical cannabis products and training providers have all produced guidelines for clinicians.

What follows is an overview of the guidelines currently available.

MEDICAL CANNABIS GUIDELINES

TITLE	AUTHOR	DATE
Cannabis-based medicinal products: clarification of guidance	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	March 2021
Recommendations and Guidance on Medical Cannabis under Prescription - V2	The Medical Cannabis Clinicians Society	January 2020
Cannabis-based medicinal products – guideline [NG144]	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	November 2019
Cannabis-based medicinal products PS05/19	The Royal College of Psychiatrists	November 2019
Use of cannabis-based products in neurology – ABN interim guidelines	Association of British Neurologists	December 2018
Guidance on the use of cannabis-based products for medicinal use in children and young people with epilepsy	British Paediatric Neurology Association	Updated October 2021
Recommendations on cannabis-based products for medicinal use	Royal College of Physicians	October 2018
The supply of unlicensed medicinal products 'specials', guidance note 14	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	May 2014

3 GET SOME TRAINING AND EXPLORE THE GLOBAL EVIDENCE

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

It is crucial to access robust, evidence-based, CPD-accredited training and product information when learning to prescribe medical cannabis.

TRAINING

MEDICAL CANNABIS EXPLAINED: BECOME A CONFIDENT PRESCRIBER



Exclusively for members of The Medical Cannabis Clinicians Society and in collaboration with Drug Science, join us for interactive online medical cannabis training. The three-hour interactive training session for UK doctors is just £99 to attend. Open to Members.

COURSE FOR DOCTORS AND MEDICAL PROFESSIONALS



Experts from the Society developed an online medical cannabis course with 20 educational modules for doctors & medical professionals. Open to all.

MEDICAL CANNABIS ESSENTIALS



The Academy of Medical Cannabis has a free introductory course for learners and further paid-for courses for different specialities and clinical areas. Written by Society Chair Professor Mike Barnes and Vice Chair Dr Dani Gordon, the online modules provide essential guidance. Open to all.

TRAINING

Some private medical cannabis clinics including Sapphire Medical Cannabis Clinics, Spectrum Therapeutics and The Medical Cannabis Clinics (via TAOMC) also offer training to doctors face to face, at events and at arranged training sessions.

Know of another training provider offering online medical cannabis education?

Let us know - email contact@ukmccs.org.

EXPLORE AND ADD TO THE EVIDENCE BASE

There is a wealth of global evidence available free to explore online - you could start with **Clear**, **NICE** and **TAOMC**. Please **contact us** with any further evidence bases we can include here.

The Medical Cannabis Clinicians Society has developed an independent database of evidence for members which brings together research studies and papers featuring human and animal studies. This gives clinicians the ability to review global published research in one place.

Drug Science's **Project Twenty21** is creating a body of evidence using a real-world data (RWD) registry to document efficacy, safety, quality-adjusted life year and patient reported outcomes with regards to medical cannabis use.

By Spring 2022 it has recruited 2500 patients, creating the largest body of evidence for the effectiveness and tolerability of medical cannabis.

Doctors interested in adding to this evidence base when prescribing medical cannabis to patients should email: prescribers@drugscience.org.uk.



4 LEARN ABOUT CANNABIS-BASED MEDICINAL PRODUCTS, THEIR AVAILABILITY AND INTERACTIONS

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK



Your training should include detailed information about products, possible interactions and the current landscape for prescribing as set out below.

Cannabis-based products for medicinal use (CBPMs) are new to the vast majority of prescribing doctors.

According to NHS England, products are classed as CBPMs if they satisfy the following three requirements:

1. The product is or contains cannabis, cannabis resin, cannabinol or a cannabinol derivative
2. It is produced for medicinal use in humans; and
3. It is a product that is regulated as a medicinal product, or an ingredient of a medicinal product.

It is important to note that CBD oil products available to purchase without prescription are not classed as medical cannabis as they do not contain THC.

IMPORTING CBPMS INTO THE UK

At the time of writing, the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) allow CBPMs to be brought into the country via wholesalers, through a specialist import licence on a prescription-by-prescription basis only.

In late 2019 the first bulk import licence was awarded, which in time should significantly increase the range

of available products and reduce the time patients wait for their medication.

There are now about 18 producers with product in the UK offering 100 different medicines, both flower and oil and limited amounts of soft gel capsules.

Read the MHRA guidance.

AVAILABILITY OF CBPMS

All products are available through importers so you will need to check availability with them directly.

The Medical Cannabis Clinicians Society members contribute to a product list from a range of sources, which is accessed via the member's area of the website.

DRUG INTERACTIONS & ADVERSE EFFECTS

The **NHS Specialist Pharmacy Service** has published information on potential drug interactions for both CBMP and CBD.

- **Cannabidiol oil – potential adverse effects**

Published 29 November 2018, updated 3 January 2020

- **Cannabis – based medicinal products – potential drug interactions**

Published 30 November 2018, updated 10 January 2019

5 FIND SUITABLE PREMISES

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK



Doctors wishing to prescribe medical cannabis in the UK must do so from a premises with CQC Registration.

In their November 2019 update, **the CQC stated:**

Specialist doctors who intend to prescribe and treat patients with cannabis-based medicinal products must be able to provide assurance and demonstrate that they deliver safe and effective care in line with relevant legislation and guidance.

Doctors can prescribe medical cannabis:

- From rooms in a private practice or rooms in a clinic with CQC registration
- As an employee of a medical cannabis clinic
- If they have practising privileges or if you have a contract in an existing service with CQC registration

If you would like to see patients in their own home, the CQC Statement of Purpose must include home visits.



6 APPLY FOR YOUR 'PINK PAD'

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

When you have a suitable premise from which to prescribe, you'll need to apply for your private controlled drug prescription pad (CDFP10), often referred to as the 'pink prescription pad'.

1. Find the controlled drug accountable officer (CDAOs are responsible for all aspects of controlled drugs management within their organisation) in the area in which you would like to prescribe.

The CQC holds a register of CDAOs on their website:
www.cqc.org.uk/guidance-providers/controlled-drugs/controlled-drugs-accountable-officers

2. When your application is approved, you will usually wait a few weeks for it to be printed.

Your CDFP10 is sent to the premises from which you are going to practice. It can take up to two months.



7 FAMILIARISE YOURSELF WITH THE SPECIALS PRESCRIBING SYSTEM

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

When it comes to accessing the product, after prescribing, it's important that products are prescribed in the best interest of the patient, not because there is any commercial link to the product from the doctor.

Familiarise yourself with the specials prescribing system in **these guidelines from the Royal Pharmaceutical Society**.

This is needed for all unlicensed products which includes all cannabis-based products except Epidiolex and Sativex from GW Pharma which are licensed medicines.

Medical cannabis treatments are classed as a controlled drug so the pharmacist has responsibility to work

through the associated processes.

The Royal Pharmaceutical Society has helpful guidance – the **Medicinal Cannabis Pharmacy Alert** – which summarises what pharmacists need to do, on their website.

The best thing to do is speak to your local pharmacy, prior to issuing your first prescription, so they have some warning.

Though it will depend on the pharmacy, speaking to them beforehand is likely to benefit the patient.

Some licensed producers also provide options to deliver their CBMPs directly to patients at home, so this may also be an option depending on what you are prescribing.



8 REVIEW YOUR INDEMNITY INSURANCE ARRANGEMENTS

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

In England, doctors working for NHS trusts and health and social care bodies are provided with indemnity insurance through the Clinical Negligence Scheme for Trusts (CNST). Similar arrangements are in place for Scotland, Northern Ireland and Wales.

As medical cannabis in the UK is currently only available privately, doctors must have suitable insurance. The GMC state that doctors working in private practice in the UK must have "adequate and appropriate insurance or indemnity arrangements in place covering the full scope of your medical practice".

This means that even if doctors are working privately within an NHS or health and social care body premises, they must still be covered.

If you already have insurance in place, review the terms of your coverage. If you're looking for insurance which covers medical cannabis prescriptions, read the **Society's insurance guide at www.ukmccs.org** which includes links to insurance brokers with medical cannabis in their coverage. The Society has good links with Towergate Insurance who can organise cannabis cover for private doctors and clinics.



9 START SEEING PATIENTS

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

Assuming you have met all the above requirements, you will now be in the position to prescribe for your first patient.

Doctors must ensure:

- They have discussed medical cannabis treatment options in full with the patient
- Patients have tried at least some of the licensed treatments available to them
- Medical cannabis treatment is in the patient's best interest.

When you have satisfied these requirements:

1. **Write the prescription.** The prescription will need to be approved by a peer panel of prescribing doctors or clinicians before being available to the patient. Most private clinics have this system available and now there is similar support for individual doctors.
2. Let your patient know they can take the prescription **to any pharmacy**. You may wish to share your knowledge about local pharmacies or previous experiences with chemists in their area. Many clinics have linked pharmacies although there must be no obligation that the linked clinic will be used.
3. **Arrange a follow-up appointment** with the patient.



10 SHARE YOUR EXPERIENCE WITH YOUR PEERS

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL CANNABIS IN THE UK

In the UK, prescribing medical cannabis for patients is at a very early stage.

It's so important that clinicians share their experience of the sector, treatments and products and patient outcomes with their peers, so doctors can benefit from each other's knowledge.

You may wish to talk about your experience with applying for your pink pad, discuss the arrangement with your premises or share what your patient felt about different products.

A good way to do this is via the Medical Cannabis Clinicians Society's **secure peer support group for members**.

11 COMMIT TO YOUR CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT

HOW TO PRESCRIBE MEDICAL
CANNABIS IN THE UK

Commit to your ongoing learning about this rapidly changing field.

Stay up to date with the developments in legislation by signing up to our newsletter.

Members of the Society have access to hours of webinar recordings within the Member's Area.

A RESOURCE FOR THE SECTOR

HELP US PROVIDE COMPREHENSIVE INFORMATION



The Medical Cannabis Clinicians Society is an expert-led, not-for-profit community, dedicated to bringing this safe, legal and effective medicine to people living with chronic conditions.

How to begin prescribing medical cannabis will be updated regularly, so please don't hesitate to email us to request further information, share content for the next version or to suggest a revision.

- Have we missed something?
- Are you still looking for answers?
- Did we get something wrong?

Please let us know. Email us at contact@ukmccs.org, get in touch via our website or @ukmccs on Twitter.

THE MEDICAL CANNABIS CLINICIANS SOCIETY

INDEPENDENT, EXPERT SUPPORT FOR CLINICIANS

The Medical Cannabis Clinicians Society is an independent community of medical cannabis pioneers – the first prescribers of this treatment in the UK.

We believe that every patient who could benefit from medical cannabis should have access to it.

We provide the medical and scientific community interested in supporting patients with medical cannabis with high-quality training and expert support.

Membership is open to those with a professional interest in medical cannabis, including clinicians, nurses, GPs, allied health professionals (AHPs), medical students, healthcare scientists, pharmacists and those working across acute, primary and community healthcare.

As part of the UK's leading group of medical cannabis experts, members have access to information to inform treatment decisions, up-to-date product guidance and support to ensure clinicians can become as confident in prescribing medical cannabis as they are with first line treatments.

With the most respected medical cannabis clinicians in the country providing support, members are better able to help their patients.

Annual membership is £90 for consultants, GPs and others and £45 for nurses and AHPs. Membership is free for medical students and we welcome international members.

Join online at www.ukmccs.org.

OUR WORK IS MADE POSSIBLE BY UNRESTRICTED EDUCATIONAL GRANT FUNDING FROM SUPPORTERS.

Meet [our supporters](#) and learn [how you can help](#).





PCCN
Primary Care Cannabis Network

UK GP ATTITUDES TOWARDS MEDICAL CANNABIS SURVEY 2021

A unique insight into general practitioners attitudes towards understanding, accessing and prescribing cannabis-based medicine for patients in the United Kingdom.

By Dr Leon Barron

June 2021

primarycarecannabisnetwork.com



PCCN
Primary Care Cannabis Network

CONTENTS

01. The current landscape

02. Reasons for study

03. Methodology

04. Survey results

11. Additional feedback

12. Discussion

15. Conclusion



**THE FIRST
NATIONWIDE
SURVEY ON
GP ATTITUDES
TOWARDS MEDICAL
CANNABIS IN THE
UNITED KINGDOM**

THE CURRENT LANDSCAPE

Since the re-classifying of cannabis-based medical products (CBMPs) for medical use in 2018 in the UK, there has been a greater awareness and interest into the medical and wellness uses of cannabis among the public as well as health care practitioners. As the first point of contact for most patients, GPs have noticed a significant increase in the number of patients asking about medicinal cannabis and are likely to be finding themselves in gatekeeper roles or perceived as experts by patients, despite limited training on this subject. Research carried out in 2019 surveyed 2,000 GPs and found that 61% of GP partners reported an increase in medicinal cannabis queries from patients [1].

Cannabidiol (CBD) is being utilised for a wide range of health conditions by the general public across all age groups and demographics in various forms including topical balms, oils, and vapes. Data from YouGov and the CMC undertaken in 2019 estimated that 11% of people in the UK were using over-the-counter CBD [2], with continued strong growth predicted within the sector.

In the UK, only MHRA approved and licensed cannabis-based medical treatments receive full NHS funding and are supported by NICE. These include Epidiolex (with clobazam) for intractable epilepsy, Sativex for spasticity in MS, and Nabilone for nausea and vomiting in chemotherapy [3]. With any licensed or unlicensed CBMP, GPs may be expected to continue to prescribe cannabis-based medicines as part of a shared care agreement, although in practice prescriptions tend to remain solely in the hands of specialists within secondary care settings.

Unlicensed, whole plant products remain the treatment of choice for the majority of patients and these are readily available in the private sector for those who are able to afford this route of access. Under current UK law, there are no restrictions on conditions that can be prescribed for privately, and independent prescribers are able to prescribe CBMPs within their own scope of practice.

Most prescriptions to date for unlicensed CBMPs have been issued by GMC registered specialists working within private medical cannabis clinics, who are prescribing for a wide range of conditions. In conjunction, there are also a growing number of GPs who have taken an interest in medical cannabis and are working within the private sector prescribing unlicensed products under shared care arrangements with specialists and within a wider MDT.

The therapeutic properties of the cannabis plant are well recognised amongst some patient populations and for those who cannot afford the costs of private prescriptions, the illicit street market still remains a major source of access. It is estimated that around 1.4 million people in 2019 were using illegally sourced cannabis purely for medical purposes with all the various risks that this entails, including the risk of prosecution and the consumption of unregulated and potentially harmful products [4].

REASONS FOR STUDY

It is widely recognised that in the UK there remains a lack of formal teaching on medical cannabis and the endocannabinoid system at both undergraduate level and during the clinical and specialist training stages of a medical career [5]. GPs are therefore likely to be largely unfamiliar with medical cannabis treatments and CBD products and their respective modes of action.

Despite a growing interest in the potential benefits of CBMPs, no study exists to date that has formally assessed the knowledge and attitudes of UK GPs towards medical cannabis.

Understanding the attitudes and general views of GPs within the UK may provide insight into the ongoing challenges around patient access and help to inform and shape longer-term domestic policies around the prescribing and wider access of CBMPs.

It is worth noting that the role of medical cannabis within primary care is not a subject unique to the UK. Cannabis on prescription is now legal in over 50 countries across the globe with GPs playing a significant role in enabling access and overseeing prescribing for a wide range of conditions that are commonly managed within primary care, including pain and anxiety. GPs make up the majority of prescribers in more established medical cannabis markets such as the US, Canada, Germany, and Australia. In Germany alone, it was estimated that there were 60,000 registered patients using medicinal cannabis in 2020 [6].

Overseas surveys on the views of GPs and primary health care providers have largely shown support or neutrality with regards to medical cannabis use [7-8]. In one such study undertaken in 2018, 640 Australian GPs were questioned on their attitudes and knowledge of medical cannabis and most felt that their own knowledge was inadequate and over half supported availability on prescription, with the preferred access model involving trained GPs prescribing independently of specialists. There was strong support for the use of medical cannabis in cancer pain, palliative care, and epilepsy [8].



METHODOLOGY

Questions in this survey were designed specifically for use in this study to identify current trends in general practice consultations around medical cannabis and over the counter CBD and to gain a broad understanding of GP knowledge and attitudes towards the wider use of CBMPs within primary care settings. The survey was made up of 10 questions. For multiple choice questions, respondents were allowed to choose one or more answers.

MedeConnect interviewed 1,005 UK GPs online between the 8th and 29th January 2021. MedeConnect used regional quotas to ensure a proportional split across the devolved nations and the standard regions of England. MedeConnect invited GPs to participate who were members of the Doctors.net.uk online community. GPs could participate by clicking on a link to the survey on their personalised home page. MedeConnect also sent e-mails to GPs, who had opted in to receive them, to further encourage participation. Respondents had to consent to be allowed to qualify for the survey and could withdraw participation at any time by closing the online survey link.



SURVEY RESULTS

The demographic data of respondents was representative of the GP community in the UK (figure 1).

Of the respondents:

45% were female

54% were male

1% preferred not to disclose their gender

4% of GPs were under age 35

43% were aged 36-45

32% were 46-55 years of age

20% were above the age of 56

55% of respondents were GP partners/principals

28% salaried GPs

17% were locum GPs

Respondents were from the whole of the UK including the areas of London, South West, South East, West Midlands, East Midlands , East of England, Yorkshire and Humber, North East, North West, Scotland, Wales, Northern Ireland.

1005 respondents represent the views of approx. 2.9% of the UK GP workforce (currently there are 35,416 GPs working in the UK looking after a population of approx 65 million [9].



SURVEY RESULTS

Q1. Respondents were asked:
How often do you get asked about over-the-counter CBD products by your patients? (Weekly, Monthly, Bi-monthly, Approximately every 3 months, Approximately every 6 months, Never).

30% of GPs were asked about over-the-counter CBD products approximately every 6 months
 20% were asked approximately every 3 months
 7% of GPs were asked bi-monthly
 12% were asked monthly
 4% were asked weekly
 27% of respondents stated they are never asked about over-the-counter CBD products (figure 2).

Q2. Respondents were asked:
How often do you get asked about cannabis-based medicines as a potential treatment from your patients? (Weekly, Monthly, Bi-monthly, Approximately every 3 months, Approximately every 6 months, Never)

33% of GPs were asked about medical cannabis treatments approximately every 6 months
 17% were asked approximately every 3 months
 6% were asked bi-monthly
 9% were asked monthly
 2% were asked on a weekly basis
 33% stated they are never asked about cannabis-based medicines (figure 3).

Q3. Respondents were asked:
What resources or tools do you feel would be useful for you to confidently answer your patient's questions on cannabis-based medicines?

(Accredited GP focussed e-learning, Quick reference/ desktop guidance, Learning from overseas colleagues who are experienced prescribers via webinars and podcasts, Clear and concise summaries of the most up to date evidence-based research on cannabis-based medicines, Other (please state)).

48% of respondents stated that they would like clear and concise summaries of the most up to date evidence-based research on cannabis-based medicines.

46% answered accredited GP focussed e-learning

41% choosing quick reference / desktop guidance.

8% chose learning from overseas GPs and medical practitioners who are experienced prescribers (via webinars and podcasts).

18% opted for none of the above (figure 4).

Free text comments included:

GP notebook
 Redwhale
 Advice from CCG
 GP notebook
 NICE and area prescribing committee information

Q4. Respondents were asked:

What benefits, if any, do you think cannabis-based medicines can offer as a treatment option? (An alternative treatment for patients who have exhausted licenced medicines, Multi-symptom management, Improved quality of life, The ability to reduce dependence on other prescribed medication, A more patient led, personalised medicine, I don't have an opinion on this, Other).

51% of respondents supported the use of cannabis-based medicines as an alternative treatment for patients who have exhausted licensed medicines.

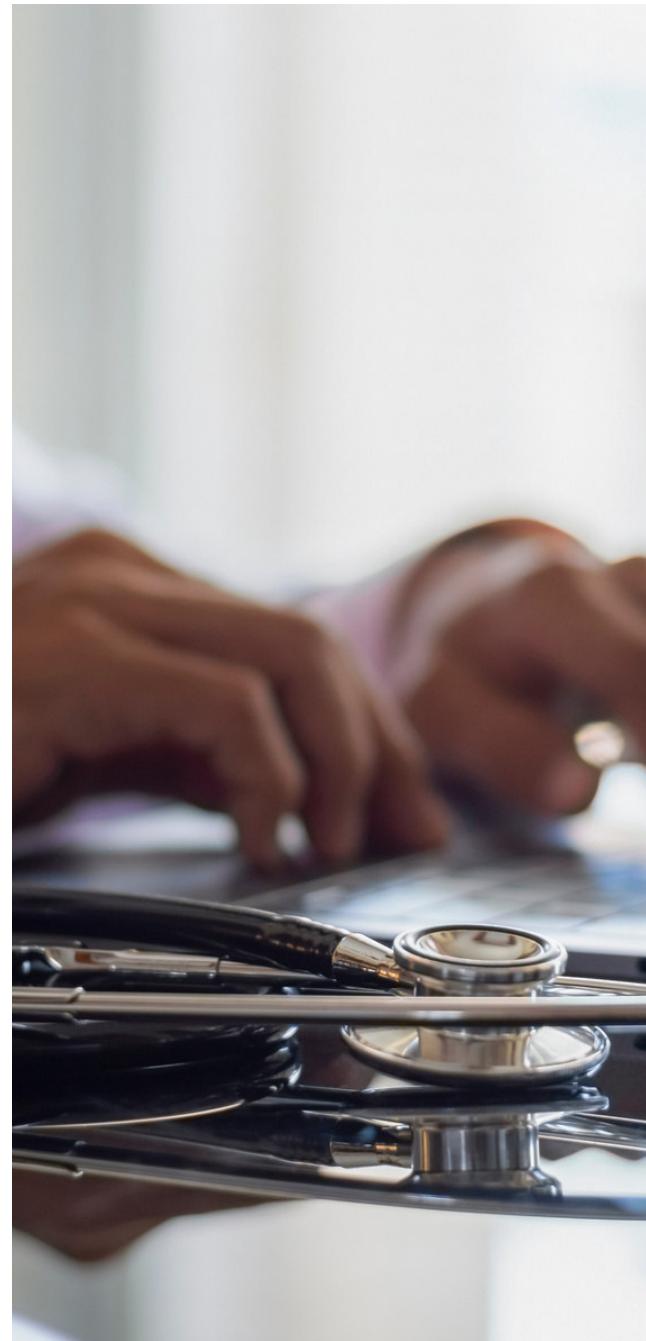
27% supported cannabis-based medicine to improve quality of life.

24% recognised a role in multi-symptom management.

22% of respondents supported cannabis-based medicines as a way of reducing dependence on other prescribed medications.

13% viewed cannabis-based medicines as a more patient led and personalised medicine.

29% of respondents did not think there were any benefits to cannabis-based medicines (Figure 5).



Q5. Respondents were asked:

Which (if any) of the following conditions would you support a trial of a cannabis-based medicine?

Chronic non-cancer pain, Chronic, cancer pain, Palliative Care, Fibromyalgia, Spasticity in MS, Intractable Epilepsy, Anxiety, Depression, Insomnia, PTSD, Autism, ADHD, Chemotherapy-induced nausea and vomiting, Inflammatory bowel disease, Parkinson's Disease, Agitation in Dementia, Other (please state):

46% would support a trial of cannabis-based medicine for Spasticity in Multiple Sclerosis

42% for palliative care

42% for intractable epilepsy

42% for use in chronic cancer pain

29% for chemo-induced N&V

26% for chronic non-cancer pain

20% for Parkinson's disease.

19% for fibromyalgia.

18% for agitation in dementia.

Anxiety was supported by only 10% of respondents with insomnia at 8% and PTSD at 7%.

Use for depression was only supported by only 7% of respondents and 6% showed support for inflammatory bowel disease.

Only 5% of respondents supported use for ADHD and 5% for autism.

26% of respondents chose none, with no support for medical cannabis for any of these named conditions (Figure 6).

Free text comments included:

ME/ CFS

MS

Inflammatory arthritis

I don't know enough to support use

I don't know enough about it to comment

I don't know enough about any

I have no knowledge on the use of cannabis medicines.

None as I have no knowledge

I'm not qualified to answer

I have very little experience with cannabis medicine.

Q6. Respondents were asked:
What, if any, are your main concerns around cannabis-based medicines? (A lack of evidence of efficacy, Majority of products are unlicensed medicines, Side effects of treatments, Interactions with other prescribed medications, None of the above, Other (please state)).

72% of respondents were concerned that the majority of cannabis-based products are unlicensed medicines.

68% had concerns around lack of evidence of efficacy.

45% had concerns about interactions with other prescribed medications.

40% of respondents had concerns about side effects of treatments.

5% of respondents had no concerns about cannabis-based medicines (Figure 7).

Free text comments included a wide range of responses expressing concerns around potential for abuse and addiction and dependency, costs of treatments, lack of knowledge and education, local formulary restrictions, potential psychological side effects and unsuitable patient demand:

I am not a familiar prescriber and do not have the training or skills to justify it.

A lack of personal experience and available information.

I have no knowledge of cannabis medicines.

I would need to improve my knowledge on the subject.

I have seen serious mental health conditions caused by cannabis use and am also concerned about potential for addiction. It may be a way of medicalising social issues.

Unsuitable patient demand.

Cause more problems with misuse than benefits of use for very small minority.

Medicalisation of people wanting to get high.

Commercial pressure over other addictive substances like with opioids and gabapentinoids leading to massive social problems yet again to improve the profits of the pharmaceutical industry.

Abuse and demand by patients faking symptoms.

Gateway to the real thing.

High risk , like other psychotropics of using too widely and without good indication; risk of tolerance/addiction by people who typically display this with other medication.

No clear evidence of effectiveness seem to help all conditions a bit like snake oil used to.

Q7. Respondents were asked:
Do you believe cannabis-based medicines are generally more hazardous than:

- Opioids - Agree, Neutral, Disagree,**
- Benzodiazepines - Agree, Neutral, Disagree,**
- Gabapentinoids - Agree, Neutral, Disagree,**
- Z Drugs (i.e Zopiclone) - Agree, Neutral, Disagree.**

OPIODS

12% believed cannabis-based medicines were more hazardous than opioids
 31% disagreed with this statement
 26% were neutral
 31% of respondents were not sure

BENZODIAZEPINES

13% believed cannabis-based medicines were more hazardous than benzodiazepines
 34% disagreed with this statement
 24% were neutral to this question
 29% of respondents were not sure

GABAPENTINOIDS

15% believed cannabis-based medicines were more hazardous than gabapentinoids
 24% disagreed with this statement, 28% were neutral to this question and 33% of respondents stated they were not sure

Z-DRUGS

15% believed cannabis-based medicines were more hazardous than z-drugs
 27% disagreed with this statement, 26% were neutral to this question and 32% of respondents stated they were not sure (Figure 8).

Q8. Respondents were asked:
Patients who cannot afford private medical cannabis clinics continue to use illicit street market cannabis to treat chronic health conditions. (It is estimated there are approximately 1.4 million people in the UK self-medicating through this route). Given the various risks that this entails for individual patients, would you support the idea of specialist GPs (trained in prescribing cannabis-based medicines) facilitating scripts for eligible patients? (Yes, No).

39% of respondents answered with yes, supporting the idea of specialist GPs facilitating scripts for eligible patients.

26% responded with no and 34% responded with not sure (Figure 9).

Q9. Respondents were asked:

Have you ever prescribed a medicine through the specials route or would you do so if needed? (Yes, No)

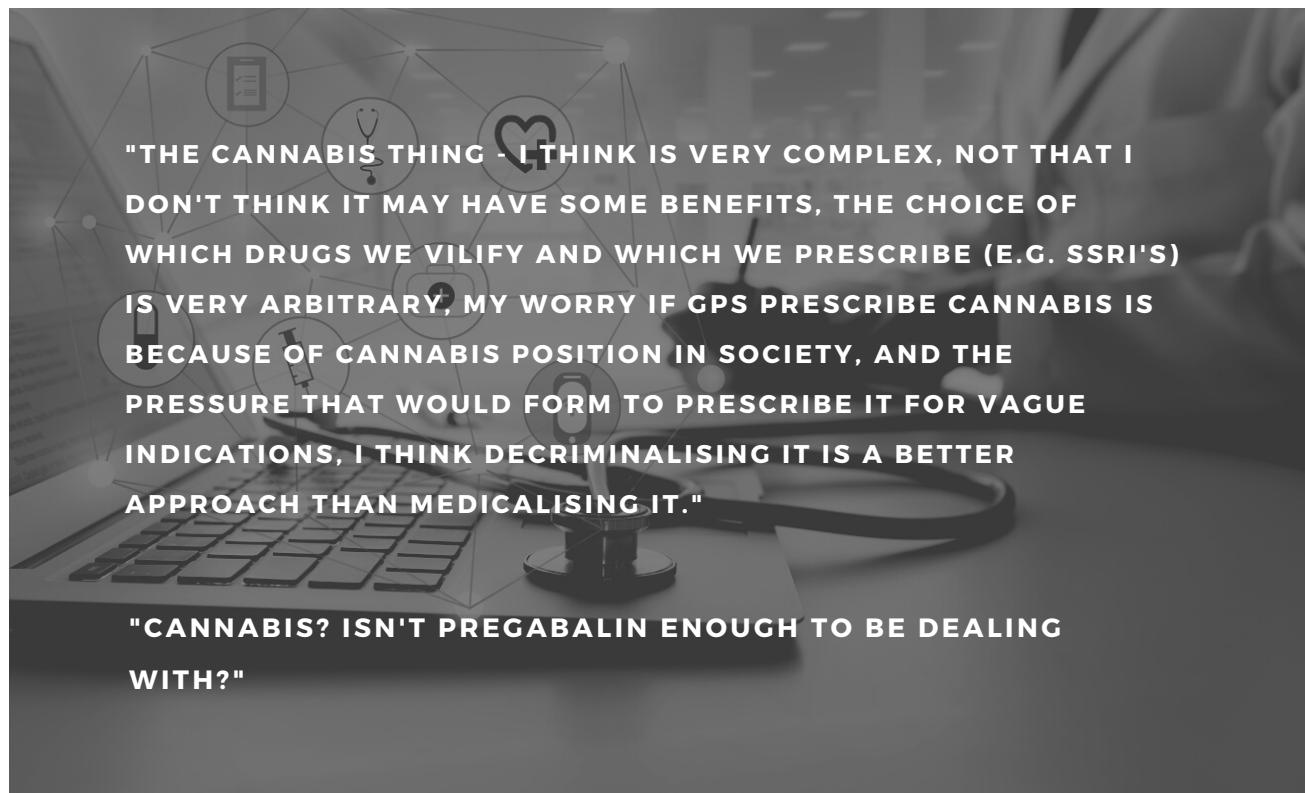
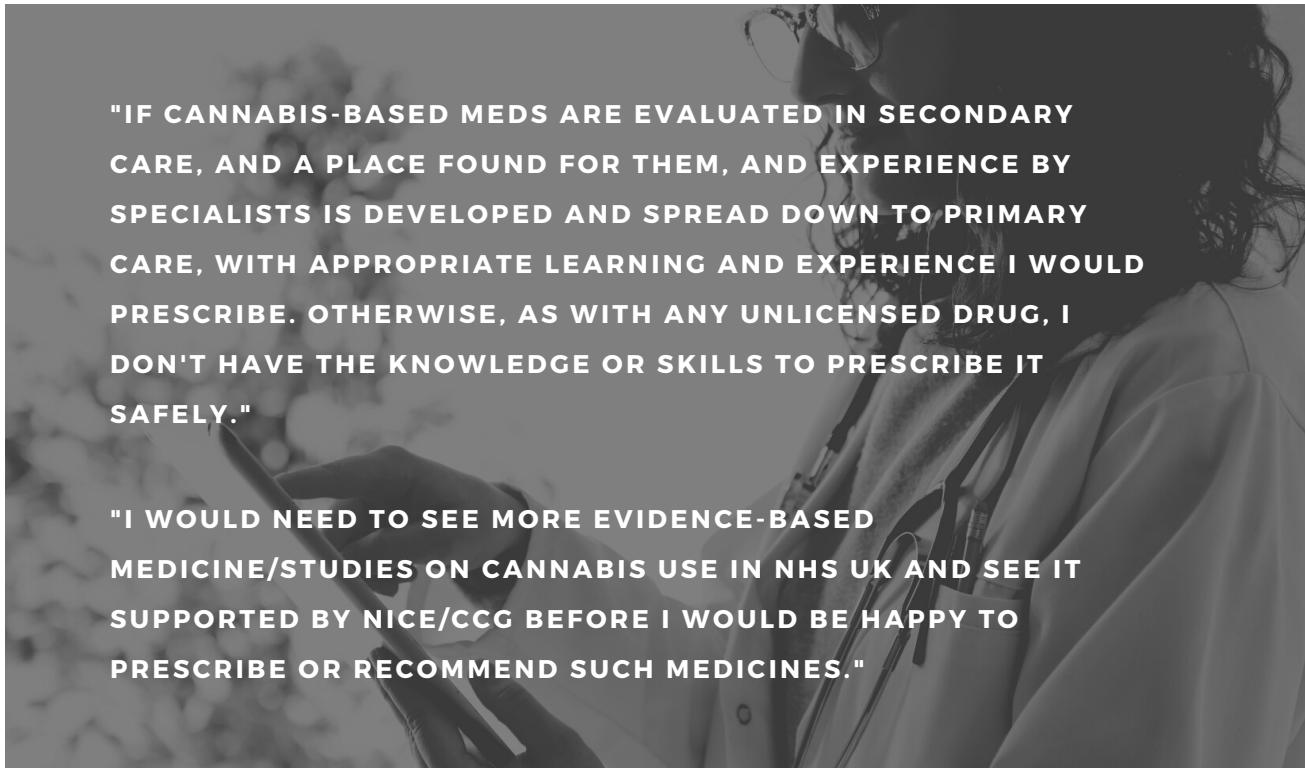
22% of respondents stated they had prescribed through the specials route, 33% had not prescribed but would do so and 45% had not prescribed and would not do so (Figure 10).

Q10. Respondents were asked:

Do you think GPs should have the ability to prescribe and oversee cannabis-based medicines? (Yes, No)

24% of respondents supported the ability of GPs to prescribe and oversee cannabis-based medicines and 76% responded with no to this question (Figure 11).





DISCUSSION



"THE CONVERSATIONS PLAYING OUT
BETWEEN DOCTORS AND PATIENTS ARE
BOTH VARIED AND UNPREDICTABLE AND
COULD BE STRONGLY INFLUENCED BY THE
PERSONAL VIEWS AND BELIEFS OF
INDIVIDUAL GPs."

This survey demonstrates that both over the counter CBD and medical cannabis are subjects commonly discussed within primary care consultations across the UK. Given the range of responses across all areas and with some polarising views expressed, it seems reasonable to assume that the conversations playing out between doctors and patients are both varied and unpredictable and could be strongly influenced by the personal views and beliefs of individual GPs .

Overall GP respondents in this survey were largely conservative in their attitudes to medical cannabis treatments and around a third of GPs were neutral or unsupportive of medical cannabis recognising no current role for its use or benefits. There were also however a significant proportion of respondents who recognised a role for medical cannabis within clinical practice and for more GP engagement and active GP prescribing.

To learn more about medical cannabis, GPs prefer quick online references and desktop guidance that is relevant to their own profession. Traditional GP learning tools such as GP desktop guidance, accredited e-learning, and summaries of evidence-based research were seen as the most suitable learning tools, whilst newer formats such as learning via podcasts, webinars, and from overseas colleagues received less overall support. The RCGP has recognised and addressed some gaps in GP education by providing desktop guidance [10] and more recently with the launch of medical cannabis e-learning, in collaboration with Cannabinoid 360 education - an online platform created by GW pharmaceuticals (producers of Sativex and Epidiolex) [11].

It is interesting to contrast the different approaches to the education of primary health care providers in other jurisdictions. For example, the Royal Australian College of General Practitioners, recognising that GPs in Australia are now able to prescribe unlicensed cannabis medicines, have provided broad teaching on both licensed and unlicensed medicines to reflect real-world trends, whilst also acknowledging the need for further high-quality research into the safety and effectiveness of medicinal cannabis products [12-13].

More than half of GPs (51%) supported the use of cannabis-based medicines as an alternative treatment for patients who have exhausted licensed medicines and over a quarter (27%) recognised cannabis-based medicine as a tool to improve quality of life. GPs commonly look after patients who fail to respond to conventional medications and treatment pathways and such patients can be challenging to manage, particularly within the constraints of 10-minute NHS consultations. This perhaps explains why an additional group of medicines that may offer therapeutic benefit and improved quality of life is of interest to some GPs.

Around one-third of GP respondents viewed cannabis-based medicines as less hazardous than opioids, benzodiazepines, gabapentinoids and z-drugs and only a small proportion of between 12-15% viewed cannabis-based medicines as more hazardous than these often over-prescribed and problematic medications. Although reasons were not explored, responses may be attributable to a perception that cannabis is a widely used and relatively safe drug with little risk of overdose and/or mortality. The significant proportion of respondents also answered not sure or neutral to these series of questions may reflect a general lack of knowledge on the safety profile and the pharmacology of cannabis-based medicines.

GPs were generally more supportive of use of medicinal cannabis in conditions with a stronger evidence base (such as spasticity in MS, CINV) and/or where few effective alternative treatments exist such as palliative care, cancer pain and intractable epilepsy. Most GPs did not view mood disorders such as anxiety and depression as suitable conditions for treatment with a cannabis-based medicine, yet data shows that these are conditions that are commonly being prescribed for within the private sector (second in frequency only to pain), usually with CBD dominant products [14].

Respondents were most concerned about the unlicensed nature of cannabis-based medicines and a perceived lack of evidence of efficacy and only a very small proportion (5%) had no concerns around cannabis-based medicines. Under current UK regulation, unlicensed CBMPs are classed as both Schedule 2 controlled drugs and as specials which adds complexity to manufacturing, prescribing and storage. Prescribers of unlicensed specials medicines take on more personal responsibility in the prescribing process and for these reasons GPs will be naturally hesitant around such groups of medicines, which was highlighted by a significant proportion of respondents (45%) who have not prescribed specials and would not be prepared to do so. It is worth noting that the current classification of cannabis-based medicines as unlicensed schedule 2 and as specials has been seen as one of a number of barriers to wider prescribing and improving patient access [5].

Despite some of the concerns raised around medical cannabis, 73% of respondents were either positive or neutral with regards to specialist GP prescribers supporting scripts for eligible patients (39% offered support for this and 34% were neutral in their response). Reasons for supporting this proposed route of access were not explored but could include a perceived harm reduction strategy that moves potentially eligible patients away from the risks of the illicit street market, as a means of addressing the current barriers that patients face accessing medical cannabis treatments in the UK or to improve the outcomes of those patients who have exhausted licensed treatments. Many other countries have successfully taken to this model of specialist GP prescribing and in more established markets such as in the US, Canada, and Australia it is mainly GPs who have taken additional training in prescribing and are becoming experts in this field. Medical cannabis prescribers still remain a small percentage within the total GP workforce but are generally large enough in number to take referrals from colleagues and to meet the needs of local patient communities.

Almost a quarter (24%) of respondents in this survey believed that GPs should have the ability to prescribe and oversee medical treatments. Although this is outweighed by the 76% who do not support GP prescribing, 24% is nonetheless a significant number and extrapolating to the UK GP workforce could represent as many as 8,500 GPs who see a more active role for GPs in medical cannabis prescribing.

CONCLUSION

This survey provides valuable insight into the current attitudes and knowledge of UK GPs towards medical cannabis as well as a baseline for 2021. Clearly the priority must now be on improving education and providing front-line clinicians with concise and practical tools that help them to confidently navigate patient queries and expectations. It is imperative that GP focussed education must also address areas of concern such as risks and side effects of treatments, information on evidence of efficacy, and questions around dependency and the potential negative effects of cannabis-based medicines.

Even for those who remain unsupportive or unconvinced of the merits of cannabis-based medicines, GPs in the UK are likely to find themselves encountering more patients who are using over the counter CBD or being prescribed cannabis-based medicines, particularly as the number of patients accessing these through the private sector continues to grow month on month. Anecdotally patients who turn to private medical cannabis clinics are those patients who have failed to respond adequately well to licensed and more traditional treatment regimes. GPs therefore will find themselves needing to better understand what their patients are being prescribed and how these products may affect or interact with other areas of provided care.

Given the wide range of both positive and negative personal views expressed by respondents, there is a clear need to help standardise the conversation taking place in primary care consultations across the UK. Patients must feel they can talk to their doctor openly about any personal health matter without feeling judged or made to feel uncomfortable. GPs must be supportive, non-judgemental and listen to the needs of their patients and avoid any flippant or insensitive remarks based on personal prejudice.

It is worth noting that it is not only a fundamental aspect of the duty of care but also a GMC requirement for doctors not to impose personal beliefs and values on patients, or cause distress by the inappropriate or insensitive expression of them [15].

In a post-covid healthcare system it is likely that we will see a continued shift to more personalised and patient centred care, where patients play a central and active role in making decisions on all available treatment options -both pharmaceutical and non-pharmaceutical. One of the key findings from this survey is the recognition that almost a quarter of respondents would be willing to take on the role of prescribing and overseeing medical cannabis treatments with an even higher proportion supporting the role of specialist GP prescribers. The role of more active GP participation and prescribing of medical cannabis warrants further exploration, particularly given how this model has proven to be highly successful in other countries across the world, including those such as Australia and Canada who share many similarities to our own healthcare system.

16 REFERENCES

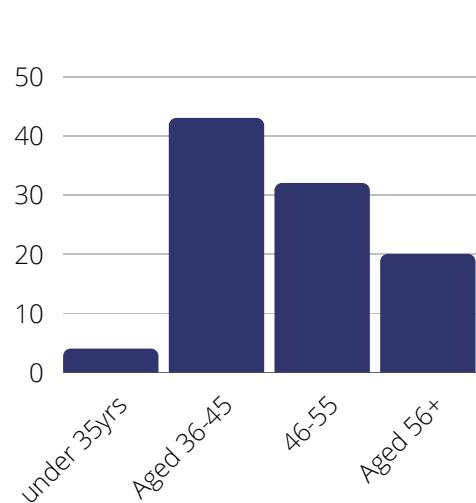
1. <https://apd.cogora.com/init/5/d1ed106089e75297d16aec807535be0a>
2. <https://thecmcuk.org/news/blog-post-title-one-4emwf-chntn-ax62r-n9sjb-w9rt2-3sllz-gd6ng-e2acy>
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144>
4. <https://thecmcuk.org/scale-of-illegal-cannabis-used-with-medical-intent>
5. <https://www.cdprg.co.uk/blog/medicinal-cannabis-report-part-a>
6. <https://prohibitionpartners.com/2020/07/29/german-medical-cannabis-imports-increase/>
7. Philpot, L.M., Ebbert, J.O. & Hurt, R.T. A survey of the attitudes, beliefs and knowledge about medical cannabis among primary care providers. *BMC Fam Pract* 20, 17 (2019). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0906-y>
8. <https://bmjopen.bmjjournals.org/content/8/7/e022101>
9. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/general-and-personal-medical-services/31-october-2020>
10. <https://www.rcgp.org.uk/about-us/news/2018/december/rcgp-publishes-guidance-for-gps-on-cannabis-based-medicines-and-products.aspx>
11. <https://elearning.rcgp.org.uk/course/info.php?id=445>
12. <https://www.racgp.org.au/advocacy/position-statements/view-all-position-statements/clinical-and-practice-management/medical-cannabis>
13. <https://www.racgp.org.au/education/professional-development/online-learning/webinars/medicinal-cannabis>
14. <https://www.drugscience.org.uk/tag/medical-cannabis/>
15. <https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/personal-beliefs-and-medical-practice/personal-beliefs-and-medical-practice>

Acknowledgments

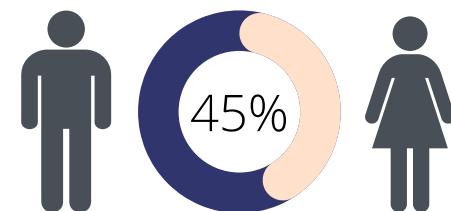
The author gratefully acknowledges the contribution of Zinmar Adkin and Dr. Daniel Couch.

This work was kindly supported by Althea, Aurora, Columbia Care, Grow Biotech and Spectrum Therapeutics.

APPENDIX

Fig.1

1005 GPs nationwide from across the United Kingdom



Respondents were from across the United Kingdom including the areas of London, South West, South East, West Midlands, East Midlands, East of England, Yorkshire and Humber, North East, North West, Scotland, Wales, and Northern Ireland.

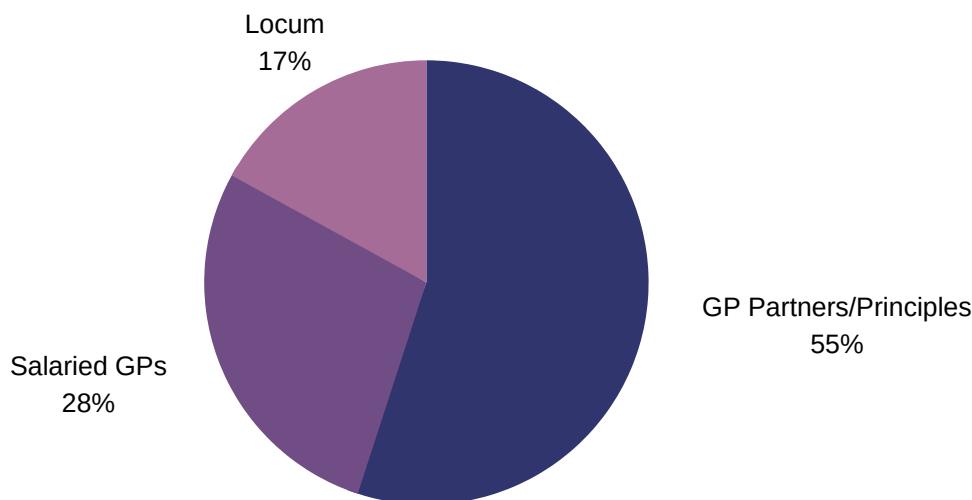


Fig.2 How often do you get asked about over the counter CBD (cannabidiol) products by your patients?

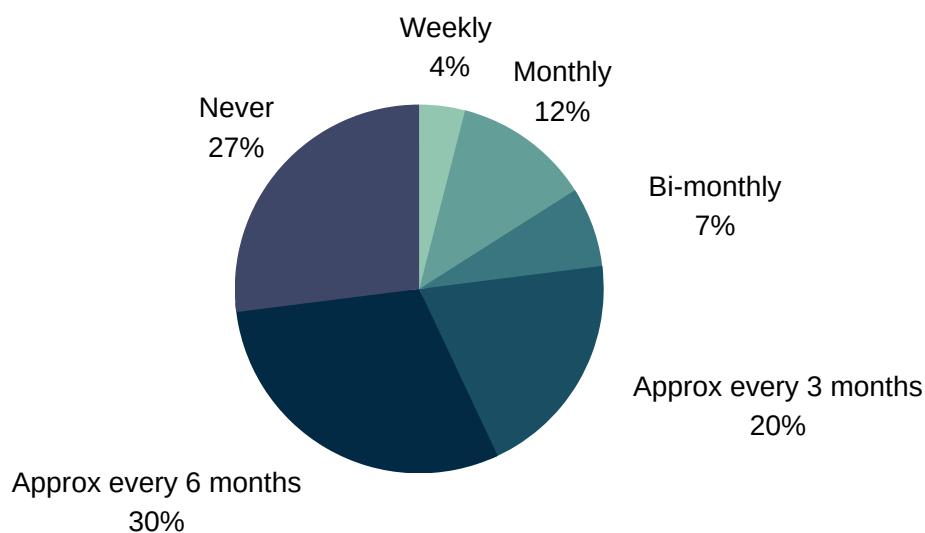


Fig.3 How often do your patients ask you about cannabis-based medicines (prescription based) as a potential treatment?

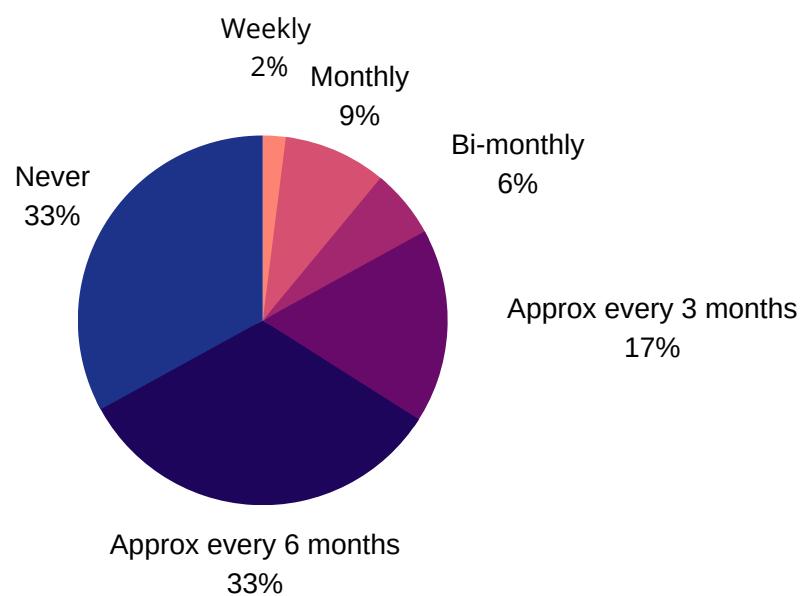


Fig.4 What resources or tools do you feel would be useful for you to confidently answer your patients' questions on cannabis-based medicines?

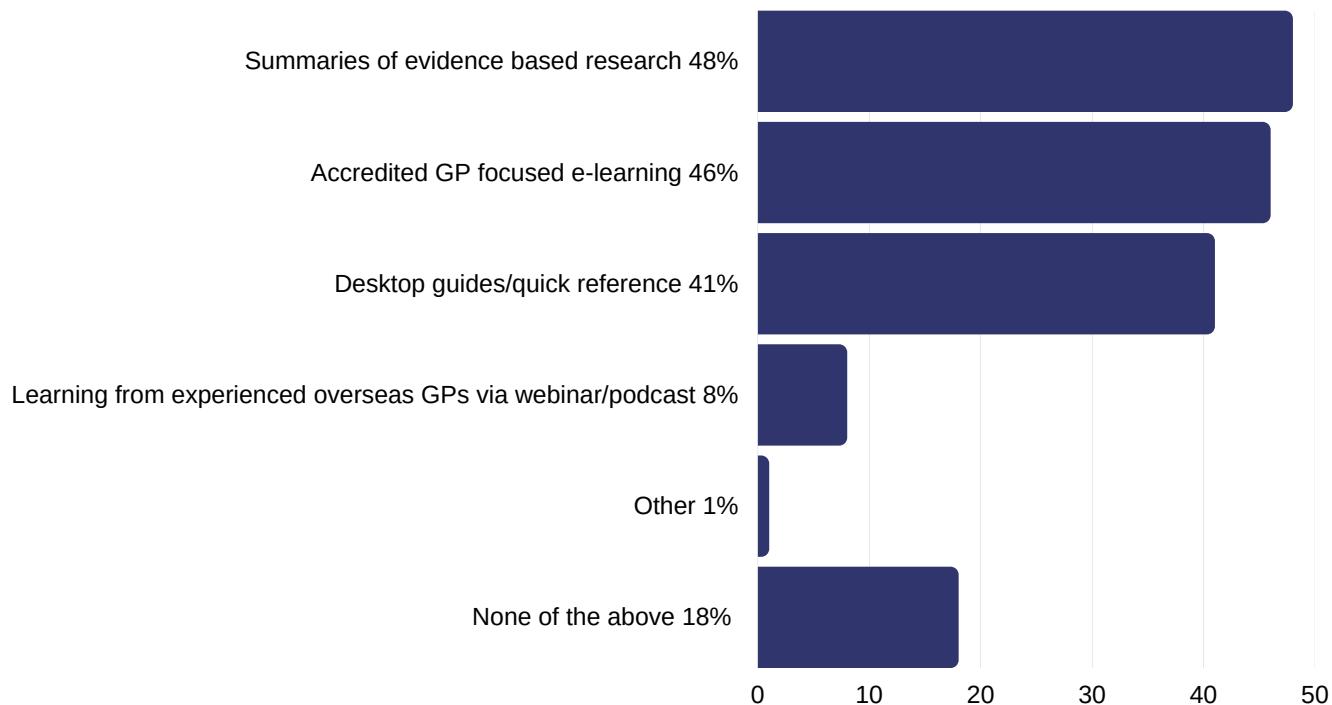


Fig.5 What benefits, if any do you think cannabis-based medicines can offer as a treatment option?

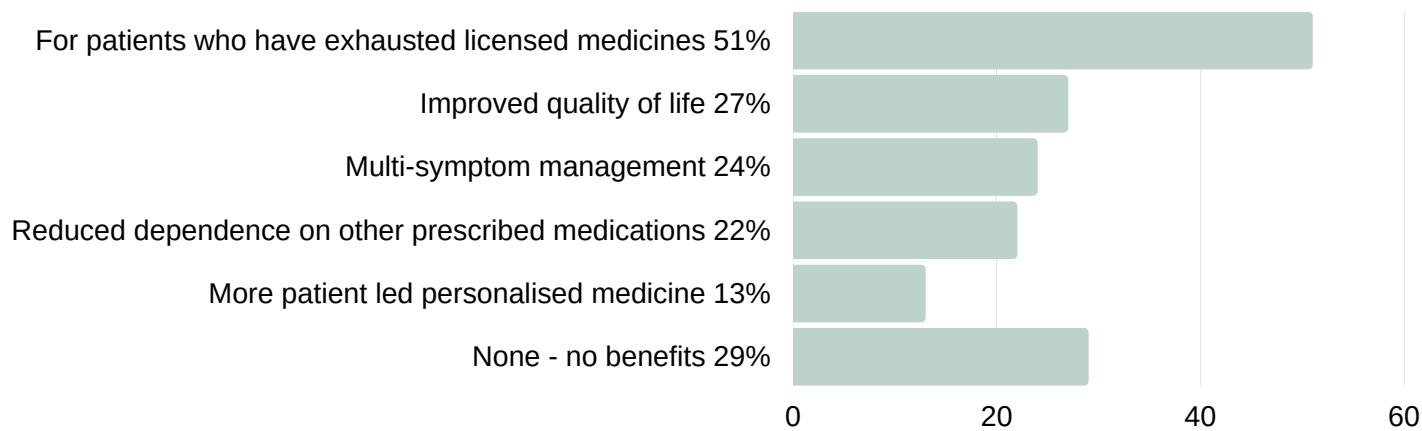


Fig.6 Which (if any) of the following conditions would you support the use of a cannabis-based medicine?

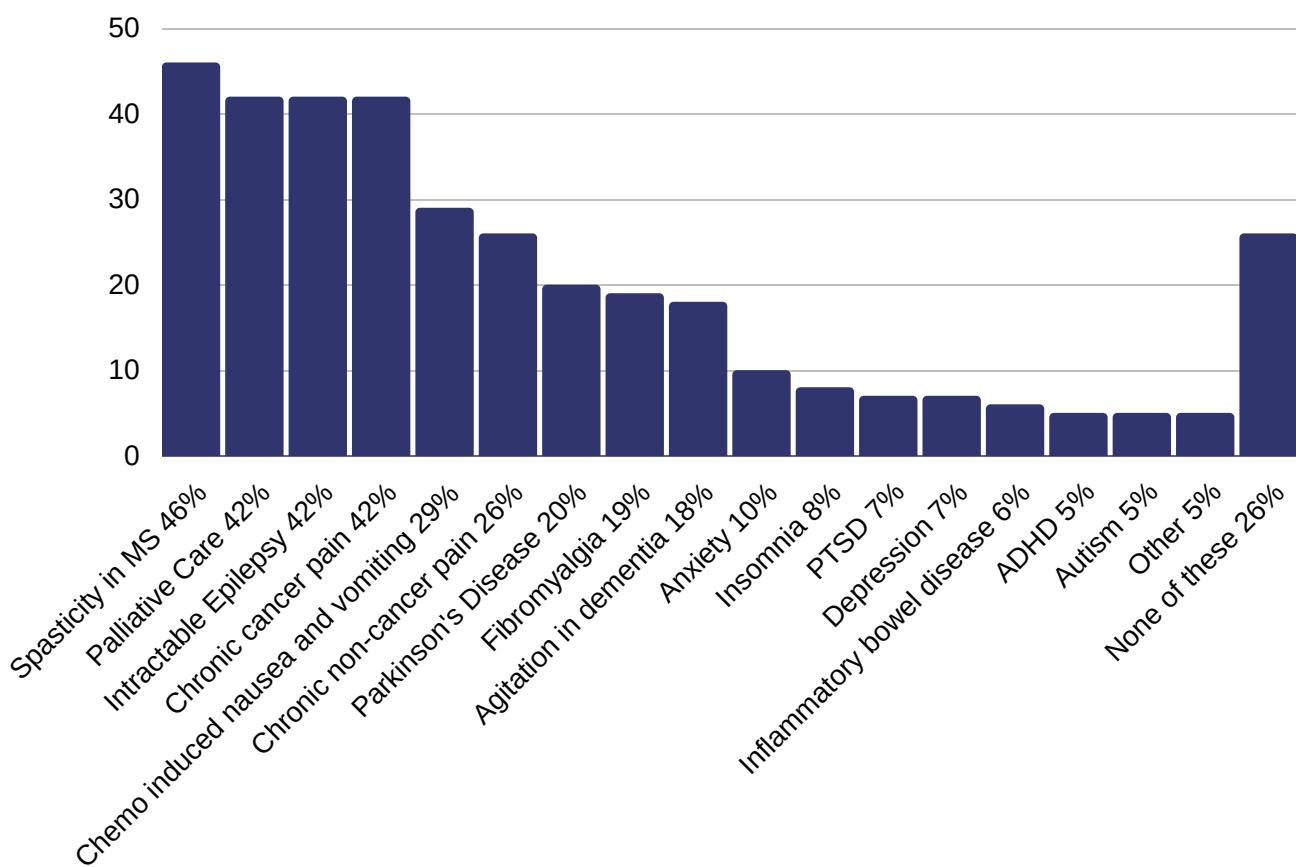


Fig.7 What, if any, are your main concerns around cannabis-based medicines?

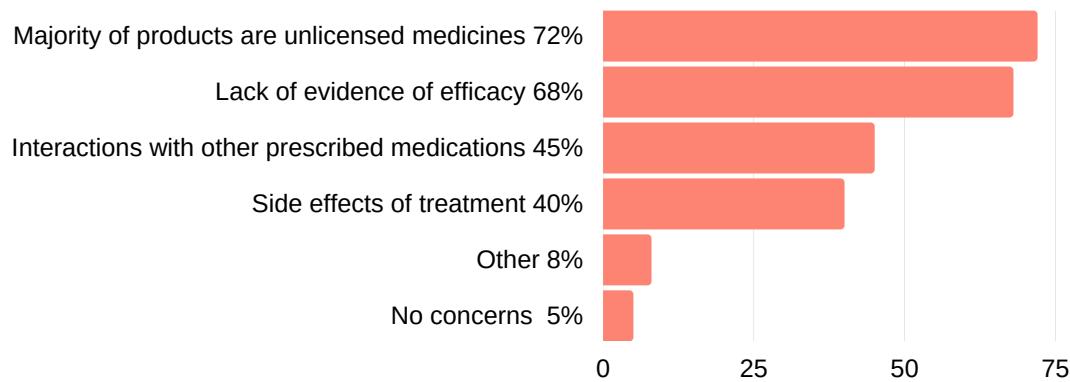
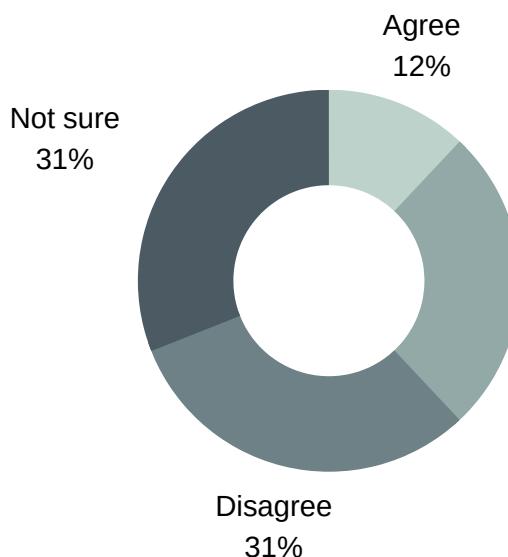
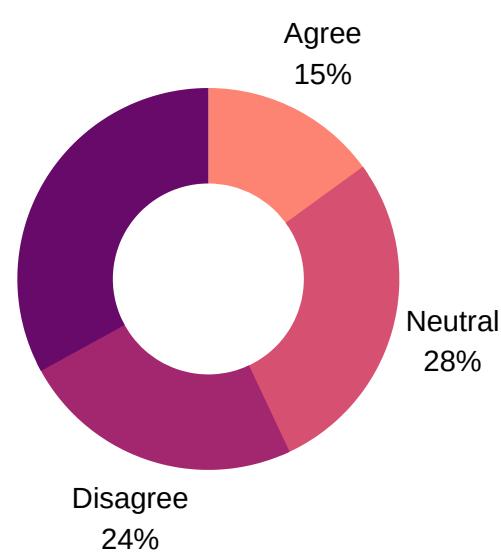


Fig.8 Do you believe cannabis-based medicines are generally more hazardous than....

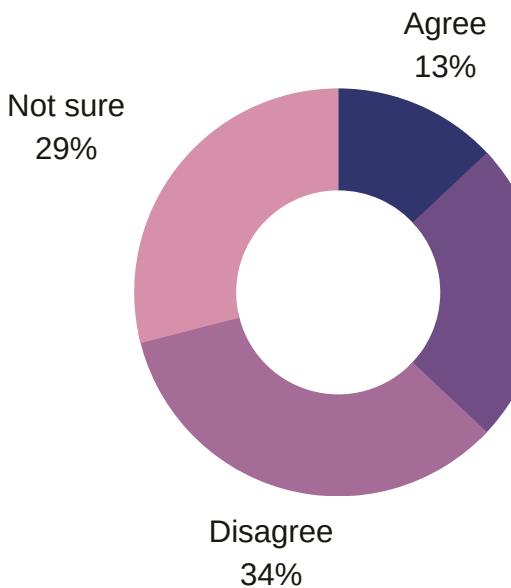


OPIODS

Not sure
33%

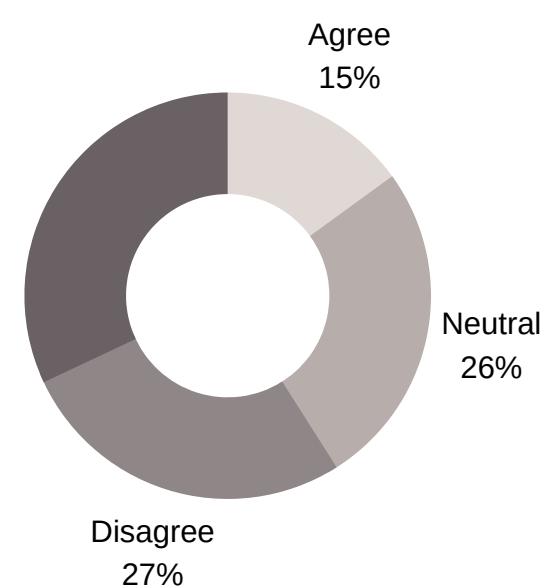


GABAPENTINOIDS



BENZODIAZEPINES

Not sure
32%



Z DRUGS

Fig.9 Patients who cannot afford private medical cannabis clinics continue to use illicit street market cannabis to treat chronic health conditions (it is estimated there are approximately 1.4 million people in the UK self-medicating through this route).

Given the various risks that this entails for individual patients, would you support the idea of specialist GPs (trained in prescribing cannabis-based medicines) facilitating scripts for eligible patients?

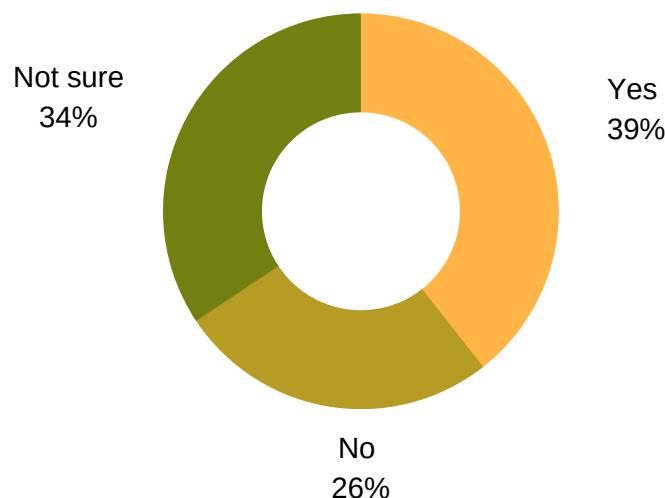


Fig.10 Have you ever prescribed a medicine through the specials route, or would you do so if needed?

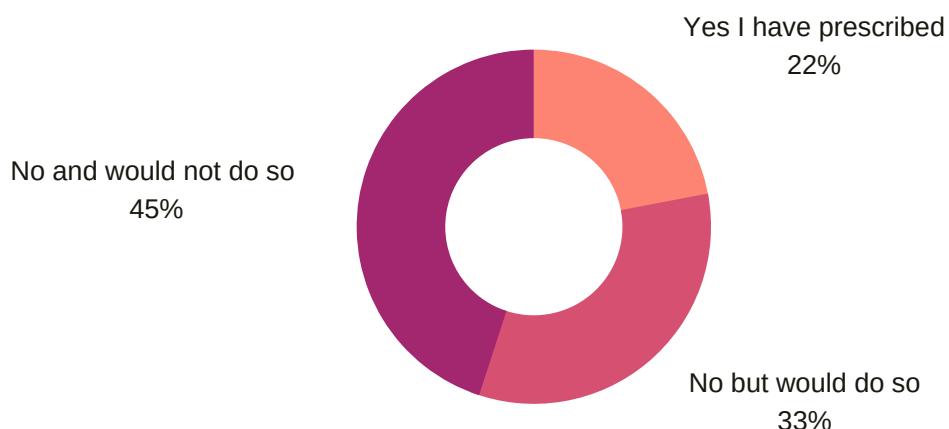
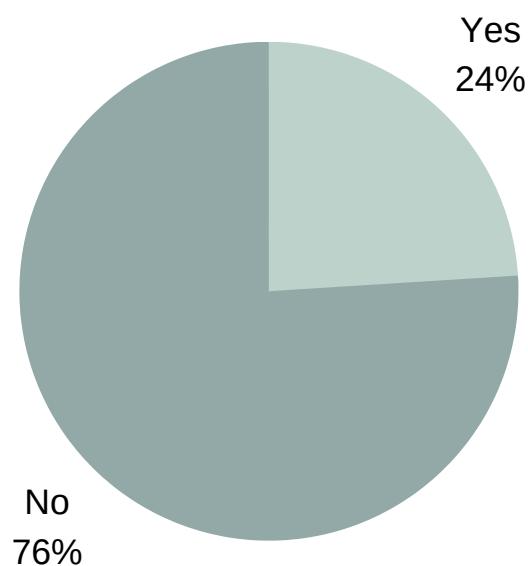


Fig.11 Do you think GPs should have the ability to prescribe and oversee cannabis-based medicines?



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: lisaramis@yahoo.es
Enviado el: miércoles, 21 de febrero de 2024 3:39
Para: Normativa AEMPS
Asunto: [POSIBLE SPAM] Sugerencia a aportar

Subieron que sea asequible para tratamientos crónicos como la fibromialgia y que se de un informe medico para presentar a la guardia civil en caso de control de drogas.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: sefh@sefh.es
Enviado el: jueves, 22 de febrero de 2024 11:08
Para: Normativa AEMPS
Asunto: INFORMACIÓN REUNIÓN CANNABIS 13.02.2024_Propuesta SEFH
Datos adjuntos: PROPUESTAS SEFH_Preparados estandarizados de Cannabis uso medicinal.pdf

Estimados Sres.,

Adjuntamos documento con las propuesta de la SEFH, como respuesta a su correo de 14 de febrero del corriente, por indicación del Secretario de Estado de Sanidad, D. Javier Padilla Bernáldez, con la información sobre la reunión mantenida el martes 13 de febrero sobre Cannabis.

Un cordial saludo,

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40 2ºDcha. - 28001 Madrid
Teléfono_ + 34 91 571 44 87
[Email: sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)



Este mensaje y sus archivos adjuntos van dirigidos exclusivamente a su destinatario, pudiendo contener información confidencial sometida a secreto profesional. No está permitida su comunicación, reproducción o distribución sin la autorización expresa del emisor. Si usted no es el destinatario final, por favor elimínelo e infórmenos por esta vía. De conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 de 27 de abril de 2016 (RGPD), la Ley 34/2002, de 11 de julio, de Servicios de la Sociedad de la Información y de Comercio Electrónico (LSSICE) y demás normativa de aplicación, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), como responsable del tratamiento, le informa que sus datos han sido recabados directamente del interesado, de terceros que los facilitan en su nombre y/o de fuentes públicas, con la finalidad de comunicarse, remitir información y gestionar servicios de la SEFH, dirigidos a los titulares de las direcciones de email, incluyendo también el envío de comunicaciones relacionadas con su actividad. Dichos tratamientos se basan en el interés legítimo, el consentimiento del interesado y/o disposición legal y se conservarán mientras exista un interés mutuo para ello y la normativa de aplicación lo permita, sin que esté prevista la comunicación a terceros, salvo para el cumplimiento de los compromisos adquiridos con los interesados. Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, portabilidad y supresión de sus datos y los de limitación y oposición a su tratamiento dirigiéndose a Calle Serrano, 40 - 2º Dcha. 28001_ Madrid o al email sefh@sefh.es. Si considera que el tratamiento realizado no se ajusta a la normativa vigente, podrá presentar una reclamación ante la autoridad de control en www.aepd.es. Para más información consulte la política de privacidad en www.sefh.es



Libre de virus. www.avast.com



APORTACIONES AL PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS

En fecha 13 de febrero de 2024, se inició el procedimiento de Consulta Pública Previa relativo al Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis (<https://www.sanidad.gob.es/normativa/consultas/home.htm>) cuyo texto íntegro se encuentra disponible en https://www.sanidad.gob.es/normativa/docs/CPP_Preparados_estandarizados_de_Cannabis_uso_medicinal.pdf

Desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) agradecemos la oportunidad de poder participar en esta norma de tan alto calado y nos gustaría llevar a cabo las siguientes aportaciones, que pensamos que podrían mejorar su contenido.

DEFINICIONES

Con carácter general, consideramos que deben incluirse en la norma **definiciones** importantes que la enmarquen adecuadamente y eviten malas interpretaciones posteriores. En este sentido, merece la pena definir en primer lugar qué se considera cannabis, qué productos del mismo se contemplarán y cuáles no, además de hacer referencia a la legislación referente a lo que se considera fórmula magistral, preparado oficial, Formulario Nacional, etc.¹

ANTECEDENTES DE LA NORMA

Encontramos muy pertinente resaltar en el primer párrafo la consideración como estupefaciente del cannabis y su pertenencia a la Lista I, ya que ello centra adecuadamente su estatus legal y define el marco en el que se va a mover su uso.

Cuando se menciona la existencia de "...algunos medicamentos de fabricación industrial..." pensamos que **se debe precisar que se está hablando de nuestro país**, ya que en otros países se dispone de diversos medicamentos con diferentes indicaciones que no son únicamente las

¹Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (<https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>).

mencionadas en este párrafo². Es cierto que se trata de indicaciones donde el peso de la evidencia es más reducido pero algunas de ellas irrumpirán en breve en el campo de la farmacoterapia y deberán ser tenidas en cuenta.

PROBLEMAS QUE SE PRETENDE SOLUCIONAR CON LA NUEVA NORMA

Desde la SEFH consideramos que la nueva norma viene a dar respuesta a diversas cuestiones que se han planteado acerca del uso medicinal del cannabis y que debe centrarse también en la solución de tres aspectos que en nuestra opinión son muy relevantes:

- Por un lado, solventar las **cuestiones relacionadas con la formulación magistral** de los preparados. Ello implica la disponibilidad de preparados normalizados y de contenido estandarizado en principios activos provenientes de proveedores autorizados, además de cuestiones relativas a aspectos puramente técnicos como la propia **formulación y su estabilidad**³, o la **publicación de las monografías correspondientes en el Formulario Nacional**, que sirvan de referencia los profesionales farmacéuticos hospitalarios que deban formular los preparados oficiales.
- Por otro lado, el carácter estupefaciente de la Lista I de los preparados de cannabis, que obliga a un **control estricto de las materias primas** en todo el proceso de recepción, formulación y dispensación, con la **contabilidad** inherente. Las peculiaridades de las materias primas en el caso del cannabis (extractos líquidos, aceites, etc.) pueden hacer aún más complicada la contabilidad precisa.
- En último lugar, pero no por ello menos importante, la nueva norma supone una oportunidad extraordinaria para **crear o consolidar evidencia** acerca de la efectividad de los preparados de cannabis en indicaciones con un débil sustento en la bibliografía pero sobre las que existen indicios razonables de adecuado balance beneficio/riesgo. La **promoción de ensayos clínicos con financiación pública** para estas indicaciones con evidencia “fronteriza” y/o la **realización de estudios observacionales por parte de las sociedades científicas** implicadas promovería una creación de conocimiento que sin duda sería de utilidad para mejorar la calidad de la atención a los pacientes.

NECESIDAD Y OPORTUNIDAD DE SU APROBACIÓN

El mandato de la Subcomisión parlamentaria viene a dar respuesta a una presión social creciente acerca de cuestiones relacionadas con el uso clínico de los preparados de cannabis que en muchos casos tienen poco que ver con éste. De esta forma se clarifica, acota y define qué preparados se van a usar como materias primas, qué indicaciones se van a tratar, qué fórmulas magistrales se van a preparar y por quién. Por todo ello, pensamos que la norma es necesaria y oportuna.

Aunque el acceso a medicamentos industriales con cannabinoides (comercializados en España o disponibles a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS)

²Esperanza Regueras, Ignacio Velázquez, Luis Miguel Torres. Cannabinoides y dolor (parte I). Multidisciplinary Pain J. 2023;3:142-162. DOI: 10.20986/mpj.2023.1052/2023

³ Citti C, Ciccarella G, Braghierioli D, et al. Medicinal cannabis: Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. J Pharm Biomed Analysis,. 2016; 128(201–209). doi:10.1016/j.jpba.2016.05.033

podría permitir su utilización en algunas indicaciones contempladas en el plan pero distintas a las condiciones de autorización y financiación de algunos de estos medicamentos, la norma consideramos que debería contemplar la excepcionalidad de estas las circunstancias específicas, para no derivar en una desviación del uso de las mismas.

OBJETIVOS DE LA NORMA

La SEFH considera que los objetivos de la norma, tal y como aparecen en esta Consulta Pública Previa (CPP), pueden quedar algo desenfocados. Establecer por ley (en forma de Real Decreto) el “procedimiento de evaluación de la calidad de los preparados estandarizados de cannabis, como materiales de partida en la elaboración de fórmulas magistrales” es más propio de una monografía de la Real Farmacopea Española que de una norma legal de alto rango. Pensamos, por ello, que este objetivo debe omitirse.

El resto de objetivos son apropiados a lo que se ha venido adelantando en los antecedentes y necesidad del RD, pero consideramos que se debería añadir un **4º objetivo** (asumiendo que el primero de los que figuran en la CPP es improcedente), que recogiera la pertinencia de **favorecer la creación de evidencias sólidas mediante la realización de ensayos clínicos o estudios observacionales promovidos por la Administración**. La realización de estudios observacionales constituiría una oportunidad única de recoger datos de vida real de forma estandarizada en indicaciones nuevas, para lo que se dispone actualmente de herramientas de registro, como VALTERMED, que podrían emplearse para este fin, no disgregando la evidencia que se genere de manera fragmentada por parte de los distintos profesionales que intervendrán en el circuito de utilización del cannabis.

CONSIDERACIONES ADICIONALES

1. La nueva norma, al definir el ámbito de aplicación de los preparados de cannabis y de su gestión y formulación a los Servicios de Farmacia Hospitalaria en todo el proceso, aumentará las cargas de trabajo de los especialistas. Por ello, y aunque la competencia corresponde a las comunidades autónomas, sería deseable que se reflejara de alguna forma en la norma estatal que los servicios de salud autonómicos deberían contemplar la **dotación de medios humanos y materiales necesarios** para llevar a cabo los fines propuestos.
2. La SEFH considera clave la elaboración de las monografías del Formulario Nacional acerca de los preparados de cannabis. En este sentido, consideramos que sería oportuno reactivar el grupo de trabajo coordinado por AEMPS, en el que participaban, entre otros, varios farmacéuticos de hospital formulistas, que ha venido trabajando en los últimos años en el desarrollo de monografías de fórmulas magistrales y la realización de los necesarios estudios de estabilidad, realizados en servicios de farmacia hospitalaria de nuestro país. Por ello, desde la SEFH ponemos a su disposición la experiencia de compañeros con este perfil para las tareas relacionadas que puedan precisarse.
3. Consideramos oportuno volver a señalar que, debido a las características fisicoquímicas de las materias primas involucradas en la elaboración de estas fórmulas magistrales, DHC y CBD -extractos líquidos, carácter oleoso, etc.- la contabilidad de las materias primas merece especial consideración en el desarrollo normativo, no sólo en la definición de las unidades de medida del citado registro contable, sino también en la la



consideración de las posibles pérdidas derivadas del proceso de elaboración tras el empleo de estas materias primas oleosas.

Madrid, a 4 de marzo de 2024.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Fernando Garrido <f.garrido.mesonero@gmail.com>
Enviado el: jueves, 22 de febrero de 2024 13:39
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis

Buenas tardes.

Creo que debería incluirse la posibilidad de auto terapia esporádica sin humo, con vaporizadores de marihuana y compuestos derivados.

También debería legalizarse el cultivo.

Adicionalmente, deberían regularizarse otros usos del cannabis.

Gracias,
Fernando Garrido

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Adán de Salas Quiroga <a.salas@ucm.es>
Enviado el: jueves, 22 de febrero de 2024 17:57
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Documentación de apoyo para el Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: Mapa de Evidencia sobre la eficacia del Cannabis Medicinal (ES).pdf

A quien corresponda,

Mi nombre es Adán Salas Quiroga, ciudadano español con DNI: 53393603T, y dirección en C/ Doña Irene, 11. 28492, Mataelpino, Madrid.

Escribo aportando documentación que considero de gran interés para el desarrollo del Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Soy Doctor en Neurobiología y experto en el uso médico de cannabis, con 10 años de experiencia de investigación en laboratorio sobre diversos aspectos biomédicos de sus principios activos. También, soy autor del primer tratado de medicina al respecto, uno de los libros más completos y actualizados sobre el tema que existen en la actualidad, con foco en los profesionales de la salud. Además, he sido Coordinador del Comité Científico (responsable de la elaboración del programa científico y coordinación con expertos) del que ha sido **el mayor congreso médico de la historia centrado en medicina basada en cannabinoides, el WeCann Summit 2023**, que agrupó en Campinas, São Paulo, Brasil, **más de 1400 médicos y docenas de expertos internacionales de talla mundial**.

En los enlaces siguientes puede encontrarse más información sobre el **Tratado de Medicina Endocannabinoide**, publicado en inglés, portugués y castellano:
<https://www.endocannabinoidmedicine.com/reports/wecann-organizers-launch-580-page-treatise-on-endocannabinoid-medicine/>
<https://lp.wecann.academy/tratado-de-medicina-endocanabinoide/>

Escribo adjuntando un **documento elaborado en colaboración con diversos médicos y organismos de investigación**, como el Consorcio Brasileño de Salud Integrativa (CABSIN), la Organización Panamericana de Salud (OPAS), el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME), y la academia médica WeCann Academy, con la que colaboro desde hace más de dos años.

El documento adjunto es un resumen ejecutivo del "**Mapa de Evidencia sobre la Eficacia del Cannabis Medicinal**". Dicho resumen ejecutivo ha sido elaborado en inglés, portugués y castellano, y es un documento ilustrativo de la metodología sistemática aplicada y los principales resultados obtenidos en el proyecto de investigación, en proceso de publicación en una revista especializada. Como se puede apreciar en el resumen ejecutivo, la calidad, objetividad y rigor del método aplicado hace que los resultados del Mapa de Evidencia apunten con gran fiabilidad a la seguridad y eficacia del uso de medicinas derivadas del cannabis para una serie de condiciones clínicas, claramente identificadas.

En conjunto, el Mapa de Evidencia ha sido elaborado como **herramienta de apoyo para el proceso de toma de decisiones, tanto de profesionales de la salud con capacidad de prescribir medicinas basadas en cannabis, como de organismos reguladores y formuladores de políticas**.

Es por eso que lo pongo a su disposición, confiando en que sirva de ayuda en este proceso.

Agradecido de antemano.

Saludos,
Adán



CABSIN
BRAZILIAN ACADEMIC
CONSORTIUM FOR
INTEGRATIVE HEALTH



OPAS
Organización
Pan-Americana
da Saúde

Organización
Mundial da Saúde
Organización Panamericana de la Salud

BIREME

Centro Latino-Americano e do Caribe
de Informação em Ciências da Saúde



WeCann
Endocannabinoid
Global Academy

MAPA DE EVIDENCIA SOBRE LA EFICACIA DEL CANNABIS MEDICINAL

REPORTE EJECUTIVO

Enero de 2024



Mapa de evidencia sobre la eficacia del Cannabis medicinal

GRUPO DE TRABAJO

COORDINADORES

TEMÁTICO

Patricia Montagner, M.D.

GENERAL

Dr. Ricardo Ghelman, MD

METODOLÓGICO

Dra. Mariana Cabral Schveitzer y MSc.
Verónica Abdala

TÉCNICO

Maestría en Ciencias. Caio Fábio
Schlechta Portella

INVESTIGADORES

Arthur S. Ferreira, Bárbara Duarte,
Bettina Ruppelt y Ricardo Tabach

ESPECIALISTAS

Adán de Salas Quiroga y Uwe Blesching

FINANCIACIÓN

Academia WeCann

cabsin.org.br cabsin@cabsin.org.br

Este informe consolida la principal evidencia sobre los resultados de salud analizados en los estudios incluidos en el Mapa de Evidencia.

El contenido de este informe es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa las opiniones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Cualquier error u omisión también es responsabilidad exclusiva de los autores.

Declaración de potenciales conflictos de intereses:

Los autores, coordinadores y colaboradores declaran no tener conflictos de intereses.

Publicación disponible bajo los términos de la Licencia Internacional Creative Commons 4.0, permitiéndose su reproducción parcial o total, siempre que se cite la fuente.

Este mapa de evidencia es parte de una serie de mapas de evidencia sobre Medicina Tradicional, Complementaria e Integrativa.

Desarrollado con el apoyo de un grupo de trabajo, el Consorcio Brasileño de Salud Integrativa (CABSIN) y el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Salud (BIREME/OPAS/OMS).

Este Mapa de Evidencia está disponible en la BVS MTCI Américas en:
<https://public.tableau.com/app/profile/bireme/viz/cannabis-medicinal-pt/evidence-map>

Protocolo de mapa de evidencia publicado en <https://osf.io/v2b8d/>

COMO CITAR

Montagner P, Ghelman R, Abdala V, Portella CFS, Ferreira AS, Duarte B, Ruppert B, Tabach R, Quiroga AS, Blesching U, Schveitzer MC. Mapa de evidencia de la eficacia clínica del cannabis medicinal [Internet]. São Paulo: BIREME/OPS/OMS. 30 de enero de 2024.

Disponible en:

<https://public.tableau.com/app/profile/bireme/viz/medicinal-cannabis-pt/evidence-map>

Sumario

04 · Resumen

05 · Contexto

06 · Metodología

09 · Resultados

21 · Implicaciones para la práctica y la investigación

22 · Consideraciones finales

23 · Anexo 1 – Investigación bibliográfica

28 · Anexo 2 – Lista de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

38 · Anexo 3 – Lista de definiciones de intervención

Resumen

Pregunta

¿Cuál es la efectividad del cannabis medicinal para los resultados de salud?

Método

Para este mapa de evidencias, se realizaron búsquedas bibliográficas en las siguientes bases de datos: BVS, PUBMED y EMBASE, sin restricciones de año de publicación, en inglés, portugués y español. Se incluyeron revisiones sistemáticas que evaluaron el cannabis medicinal. La selección de los estudios, la extracción de datos de la evidencia de interés y la evaluación de la calidad metodológica (utilizando la herramienta AMSTAR 2) fueron realizadas por un grupo de investigadores en el campo.

Resultados

El mapa incluyó 194 estudios de revisiones sistemáticas, con calidad metodológica (alta, baja, etc.) evaluada según los criterios de AMSTAR 2. Todos los estudios fueron evaluados, caracterizados y categorizados por tipo de intervención y resultados. Los estudios evaluaron el efecto de 18 tipos de intervenciones distribuidas en 4 grupos: Cannabinoides Sintéticos, Fitocannabinoides Aislado, Formulaciones de THC y CBD, Otras Intervenciones. Estas intervenciones se asociaron con 71 resultados de salud distribuidos en 9 grupos: Bienestar y Calidad de Vida, Enfermedades del Sistema Nervioso, Dolor, Indicadores Fisiológicos y Metabólicos, Indicadores Psicológicos y Conductuales, Signos y Síntomas, Trastornos Mentales, Otras Condiciones Patológicas, Otros Resultados. Para cada intervención, se asociaron uno o más resultados de salud, junto con los efectos observados: positivo, potencialmente positivo, negativo, sin efecto o inconcluso. El mapa registró 489 asociaciones, siendo las más comunes un efecto positivo (165) o potencialmente positivo (113), 99 efectos inconclusos, 85 sin efecto, 18 potencialmente negativos y 9 efectos negativos para las intervenciones analizadas en los estudios.

Conclusiones

Implicaciones para la práctica: Se identificó un efecto positivo y potencialmente positivo del cannabis medicinal en estudios de alto nivel para 20 resultados de salud: seguridad del paciente, alivio del dolor, dolor neuropático, insomnio, calidad del sueño, convulsiones, epilepsia, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, dolor crónico, dolor oncológico, espasticidad muscular, esclerosis múltiple, síntomas de abstinencia de drogas, incontinencia urinaria, nicturia, anorexia, salud general, función física y condición física.

Implicaciones para la gestión: Los resultados del Mapa deben utilizarse para guiar la atención de pacientes tratados con cannabis medicinal, orientar a los gestores y promover la implementación de esta terapia en diferentes servicios de salud.

Implicaciones para la investigación:** Se recomienda más investigación y estudios para todas las intervenciones y resultados, con una mejor calidad metodológica para lograr un mayor nivel de confianza en los resultados presentados aquí, y con una mayor participación de países latinoamericanos, especialmente Brasil, con el objetivo de contribuir a la expansión del conocimiento científico en esta región.



Contexto

A medida que la utilización del cannabis medicinal se expande en el mundo, surge la necesidad imperativa de comprender sistemáticamente su eficacia en diversos resultados de salud. Un mapa de evidencias sirve como un repositorio metodológicamente riguroso y organizado, amalgamando percepciones de revisiones sistemáticas. Este recurso centralizado facilita el acceso para profesionales de la salud, formuladores de políticas e investigadores, fomentando una comprensión integral de los datos.

La naturaleza heterogénea de las intervenciones con cannabis medicinal y el amplio espectro de resultados de salud asociados exigen un enfoque sistemático y estructurado para recopilar y sintetizar la evidencia existente. A través del proceso de mapear el panorama de evidencias, se pueden identificar patrones discernibles, tendencias y lagunas en la investigación, orientando futuras investigaciones y priorizando áreas que requieren mayor escrutinio.

Además, un mapa de evidencias contribuye sustancialmente a la toma de decisiones informadas en la práctica clínica. Los profesionales de la salud pueden consultar el mapa para discernir el estado contemporáneo de la evidencia relacionada con distintas intervenciones de cannabis medicinal y sus repercusiones en resultados de salud específicos. Esto, a su vez, promueve la toma de decisiones compartidas entre los profesionales de la salud y los pacientes, fomentando un enfoque centrado en el paciente y fundamentado en evidencias para las opciones terapéuticas.

Adicionalmente, el mapa de evidencias sirve como un repositorio vital para la gestión de la salud y la formulación de políticas. Al elucidar las fortalezas y limitaciones de la evidencia existente, los formuladores de políticas están capacitados para tomar decisiones prudentes sobre la integración del cannabis medicinal en los sistemas de salud, garantizando el bienestar del paciente y optimizando los resultados relacionados con la salud.

En resumen, la creación de un mapa de evidencias sobre el cannabis medicinal se configura como un esfuerzo indispensable, consolidando y presentando el conocimiento existente de manera sistemática y propicia para el rigor académico. Su utilidad multifacética se extiende al apoyo a profesionales de la salud, formuladores de políticas e investigadores en la toma de decisiones prudentes y bien informadas, mejorando así la atención al paciente y fortaleciendo los esfuerzos de salud pública.



Metodología

Los Mapas de Evidencia, según la metodología desarrollada por la Iniciativa Internacional para la Evaluación de Impacto (3ie), presentan una visión general de las evaluaciones de impacto y revisiones sistemáticas en un sector o área, que se mapean en una estructura por tipo de programa evaluado (la intervención) y resultados medidos, resaltando gráficamente las brechas, donde existen pocas o ninguna revisión o evaluación de impacto y donde hay una concentración de evidencia.

BIREME, con la cooperación de CABSIN, desarrolló una aplicación para generar mapas de evidencia inspirada en la metodología 3ie, que ya ha sido aplicada a más de 30 mapas de evidencia en Medicina Tradicional, Complementar y Integrativo del Portal Evidence Map.

Macroactividades

Las macroactividades reflejan las etapas de aplicación de la Metodología del Mapa de Evidencia. Aquí está la referencia completa <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53674>

1. Definición del alcance del mapa

- Definición de alcance temático, preguntas a responder, alcance, criterios de selección de estudios de evidencia, identificación de expertos en el tema para colaborar en la producción del mapa de acuerdo con la metodología del Mapa de Evidencia especificada en esta propuesta.

Objetivo principal

Dar visibilidad a la evidencia científica disponible sobre la eficacia clínica del cannabis medicinal.

Objetivo específico

Mapear, seleccionar y analizar estudios de revisión sistemática sobre el uso de cannabis medicinal.



Metodología

2. Constitución del grupo de trabajo

- Implementación del grupo de trabajo (revisores, colaboradores, bibliotecarios), capacitación del grupo en el uso y aplicación de las herramientas que componen la metodología del mapa de evidencia, y seguimiento del grupo de trabajo según cronograma.
- Este grupo de trabajo incluye bibliotecarios y varios profesionales de la salud (enfermeros, médicos, farmacéuticos, naturópatas) y expertos en cannabis medicinal, de Brasil, España y Estados Unidos. Este grupo se reunió semanalmente durante 10 meses para desarrollar este mapa de evidencia.

3. Búsqueda y selección sistemática de estudios.

- Las expresiones de búsqueda bibliográfica y bases de datos seleccionadas se describen en el Anexo 1.
- Selección de estudios según criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.
- Los investigadores realizaron esta actividad en la plataforma Rayyan, por parejas y a ciegas.
- Exportación de metadatos de estudios seleccionados.

Criterios de inclusión

Revisiones sistemáticas que describen el uso de cannabis medicinal y los resultados de salud correspondientes.

Criterio de exclusión

Revisiones que incluyen solo un estudio primario para cada tipo de intervención con cannabis medicinal o que no describen el consumo de cannabis ni los resultados de salud.



Metodología

4. Caracterización de la evidencia

Esta fase consistió en analizar el texto completo de todos los estudios seleccionados para describir las características de los estudios y evaluar su calidad metodológica (nivel de confianza) y otros elementos de datos que complementen la caracterización de la evidencia.

- Evaluación de la calidad metodológica de los estudios mediante la herramienta AMSTAR 2 para clasificar el nivel de confianza de la evidencia reportada en los estudios (alto, moderado, bajo, críticamente bajo).
- Identificación de elementos que caracterizan la evidencia de los estudios: intervenciones, resultados, impacto de las intervenciones en los resultados; población estudiada y país o región centrados en los estudios primarios incluidos en las revisiones.
- Identificación de otros datos sobre los estudios: tipo de revisión, diseño de los estudios incluidos en las revisiones, diseño de la revisión, país y año de publicación, base de datos de indexación de las revisiones.
- Registro de datos de caracterización en la plataforma RedCap

5. Generación del mapa interactivo de evidencia

Consistió en representar gráficamente la evidencia encontrada, analizada y categorizada, además de vincular con registros bibliográficos y textos completos (cuando estén disponibles) de los estudios incluidos en el mapa.

- Sistematización de datos de caracterización en portugués, español e inglés.
- Procesamiento de datos y creación de los mapas a partir de la caracterización de la evidencia analizada en los estudios incluidos.
- Publicación de mapas de evidencia en Tableau Public BIREME con acceso a metadatos de estudios incluidos en el mapa y navegación interactiva en línea.



Metodología

6. Preparación de la síntesis del mapa.

- Luego de sistematizar la evidencia identificada, seleccionada y categorizada en el mapa, fue posible elaborar este informe ejecutivo para presentar los análisis más importantes de la evidencia y facilitar el uso de la evidencia.
- El texto resumido fue preparado por el grupo de trabajo con base en la evidencia mapeada.
- Desarrollo de diagramas e imágenes para dar una visión general de la evidencia disponible.
- Traducción del informe al inglés y español.
- Indexación del informe en las bases de datos LILACS y MOSAICO y registro DOI.

Resultados

De un total de 1840 referencias, se seleccionaron y leyeron en su totalidad 279 estudios potenciales y se incluyeron 194 estudios en el mapa. Se pudieron encontrar referencias de cualquier año, pero las referencias que cumplieron con los criterios de inclusión sólo se encontraron a partir de 2001 en adelante.

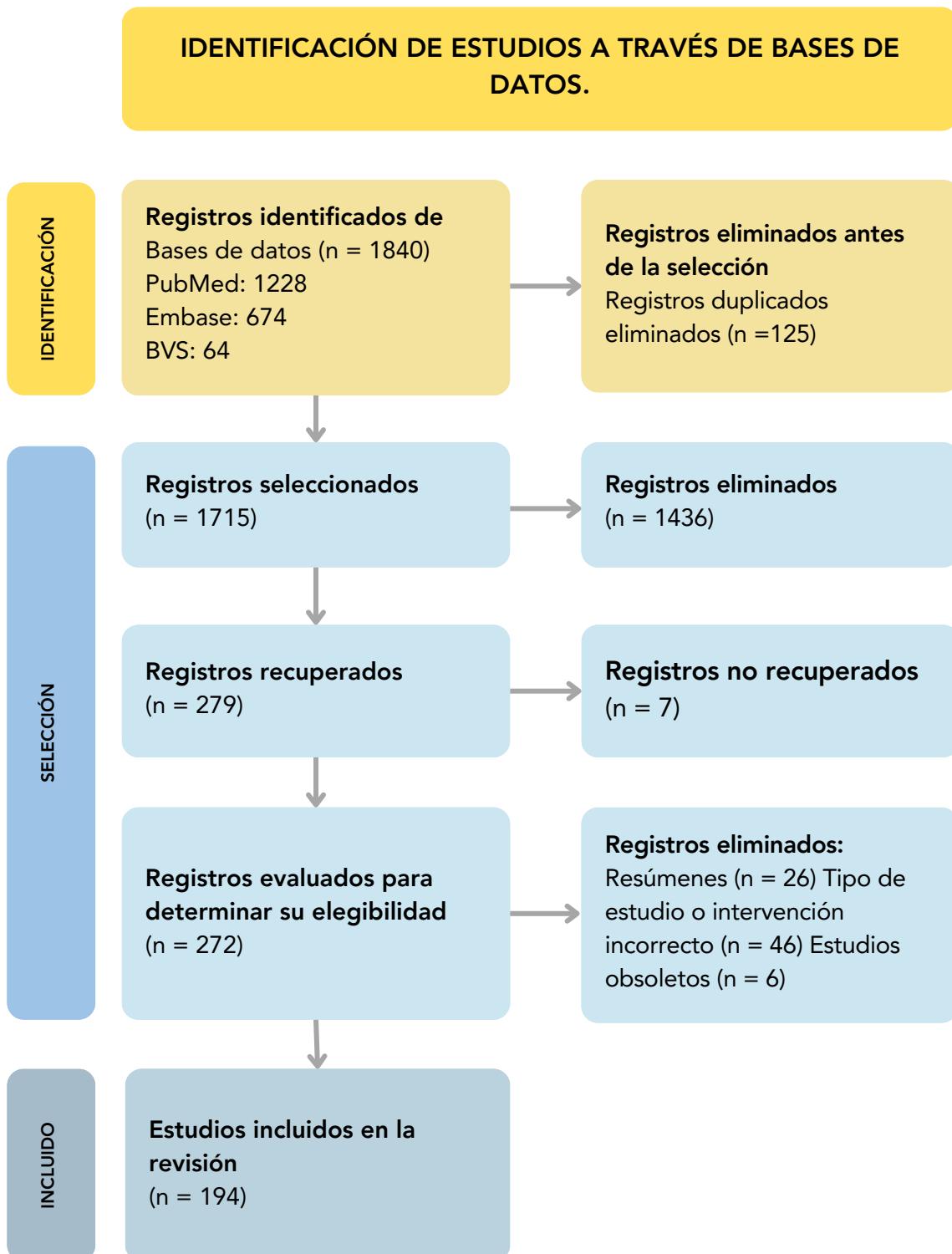
Los motivos para excluir los estudios fueron: estudios de revisión que ya tenían una versión más actualizada (en este caso, solo incluimos la última versión de cada revisión), tipos de estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión (resúmenes de eventos, resúmenes o ensayos clínicos) o estudios que evaluaron otras intervenciones (no investigaron el cannabis medicinal).

La Figura 1 presenta el proceso de selección de estudios. La referencia completa de las 194 revisiones sistemáticas incluidas en el Mapa se describe en el Apéndice 2.



Resultados

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de referencias para la inclusión de estudios en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal.



Resultados

País de enfoque		País de enfoque	Año de publicación
No informado	188	La mayoría de los estudios incluidos en las revisiones se realizaron en Estados Unidos, seguidos de Canadá y el Reino Unido. A la izquierda está la lista completa de países donde se realizaron los estudios.	2022 45
Estados Unidos	29		2020 35
Canadá	22		2021 31
Reino Unido	18		2017 18
Israel	11		2019 16
Italia	10		2018 16
Alemania	9		2016 8
Suiza	7		2023 7
Países Bajos	5		2015 7
Dinamarca	5		2012 2
Brasil	5		2009 2
Australia	5		2014 1
Austria	4		2013 1
España	4		2011 1
Polonia	3		2008 1
República Checa	2		2006 1
Países Bajos	2		2003 1
Francia	2		2001 1
Colombia	1		
Nueva Zelanda	1		
México	1		
República Checa	1		
Total	335	Año de publicación	Total 194

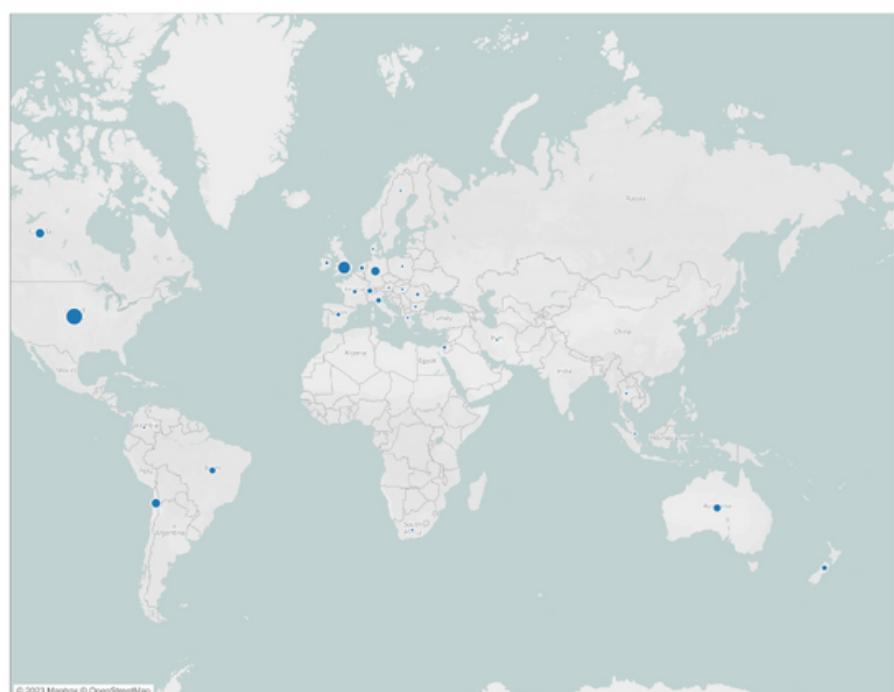


Resultados

País de publicación	
Estados Unidos	55
Reino Unido	32
Chile	16
Canadá	16
Alemania	13
Australia	11
Brasil	8
Nueva Zelanda	6
Suiza	5
Italia	5
Países Bajos	3
Francia	3
España	3
Rumania	2
Israel	2
Irlanda	2
Tailandia	1
Suecia	1
Singapur	1
Polonia	1
Irán	1
Hungría	1
Grecia	1
Dinamarca	1
Colombia	1
Bulgaria	1
Austria	1
Sudáfrica	1
Total	194

País de publicación

La mayoría de las revisiones fueron publicadas en revistas de Estados Unidos y Reino Unido. A continuación se muestra la lista completa del país en el que se publicaron las reseñas.



La Figura 2 muestra los países de publicación de las revisiones sistemáticas sobre cannabis medicinal incluidas en el Mapa.



Resultados

Población focal del estudio	
Individuos con trastornos mentales/neurológicos	45
Individuos con dolor	43
Pacientes en general	33
Personas con enfermedades crónicas	23
Individuos con cáncer	14
Dependientes químicos	8
Individuos sanos	7
Adultos	6
Niños	5
Mujer	3
Población general	3
Anciano	2
Pacientes postoperatorios	1
Individuos con enfermedades cardiovasculares	1
Total	194

Población

La mayoría de las revisiones se realizaron con personas con trastornos mentales/neurológicos y personas con dolor. A la izquierda está la lista completa de poblaciones incluidas.

Propósito de la revisión	
Seguridad y eficacia	70
Eficiencia	67
Eficacia	26
Seguridad y eficacia	13
Seguridad	12
No identificado	5
Eficacia y efectividad	1
Total	194

Propósito de la revisión

La mayoría de las revisiones tenían el objetivo general de analizar la seguridad y eficacia del cannabis medicinal para diferentes resultados de salud.

Diseño de revisión	
Ensayos clínicos aleatorios (ECA)	112
Ensayos clínicos + estudios observacionales	55
ECA + ensayos controlados no aleatorios (no ECA)	19
Estudios cuantitativos	3
Ensayos controlados no aleatorios (no ECA)	3
Estudios observacionales	2
Total	194

Diseño de revisión

La mayoría de los estudios incluidos en las revisiones fueron Ensayos Clínicos Aleatorizados, los otros tipos de estudios encontrados se describen a continuación.



Resultados

Tipo de intervención	número
Varias formulaciones a base de cannabis, sin especificar	133
Fitocannabinoide aislado, CBD	100
Fitocannabinoide aislado, Δ9-THC	62
Canabinoides sintéticos, Dronabinol/Marinol®	49
Canabinoides sintéticos, Nabilona®	42
Formulaciones con proporciones equilibradas de CBD y THC, Sativex (Nabiximols)® (Producto Comercial)	38
Formulaciones con proporciones equilibradas de CBD y THC, Proporción equilibrada de THC y CBD	15
Formulaciones con predominio de THC, alta proporción de THC a CBD	14
Formulaciones predominantemente de CBD, proporción baja de THC a CBD	11
Otros, Otras intervenciones con cannabis	11
Cannabinoides sintéticos, levonantradol	3
Fitocannabinoide aislado, THCV	2
Formulaciones predominantes de CBD, Bedrolite® (Producto Comercial)	2
Cannabinoides sintéticos, Rimonabant y SR 141716	2
Cannabinoides sintéticos, PF-04457845	2
Cannabinoides sintéticos, SR 48692 y SR 142801	1
Cannabinoides sintéticos, ct-3 (ácido ajulemico)	1
Fitocannabinoide aislado, CBDV	1
Total	489

Intervenciones

Las intervenciones más comunes encontradas en los estudios fueron diversas formulaciones basadas en cannabis y compuestos aislados (CBD aislado). A continuación se muestra el listado completo y la descripción de cada intervención se detalla en el Anexo 3.

Grupos de intervención	Asociaciones
cannabinoides sintéticos	100
Fitocannabinoide aislado	165
Formulaciones de THC y CBD	80
Otras intervenciones	144
Total	489

Resultados

La mayoría de los resultados estuvieron relacionados con el dolor y la seguridad del paciente. Consideramos importante resaltar que, dada la metodología aplicada en la elaboración de este Mapa de Evidencia, la lista de resultados analizados procede enteramente de aquellos descritos por los autores de las revisiones sistemáticas incluidas en el estudio. Así, por ejemplo, existen resultados relacionados con dolor, entre los que encontramos algunos como "alivio del dolor", "dolor crónico", "dolor neuropático", "dolor agudo" y "dolor



Resultados

oncológico”, que pueden resultar solapados o complementarios al lector. Sin embargo, dada la naturaleza de este estudio, no corresponde a este grupo de trabajo establecer ningún tipo de relación entre los resultados, que son presentados tal y como son descritos en las revisiones sistemáticas de las que proceden. A continuación se muestra la lista completa de los 71 resultados analizados.

Resultado		Resultado	
Seguridad del paciente	30	fibromialgia	7
Alivio del dolor	28	Síndrome de Tourette	7
Dolor neuropático	24	Consumo de Medicamentos	7
Apetito	21	Convulsión	6
Calidad de sueño	15	Síndrome del intestino irritable (SII)	6
Dolor crónico	20	Agresividad	6
Náuseas y vómitos en quimioterapia	21	Náuseas y vómitos	6
Espasticidad muscular	20	Insomnio	5
Síntomas de abstinencia de drogas	16	Función motora	5
Trastorno de estrés postraumático	15	distornia	5
Esclerosis múltiple	14	enfermedad de Huntington	5
Calidad de vida	14	Dolor postoperatorio	4
Epilepsia	13	Fobia social	4
Desórdenes de ansiedad	13	Dolor de cáncer	4
enfermedad de Parkinson	13	Dolor agudo	3
Locura	12	nicturia	3
Desórdenes psicóticos	12	Trastornos relacionados con sustancias	3
Esquizofrenia	12	Bienestar mental	3
Anorexia	9	Incontinencia urinaria	3
Rendimiento cognitivo	8	Colitis	2
Depresión	8	Capacidad de respuesta muscular	2
Dosis Terapéutica	8	Regulación emocional	2
Aumento de peso	8		



Resultados

Resultado	
Efectos adversos	2
Síntomas generales del cáncer	2
Habilidad verbal (fluidez)	2
Función sexual	2
Desorden hiperactivo y déficit de atención	1
Función física	1
Función pulmonar	1
Índice de morbilidad	1
Migraña	1
Condicionamiento físico	1
Trastornos cognitivos	1
Dolor de espalda	1
Glaucoma	1
Reducir el peso corporal	1
Autismo	1
Índice de muerte	1
Supervivencia	1
enfermedad de alzheimer	1
Trastorno gastrointestinal	1
Enfermedades reumáticas	1
Desarrollo neuropsicomotor	1
Dolor en la espalda	1
dolor facial	1
Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)	1
Resultado del tratamiento	1
Salud general	1
Resultados totales	489

Los resultados se agruparon en nueve grupos de resultados, siendo el más común el de salud mental.

Grupo de resultados	
Bienestar y Calidad de Vida	40
Enfermedades del sistema nervioso	64
Dolor	87
Indicadores fisiológicos y metabólicos	31
Indicadores psicológicos y de comportamiento	29
Signos y síntomas	78
Desordenes mentales	90
Otras condiciones patológicas	19
Otros resultados	51
Total	489

Efecto

La mayoría de las intervenciones mostraron efectos positivos en los resultados de salud.

A continuación se muestra la lista completa de efectos.

Está hecho	
Positivo	165
Potencial positivo	113
Poco concluyente	99
Sin efecto	85
potencial negativo	18
Efecto negativo	9
Total	489

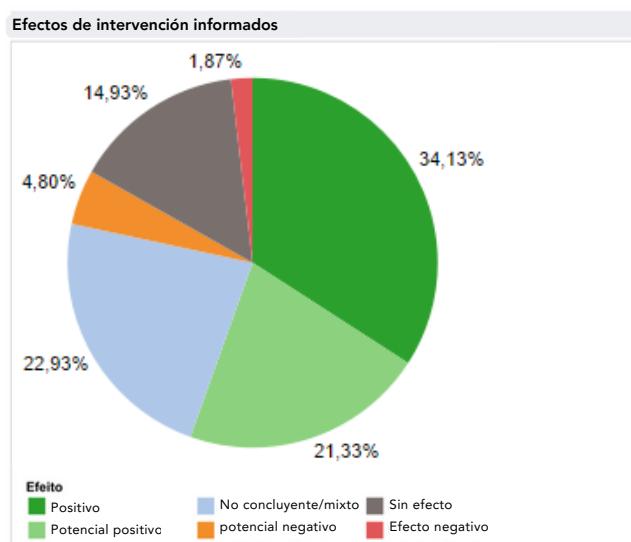


Resultados

Efecto adverso	
Con efecto adverso	88
Efecto adverso no evaluado	74
Sin efectos adversos	32
Total	194

Efectos adversos

La mayoría de las revisiones indicaron la presencia de efectos adversos, la mayoría de los cuales fueron leves y tolerables, seguidas de estudios que no evaluaron efectos adversos y estudios sin efectos adversos.



La Figura 3 muestra la distribución de efectos y niveles de calidad de los estudios.

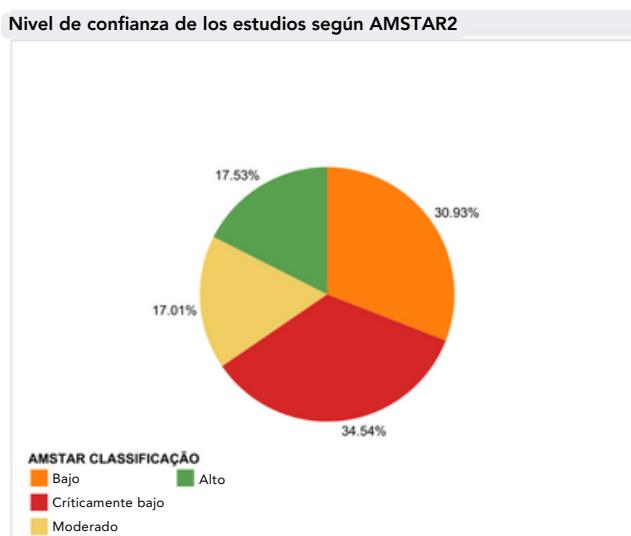


Figura 3. Distribución de efectos y niveles de calidad de los estudios incluidos en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal.

Efectos adversos

La mayoría de las revisiones indicaron la presencia de efectos adversos, la mayoría de los cuales fueron leves y tolerables, seguidas de estudios que no evaluaron efectos adversos y estudios sin efectos adversos.

AMSTAR2	
Críticamente bajo	67
Bajo	60
Moderado	33
Alta	34
Total	194

Nivel de calidad

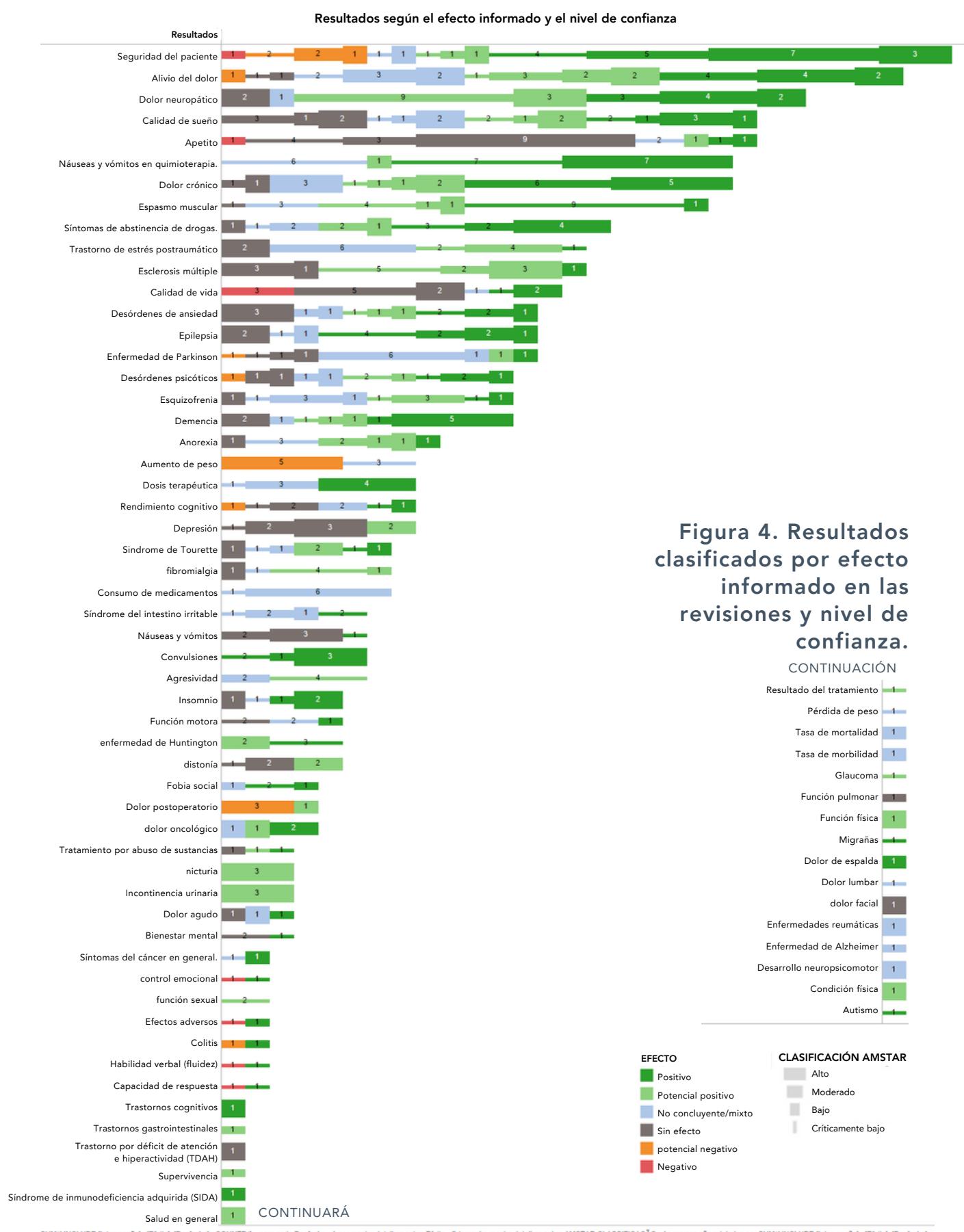
La mayoría de los resultados analizados procedían de estudios críticamente bajos y de baja calidad según AMSTAR 2.

Relación entre resultados, efectos y nivel de evidencia

En total, se identificaron 194 estudios, 18 intervenciones y 71 resultados en el Mapa de evidencia de cannabis medicinal. A partir de estos estudios, se identificaron 489 interacciones entre intervenciones, resultados y efectos. Estas interacciones se enumeran en la Figura 4 (en la página siguiente).



Resultados



Resultados

Revisiones, resultados y efectos de alta calidad.

Al analizar únicamente reseñas de alta calidad, fue posible identificar reseñas que indicaban efectos positivos en la seguridad del paciente, alivio del dolor, dolor neuropático, insomnio, calidad del sueño, convulsiones, epilepsia, trastornos de ansiedad y trastornos cognitivos.

Además de estas, se presentaron revisiones sistemáticas de alta calidad con posibles efectos positivos para el dolor crónico, el dolor por cáncer, el dolor neuropático, espasticidad muscular, esclerosis múltiple, síntomas de abstinencia de medicamentos, incontinencia urinaria, nicturia, anorexia, salud general, función y condición física, y también, para la seguridad del paciente, alivio del dolor y calidad del sueño.

Un número menor de revisiones de alta calidad mostró efectos no concluyentes para el dolor agudo, el desarrollo neuropsicomotor, las enfermedades reumáticas, los trastornos psicóticos y también para la seguridad del paciente, el dolor crónico, el alivio del dolor, el dolor neuropático, el dolor por cáncer, la epilepsia y la calidad de la atención del sueño.

Un número menor de reseñas de alta calidad no se presentaron efectos para la depresión, el trastorno de estrés postraumático, el síndrome de Tourette, el trastorno psicótico, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, la calidad de vida, el dolor facial, la fibromialgia, y también para el trastorno de ansiedad, el insomnio, la calidad del sueño, el dolor crónico, el dolor neuropático, la esclerosis múltiple y epilepsia.

Sólo una revisión sistemática de alta calidad mostró un efecto potencialmente negativo sobre la seguridad del paciente utilizando como intervenciones diversas formulaciones a base de cannabis y/o no especificadas. Y ninguna revisión sistemática de alta calidad mostró un efecto negativo sobre ningún resultado clínico.

La lista de intervenciones, efectos y resultados de estudios de alta calidad se representa en la Figura 5 (página siguiente).



Resultados

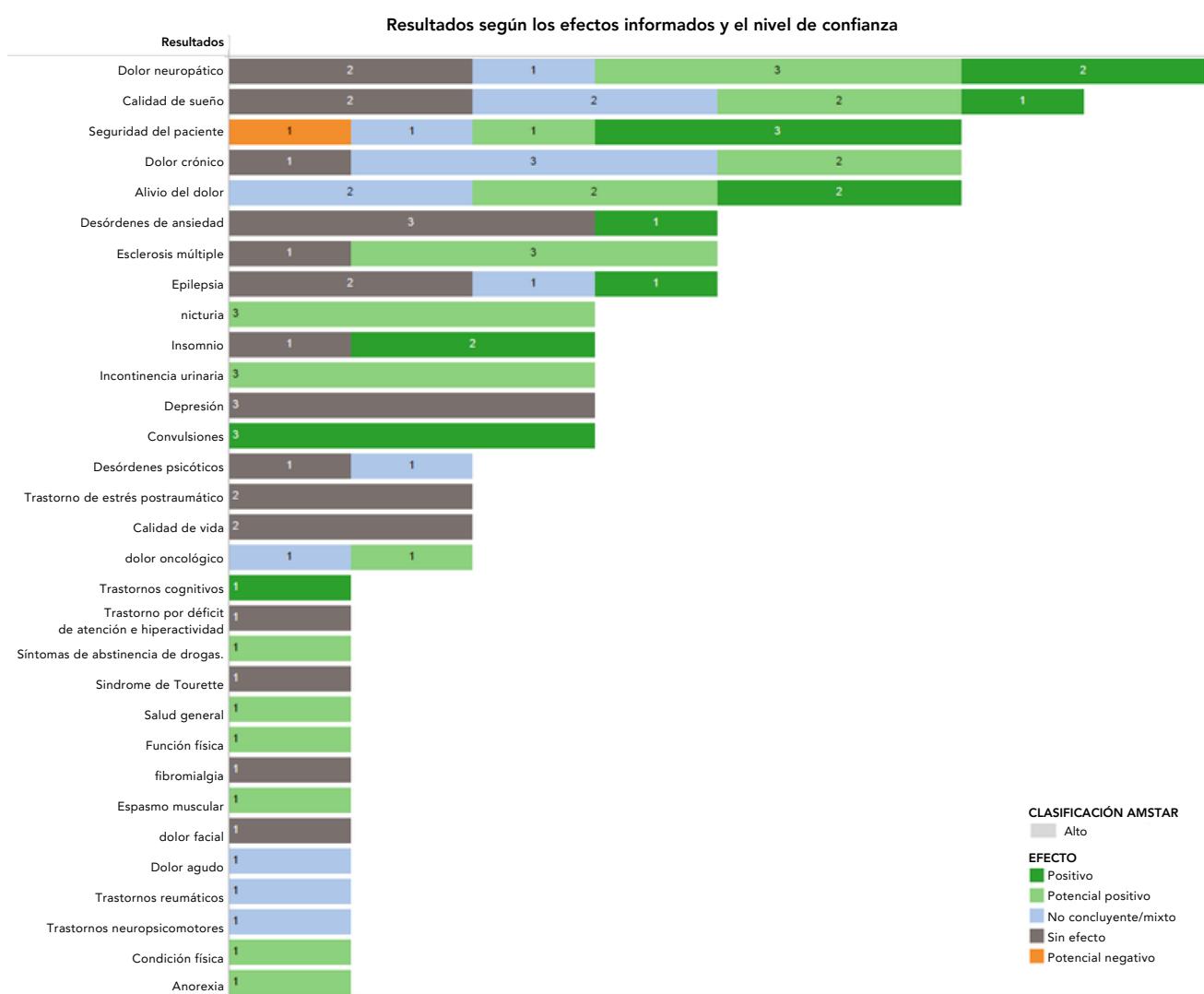


Figura 5. Número de resultados informados en la relación entre intervenciones, efectos y resultados exclusivamente de estudios de alta calidad incluidos en el Mapa de evidencia de cannabis medicinal.



Implicaciones para la práctica y la investigación.

Considerando únicamente estudios con un alto nivel de calidad y confianza, y resultados de efectos positivos y potencialmente positivos, este mapa identificó el uso de cannabis medicinal para los siguientes resultados:

Resultado	Intervención con cannabis medicinal
Anorexia	Formulaciones diversas o no especificadas
Alivio del dolor	Formulaciones diversas o no especificadas
Condicionamiento físico	Formulaciones diversas o no especificadas
Convulsión	CDB
Dolor crónico	Formulaciones diversas o no especificadas, Nabiximols/Sativex®
Dolor neuropático	Δ9-THC, Dronabinol/Marinol®, formulaciones diversas o no especificadas
Dolor oncológico	Formulaciones diversas o no especificadas
Epilepsia	CDB
Esclerosis múltiple	CBD, Proporción equilibrada de THC y CBD, Δ9-THC
Espasticidad	Nabiximols/Sativex®
Función física	Formulaciones diversas o no especificadas
Incontinencia urinaria	CBD, Proporción equilibrada de THC y CBD, Δ9-THC
Insomnio	CBD, Nabiximols/Sativex®
nicturia	CBD, Proporción equilibrada de THC y CBD, Δ9-THC
Calidad de sueño	Formulaciones diversas o no especificadas
Bienestar	Formulaciones diversas o no especificadas
Seguridad del paciente	CBD, Nabiximols/Sativex®, Δ9-THC, formulaciones diversas o no especificadas
Síntomas de abstinencia de drogas	CDB
Trastornos cognitivos	Nabiximols/Sativex®
Trastorno de ansiedad	Δ9-THC



Consideraciones finales

El Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal incluye 194 revisiones sistemáticas. Entre las 18 intervenciones destacaron diversas formulaciones a base de cannabis y compuestos aislados (CBD aislado). Los hallazgos más frecuentes entre los 71 resultados clínicos estuvieron relacionados con el dolor y la seguridad del paciente. Los resultados del Mapa deben usarse para orientar la atención a los pacientes con cannabis medicinal, orientar a los gestores y promover la implementación de esta terapia en los diferentes servicios de salud.



Anexo 1 – Investigación bibliográfica

Pregunta

¿Qué tan efectivo es el uso de Cannabis medicinal para los resultados de salud?

P	Población general
I	Uso de cannabis medicinal
C	Placebo, tratamiento convencional
O	Resultados de salud



Investigación bibliográfica

Estrategia de búsqueda

PUBMED, EMBASE, BVS.

#1

("cannabis medicinal" O "marihuana medicinal" O "canabis medicinal" O "cannabis medicinal" O "cannabis medicinal" O "clínicas de cannabis" O "medicamentos a base de cannabis" O "medicamentos a base de cannabis" O "tratamiento con cannabinoides" O "eficacia de los cannabinoides" O "eficacia del cannabis" O "Productos CDB")

#2

("Cannabis sativa L." O Canabbis O Cannabis O Cannabinoids O Cannabinoide* O Cannabinoids O Cannabinoids O Marihuana O Cannabidiol O Cannabinol O Dronabinol O Maconha O Cannabidiol O Cannabinol O Endocannabinoid O "delta-9-tetrahidrocannabinoid" O tetrahidrocannabinoid O nabiximols O "2-arachidonoylglycerol" O "Anandamida (N-arachidonylethanamide)" O "Ácido araquídónico" O Cannabidromen* O Cannabidi* O Cannabigerol O Cannabitriol O Capsaicina O "Delta 9-Tetrahydrocannabinol" O "Ácido Delta 9-Tetrahydrocannabinólico" O "Delta 9-tetrahydrocannabivarin" O "Delta-8-Tetrahydrocannabinol" O "Delta-8-THC" O ("ácido docosahexaenoico" "Ácido eicosapentaenoico") O "Amida hidrolasa de ácido graso" O Lisofosfatidilinositol O "Fórmula molecular C22H32O4" O "Monoacilglicerol lipase" O "N-Arachidonoil Dopamina" O "N-hexadecanoyletanamide" O "ácido pentadecanoico" O Pentadecanoilcarnitina O "CBD farmacéutico" O "THC farmacéutico" O "THC farmacéutico:CBD" O Ficocianina O Virodhamina)

#3

("uso medicinal" O "uso médico" O "uso medicinal" O TI:medic* O TI:Clinic* O "uso clínico" O "uso clínico" O "Aplicacao clinica" O "Efeito clínico" O TI:salud O TI:health OR Terap* OR Therap* OR Treatm* OR Tratament* OR Pharmacolo* OR Farmaco* OR "tratamiento médico" OR "tratamento médico" OR Paciente* OR "Uso biomédico" OR "Uso terapéutico" OR "Beneficios clínicos" O "potencial terapéutico")

#4

(Efecto* O Efetiv* O Eficac* O Effic* O Efeito O Potencial O Benefi* O Indicación*)



Investigación bibliográfica

PUBMED
#1 O (#2
Y #3 Y
#4)

("cannabis medicinal" O "marihuana medicinal" O "canabis medicinal" O "cannabis medicinal" O "cannabis medicinal" O "cannabis medicinal" O "clínicas de cannabis" O "medicamentos a base de cannabis" O "medicamentos a base de cannabis" O "tratamiento con cannabinoides" O "eficacia de los cannabinoides" O "eficacia del cannabis" O "Productos de CBD") O ((*Cannabis sativa L.*" O Canabbis O Canabis O Cannabis O Canabinoides O Cannabinoide* O Cannabinoides O Marihuana O Canabidiol O Cannabinol O Dronabinol O Maconha O cannabidiol O cannabinol O endocannabinoide O "delta-9-tetrahidrocannabinoide" O tetrahidrocannabinoide O nabiximoles O "2-araquidonoil glicerol" O "Anandamida (N-araquidoniletanolamida)" O "Ácido araquitónico" O Cannabicromen* O Cannabidi* O Cannabigerol O Cannabitriol O capsaicina O "Delta 9-Tetrahidrocannabinol" O "Ácido Delta 9-Tetrahidrocannabinólico" O "Delta 9-Tetrahidrocannabivarina" O "Delta-8-Tetrahidrocannabinol" O "Delta-8-THC" O ("Ácido docosahexaenoico" "Ácido eicosapentaenoico") O "Amida hidrolasa de ácido graso" O Lisofosfatidilinositol O "Fórmula molecular C22H32O4" O "Lipasa monoacilglicerol" O "N-araquidonoil dopamina" O "N-hexadecanoiletanolamida" O "Ácido pentadecanoico" O Pentadecanoilcarnitina O "CBD farmacéutico" O "THC farmacéutico" " O "THC farmacéutico:CBD" O Ficocianina O Virodhamina) ("uso medicinal" O "uso médico" O "uso medicinal" O médico*[TI] O Clínica*[TI] O "uso clínico" O "uso clínico" OR "aplicacao clinica" OR "Efeito clinico" OR saude[TI] OR health[TI] OR Terap* OR Therap* OR Treatm* OR Tratament* OR Pharmacolo* OR Farmaco* OR "tratamiento médico" OR "tratamento médico" OR Paciente * O "Uso biomédico" O "Uso terapéutico" O "Beneficios clínicos" O "potencial terapéutico") (Efecto* O Efetiv* O Eficac* O Effic* O Efeito O Potencial O Benefi* O Indicación*))

Revisión sistemática + Metaanálisis

1228



Investigación bibliográfica

BVS

64

(((("cannabis medicinal" O "marihuana medicinal" O "canabis medicinal" O "cannabis medicinal" O "cannabis medicinal" O "cannabis medicinal" O "clínicas de cannabis" O "medicamentos a base de cannabis" O "medicamentos a base de cannabis" O "tratamiento con cannabinoides" O "eficacia de los cannabinoides" O "eficacia del cannabis" O "Productos de CBD") O ((("Cannabis sativa L." O Canabbis O Canabis O Cannabis O Canabinoides O Cannabinoide* O Cannabinoides O Marihuana O Canabidiol O Canabinol O Dronabinol O Maconha O Cannabidiol O Cannabinol O Endocannabinoide O "delta-9-tetrahidrocannabinoide" O tetrahidrocannabinoide O nabiximols O "2-araquidonilo glicerol" O "Anandamida (N-araquidonil etanolamida)" O "Ácido araquidónico" O Cannabicromen* O Cannabidi* O Cannabigerol O Cannabitriol O Capsaicina O "Delta 9-Tetrahidrocannabinol" O "Ácido Delta 9-Tetrahidrocannabinólico" O "Delta 9-Tetrahidrocannabivarina" O "Delta-8-Tetrahidrocannabinol" O "Delta-8-THC" O ("ácido docosahexaenoico" y "ácido eicosapentaenoico") O "Amida hidrolasa de ácido graso" O Lisofosfatidilinositol O "Fórmula molecular C₂₂H₃₂O₄" O "Lipasa monoacilglicerol" O "N-araquidonilo dopamina" O "N-hexadecanoiletanolamida" O "Ácido pentadecanoico" O Pentadecanoilcarnitina O "CBD farmacéutico" O "THC farmacéutico" O "THC farmacéutico:CBD" O Ficocianina O Virodhamina) ("uso medicinal" O "uso médico" O "uso medicinal" O TI:medic* O TI:Clinic* O "uso clínico" O "uso clínico" O "Aplicacao clinica" O "Efeito clínico" O TI:salud O TI:salud O Terap* O Therap* O Treatm* O Tratament* O Pharmacolo* O Farmaco* O "tratamiento médico" O "tratamiento médico" O Paciente* O "Uso biomédico" O "Uso terapéutico" O "Beneficios clínicos" O "potencial terapéutico") (Efecto* O Efetiv* O Eficac* O Effic* O Efeito O Potencial O Benefi* O Indicación*)) ("REVISAO SISTEMATICA" O "SYSTEMATIC REVIEW" O "REVISION SISTEMATICA" O Metanálise O metanalys* O "Metaanálisis" O type_of_study: ("systematic_reviews" OR "sysrev_observational_studies")))) Y NO DB:"MEDLINE")



Investigación bibliográfica

Embase

(('cannabis medicinal')/exp OR 'cannabis medicinal' OR 'marihuana medicinal')/exp OR 'marihuana medicinal' OR 'cannabis medicinal' OR 'cannabis medicinal' OR 'cannabis medicinal' OR 'cannabis medicinal') OR ((('a base de cannabis') O ('clínicas de cannabis') O ('medicamentos a base de cannabis') O ('medicina a base de cannabis') O ('tratamiento con cannabinoides') O ('eficacia de los cannabinoides') O ('eficacia del cannabis') O ('productos de cbd') O ('cannabis sativa I') O canabbis O canabinoides O ('dronabinol')/exp O dronabinol O ('cannabidiol')/exp O cannabidiol O ('endocannabinoide')/exp O endocannabinoide O ('delta-9-tetrahidrocannabinol')/exp O tetrahidrocannabinol O ('nabiximols')/exp O nabiximols O ('2 araquidonoil glicerol')/exp O ('2 araquidonoil glicerol') O ('anandamida')/exp O anandamida O ('n-araquidonil etanolamida') O ('ácido araquidónico')/exp O ('ácido araquidónico') O ('cannabigerol')/exp O cannabigerol O ('cannabitriol')/exp O cannabitriol O ('capsaicina')/exp O capsaicina O ('ácido tetrahidrocannabinólico')/exp O ('ácido tetrahidrocannabinólico') O ('delta 9 tetrahidrocannabivarina')/exp O ('delta 9 tetrahidrocannabivarina') O ('delta-8-tetrahidrocannabinol')/exp O ('delta-8-tetrahidrocannabinol') O ('delta-8-thc') O ((('ácido docosahexaenoico')/exp O ('ácido docosahexaenoico')) AND ((('ácido icosapentaenoico')/exp O ('ácido icosapentaenoico'))) O ('ácido graso amidasa ácida')/exp O ('amidasa de ácidos grasos') O ('lisofosfatidilinositol')/exp O lisofosfatidilinositol O ('fórmula molecular c22h32o4') O ('acilglicerol lipasa')/exp O ('acilglicerol lipasa') O ('n araquidonoil dopamina')/exp O ('n araquidonoil dopamina') O ('hexadecanoiletanolamida') O ('ácido pentadecanoico')/exp O ('ácido pentadecanoico') O ('pentadecanoilcarnitina') O ('cbd farmacéutico') O ('thc farmacéutico') O ('ficocianina')/exp O ficocianina O ('virodhamina')/exp) Y ((('uso médico') O ('uso medicinal') O ('uso clínico') O ('terapia')/exp O terapia O ('uso biomédico') O ('beneficios clínicos') O ('potencial terapéutico'))) AND ((('revisión sistemática') :ti O ('revisión sistemática')) NO (([medline]/lim O [pubmed-not-medline]/lim)))

674



Anexo 2 – Lista completa das revisões incluídas no Mapa de Evidências da Cannabis Medicinal

1. ¿Tienen algún rol los cannabinoides en el control del glaucoma?
2. A systematic review and meta-analysis examining the effects of cannabis and its derivatives in adults with malignant CNS tumors
3. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations
4. A Systematic Review of Clinical Studies on the Effect of Psychoactive Cannabinoids in Psychiatric Conditions in Alzheimer Dementia
5. A Systematic Review of Medical Cannabinoids Dosing in Human
6. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain
7. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans
8. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders
9. A systematic review of the effects of cannabis on cognition in people with multiple sclerosis
10. A Systematic Review of the Efficacy of Cannabinoid Agonist Replacement Therapy for Cannabis Withdrawal Symptoms
11. A Systematic Review of the Evidence for Medical Marijuana in Psychiatric Indications.
12. A Systematic Review on Cannabinoids for Neuropathic Pain Administered by Routes Other than Oral or Inhalation
13. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety
14. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials
15. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review
16. Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020-2022)
17. Alleviation of opioid withdrawal by cannabis and delta-9-tetrahydrocannabinol: A systematic review of observational and experimental human studies
18. Analgesic Effects of Cannabinoids for Chronic Non-cancer Pain: a Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

19. Cannabinoides aprobados para fines médicos: revisión sistemática comparativa y metanálisis del sueño y el apetito
20. ¿Son los cannabinoides una alternativa para el síndrome de caquexia-anorexia en pacientes con cáncer avanzado?
21. ¿Son los cannabinoides una opción de tratamiento eficaz y segura en el tratamiento del dolor? Una revisión sistemática cualitativa
22. ¿Son los cannabinoides un tratamiento eficaz para el dolor crónico no relacionado con el cáncer?
23. ¿Son eficaces los cannabinoides para la epilepsia?
24. ¿Son eficaces los cannabinoides para la fibromialgia?
25. ¿Son los cannabinoides eficaces para el síndrome de emaciación por VIH?
26. ¿Son eficaces los cannabinoides para la enfermedad de Parkinson?
27. ¿Son eficaces los cannabinoides para el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia?
28. ¿Son eficaces los cannabinoides para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer activo?
29. ¿Son eficaces los cannabinoides en la esclerosis múltiple?
30. Evaluación de la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides medicinales en pacientes con esclerosis múltiple Una revisión sistemática y metanálisis
31. Asociación de la administración de cannabinoides con el dolor experimental en adultos sanos: una revisión sistemática y un metanálisis
32. Beneficios y daños del cannabis de origen vegetal para el trastorno de estrés postraumático Una revisión sistemática
33. Uso de cannabidiol (CBD) en trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática
34. Eficacia del cannabidiol y estado del clobazam: una revisión sistemática y un metanálisis
35. Cannabidiol para el tratamiento de la psicosis en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios: una revisión sistemática con evaluación del riesgo de sesgo
36. Cannabidiol en humanos: la búsqueda de objetivos terapéuticos
37. Actividad cannabinoide: ¿existe una conexión causal con la espasmolisis en estudios clínicos?
38. Efectos de los cannabinoides en las respuestas a pruebas sensoriales cuantitativas entre individuos con y sin dolor clínico: una revisión sistemática
39. Intervenciones con cannabinoides para mejorar los resultados de la caquexia en el cáncer: una revisión sistemática y un metanálisis



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

40. Efectos terapéuticos de los cannabinoides en las enfermedades inflamatorias intestinales: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios
41. Terapéutica con cannabinoides en el manejo del dolor orofacial: una revisión sistemática
42. Tratamientos con cannabinoides para la ansiedad: una revisión sistemática y consideración del impacto de los trastornos del sueño
43. Uso de cannabinoides para estimular el apetito y aumentar de peso en el tratamiento del cáncer: ¿la evidencia reciente respalda una actualización de las directrices clínicas de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo?
44. Cannabinoides y cirugía ortopédica: una revisión sistemática de estudios terapéuticos
45. Cannabinoides para el dolor relacionado con el cáncer en adultos: revisión sistemática y metanálisis
46. Cannabinoides para la epilepsia
47. Cannabinoides para la fibromialgia
48. Cannabinoides para el dolor de la fibromialgia: una revisión crítica de estudios recientes (2015-2019)
49. Cannabinoides para la fibromialgia: una revisión sistemática actualizada
50. Cannabinoides para uso médico: una revisión sistemática y un metanálisis
51. Cannabinoides para las náuseas y los vómitos en adultos con cáncer que reciben quimioterapia (Revisión)
52. Cannabinoides para personas con TEA: una revisión sistemática de estudios publicados y en curso
53. Cannabinoides para la espasticidad debida a esclerosis múltiple o paraplejía: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorios.
54. Cannabinoides para los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia: una revisión sistemática y un metanálisis
55. Cannabinoides para el tratamiento del trastorno por abuso de cannabis
56. Cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico no relacionado con el cáncer: una revisión sistemática actualizada de ensayos controlados aleatorios
57. Cannabinoides para el tratamiento de la demencia
58. Cannabinoides para el tratamiento de la epilepsia: una revisión
59. Cannabinoides para el tratamiento de trastornos mentales y síntomas de trastornos mentales: una revisión sistemática y un metanálisis
60. Cannabinoides para el tratamiento de la espasticidad.



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

61. Cannabinoides para el tratamiento de la disfunción neurogénica del tracto urinario inferior en pacientes con esclerosis múltiple: una revisión sistemática y un metanálisis
62. Cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico no relacionado con el cáncer; una revisión sistemática de ensayos aleatorios.
63. Cannabinoides en el dolor crónico no relacionado con el cáncer: una revisión sistemática y un metanálisis
64. Cannabinoides en el tratamiento del dolor agudo: una revisión sistemática y un metanálisis
65. Cannabinoides en el tratamiento de los síntomas conductuales, psicológicos y motores de los trastornos neurocognitivos: una revisión sistemática de estudios mixtos
66. Cannabinoides en el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis: revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios
67. Cannabinoides en el tratamiento del trastorno de insomnio: una revisión sistemática y un metanálisis
68. Cannabinoides en el tratamiento de los trastornos del movimiento: una revisión sistemática de series de casos y ensayos clínicos
69. Cannabinoides para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades neurológicas u oncológicas: un metanálisis
70. Cannabinoides versus placebo para el dolor: una revisión sistemática con metanálisis y análisis secuencial de ensayos
71. Cannabis y canabidioloides en las enfermedades inflamatorias intestinales: más allá del mal uso
72. Uso de cannabis y cannabinoides en el trastorno del espectro autista: una revisión sistemática
73. Cannabis y cannabinoides para el tratamiento sintomático de personas con esclerosis múltiple
74. Cannabis y cannabinoides para el tratamiento de personas con enfermedades de dolor crónico no oncológico: una revisión sistemática y un metanálisis de estudios controlados y observacionales
75. Cannabis y sus derivados para el uso de los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática y un metanálisis.
76. Dosificación y administración de cannabis para dormir: una revisión sistemática
77. Cannabis para el dolor crónico: una revisión sistemática rápida de ensayos de control aleatorios
78. Cannabis para el tratamiento de la colitis ulcerosa (Revisión)
79. Cannabis en cuidados paliativos: una revisión sistemática de la evidencia actual



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

80. Cannabis en la enfermedad de Parkinson: la perspectiva del paciente versus los ensayos clínicos: una revisión sistemática de la literatura
81. Cannabis en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático: una revisión sistemática
82. Consumo de cannabis y dolor lumbar: una revisión sistemática
83. Evaluación del consumo de cannabis y su impacto sobre el dolor en enfermedades reumatológicas: una revisión sistemática y un metanálisis
84. Medicamentos a base de cannabis para el dolor neuropático crónico en adultos
85. Productos a base de cannabis para el dolor crónico: una revisión sistemática
86. Productos a base de cannabis para la epilepsia pediátrica: una revisión sistemática actualizada
87. Efectos cardiovasculares de la marihuana medicinal: una revisión sistemática
88. Eficacia clínica y seguridad del cannabidiol para indicaciones de epilepsia refractaria pediátrica: una revisión sistemática y un metanálisis
89. Ensayos clínicos de cannabidiol para trastornos por uso de sustancias: medidas de resultado, criterios de valoración sustitutos y biomarcadores
90. Vínculo controvertido entre el cannabis y los tratamientos contra el cáncer: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos? Una revisión sistemática de la literatura
91. Práctica diaria Manejo de la espasticidad resistente de la esclerosis múltiple con delta-9-tetrahidrocannabinol: aerosol oromucoso de cannabidiol: una revisión sistemática de estudios observacionales
92. ¿Constituyen los cannabinoides una alternativa terapéutica para la anorexia nerviosa?
93. ¿Constituyen los cannabinoides una alternativa terapéutica para el insomnio?
94. ¿Los cannabinoides desempeñan un papel en el síndrome de Tourette?
95. Dosis, eficacia y seguridad de la administración de cannabidiol en adultos: una revisión sistemática de ensayos en humanos
96. EFECTOS DEL CANNABIDIOL SOBRE LA FRECUENCIA DE CRISIS EPILÉPTICAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA
97. Efecto del cannabidiol sobre la esquizofrenia basado en ensayos controlados aleatorios: un metanálisis
98. Efectividad de los cannabinoides para el tratamiento de la demencia: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios
99. Efectos del cannabidiol sobre el apetito y el peso corporal: una revisión sistemática
100. Efectos del cannabis en la enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática y un metanálisis



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

101. Efectos de Sativex ® sobre la función cognitiva en pacientes con esclerosis múltiple: una revisión sistemática y un metanálisis
102. Eficacia y aceptabilidad de los cannabinoides para los trastornos de ansiedad en adultos: una revisión sistemática y un metanálisis
103. Eficacia y efectos adversos de la marihuana medicinal para el dolor crónico no relacionado con el cáncer: revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios
104. Eficacia y perfil de eventos adversos del cannabidiol y el cannabis medicinal para la epilepsia resistente al tratamiento: revisión sistemática y metanálisis
105. Eficacia y seguridad del cannabidiol adyuvante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut: una revisión sistemática y un metanálisis
106. Eficacia y seguridad del cannabidiol en la epilepsia: una revisión sistemática y un metanálisis
107. Eficacia y seguridad de los cannabinoides medicinales en niños: una revisión sistemática y un metanálisis
108. Eficacia y seguridad de los cannabinoides médicos en sujetos mayores: una revisión sistemática
109. Eficacia de los cannabinoides en los trastornos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo en niños y adolescentes: una revisión sistemática
110. Eficacia de los medicamentos a base de cannabis en comparación con placebo para el tratamiento del dolor neuropático crónico: una revisión sistemática con metanálisis
111. Eficacia de los medicamentos a base de cannabis para el tratamiento del dolor: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios
112. Eficacia del cannabis medicinal para los síntomas relacionados con el apetito en personas con cáncer: una revisión sistemática
113. Eficacia, tolerabilidad y seguridad de los tratamientos con cannabinoides en las enfermedades reumáticas: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios
114. Eficacia, tolerabilidad y seguridad de los cannabinoides en el dolor crónico asociado con enfermedades reumáticas (síndrome de fibromialgia, dolor de espalda, osteoartritis, artritis reumatoide): una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios
115. Eficacia, tolerabilidad y seguridad de los medicamentos a base de cannabis para el dolor del cáncer: una revisión sistemática con metanálisis de ensayos controlados aleatorios
116. El sistema endocannabinoide como objetivo terapéutico del trastorno de estrés postraumático: una revisión sistemática
117. Evaluación del impacto de los cannabinoides en la salud del sueño y el dolor en pacientes con dolor neuropático crónico: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

118. Evidencia sobre el cannabis y los cannabinoides para la epilepsia: una revisión sistemática de evidencia observacional y controlada
119. Evidencia del uso de cannabinoides en trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastorno de estrés postraumático: una revisión sistemática
120. Los eventos adversos gastrointestinales de los agonistas inversos del receptor cannabinoida 1 sugieren su uso potencial en el síndrome del intestino irritable con estreñimiento: una revisión sistemática y un metanálisis
121. Cannabidiol altamente purificado para el tratamiento de la epilepsia: una revisión sistemática de las condiciones epilépticas más allá del síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut
122. ¿Cómo influye el cannabidiol (CBD) en los efectos agudos del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en humanos? Una revisión sistemática
123. Cannabis inhalado para el dolor neuropático crónico: un metanálisis de datos de pacientes individuales
124. ¿Es el cannabidiol un tratamiento eficaz para la esquizofrenia?
125. ¿Tiene algún papel el cannabidiol en psiquiatría?
126. Revisión sistemática viva sobre el cannabis y otros tratamientos a base de plantas para el dolor crónico: Informe de vigilancia 4: Período de actualización de la literatura: mediados de enero de 2022 hasta marzo de 2022
127. Daños graves y a largo plazo del cannabis medicinal y los cannabinoides para el dolor crónico: una revisión sistemática de estudios no aleatorios
128. Estudios observacionales a largo plazo con medicamentos a base de cannabis para el dolor crónico no relacionado con el cáncer: una revisión sistemática y un metanálisis de eficacia y seguridad
129. Cannabinoides médicos para la caquexia por cáncer: una revisión sistemática y un metanálisis
130. Cannabinoides médicos para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia: una revisión sistemática
131. Cannabinoides medicinales en niños y adolescentes: una revisión sistemática
132. Cannabinoides médicos: una revisión sistemática y un metanálisis basados en la farmacología para todas las indicaciones médicas relevantes
133. Cannabis medicinal y cannabinoides para la alteración del sueño: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorios
134. Cannabis medicinal como terapéutica alternativa para la enfermedad de Parkinson: revisión sistemática
135. Cannabis medicinal para afecciones de dolor ginecológico: una revisión sistemática
136. Cannabis medicinal para la reducción de la dosis de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico: una revisión sistemática



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

137. Cannabis medicinal para el tratamiento de la migraña en adultos: una revisión de la evidencia
138. Cannabis medicinal o cannabinoides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer y no relacionado con el cáncer: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos clínicos aleatorios
139. Efectos de la marihuana medicinal en los trastornos del movimiento, centrándose en la enfermedad de Huntington; Una revisión de la literatura
140. Cannabis medicinal para trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática con enfoque clínico
141. Uso medicinal del cannabis: una revisión de la evidencia
142. Opinión de expertos/orientación de consenso de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer (MASCC) sobre el uso de cannabinoides para los síntomas gastrointestinales en pacientes con cáncer
143. Nabiximols en el dolor neuropático crónico: un metanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo
144. Efecto ahorrador de opioides de los cannabinoides para la analgesia: una revisión sistemática actualizada y un metanálisis de estudios preclínicos y clínicos
145. Efectos ahorradores de opioides del cannabis medicinal o de los cannabinoides para el dolor crónico: una revisión sistemática y un metanálisis de estudios aleatorizados y observacionales
146. Administración oral de preparados de cannabis y Δ-9-tetrahidrocannabinol (THC): una revisión sistemática
147. Cannabinoide oral para la profilaxis de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia: una revisión sistemática y un metanálisis
148. Evidencia farmacológica del cannabis medicinal en oncología: una revisión sistemática
149. Consideraciones farmacoterapéuticas para el uso de cannabinoides para aliviar el dolor en pacientes con enfermedades malignas
150. Consideraciones farmacoterapéuticas para el uso de cannabinoides para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia
151. Respuesta al placebo y atención de los medios en ensayos clínicos aleatorizados que evalúan terapias para el dolor basadas en cannabis: una revisión sistemática y un metanálisis
152. Posibles beneficios terapéuticos de los productos cannabinoides en los trastornos psiquiátricos de adultos: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios
153. Evidencia clínica y preclínica que respalda el uso de cannabidiol en psiquiatría
154. Síntomas psiquiátricos causados por los componentes del cannabis: una revisión sistemática y un metanálisis
155. Ensayos controlados aleatorios sobre el uso de medicamentos a base de cannabis en los trastornos del movimiento: una revisión sistemática



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

156. Seguridad y eficacia de los cannabinoides para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia: una revisión sistemática
157. Seguridad y eficacia del cannabis medicinal en el tratamiento de la fibromialgia: una revisión sistemática
158. Seguridad y tolerabilidad de los cannabinoides naturales y sintéticos en adultos mayores: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos abiertos y estudios observacionales
159. Seguridad y tolerabilidad de los cannabinoides naturales y sintéticos en adultos mayores de 50 años: una revisión sistemática y un metanálisis
160. Cannabinoides selectivos para el dolor neuropático crónico: una revisión sistemática y un metanálisis
161. Efectos adversos graves del cannabidiol (CBD): una revisión de ensayos controlados aleatorios
162. Revisión sistemática de la literatura de estudios en humanos que evalúan la eficacia del cannabidiol para la ansiedad social.
163. Revisión sistemática y metaanálisis de cannabinoides en medicina paliativa.
164. Revisión sistemática y metanálisis del tratamiento con cannabis para el dolor crónico.
165. La revisión sistemática y el metanálisis parecen indicar que los cannabinoides para el tratamiento del dolor primario crónico tienen un beneficio limitado
166. Los efectos del consumo de cannabis al "día siguiente": una revisión sistemática
167. El efecto de la medicina basada en cannabis en el tratamiento de la caquexia: una revisión sistemática y un metanálisis.
168. El efecto del cannabis medicinal sobre las funciones cognitivas: una revisión sistemática
169. El efecto del tetrahidrocannabinol: aerosol bucal de cannabidiol sobre la cognición: una revisión sistemática
170. La eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático crónico no maligno: una revisión sistemática
171. La eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT): una revisión sistemática
172. Los efectos del cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en el reconocimiento de emociones en las expresiones faciales: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios
173. Los efectos del cannabis, los cannabinoides y sus vías de administración sobre la eficacia y seguridad del control del dolor: una revisión sistemática y un metanálisis en red



Anexo 2 – Lista completa de revisiones incluidas en el Mapa de Evidencia de Cannabis Medicinal

174. La eficacia del cannabis para reducir el dolor de espalda: una revisión sistemática
175. El impacto del cannabidiol en la función del cerebro humano: una revisión sistemática
176. El impacto del cannabis y los cannabinoides para las afecciones médicas en la calidad de vida relacionada con la salud: una revisión sistemática y un metanálisis
177. El impacto del THC y el CBD en la esquizofrenia: una revisión sistemática
178. El uso médico del cannabis para reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con VIH/SIDA
179. El potencial del cannabidiol como tratamiento para la psicosis y la adicción: ¿quién se beneficia más? Una revisión sistemática
180. El papel del aceite de cannabidiol en el tratamiento de la esquizofrenia. una revisión sistemática y un metanálisis
181. La seguridad del dronabinol y la nabilona: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos clínicos
182. El potencial terapéutico y los patrones de uso de los cannabinoides en personas con lesiones de la médula espinal: una revisión sistemática
183. El potencial terapéutico del cannabidiol en sujetos con trastornos del espectro psicótico: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios
184. El papel terapéutico del Cannabidiol en la salud mental: una revisión sistemática
185. El uso de cannabidiol en el tratamiento de trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática
186. El uso de productos médicos derivados del cannabis en el tratamiento del cáncer infantil: una revisión sistemática
187. Efectos terapéuticos de los cannabinoides medicinales en el sistema gastrointestinal en pacientes pediátricos: una revisión sistemática
188. Uso terapéutico de Cannabis sativa en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes con cáncer: revisión sistemática y metanálisis
189. Tratamiento de la dependencia del cannabis con cannabinoides sintéticos: una revisión sistemática
190. Estudios de tratamiento con cannabinoides en la anorexia nerviosa: una revisión sistemática
191. Uso de cannabidiol en la ansiedad y los trastornos relacionados con la ansiedad
192. Uso de cannabidiol en el tratamiento del insomnio: una revisión sistemática
193. Uso de cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia: síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y complejo de esclerosis tuberosa.
194. Uso de cannabis medicinal y cannabinoides sintéticos en el trastorno de estrés postraumático (TEPT): una revisión sistemática



Anexo 3 - Lista de definiciones de intervención

01. Formulaciones diversas a base de cannabis o de contenido y/o proporción desconocidos

02. Formulaciones predominantes en THC

- Bedrocan® (producto comercial): variedad de Cannabis sativa cultivada específicamente para uso medicinal, caracterizada por altos niveles de THC y bajos niveles de CBD. Se usa comúnmente para tratar afecciones como dolor crónico y espasmos musculares.
- Otras formulaciones con predominio de THC

03. Formulaciones con proporción equilibrada de THC y CBD

- Nabiximols (Sativex®, Mevatyl®): producto comercial en forma de spray oral que contiene una proporción similar de THC y CBD, utilizado para tratar el dolor asociado a la espasticidad en la esclerosis múltiple y el dolor asociado al cáncer.
- Bediol® (Producto Comercial) - Variedad de Cannabis sativa cultivada para uso medicinal, con una proporción equilibrada entre THC y CBD, utilizada principalmente para pacientes que buscan alivio de los síntomas sin los efectos potencialmente psicotóxicos del THC.
- Otras formulaciones con proporciones equilibradas entre THC y CBD.

04. Formulaciones predominantes de CBD

- Bedrolite® (producto comercial): variedad de Cannabis sativa cultivada para uso medicinal, caracterizada por bajos niveles de THC y altos niveles de CBD. A menudo lo utilizan pacientes que buscan alivio de los síntomas sin los efectos potencialmente psicotóxicos del THC.
- Otras formulaciones predominantes de CBD

05. Compuestos aislados o Fitocannabinoides aislados

- Δ9-THC (delta-9-tetrahidrocannabinol): principal componente psicoactivo del cannabis, tiene varias propiedades terapéuticas y se utiliza para diversos fines medicinales, incluido el alivio del dolor, la espasticidad, las náuseas y los vómitos.
- THCV (tetrahidrocannabivarina): cannabinoide no psicotrópico que se encuentra en el cannabis y que ha sido investigado para varias aplicaciones medicinales, incluidas anticonvulsivantes, supresoras del apetito y antioxidantes.
- CBD (cannabidiol): cannabinoide no psicotrópico que tiene varias propiedades terapéuticas, entre ellas el tratamiento de la epilepsia y el alivio del dolor y la ansiedad. múltiple.



Anexo 3 - Lista de definiciones de intervención

06. Cannabinoides sintéticos

- Dronabinol: También llamado Marinol®, cuando se vende en cápsulas y Syndros®, cuando se vende en solución oral, es una forma sintética de delta-9-tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC), utilizada principalmente para aliviar las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia y para estimular apetito en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- Nabilona: cannabinoide semisintético con efectos similares al $\Delta 9$ -THC, utilizado principalmente para tratar las náuseas y vómitos asociados al uso de fármacos quimioterapéuticos.
- Levonantradol: cannabinoide sintético que demuestra potentes acciones analgésicas.
- AZD1940 y GW842166: ambos son agonistas del receptor cannabinoide tipo 2 (CB2), en desarrollo para el tratamiento del dolor.
- Rimonabant: también conocido como SR141716: es un antagonista del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), se utilizaba para tratar la obesidad y el síndrome plurimetabólico, pero fue retirado del mercado por graves efectos psiquiátricos adversos, incluida la ideación suicida.
- Taranabant: también es un antagonista del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1).
- PF-04457845: inhibidor potente y selectivo de la amida anandamida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), que aumenta los niveles de anandamida, un cannabinoide endógeno.
- SR48692 y SR142801: ambos son antagonistas selectivos de los receptores de neuroquinina (NK1 y NK3, respectivamente).
- ct-3 (ácido ajulemico): cannabinoide sintético, inhibidor de la FAAH, que ha mostrado resultados prometedores en estudios para el tratamiento del dolor neuropático y la esclerosis múltiple.



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ali shanehsazanzadeh <alishanehsazan2022@gmail.com>
Enviado el: sábado, 24 de febrero de 2024 9:15
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Health Begins Process Of Enacting Medical Cannabis Regulations

Marca de seguimiento: Seguimiento
Estado de marca: Marcado

Dear Sir/Madam,
I hope you are having a great day!

I am Dr. Ali ShanehSazan, the best inventor and inventor in Iran.
I, along with a number of my colleagues in the field of pharmacy, neuroscience doctors and pathologists, are very interested in participating in this conference and presenting our research. I will be very happy and grateful if you guide me.

We are looking forward to hearing from you soon

Respectfully

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: LUCAS PONCE MARTINEZ <lucasponcemartinez@gmail.com>
Enviado el: sábado, 24 de febrero de 2024 20:15
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Cannabis

Muy de acuerdo con el uso terapéutico exclusivo de esta sustancia. Control total sobre su dispensación.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Frederick Fouffe <ffouffe@gmail.com>
Enviado el: domingo, 25 de febrero de 2024 9:58
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta pública
Datos adjuntos: DOC-20240221-WA0001..pdf

Buenos días.

Mi nombre es Frederick ,soy cultivador desde hace 30 años.

Expondré mi opinión basando me sobre mi experiencia y conocimientos del Cannabis.
Gracias por poder dejarnos opinar

Pienso que tendríamos que seguir el modelo Uruguayo y adaptarlo a nuestra cultura y sociedad.

<https://www.impo.com.uy/regulacioncannabis/>

Entiendo la elaboración y el uso del cannabis medicinal basándome en algunos conceptos:

-Variedad y elección de la cepa.
(Ratio y equilibrios de los distintos cannabinoides)

-Productos empleados para su cultivo.(En suelo vivo es la mejor manera.)

-forma y/o manera de consumir.
(Fumar no)

Habría que elaborar FECO:
(full extract cannabis oil) que es hoy en día es el espectro más completo de Cannabis
La extracción de etanol de uso alimenticio por ultra sonido es la mejor extracción posible.

FECO se mezcla con aceite de MCT por su eficacia en su biodisponibilidad.
Ratio:10 ml/1 g.

El uso de jeringas no es recomendado a sabiendas que es mejor agitar antes de cada toma .

Los frascos cuentagotas de color ámbar es la mejor opción.

Solo he expuesto mi opinión sobre lo que las personas
con patologías ,problemas de ansiedad ,falta de sueño ect tendrían que tomar.

Un seguimiento y trazabilidad del producto es primordial
Los productos tendrían que venir sellado y poder escanear un código QR con toda la información detallada
del producto ,HPLC incluido.
Quiero saber lo que uso!!!!!!
(Se tendría que exigir a los clubes o Asociaciones lo mismo)

FECO es la medicina.

No me parece lógico que sean solos los hospitales y farmacias sean los únicos proveedores de Cannabis medicinal.

Quiero tener el derecho a cultivar para mi uso personal y con la posibilidad de poder darme de alta para comercializar mis cepas de igual manera que un agricultor en un mercadillo .

Hemos ido sancionados ,encarcelados ,castigados con sentencias injustas.

Los cultivadores no tenemos nada que ver con los traficantes.

Hay que parar esto .

La última cosa hay que cultivar de manera sostenible ,aprovechar el sol ,los cultivos de interior son un despilfarro de dinero y una insensatez.

Muchísimas gracias .

Un saludo.

Frederick

FREDERICK FOUFFE

Sant Jordi De Ses Salines, Ibiza 07817, Spain ♦ Phone: +34.641.76.41.06 ♦ Email: ffouffe@gmail.com

Cannabis Cultivator / Consultant

Passionate, dedicated, and self-motivated grower with 30+ years of successful experience in cannabis cultivation. Possess a strong knowledge of grow room set-up, operations, and process optimization as well as a diverse understanding of cultivation requirements, climatic controls, nutrients, pest prevention, flowering cycles, and overall grow management. Consistently recognized for improving systems, streamlining processes, cutting costs, and achieving increased crop yields. Familiar with many modern growing systems, technologies, and equipment as well as applicable regional laws and regulations. Multilingual in English, Spanish, Italian, and French.

Areas Of Expertise

- Cannabis Cultivation
- Medical Marijuana
- Grow Room Set-Up
- Greenhouse Operations
- Production Planning
- Staffing & Leadership
- Facilities Management
- Training & Team Building
- Sea of Green & SCROG
- Hydroponics
- Soil Mixtures & Nutrients
- Cloning & Propagation
- Strains & Phenotypes
- Grow Cycle Management
- Equipment & Technology
- Temperature & Humidity
- Lighting & Climate Control
- Fans & Carbon Scrubbers
- PPM, pH & EC Calculations
- Potting & Transplanting
- Microbes & Rhizosphere
- Plant Training Techniques
- Pest & Disease Management
- Harvesting & Trimming
- Curing & Proper Storage
- Scheduling & Best Practices
- THC, CBD & Terpene
- Mother Plant Care
- Healthy Root Growth
- Organic Mediums
- Quality Assurance /
- Clean Room Protocols
- Ordering & Purchasing
- Staffing & Leadership

Industry Experience

MoonPharm AG (Switzerland)

2021-Present

Cannabis Consultant

Work collaboratively with MoonPharm executives and colleagues to set up and establish new cultivation facilities. Plan and implement successful strategies to streamline processes, cut costs, and improve crop yields. Advise on various issues including lighting and climate control systems, equipment, and strain selection.

Additional Experience

Freelance Contractor (Spain)

VIP Transportation Services

2018-2019

Marie Louise Stoffel (Spain)

Personal Assistant

2017-2018

Club Pacha Ibiza (Spain)

Security/VIP Services

2012-2016

Teneriferecliclamiaceite SL (Canary Islands)

Business Owner

2009-2012

Education

Lycee Des 7 Mares (France)

Bachelor's Degree

Select Qualifications

- Coordinated various cultivation operations and oversaw supplies, equipment, budgeting, and policy creation
- Planned and implemented effective strategies to increase crop yield and improve the quality of products
- Organized schedules and established an intuitive knowledge of plant growth throughout all phases and stages
- Coordinated trimming and harvesting processes and hired, mentored, and supervised teams of employees
- Honed growing skills and taught and mentored by Massimiliano Salami, author of the book *Cannabis Sativa L*
- Currently studying the work of Dr. Bruce Bugbee from Utah State University's Crop Physiology Laboratory

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ruth Pérez <vmaxruth75@gmail.com>
Enviado el: martes, 27 de febrero de 2024 20:03
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Re: Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

La medicina cannabinoide cambia y salva vidas diariamente
Centro Global de Investigación de Cannabinoides

Hola buenos días mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES..



Una fuente confiable de información sobre medicina cannabinoide y contenido educativo La medicina cannabinoide cambia y salva vidas diariamente Centro Global de Investigación de Cannabinoides Obtener información y datos de investigación con respaldo científico necesarios para comprender cómo la medicina cannabinoide es o puede ser utilizada tanto ahora como en el futuro es esencial para todos nosotros.

La educación incluye la difusión del conocimiento obtenido en investigaciones actuales y pasadas, así como las cuentas de los pacientes sobre su propio éxito. Las noticias e información sobre los cambios en las terapias con cannabinoides son el objetivo número uno, ya que todos aprendemos más sobre la eficacia de los medicamentos con cannabinoides.

Las industrias del cannabis y el cáñamo están avanzando extremadamente rápido: la educación del paciente, la atención médica e incluso la industria ha terminado secundaria, ya que la producción y distribución de medicamentos cannabinoides que se necesitan con urgencia han tomado un precedente, dejando la necesidad de educar a los consumidores y a otros sobre cómo funcionan los cannabinoides. en nuestros cuerpos, así como los pros y los contras de su uso. Desde las dosis hasta los tipos de cepas, los consumidores están confundidos.

El objetivo principal de los centros de investigación es Asuntos del Consumidor: seguridad y educación. Al obtener más conocimiento sobre este tema, tanto los pacientes como los profesionales de la salud pueden integrar el uso del cannabis por parte de los consumidores en cualquier protocolo de tratamiento médico.

Además, los profesionales de la industria y más obtienen una idea de cómo se utiliza el cannabis como un medicamento valioso, así como un suplemento muy necesario para nuestras dietas.

Una fuente confiable de información sobre medicina cannabinoide y contenido educativo

Nuestro compromiso

Nos comprometemos a proporcionar los estudios más actualizados, así como a destacar muchos estudios del pasado junto con nuestra propia interpretación de ellos. Tenga en cuenta que en las industrias emergentes de medicina cannabinoide que incluyen investigación, es fácil encontrar diferentes interpretaciones de los mismos estudios. Los ensayos clínicos son la concentración, ya que son mucho más concretos para obtener conocimiento sobre cómo los humanos responden a la medicina cannabinoide. Debido a las leyes que han prohibido el cannabis, esta área de investigación es de naturaleza extremadamente limitada.

La medicina cannabinoide es una alternativa natural para los consumidores

Cannabis y Curación

Los consumidores de todo el mundo han encontrado las propiedades curativas dentro de la gran cantidad de componentes que se encuentran en los diversos cultivares de cannabis. Nuestra misión es difundir la mayor cantidad de información posible sobre cómo funcionan la planta y sus extractos tomando estudios científicos y explicándolos de manera que los consumidores e incluso los profesionales lo entiendan con facilidad.

Cáncer y cannabinoides

El componente activo de la planta de cannabis, los cannabinoides, ha demostrado inhibir el crecimiento tumoral y matar las células cancerosas en las pruebas de laboratorio. Estamos emocionados de ver cómo los estudios más nuevos prueban esto a un nivel mucho mayor que los del pasado. Ya se han realizado ensayos clínicos con éxito y se están realizando otros tratamientos contra el cáncer que utilizan los extractos de varios cultivares de cannabis debido a los potenciales extremadamente altos en el tratamiento del cáncer y para suprimir los efectos secundarios de otros tratamientos.

Las convulsiones, ¿los detiene?

El cannabis medicinal contiene cualidades antiespasmódicas que relajan los músculos y han demostrado ser un tratamiento efectivo en el control de varios problemas de salud que causan convulsiones. Los productos y aceites ricos en cannabidiol (CBD) son el método preferido para el tratamiento de muchos dentro de los ensayos clínicos y más allá. Otros encuentran que los cannabinoides como el THC y el CBN ofrecen un gran alivio de los mismos problemas. Muchas veces es el consumidor individual el que más sabrá sobre qué cannabinoide funciona mejor para ellos.

Cannabinoides y Dolor Crónico

Los consumidores que sufren de dolor crónico causado por diabetes, cáncer, EM, lesiones, deportes y atletismo, y otras enfermedades o problemas de salud y bienestar han recurrido al cannabis medicinal como una forma de tratar su dolor, y eso está lejos de ser nuevo.

La Dra. Roberta Deluca es una de las principales expertas en medicina cannabinoide.

Por: Dra. Roberta Deluca

Matar las células cancerosas puede ser una función de los cannabinoides con THC y CBD. Ambos cannabinoides, usando diferentes mecanismos, pueden inducir la muerte de células cancerosas a través de la apoptosis. Los cannabinoides también pueden retrasar o suprimir el crecimiento de tumores malignos a través de la apoptosis.

La apoptosis se define como "muerte celular programada" porque ocurre al final del ciclo de vida de las células sanas. Cuando el desarrollo celular y las funciones corporales son normales, las células exhiran naturalmente a través de la apoptosis. La apoptosis es la forma en que el cuerpo limpia las células viejas y viejas antes de que se vuelvan problemáticas.

El cannabis mata las células cancerosas al inducir la apoptosis

Cuando las células cancerosas no funcionan como lo hacen las células sanas, en lugar de autodestruirse al final del ciclo de vida, o cuando se produce la disfunción, el cáncer apaga efectivamente la

capacidad de una célula para expirar naturalmente. Esta es la razón por la cual las células se apilan unas sobre otras y crean una masa de carne que no funciona, llamada tumor.

La apoptosis es la mejor defensa contra las enfermedades

La palabra "apoptosis" significa "caerse". Si bien la apoptosis es una forma de causar la muerte celular, no es la única. La noción de grado refleja el proceso natural de apoptosis.

Los adultos sanos pierden entre 50 y 70 mil millones de células al día por apoptosis. Una vez que las células han vivido y cumplido su función, mueren. El propósito es hacer espacio para que las nuevas células se hagan cargo de la función de mantenimiento de la salud del cuerpo.

Matar las células cancerosas es fácil

Dos de los principales ingredientes activos del cannabis: THC Y CBD, pueden provocar apoptosis en las células cancerosas, pero lo hacen de diferentes maneras.

El THC funciona como un mecanismo de búsqueda de minas. La forma en que el THC reacciona con el sistema endocannabinoide del cuerpo, desencadena selectivamente la apoptosis en las células cancerosas, Y solo en las células cancerosas. Matar las células cancerosas es la función del THC y el CBD.

El THC puede determinar qué células son cancerosas y cuáles son saludables. Entonces, cuando el cuerpo absorbe el THC, envía señales a las células cancerosas para que se maten y las células cancerosas responden en consecuencia.

El CBD eleva los niveles de capacidades (enzimas proteicas) en las células cancerosas. Las proteínas capasa son jugadores clave en la capacidad de una célula para sufrir apoptosis. Cuando el CBD se introduce en una célula, la reacción del cuerpo es aumentar los niveles de capacidades. Esto crea un sistema de apoptosis más funcional.

El CBD hace que el nivel de elementos ricos en oxígeno dentro del cuerpo elimine el cáncer. Este proceso ha sido confirmado por un estudio italiano que sostuvo que la capacidad del CBD para saturar las células con elementos ricos en oxígeno produce apoptosis en las células cancerosas; las células cancerosas no pueden sobrevivir o vivir en tales ambientes.

Los cannabinoides y las reacciones químicas acumulativas presentes en el cuerpo aumentan las defensas naturales que el cáncer ha apagado.

NOTA: el cannabis no es una cura para el cáncer; No se ha demostrado que la ciencia respalde las afirmaciones (aún). Es importante no exagerar cuando se discute un tratamiento

alternativo legítimo. Todos los comentarios clínicos deben reservarse para el laboratorio donde se produce la experimentación en líneas celulares.

Sabemos, sin lugar a dudas, que el cannabis puede ayudar a combatir el cáncer al reducir el tumor e impedir su crecimiento. Los resultados de un estudio continuo de la apoptosis celular pueden ayudar a motivar y alentar a los pacientes a sobrellevar la depresión y los efectos secundarios de la quimioterapia y la radiación.

Gracias por leer el artículo del Dr. Deluca.

Mike Robinson, Fundador, Centro Global de Investigación de Cannabinoides

Enlaces rápidos a la investigación sobre el cannabis / cáncer:

Todos necesitamos una lista de enlaces para usar; este es uno que se compiló durante los días del Programa de Compasión. Muy a menudo, estos se usaron como referencia con pacientes con cáncer a los que una vez pudimos darles aceites de cannabis gratis. Era difícil tener siempre la recepción del teléfono celular, por lo que se trataba de una lista creada para permitir un vistazo rápido de la ciencia disponible. Esta lista tiene un par de años, por lo que la actualizaremos y le brindaremos más enlaces a los estudios actuales. Espero poder proporcionar una sinopsis informativa rápida de cada estudio en el futuro: aquí hay varios enlaces fáciles de hacer clic para investigar que están categorizados para su disfrute.

Cannabis / Tumores:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576089>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20090845>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/616322>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14640910>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19480992>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15275820>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638794>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818650>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952650>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307616>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616335>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624285>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700234>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675107>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617682>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342320>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893424>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026328>

-Cáncer uterino, testicular y pancreático

<http://www.cancer.gov/.../c.../cannabis/healthprofessional/page4>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925645>

-Cáncer de cerebro

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479216>

-Cáncer de boca y garganta

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516734>

-Cáncer de mama

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454173>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728591>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9653194>

-Cáncer de pulmón

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069049>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198381?dopt=Abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097714?dopt=Resumen>

Cáncer -Prostate

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746841?dopt=Abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339795/> ...

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22594963>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753356>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570948>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690545>

-Cáncer de sangre

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091357>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908594>

-Cáncer de piel

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511587>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608284>

-Cáncer de hígado

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475304>

-Cura del cáncer de cannabis (general)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12514108>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313899>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053780>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199524>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589225>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182964>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442435>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723496>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250836>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237277>

-Lanceros de la cabeza y el cuello

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2277494>

- Cáncer de colangiocarcinoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916793>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115947>

-Leucemia

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454482>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139274>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692532>

-Cannabis parcial / totalmente inducida por la muerte celular por cáncer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130702>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457575>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615640>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931597>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438336>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916793>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387516>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453094>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229996>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9771884>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339876>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133838>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596790>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269508>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958274>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19425170>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17202146>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903061>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451022>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336665>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394652>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106791>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189659>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500647>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539619>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059457>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909207>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088200>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913156>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354058>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189054>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17934890>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571653>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889794>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361550>

-Rabdomiosarcoma positivo para la translocación

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509271>

-Linfoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546271>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16936228>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337199>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609004>

-El cannabis mata las células cancerosas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818634>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648025>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952650>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835997>

-Melanoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065222>

-Carcinoma de tiroides

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197164>

-Colon cancer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18938775>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047095>

-Inflamación intestinal y cáncer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442536>

-Cannabinoides en salud y enfermedad

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286801>

-El cannabis inhibe la invasión de células cancerosas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914218>

Gracias,

Mike Robinson, Fundador, Centro Global de Investigación de Cannabinoides.

Cannabidiol en la ansiedad y el sueño: una serie de casos grandes (investigación)

El estudio de 2019 encabezado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Colorado, Denver, confirma lo que muchos de nosotros en la industria del cannabis sabemos por las afirmaciones anecdóticas de los pacientes. El CBD, para muchos, disminuye la ansiedad y permite que los consumidores duerman mejor. Todavía hay mucha investigación por hacer sobre cómo el cannabidiol hace su trabajo para calmar la ansiedad, pero una cosa que sabemos por el aporte del paciente e incluso el estudio es que hay muchas razones por las que hace esto. El marco para los ensayos clínicos actuales de CBD ha sido establecido por investigaciones previas. Repasemos algo de lo que condujo a este sorprendente ensayo clínico que descubrió que el CBD es efectivo para crear un patrón de sueño positivo que duró para la mayoría de los pacientes y redujo la ansiedad a un ritmo aún mejor.

Un pequeño estudio de 2010 encontró que el cannabidiol podría reducir los síntomas de ansiedad social en personas con trastorno de ansiedad social (SAD). Los escáneres cerebrales de los participantes revelaron cambios en el flujo sanguíneo a las regiones del cerebro vinculados a sentimientos de ansiedad. En este estudio, el cannabidiol no solo hizo que los participantes se sintieran mejor, sino que también cambió la forma en que sus cerebros respondieron a la ansiedad.

Un estudio de 2011 también encontró que el cannabidiol podría reducir la ansiedad social. Para ese estudio, los investigadores analizaron específicamente el cannabidiol para tratar la ansiedad asociada con hablar en público. La investigación publicada en 2014 descubrió que el aceite de CBD tenía efectos ansiolíticos y antidepresivos en un modelo animal. Análisis 2015 de estudios anteriores concluyeron que el aceite de CBD es un tratamiento prometedor para numerosas formas de ansiedad, incluido el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de estrés postraumático. Y hay bastante más. A medida que analizamos la investigación existente, vemos las bases establecidas para los ensayos clínicos, como este impresionante trabajo realizado en Denver.

"Cannabidiol en la ansiedad y el sueño: una gran serie de casos"

Scott Shannon, MD, 1Nicole Lewis, ND, 2Heather Lee, PA-C, 3 y Shannon Hughes, PhD 4 1Department of Psychiatry, University of Colorado, Denver2Department of Naturopathic Medicine, Wholeness Center, Fort Collins, CO3North Range Behavioral Health, Greeley, CO4 Escuela de Trabajo Social, Facultad de Salud y Ciencias Humanas de la Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins Resumen: El cannabidiol (CBD) es uno de los muchos compuestos cannabinoides que se encuentran en el cannabis.

No parece alterar la conciencia ni desencadenar un "subidón". Un reciente aumento en las publicaciones científicas ha encontrado evidencia preclínica y clínica que documenta el valor del CBD en algunos trastornos neuropsiquiátricos, como la epilepsia, la ansiedad y la esquizofrenia. La evidencia apunta hacia un efecto calmante para el CBD en el sistema nervioso central. El interés por el CBD como tratamiento de una amplia gama de trastornos ha explotado, aunque existen pocos estudios clínicos de CBD en la literatura psiquiátrica. OBJETIVO: Determinar si el CBD ayuda a mejorar el sueño y / o la ansiedad en una población clínica. DISEÑO: Una gran serie de casos retrospectivos en una clínica psiquiátrica que involucra la aplicación clínica de CBD para las quejas de ansiedad y sueño como un complemento del tratamiento habitual.

La revisión de la tabla retrospectiva incluyó documentación mensual de ansiedad y calidad del sueño en 103 pacientes adultos. Principales medidas de resultado: puntuaciones de sueño y ansiedad, utilizando instrumentos validados, al inicio y después del tratamiento con CBD. RESULTADOS La muestra final consistió en 72 adultos que presentaban preocupaciones primarias de ansiedad ($n = 47$) o falta de sueño ($n = 25$). Las puntuaciones de ansiedad disminuyeron durante el primer mes en 57 pacientes (79,2%) y continuaron disminuyendo durante la duración del estudio. Las puntuaciones del sueño mejoraron durante el primer mes en 48 pacientes (66,7%) pero fluctuaron con el tiempo. En esta revisión de la tabla, el CBD fue bien tolerado en todos menos 3 pacientes. CONCLUSIÓN: El cannabidiol puede ser beneficioso para los trastornos relacionados con la ansiedad. Se necesitan estudios clínicos controlados. Lea el estudio completo:

<http://www.thepermanentejournal.org/issues/2019/winter/6960-cannabis.html> -----

Investigadores canadienses demuestran que el cannabis reduce el uso de benzodiacepinas

11 de agosto de 2019 | Resúmenes, Adicción, Benzodiacepinas, Investigación con cannabinoides, Cannabinoides, Investigación Cannabis reemplaza a los productos farmacéuticos.

A principios de este año, un grupo de profesionales en Canadá produjo una investigación innovadora que demostró cómo la medicina cannabinoide reduce el uso y los antojos de benzodiazepinas. Esta clase de drogas es bien conocida por sus rasgos adictivos y una abstinencia a muy largo plazo que a menudo lleva a la necesidad de recetar otros productos farmacéuticos para la depresión y la ansiedad. Investigaciones previas indican que la gran mayoría de los intentos de abandono de benzodiazepinas en pacientes médicos no terminan bien incluso con la ayuda de su prescripción. Algunos estudios han indicado que más del 50% de aquellos que dejan de usarlos volverán a usarlos en algún momento. Una clase de drogas muy poderosa con más de un potencial de dependencia: generalmente dentro de las 2 semanas de uso, un individuo se vuelve dependiente o, en otras palabras, adicto. Muchos que intentan dejar el medicamento sin la ayuda de la intervención de medicamentos cannabinoides experimentarán convulsiones y otros problemas graves durante un retiro y luego necesitarán asistencia médica directa. Muchos han recurrido al cannabis medicinal y sus extractos para reemplazar los productos farmacéuticos que han causado tales problemas con éxito, esta investigación profundiza en cómo los pacientes pudieron reducir el consumo de varias benzodiazepinas.

Reducción del uso de benzodiacepinas en pacientes con cannabis medicinal recetado:

Chad Purcell

, Andrew Davis

, Nico Moolman

y S. Mark Taylor

Publicado en línea: 23 Jan 2019

Resumen

Antecedentes: las benzodiacepinas son una clase de medicamentos con propiedades sedantes, comúnmente utilizadas para la ansiedad y otras afecciones neurológicas. Estos medicamentos están asociados con varios efectos adversos bien conocidos. Este estudio observacional tiene como objetivo investigar la reducción del uso de benzodiacepinas en pacientes que usan cannabis medicinal recetado.

Métodos: se realizó un análisis retrospectivo en una cohorte de 146 pacientes con cannabis medicinal (edad promedio 47 años, 61% mujeres, 54% que informaron el uso previo de cannabis) que informaron el uso de benzodiacepinas al inicio de la terapia con cannabis. Estos datos son parte de una base de datos recopilada por una clínica de cannabis medicinal (Canabo Medical). Se utilizaron estadísticas descriptivas para cuantificar las asociaciones de la

proporción de uso de benzodiacepinas con el tiempo en la terapia de cannabis medicinal.

Resultados: después de completar un curso promedio de 2 meses de prescripción de cannabis medicinal, el 30.1% de los pacientes habían descontinuado las benzodiacepinas. En un seguimiento después de dos prescripciones, 65 pacientes en total (44.5%) habían descontinuado las benzodiacepinas. En el período de seguimiento final después de tres cursos de prescripción de cannabis medicinal, 66 pacientes en total (45,2%) habían interrumpido el uso de benzodiacepinas, mostrando una tasa de abandono estable durante un promedio de 6 meses.

Conclusión: dentro de una cohorte de 146 pacientes iniciados con terapia de cannabis medicinal, el 45,2% de los pacientes interrumpió con éxito su terapia de benzodiacepinas preexistente. Esta observación merece una mayor investigación sobre los riesgos y beneficios del uso terapéutico del cannabis medicinal y su papel en relación con el uso de benzodiacepinas.

Introducción

Las benzodiacepinas son una clase de medicamentos comúnmente utilizados para tratar una variedad de afecciones neurológicas.¹ Las propiedades hipnóticas y ansiolíticas hacen de las benzodiacepinas un pilar en el tratamiento del insomnio y los trastornos de ansiedad, así como los trastornos por alcohol, convulsiones y espasticidad. Estos efectos se ejercen mediante la amplificación de la señalización neural inhibitoria, principalmente a través de receptores de ácido gamma-aminobutírico.² Una revisión exhaustiva de las propiedades farmacológicas de las benzodiacepinas está fuera del alcance de este estudio, pero se puede encontrar en otros lugares.³

Las tasas anuales de incidencia del uso de benzodiacepinas varían entre las poblaciones y regiones de América del Norte, con estimaciones superiores al 10%.^{4,5} Del mismo modo, los datos de la encuesta canadiense sugieren que el uso de benzodiacepinas ha estado constantemente dentro del rango de 5% en 2003 a 10% en 2012.⁶ Se considera que las benzodiacepinas tienen un perfil de seguridad relativamente bueno en comparación con los hipnóticos sedantes más antiguos, como los barbitúricos. Sin embargo, los efectos secundarios comunes incluyen ataxia, mareos, somnolencia, fatiga, reacción lenta y debilidad muscular.¹ Las complicaciones del uso a largo plazo incluyen falta de concentración, dependencia, tolerancia, sobredosis y adicción.² Un metaanálisis reciente encontró un aumento de la mortalidad en los usuarios de benzodiacepinas en comparación con los no usuarios, con una razón de riesgo (HR) de 1.6 ($p \leq 0.05$).⁷ Esto se ha demostrado de

manera similar en una revisión sistemática que demuestra un aumento de la mortalidad general en los usuarios habituales de benzodiacepinas, con una FC que oscila entre 1,2 y 1,7 en los estudios revisados.⁸ Si bien las benzodiacepinas siguen siendo una clase esencial de medicación, sin duda es necesario tener precaución con respecto a su perfil de efectos secundarios.

Vamos a saltar a la Discusión / Conclusión, pero puede leer el estudio completo aquí:

<https://doi.org/10.1089/can.2018.0020>

Discusión

Los pacientes iniciados en la terapia de cannabis medicinal mostraron tasas significativas de interrupción de benzodiacepinas después de su primera visita de seguimiento a su médico que prescribió cannabis, y continuaron mostrando tasas significativas de interrupción a partir de entonces. La interrupción no se asoció con ninguna característica demográfica medida. Los pacientes también informaron una disminución de la angustia diaria debido a sus afecciones médicas después de los cannabinoides recetados. El contenido de CBD y THC del cannabis utilizado no difirió entre los pacientes que continuaron y los que descontinuaron las benzodiacepinas.

La asociación observada entre el uso de cannabis medicinal y la interrupción de la benzodiacepina no debe interpretarse erróneamente como causante, y estos resultados no respaldan las inferencias sobre la sustitución del cannabis medicinal por la terapia con benzodiacepina. La sustitución del cannabis por opioides está respaldada por un creciente cuerpo de evidencia, aunque muchos desafíos e incógnitas limitan la adopción generalizada del consumo de cannabis para esta indicación.^{9 , 10} La extrapolación de datos autoinformados sugiere que hay potencialmente tantos canadienses que usan cannabis por sus propiedades sedantes y ansiolíticas, como pacientes que toman sedantes como las benzodiacepinas.^{11 , 12} El efecto de sustitución del cannabis medicinal también se ha observado con medicamentos para el dolor, la ansiedad, la migraña, la depresión, el dolor crónico y el dolor de cabeza.^{10 , 13 , 14}

Este estudio no encontró diferencias significativas en las proporciones de CBD y THC en el cannabis utilizado por los pacientes que continuaron y los que descontinuaron las benzodiacepinas. Este

estudio no pretendía abordar la relación entre el cannabis y la ansiedad, ni los mecanismos fisiológicos del THC y el CBD. Sin embargo, la revisión de la literatura sobre este tema está justificada, ya que los efectos del cannabis sobre la ansiedad no se comprenden completamente.¹⁵ Estudios en animales han reportado efectos ansiolíticos de la administración total de cannabis.^{dieciséis} La evidencia animal experimental no puede generalizarse fácilmente al consumo humano porque el uso de la flor de cannabis seca puede exhibir efectos variables. Estos efectos pueden depender de factores como las proporciones e interacciones entre los cannabinoides, la cantidad utilizada y el método de uso. La potencia del cannabis ha aumentado en las últimas dos décadas. El contenido de THC ha aumentado y el contenido de CBD ha disminuido, lo que resulta en un aumento en las relaciones de THC: CBD de 14: 1 en 1995 a 80: 1 en 2014.¹⁷ Estudios anteriores han informado asociaciones de alto contenido de THC / bajo CBD con un mayor riesgo de ansiedad.¹⁸ ^{años} El CBD y el THC han propuesto efectos contradictorios sobre la ansiedad. El CBD se ha asociado con efectos ansiolíticos independientemente de la dosis, mientras que el THC produce de manera confiable efectos subjetivos de ansiedad, pero parece ser ansiolítico a dosis más bajas y ansiógeno a dosis más altas.^{15 , 19} Los estudios preclínicos de CBD han demostrado ser prometedores en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.²⁰ Los modelos animales apoyan una reducción de los síntomas de ansiedad en relación con el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de estrés postraumático a través del tratamiento con CBD.^{21 , 22} Los estudios en humanos y animales sugieren que el CBD puede tener un papel en la atenuación de los efectos del THC, incluida la ansiedad.¹⁵ La asociación observada de la interrupción de las benzodiacepinas con el uso de cannabis medicinal destaca la importancia de una mayor caracterización de las propiedades ansiolíticas del cannabis en el futuro.

El consumo de cannabis medicinal ha aumentado dramáticamente en los últimos años. El número total de canadienses registrados para el cannabis medicinal al 30 de septiembre aumentó de 12,409 en 2014 a 30,537 en 2015 y 98,460 en 2016.²³ Las clínicas de Canabo experimentaron un crecimiento similar desde 2014 hasta 2015 con volúmenes de pacientes que se expandieron más del doble cada año. Los datos de Canabo accedidos en octubre de 2016 consistieron principalmente en nuevos pacientes del mismo año calendario. De los 207 pacientes que iniciaron el cannabis medicinal con Canabo antes del 31 de enero de 2016, 61 pacientes no completaron tres visitas antes de la fecha de finalización del estudio. La designación de una ventana de 9 meses para recibir tres visitas de seguimiento puede contribuir a estos 61 pacientes perdidos. Es posible que estos pacientes hayan recibido recetas por más de 3 meses, o hayan usado

su cannabis medicinal con menos frecuencia que la discutida con su médico. Se desconocen los motivos de los pacientes para interrumpir el tratamiento clínico y pueden incluir los motivos típicos de pérdida durante el seguimiento de cualquier clínica médica.

Existen varias limitaciones para el estudio actual. Este estudio no está diseñado ni debe usarse para hipotetizar mecanismos fisiológicos para explicar esta asociación observada entre las benzodiacepinas y el cannabis. La metodología de observación retrospectiva y el tamaño de la muestra impiden una inferencia de una relación causal entre las tendencias de consumo de cannabis y benzodiacepinas. Las limitaciones en el tamaño de la muestra también impiden nuestra capacidad de hacer inferencia a partir de la menor proporción de los descontinuadores de benzodiacepinas que los continuadores que informaron que su condición médica afectó su vida todo el tiempo después de tres visitas clínicas. Sin datos confiables de seguridad y evidencia de ensayos aleatorios para esta cohorte, el cannabis no puede recomendarse como una alternativa a la terapia con benzodiacepinas. El análisis retrospectivo de los datos de Canabo preexistentes de los procedimientos operativos estándar de la clínica en curso impide el examen de muchos parámetros potencialmente valiosos para el estudio, como la dosificación de benzodiacepinas, la indicación y la duración del uso, y la información sobre las intenciones de los pacientes con la interrupción. No se utilizó una medida objetiva de la interrupción de las benzodiacepinas para confirmar los datos autoinformados. Los estudios futuros podrían hacer uso de biomarcadores para caracterizar más de cerca la interrupción de las benzodiacepinas. Aunque se informaron proporciones relativas de THC y CBD, los datos no incluyeron la cepa de cannabis o el método de uso. El uso constante de cannabis fue aproximado por los pacientes que regresaron a la clínica tres veces después de la visita inicial. El uso constante se dedujo de los pacientes que regresan constantemente a la clínica. El presente estudio demuestra una asociación entre la terapia de cannabis medicinal y las reducciones en el uso de benzodiacepinas. Hay una escasez fundamental de investigación sobre la efectividad del cannabis como terapia médica, así como los riesgos y beneficios de su uso.²⁴ Los estudios futuros deberían tener como objetivo ampliar la comprensión actual del cannabis y sus posibles aplicaciones médicas.

Conclusión

El cannabis medicinal sigue siendo un tratamiento controvertido pero potencialmente efectivo para pacientes que padecen una variedad de afecciones médicas. Dentro de una cohorte de pacientes iniciados con terapia de cannabis medicinal, una gran proporción interrumpió

con éxito su terapia de benzodiacepinas preexistente. Por lo tanto, este estudio apoya la investigación continua del cannabis medicinal e insta a una mayor exploración de su valor terapéutico.

ÁCIDO GRASO ENTRE MEDIOS Y USOS DE ESTO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ADICCIÓN Y CONDICIONES RELACIONADAS CON LA ADICCIÓN.

La presente invención está dirigida a una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que padece cualquier tipo de trastorno de adicción, trastorno por abuso de sustancias, incluyendo cualquier afección y síntoma asociado al mismo y incluyendo síndrome de abstinencia y adicción a recaídas durante y después de un tratamiento de rehabilitación de dicho paciente.

Mechoulam, Raphael (Jerusalén, IL)

Di Marzo, Vincenzo (Napoli, IT)

Piscitelli, Fabiana (Mondragone (CE), IT)

Lichtman, Aron H. (Henrico, VA, EE. UU.)

Damaj, Imad M. (North Chesterfield, VA) , EE. UU.)

Parker, Linda (Campbell River, CA)

Yaka, Rami (Kfar Uriah, IL)

Numero de aplicación: 16/613213

Fecha de publicación: 09/04/2020

Fecha de presentación: 22/05/2018

Ver imágenes de patentes:

[Descargar PDF 20200108037](#)

[Ayuda en PDF](#)

Cita de exportación:

Haga clic para generar bibliografía automática

Cesionario:Yissum Research Development Company de la Universidad Hebrea de Jerusalén Ltd. (Jerusalén, IL) VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY (Richmond, VA, EE. UU.)

UNIVERSITY OF GUELPH (Guelph, CA)

Clases internacionales:

A61K31/20 ; A61P25/32 ; A61P25/34 ; A61P25/36

Abogado, Agente o Firma:

Pearl Cohen Zedek Latzer Baratz LLP (1500 Broadway 12th Floor, Nueva York, NY, 10036, EE. UU.)Reclamación (es:1. 1 .- 42 . (cancelado)

43. Un método para tratar al menos uno de los trastornos de adicción, trastorno de abuso, síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, adicción a recaídas durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, incluyendo cualquier condición y síntoma asociado con el mismo en un paciente que padece el mismo, dicho método comprende administrar

a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

44. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso se selecciona de un resto de ácido graso saturado, un resto de ácido graso monoinsaturado y un resto de ácido graso poliinsaturado.

45. El método de la reivindicación 43, en el que dicho aminoácido se selecciona de glicina, dimetilglicina, alanina, serina, cisteína, tirosina y fenilalanina.

46. El método de la reivindicación 43, en el que dicho amino ácido es sustituido por al menos un grupo seleccionado de lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo, lineal o ramificado -C 2 - C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 - C 6 alquinilo, -OH y -O (C1 -C 10 alquilo).

47. El método de la reivindicación 43, en el que dicho amino ácido es sustituido por al menos uno lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo.

48. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo).

49. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un -C 1 -C6 alquilo.

50. El método de la reivindicación 43, en el que dicha amida de ácido graso de un aminoácido es un compuesto de fórmula general (I), que incluye un estereoisómero y una sal del misma la que R 1 se selecciona de lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquilo, lineal o ramificado -C 13 - C 22 alquenilo y lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquinilo; opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de -C 1 -C 6 alquilo lineal o ramificado , -OH, -O (alquilo C 1 - C 10), -SH y -S (alquilo C 1 -C 10); R 2 y R 3 se seleccionan independientemente de H, alquilo lineal o ramificado -C 1 -C 6 , lineal o ramificado-C2 -C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 -C 6 alquinilo; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo -OH, - SH, -O (C 1 -C 6 alquilo), fenilo y fenol; con la condición de que al menos uno de R 2 y R 3 sea diferente de H.

51. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha adicción es adicción a las drogas, adicción al cigarrillo, adicción al alcohol, adicción a la comida, adicción al comportamiento y cualquier combinación de las mismas.

52. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha adicción se selecciona de adicción a la nicotina, adicción a los opioides, adicción a las drogas, adicción a las drogas para el dolor, adicción a la cocaína, adicción al comportamiento y cualquier combinación de las mismas.

53. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha sustancia es una droga, un cigarrillo, una bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos.

54. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha sustancia se selecciona de nicotina, opioide, cocaína, alcohol, alimentos, analgésicos y cualquier combinación de los mismos.

Descripción:

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los fumadores de cigarrillos con daño inducido por lesión cerebral traumática (TBI) en la pantalla de la corteza insular mostraron el abandono de la adicción a la nicotina (Naqvi et al, 2007; Naqvi et al. 2014). Donvito y col. sometió a ratones anestesiados al modelo de caída de peso de TBI y cosechó la corteza insular, el hipocampo y el hipotálamo 24 horas después. Usando técnicas de lipoomía dirigida, mostraron aumentos profundos en OIGly en la corteza insular, pero no en el hipocampo o el hipotálamo de ratones con daño cerebral, no en ratones simulados. OIGly no produjo ni una preferencia de lugar ni una aversión de lugar, pero interfirió tanto con una preferencia de lugar inducida por nicotina como con respuestas de retirada precipitadas reducidas y una aversión de lugar inducida por retirada en ratones dependientes de nicotina.

Otro trastorno por abuso de drogas con un costo considerable para la sociedad y el individuo es la adicción a los opiáceos. De los 21.5 millones de estadounidenses mayores de 12 años que tenían un trastorno por uso de sustancias en 2014, 1.9 millones tenían un trastorno por uso de sustancias que involucra analgésicos recetados y 586,000 tenían un trastorno por uso de sustancias que involucra heroína (National Institute on Drug Abuse 2015). La retirada de los opiáceos es una fuerza impulsora en el mantenimiento de la adicción a los opiáceos (por ejemplo, Koob, 2009a, b). La abstinencia de morfina (MWD) se puede producir al terminar la exposición crónica a la morfina o al administrar un antagonista de los opiáceos a los animales pretratados con morfina. Incluso después de una sola exposición a una dosis alta de morfina, la administración de naloxona varias horas después produce síntomas de abstinencia en humanos (Heishman et al, 1990; June et al, 1995) y otros animales (Eisenberg, 1982; Martin y Eades, 1964). El retiro es evidente no solo por los síntomas conductuales de la abstinencia, sino también por la capacidad de dicho retiro de servir como un estímulo motivador aversivo. Parker y col. (Parker y Joshi, 1998; Parker et al., 2002) demostraron que las propiedades aversivas de la MWD precipitada con naloxona eran evidentes hasta 48 h. después de una sola inyección de morfina, pero no de solución salina, en un paradigma de aversión al lugar condicionado (CPA).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona así una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo.

La presente invención proporciona así una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento del trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que padece una adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con el mismo.

Debe entenderse que el término "adicción" o "trastorno de adicción" incluye una enfermedad primaria y crónica de recompensa cerebral, motivación, memoria y circuitos relacionados. El término se refiere tanto a estímulos / conductas de búsqueda compulsiva como a dependencia de abuso de sustancias. Los términos "adicción a una sustancia" y / o "trastorno por abuso de sustancias" y / o "trastorno por dependencia de sustancias" y / o "dependencia a una sustancia" se incluyen en el trastorno de adicción general y se relacionan específicamente con la dependencia de un sujeto a un Sustancia particular o sustancias que equivalen a un trastorno de adicción como se definió anteriormente.

Los comportamientos de búsqueda compulsiva incluyen, entre otros, juegos de azar, adicción al sexo, adicción a las compras, adicción a los comportamientos compulsivos (como la limpieza excesiva y otros comportamientos compulsivos generalmente en el espectro del TOC) y cualquier combinación de los mismos.

Las adicciones al abuso de sustancias incluyen, entre otras, la adicción a las drogas (incluidos, entre otros, los opiáceos, como la heroína u otros derivados de la morfina, la cocaína, las anfetaminas, el cannabis, las drogas adictivas de cualquier tipo, incluidos, entre otros, agentes inductores del sueño, agentes para aliviar el dolor , antihistamínicos, etc.), tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de alimentos y cualquier combinación de los mismos.

Sin estar atados a la teoría, la adicción afecta la neurotransmisión y las interacciones dentro de las estructuras de recompensa del cerebro, incluidos el núcleo accumbens, la corteza cingulada anterior, el prosencéfalo basal y la amígdala, de modo que las jerarquías motivacionales se alteran y los comportamientos adictivos, que pueden o no incluir alcohol y otro uso de drogas, suplanta conductas sanas relacionadas con el cuidado personal. La adicción también afecta la neurotransmisión y las interacciones entre los circuitos corticales e hipocampales y las estructuras de recompensa cerebral, de modo que el recuerdo de exposiciones previas a recompensas (como alimentos, sexo, alcohol y otras drogas) conduce a una respuesta biológica y conductual a señales externas, a su vez desencadenando antojo y / o participación en comportamientos adictivos.

La adicción se caracteriza por la incapacidad de abstenerse consistentemente de una sustancia o patrones de comportamiento, control de comportamiento deteriorado, ansia de sustancia o experiencia / comportamiento gratificante, disminución del reconocimiento de problemas significativos con el comportamiento del sujeto y la relación interpersonal; y respuesta emocional disfuncional. El poder de las señales externas para desencadenar el antojo y el uso de drogas, así como para aumentar la frecuencia de participación en otros comportamientos potencialmente adictivos, también es una característica de la adicción, ya que el hipocampo es importante en la memoria de experiencias eufóricas o disfóricas anteriores, y con la amígdala es importante para que la motivación se centre en seleccionar comportamientos asociados con estas experiencias pasadas.

El riesgo persistente y / o la recurrencia de la recaída, después de períodos de abstinencia, es otra característica fundamental de la adicción. Esto se puede desencadenar por la exposición a sustancias y comportamientos gratificantes, por la exposición a señales ambientales de uso y por la exposición a factores estresantes emocionales que provocan una mayor actividad en los circuitos de estrés cerebral.

Algunos de los síntomas asociados con la adicción incluyen, por ejemplo, deterioro en el funcionamiento ejecutivo, problemas con la percepción, el aprendizaje, el control de los impulsos, la compulsividad y el juicio, una menor disposición para cambiar sus comportamientos disfuncionales, muestran una aparente falta de apreciación de la magnitud de los problemas acumulativos. y complicaciones Los síntomas adicionales incluyen aspectos de los comportamientos, cogniciones, emociones e interacciones de una persona con otros, incluida la capacidad de una persona para relacionarse con miembros de su familia, miembros de su comunidad, su propio estado psicológico y cosas que trascienden su experiencia diaria. .

a pesar de la presencia de problemas físicos o psicológicos persistentes o recurrentes que pueden haber sido causados o exacerbados por el uso de sustancias y / o comportamientos adictivos relacionados, el estrechamiento del repertorio conductual se centra en recompensas que son parte de la adicción; y una aparente falta de capacidad y / o disposición para tomar medidas consistentes y de mejora a pesar del reconocimiento de los problemas.

Los síntomas cognitivos asociados con la adicción pueden incluir: preocupación por el uso de sustancias; evaluaciones alteradas de los beneficios y perjuicios relativos asociados con las drogas o los comportamientos gratificantes; y la creencia inexacta de que los

problemas experimentados en la vida de uno son atribuibles a otras causas en lugar de ser una consecuencia predecible de la adicción. Los síntomas emocionales asociados con la adicción incluyen: aumento de la ansiedad, disforia y dolor emocional; mayor sensibilidad a los factores estresantes asociados con el reclutamiento de sistemas de estrés cerebral, de modo que "las cosas parecen más estresantes" como resultado; y dificultad para identificar los sentimientos, distinguir entre los sentimientos y las sensaciones corporales de excitación emocional, y describir los sentimientos a otras personas (a veces denominadas alexitimia).

Como la adicción es una enfermedad crónica, los períodos de recaída, que pueden interrumpir los períodos de remisión, son una característica común de la adicción. También es importante reconocer que el retorno al uso de drogas o la búsqueda patológica de recompensas no es inevitable.

Las formas cualitativas en que el cerebro y el comportamiento responden a la exposición a las drogas y la participación en comportamientos adictivos son diferentes en las etapas posteriores de la adicción que en las etapas anteriores, lo que indica una progresión que puede no ser manifiestamente evidente.

La invención proporciona además un método para tratar el trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo en un paciente que padece el mismo, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar el trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo en un paciente que padece el mismo, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo .

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para tratar la adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con la misma en un paciente que la padece, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En algunas realizaciones, dicha sustancia es una droga (que incluye estimulantes como cocaína y heroína, barbitúricos, nicotina, drogas para aliviar el dolor, drogas inducidas por el sueño), un cigarrillo, bebidas alcohólicas, alimentos y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, dicha adicción es la adicción a las drogas (incluidas las drogas para aliviar el dolor, los opioides, las drogas que inducen el sueño, etc.), la adicción al cigarrillo (también la

adicción a la nicotina), la adicción al alcohol, la adicción a los alimentos, la adicción al comportamiento (incluido el comportamiento del TOC de cualquier tipo, sexo). adicción, narcolepsia, etc.) y cualquier combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, dicha adicción es adicción a la nicotina. En otras realizaciones, dicha adicción es la adicción a los opioides (sustancias que actúan sobre los receptores opioides que producen efectos similares a la morfina).

En algunas realizaciones, dicha sustancia es una droga, un cigarrillo, una bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es nicotina. En otras realizaciones, dicha sustancia es un opioide.

para disminuir la severidad o curar la adicción y el comportamiento adictivo, para mejorar la recuperación, o para prevenir la forma de adicción, para disminuir la frecuencia e intensidad de la recaída de la adicción, para mantener períodos de remisión de la adicción y el comportamiento adictivo, para optimizar el nivel del sujeto de funcionamiento durante los períodos de remisión; y cualquier combinación de lo anterior.

La invención proporciona además una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que padece el síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas.

Cuando se hace referencia al "síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas", debe entenderse que se relaciona con cualquier síntoma que ocurra en un paciente que se somete a un tratamiento de rehabilitación o desintoxicación durante el cual hay un uso de interrupción total o parcial o dicha sustancia abusiva o reducción de la dosis de dicha sustancia abusiva.

En otro aspecto, la invención proporciona una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que sufre adicción a recaídas durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas.

Al referirse a la "adicción a la recaída durante o después de la rehabilitación o la desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas" se debe entender que se relaciona con el resultado de la transgresión durante o después de una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas.

En algunas realizaciones, dicha adicción es adicción a la nicotina. En otras realizaciones, la adicción a la ayuda es la adicción a los opioides. En otras realizaciones, dicha adicción es adicción a las drogas. En realizaciones adicionales, dicha adicción es la adicción a las drogas analgésicas (incluida la adicción a las drogas analgésicas,

la adicción a las drogas usadas para reducir el dolor, también conocida como adicción a las drogas analgésicas). En realizaciones adicionales, dicha adicción es la adicción a las drogas analgésicas. En otras realizaciones, dicha adicción es adicción a la cocaína. En realizaciones adicionales, dicha adicción es adicción conductual (que incluye pero no se limita a: adicción a comer, adicción a beber, vómitos, sexo, compras, juegos, comportamientos obsesivos compulsivos, juegos de azar, etc.).

En algunas realizaciones, dicha sustancia se selecciona de un fármaco, un cigarrillo, bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, dicha sustancia es nicotina. En otras realizaciones, dicha sustancia es un opioide. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es cocaína. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es alcohol. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es alimento. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es un fármaco analgésico. La invención proporciona además un método para tratar a un paciente que padece síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

La invención cubre además un método para tratar a un paciente que padece adicción a una recaída durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "amida de ácido graso de un aminoácido" pretende abarcar un compuesto logrado mediante la conjugación de un resto de ácido graso (que tiene la fórmula general $-C(=O)R_1$, en la que R_1 es como se define en el presente documento) y un resto de aminoácidos (que tiene la fórmula general $-NHCR_2R_3C(=O)OH$, en la que R_2 y R_3 son como se definen en la presente memoria) a través de la formación de un enlace amídico entre el átomo de nitrógeno del resto de aminoácidos ($-NHCR_2R_3C(=O)OH$) y el átomo carbonílico ($-C(=O)R_1$) del resto de ácido graso. Debe entenderse que aunque los compuestos de la invención se denominan generalmente como conjugado de un resto de ácido graso y un resto de aminoácido, el conjugado de la invención puede formarse a partir de una variedad de precursores, empleando un sintético de uno o varios pasos metodologías.

Cuando se hace referencia a un "resto de ácido graso", debe entenderse que abarca un resto de acilo derivable de un ácido graso, es decir, generalmente de la forma $R_1C(=O)-$, en donde

R 1 representa la cadena alifática (saturada o insaturada)) del ácido graso correspondiente, y en el que el punto de unión del resto de ácido graso al resto de aminoácido de la amida de ácido graso es a través del átomo de carbono carbonilo del resto de ácido graso.

Como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" pretende abarcar un ácido monocarboxílico que tiene una cadena alifática ("cola"), en el que dicha cadena alifática puede ser saturada, monoinsaturada (que tiene un enlace insaturado en cualquier lugar de la cadena alifática) o poliinsaturado (que tiene al menos dos enlaces insaturados en cualquier parte de la cadena alifática). Un enlace insaturado en la cadena alifática puede ser un enlace doble (en la configuración cis y / o trans) o triple. La longitud de la cadena alifática (ya sea saturada, monoinsaturada o poliinsaturada) de un ácido graso puede variar entre 10 y 30 o, en algunas realizaciones, entre 13 y 22 átomos de carbono. Los ácidos grasos pueden derivarse de una fuente natural (ya sea de origen animal o vegetal), fuente sintética o fuente semisintética.

Ejemplos no limitantes de ácidos grasos saturados son ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos monoinsaturados son el ácido miristoleico, el ácido palmitoleico y el ácido oleico. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos poliinsaturados son el ácido linoleico, el ácido α-linolénico, el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido erúcico y el ácido docosahexaenoico.

En algunas realizaciones, dicho resto de ácido graso de una amida de ácido graso se selecciona de un resto de ácido graso saturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que consiste solo en enlaces saturados únicos), un resto de ácido graso monoinsaturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que comprende un enlace insaturado, ya sea un enlace doble o triple) y un resto de ácido graso poliinsaturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que comprende al menos dos enlaces insaturados, cada uno independientemente un enlace doble o triple). En otras realizaciones de la invención, el resto de ácido graso es un resto de ácido graso oleoil ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})-$), es decir, derivado del ácido oleico correspondiente.

En algunas otras realizaciones más, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 - C 6 alquilo, -OH, -OR', -SH y -SR", donde R' y R" son cada uno independientemente recta o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos dos alquilo -C 1 - C 6 lineal o ramificado . En aún otras realizaciones, dicho al menos un C 1 -C 6 alquilo es metilo.

En realizaciones adicionales, dicha al menos una sustitución está en al menos una de las posiciones α o β de dicho resto de ácido

graso. Como se conoce en la técnica, la "posición α de dicho resto de ácido graso" es el átomo de carbono en la cadena alifática del resto de ácido graso que está directamente adyacente al átomo de carbono carbonílico del resto de ácido graso; la "posición β de dicho resto de ácido graso" es el átomo de carbono en la cadena alifática del resto de ácido graso que es el segundo átomo de carbono adyacente al átomo de carbono carbonílico del resto de ácido graso. En algunas realizaciones, una amida de ácido graso de la invención se sustituye en la posición α del resto de ácido graso. En otras realizaciones, una amida de ácido graso de la invención se sustituye en la posición β del resto de ácido graso. En realizaciones adicionales, una amida de ácido graso de la invención está sustituida en las posiciones α y β del resto de ácido graso.

Cuando se hace referencia a un "resto de aminoácido", debe entenderse que abarca un radical derivable de un aminoácido, es decir, generalmente es de la fórmula -NHCR₂R₃COOH, en donde el punto de unión de dicho resto de aminoácido a un ácido graso el resto, como se define en el presente documento, es a través de la amina del resto aminoácido, como se explicó anteriormente.

El "aminoácido" es un aminoácido (es decir, alfa-aminoácido o beta-aminoácido) como se conoce en la técnica. En algunas realizaciones, el resto de aminoácido se deriva de un aminoácido de la fórmula general H₂NCR₂R₃COOH, en donde R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente. Ejemplos no limitantes de aminoácidos que corresponden al resto de aminoácidos de un compuesto definido en el presente documento son alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, dimetilglicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Un aminoácido como se usa en el presente documento puede derivarse de una fuente natural, fuente sintética o semisintética. Un aminoácido como se usa en el presente documento también puede estar en la configuración D o L. En algunas realizaciones, un aminoácido es un L-aminoácido.

En algunas realizaciones, dicho resto de aminoácido se selecciona de serina, glicina, dimetilglicina, alanina, cisteína, tirosina y fenilalanina. En otras realizaciones, dicho resto de aminoácido es serina.

En algunas realizaciones, de la invención dicho resto de ácido graso está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -C₁-C₆alquilo, -OH, -O (C₁-C₁₀alquilo), -SH y -S (C₁-C₁₀alquilo); y el radical amino ácido está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -C₁-C₆alquilo, -OH y -O (C₁-C₁₀alquilo), fenilo y fenol.

En realizaciones adicionales, dicho resto de aminoácido no está sustituido.

En todavía otras realizaciones, dicho amino resto ácido está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 - C 6 alquilo, -OH y -O (C 1 -C 10 alquilo), en el que R 3 es -C 1 - C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho aminoácido está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En otras realizaciones, dicho amino ácido es sustituido por al menos dos -C 1 -C 6 alquilo. En realizaciones adicionales, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En realizaciones adicionales adicionales, dicha sustitución está en la posición α de dicho resto de aminoácido.

La "posición α de dicho resto de aminoácidos" es el átomo de carbono en el resto de aminoácidos que está directamente adyacente al átomo de carbono de carbonilo del resto de aminoácidos.

En algunas realizaciones adicionales, dicho resto de aminoácido se selecciona de un resto de serina, cisteína, glicina, dimetilglicina, alanina, tirosina y fenilalanina. En algunas realizaciones, dicho amino resto ácido está sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre recta o -C ramificado 1 -C 6 alquilo, o ramificado -C recta 2 -C 6 alquenilo o ramificado -C recta 2 -C 6 alquinilo, -OH, y -O (C 1 -C 10 alquilo).

En algunas otras realizaciones, dicho aminoácido está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En otras realizaciones, dicho amino ácido es sustituido por al menos dos -C 1 -C 6 alquilo. En todavía realizaciones adicionales, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En algunas realizaciones, dicha sustitución está en la posición α de dicho resto de aminoácido.

En algunas realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo). En realizaciones adicionales, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En algunas realizaciones, al menos un C 1 - C 6 alquilo es metilo. En realizaciones adicionales, dicha al menos una sustitución está en al menos una de las posiciones α o β de dicho resto de ácido graso.

En algunas realizaciones, una amida de ácido graso de la invención es un compuesto de fórmula general (I), que incluye un estereoisómero y una sal del mismo:

En la que R 1 se selecciona de lineal o ramificado -C 13 - C 22 alquilo, lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquenilo y lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquinilo; opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 - C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo); R 2 y R 3 se seleccionan independientemente de H, alquilo lineal o ramificado -C 1 -C 6 , lineal o ramificado-C 2 -C6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 - C 6 alquinilo; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo -OH, -SH, -O (C 1 -C 6 alquilo), fenilo y fenol; siempre que al menos uno de R 2 y R 3 sea diferente de H.

En algunas realizaciones, R 2 es lineal o ramificado -C 1 - C 6 alquilo. En otras realizaciones, R 3 es lineal o ramificado -C 1 - C 6 alquilo. En realizaciones adicionales, R 2 y R 3 son cada uno independientemente -C 1 -C 6 alquilo. En todavía otras realizaciones, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En algunas realizaciones, R 1 es un grupo -C lineal o ramificada 13 - C 22 alquenilo. En algunas realizaciones, dicho recto o ramificado - C 13 -C 22alquenilo comprende entre 1 a 6 dobles enlaces.

El término "estereoisómero", como se usa en el presente documento, pretende abarcar un isómero que posee una constitución idéntica a un estereoisómero correspondiente, pero que difiere en la disposición de sus átomos en el espacio del estereoisómero correspondiente. Por ejemplo, los estereoisómeros pueden ser enantiómeros, diastereómeros y / o isómeros cis-trans (E / Z). Debe entenderse que una composición que comprende una amida de ácido graso de la invención puede comprender enantiómeros individuales, diastereómeros individuales así como mezclas de los mismos en cualquier proporción (por ejemplo, mezclas racémicas, mezclas no racémicas, mezclas de al menos dos diastereómeros, etc.)) Además, la invención abarca cualquier estereoisómero de una amida de ácido graso de la invención logrado a través del metabolismo in vivo o in vitro, o por cualquier tipo de derrota sintética.

El término "sal", como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier sal lograda por adición de ácido o base. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido obtenida por protonación de una amida de ácido graso de la invención (por ejemplo, en el resto amídico). En otras realizaciones, la sal es una sal de adición de base obtenida por desprotonación de un protón de la amida de ácido graso de la invención (por ejemplo, del resto ácido, es decir, -COOH de la amida de ácido graso). El contraión que forma una sal de una amida de ácido graso de la invención puede, de manera no limitativa, incluir cationes inorgánicos u orgánicos, que en algunas realizaciones son farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos, por ejemplo, cationes de potasio o sodio, metales alcalinotérreos. cationes tales como magnesio o calcio, o cationes de amonio que incluyen, por ejemplo,

El término "alquilo" pretende abarcar un radical hidrocarbonado saturado lineal (no ramificado), ramificado o cíclico monovalente. Cuando se hace referencia a "C 1 -C 6 alquilo" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene 1, átomos de 2, 3, 4, 5, o 6 de carbono. Ejemplos no limitativos de C 1 -C 6alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, 3-butilo, n-isobutilo, 2-isobutilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-

metil-2-etil-propilo, ciclobutilo, 1- metil-ciclobutilo, 2-metil-ciclobutilo, 1,1-dimetil-ciclobutilo, 1,2-dimetil-ciclobutilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, metil-1-ciclobutilo, 1-ciclobutil-etilo, 2-ciclobutilo- etilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopentilo, 2-metil-ciclopentilo. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C 10 - C 30 alquilo" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene un radical 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C11 -C 20 alquilo" se debe entender que abarca cualquier lineal o ramificado radical alquilo que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a "-alquilo C 13 -C 22 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquilo lineal o ramificado que tiene 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono.

El término "alquenilo" pretende abarcar una cadena de hidrocarburo lineal (no ramificada) o ramificada que tiene al menos un doble enlace. Un doble enlace puede estar entre dos átomos de carbono de la cadena alquenilo y puede estar en la configuración cis o trans (o E o Z). Un doble enlace de un alquenilo puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Cuando se hace referencia a "-C 13 -C 22 alquenilo" se debe entender que abarca cualquier alquenilo lineal o ramificado que tiene un radical 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a "-alquenilo C 11 -C 20 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquenilo lineal o ramificado que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C10 -C 30 alkeyl" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene un radical 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono

El término "alquinilo" pretende abarcar una cadena de hidrocarburo lineal (no ramificada) o ramificada que tiene al menos un triple enlace. El triple enlace puede estar entre dos átomos de carbono de la cadena alquinilo. El triple enlace de un alquinilo puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Cuando se hace referencia a "-C 13 -C 22 alquinilo" se debe entender que abarca cualquier alquinilo lineal o ramificado que tiene un radical 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a "-alquinilo C 11 -C 20 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquinilo lineal o ramificado que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C 10 - C 30 alquinilo" se debe entender que abarca cualquier radical alquilo lineal o ramificado que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono.

Debe entenderse que el término "fenilo" significa el grupo cíclico aromático que tiene la fórmula C₆H₅. Debe entenderse que el término "fenol" significa el grupo aromático que tiene la fórmula C₆H₄OH, en el que dicho grupo -OH puede estar sustituido en cualquier punto del anillo cíclico.

Algunos de los términos definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y en tal caso cada término se definirá independientemente del otro.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En otro aspecto, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende una amida de ácido graso como se describe en el presente documento que incluye cualquier estereoisómero y sal del mismo. La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos una amida de ácido graso como se describe en el presente documento que incluye cualquier estereoisómero y sal del mismo, en combinación con al menos otro agente terapéutico. La invención proporciona además el uso de una amida de ácido graso descrita en el presente documento para la preparación de una composición farmacéutica.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una amida de ácido graso descrita en el presente documento en combinación (por ejemplo, mezcla) con un auxiliar farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional. El auxiliar debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los destinatarios de la misma.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración o administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) a través de un implante.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es una composición transdérmica. En algunas otras realizaciones, dicha amida de ácido graso descrita en el presente documento se administra a un paciente usando una formulación transdérmica. En algunas realizaciones, dicha formulación / composición transdérmica emplea el uso de un parche dérmico.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es una composición nasal. En algunas otras realizaciones, dicha amida de ácido graso descrita en el presente

documento se administra a un paciente usando una formulación nasal. En algunas realizaciones, dicha formulación / composición nasal emplea el uso de un dispositivo de administración (por ejemplo, un nebulizador).

Las composiciones pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de asociar las amidas de ácido graso de la invención o combinaciones de las mismas con cualquier agente auxiliar. El (los) agente (s) auxiliar (es), como el (los) ingrediente (s) accesorio (s), se seleccionan típicamente de los convencionales en la técnica, tales como vehículos, cargas, aglutinantes, diluyentes, desintegrandes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y humectantes. agentes

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades de dosificación discretas, tales como píldoras, tabletas, grageas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo o pasta. Las composiciones pueden procesarse adicionalmente en un supositorio o enema para administración rectal.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se describe anteriormente, en combinación con material de envasado, que incluye instrucciones para el uso de la composición para un uso como se describe anteriormente.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo viales sellados y ampollas, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (liofilizada) que requiera solo la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de utilizar. Para la administración transdérmica, por ejemplo, se pueden contemplar geles, parches o pulverizaciones. Las composiciones o formulaciones adecuadas para la administración pulmonar, por ejemplo, por inhalación nasal, incluyen polvos finos o nieblas que pueden generarse por medio de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados a dosis medidas.

La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto a lograr y pueden variar con la fórmula particular, la ruta de administración y la edad y el estado del sujeto individual al que se administrará la composición. .

La invención proporciona además un kit que comprende al menos un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo, como se describe anteriormente en este documento, e instrucciones para su uso.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un trastorno de adicción que

incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo; que comprende administrar a dicho paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

La presente invención proporciona un método de tratamiento del trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo, dicho método comprende administrar a un paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece una adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con el mismo; dicho método comprende administrar a un paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El tema considerado como la invención se señala particularmente y se reivindica claramente en la parte final de la especificación. Sin embargo, la invención, tanto en cuanto a la organización como al método de operación, junto con los objetos, características y ventajas de los mismos, puede entenderse mejor con referencia a la siguiente descripción detallada cuando se lee con los dibujos adjuntos en los que:

HIGO. 1 muestra el tiempo medio (\pm sem) pasado en segundos en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado con MWD durante el ensayo de prueba libre de drogas por ratas tratadas con VEH o 5 mg / kg de OIGly durante cada ensayo MWD en el Experimento 2. Asteriscos indican una diferencia significativa entre los pisos pareados de retirada de salina y morfina, *** $p <0.001$.

HIGO. 2 muestra el tiempo medio (\pm sem) pasado en segundos en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado con morfina durante el ensayo de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH, 5 mg / kg de oleoil glicina o 30 mg de oleoil glicina durante la morfina ensayo de acondicionamiento en el Experimento 4. Los asteriscos indican una preferencia general significativa por el piso emparejado con morfina entre los grupos * $p = 0.025$

Las figs. 3A-3C muestra los cromatogramas representativos que describen la presencia de OIGly en la ínsula de los ratones con TBI, pero no los ratones falsos o ingenuos. (3 A (1)) La ínsula lesionada muestra la formación de OIGly según lo confirmado por los espectros MS y MS / MS. En ratones simulados (3 B), así como en ratones sin tratamiento previo (3 C), OIGly endógeno no es detectable en el tiempo de retención de OIGly sintético mostrado por la flecha. HIGO. Las trazas de cromatograma 3A (2) representan la

corriente de iones total (TIC), y la FIG. Las trazas de cromatograma 3A (3) representan los cromatogramas extraídos m/z alrededor de 340 amu.

HIGO. 4 muestra que OIGly no tiene efectos sobre la morfina-CPP. Los ratones se acondicionaron con solución salina o morfina (10 mg / kg, sc) durante 3 días. Se observó un CPP robusto en ratones acondicionados con morfina pretratados con vehículo. OIGly no atenuó la expresión de morfina CPP (30 mg / kg, ip). * p <0.05 vs. vehículo / vehículo. Los valores representan la media ± SEM de n = 7-8 ratones por grupo.

Las figs. 5A-5E muestran la evaluación de los efectos cannabimiméticos en la tétrada cannabinoides después de la administración de OIGly. OIGly no produjo (5 A) antinocicepción, (5 B) hipotermia o comportamiento motor, como se refleja en las siguientes medidas: (5 C) distancia recorrida, (5 D) velocidad y (5 E) tiempo de inmovilidad. Además, OIGly no provocó respuestas catalépticas, como se evaluó en la prueba de barras (datos no mostrados). Los valores representan medias ± SEM de n = 9 ratones por grupo.

HIGO. 6 muestra la sensibilización psicomotora de cocaína después de dos días de habituación a la cámara locomotora de campo abierto, ratones (n = 10 en cada grupo) fueron inyectados repetidamente con 20 mg / kg de cocaína o solución salina durante 10 días. La actividad locomotora fue monitoreada por el número de roturas del haz.

Las figs. 7A-7L muestran el aumento de los cannabinoides endógenos en el sistema de recompensa en ratones sensibilizados con cocaína después de la sensibilización. Los ratones se sacrificaron y Nucleus Accumbens (Figuras 7A-7F) y el hipocampo (Figura 7G-7L) se diseccionaron y analizaron para los diferentes compuestos. Los resultados se presentan para OIGI (oleoilglicina) (Figuras 7A y 7G), 2-AG (2-araquidonoilglicerol, un cannabinoides endógeno) (Figuras 7B y 7H), OS (oleoil serina) (Figuras 7C y 7I), AEA (araquidonoil etanolamida, anandamida, un cannabinoides endógeno) (FIGS. 7D y 7J), PEA (palmitoil etanolamida) (FIGS. 7E y 7K), OEA (oleoil etanolamida) (FIGS. 7F y 7L). * p <0.001 solución salina vs cocaína

Se apreciará que, por simplicidad y claridad de ilustración, los elementos mostrados en las figuras no se han dibujado necesariamente a escala. Por ejemplo, las dimensiones de algunos de los elementos pueden exagerarse en relación con otros elementos para mayor claridad. Además, cuando se considere apropiado, los números de referencia pueden repetirse entre las figuras para indicar elementos correspondientes o análogos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN ACTUAL

En la siguiente descripción detallada, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión profunda de la invención. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que la presente invención se puede practicar sin estos detalles específicos. En otros casos, los métodos, procedimientos y componentes bien conocidos no se han descrito en detalle para no oscurecer la presente invención.

Parte I: Oleoyl Glycine interfiere con la abstinencia de morfina, pero no la recompensa de morfina

Asignaturas

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (200 ga 250 g) como sujetos. Los animales se alojaron en parejas en una jaula opaca de caja de zapatos mientras recibían comida y agua ad libitum. Fueron expuestos a un ciclo de luz / oscuridad inversa de 12/12 h donde las luces se encienden a las 7 pm Todos los experimentos se realizaron durante el ciclo oscuro de las ratas. La sala de la colonia que albergaba a todas las ratas se mantuvo a 21 ° C. Todos los procedimientos para animales fueron aprobados por el Comité de Cuidado de Animales de la Universidad de Guelph y se adhieren a las directrices del Consejo Canadiense de Cuidado de Animales.

Drogas

La morfina y la naloxona se prepararon con solución salina a una concentración de 20 y 1 mg / ml, respectivamente, antes de inyectar por vía subcutánea (sc) a un volumen de 1 ml / kg. OIGly y AM251 se disolvieron en una mezcla vehicular de etanol, Tween 80 y solución salina fisiológica en una relación 1: 1: 18. Oleoil glicina y AM251 se disolvieron primero en etanol, luego se añadió Tween 80 a la solución, y el etanol se evaporó con una corriente de nitrógeno; después de lo cual, se agregó la solución salina. El vehículo final (VEH) consistió en 1: 9 (Tween / solución salina). Se preparó oleoilglicina a una concentración de 5 mg / ml o 30 mg / ml y se inyectó ip

Aparato

Se utilizó un aparato de acondicionamiento de lugares con pisos removibles. El aparato de acondicionamiento era una caja rectangular (60 x 25 x 25 cm) hecha de plexiglás negro y una tapa de malla de alambre. Durante el acondicionamiento, se colocaron pisos metálicos removibles caracterizados por una superficie perforada (1 cm de diámetro espaciada 1 cm entre sí) o una superficie de rejilla (barras horizontales de ½ cm espaciadas 1 cm) sobre una estera de goma negra en la parte superior del Superficie de plexiglás negro. Los diferentes pisos actúan como señales contextuales que diferencian el piso de tratamiento y el piso VEH. Durante la prueba y las pruebas previas a la prueba, se colocaron pisos de metal negro divididos en dos mitades iguales (mitad de superficie y mitad de rejilla) en las cajas de

acondicionamiento. Las propiedades de estímulo táctil de las dos mitades del piso eran idénticas a sus contrapartes del piso coincidentes utilizadas en el acondicionamiento.

Procedimiento

Todas las ratas recibieron una prueba previa de prueba libre de drogas de 10 minutos para medir las preferencias básicas del piso. Ethovision rastreó el movimiento de las ratas durante todo el ensayo para determinar cuánto tiempo pasó en cada piso. Luego se asignó a cada rata a un grupo de drogas específico y a un piso de drogas (agujero o piso de rejilla) de manera contrabalanceada. Se eliminaron las ratas con un sesgo de más de 200 s para cualquier piso. Los pisos y las cajas de acondicionamiento se lavaron entre cada prueba.

Experimento 1: Potencial de OIGly para producir un CPP o CPA

Las ratas ($n = 12$) recibieron dos ensayos de acondicionamiento con oleoil glicina. En cada ensayo recibieron inyecciones intraperitoneales (ip) de 5 mg / kg de oleoil glicina o VEH (24 horas de diferencia; orden de contrapeso) 20 minutos antes de la colocación en la caja de acondicionamiento forrada con la rejilla o el piso del agujero (contrapeso) durante 20 minutos. Tres días después del último día de acondicionamiento, las ratas recibieron una prueba de prueba libre de drogas de 10 minutos con el piso de rejilla / agujero dividido.

Experimento 2: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de un MWD-CPA precipitado con naloxona

Las ratas ($n = 22$) recibieron dos ciclos de acondicionamiento de 3 días para lograr una evitación del lugar inducida por MWD inducida por naloxona. El día 1, el piso opuesto al piso de drogas asignado se combinó con una inyección de solución salina sc. Diez minutos después de una inyección de solución salina, las ratas se colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con solución salina asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción con Ethovision. El día 2, las ratas recibieron una dosis alta de morfina (20 mg / kg) sc, 24 h después del ensayo de acondicionamiento con solución salina el día anterior. Despues de la inyección, se colocaron en una caja de zapatos vacía y se monitorearon para detectar signos de dificultad respiratoria y se los estimuló cuando fue necesario hasta que se recuperaron y regresaron a la caja de la casa. El día 3, 24 h después de las inyecciones de morfina, Se inyectó a las ratas VEH ($n = 12$) u OIGly ($n = 12$) 10 minutos antes de recibir una inyección sc de naloxona. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su

locomoción utilizando Ethovision. Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba.

Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision. Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision.

Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. inyección de solución salina 10 min antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. inyección de solución salina 10 min antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso.

Experimento 3: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de una CPP inducida por morfina

Las ratas recibieron cuatro ensayos de acondicionamiento de 2 días para producir una preferencia de lugar condicionada inducida por la morfina. Durante cada ensayo de acondicionamiento, todas las ratas recibieron una inyección sc de morfina (10 mg / kg) en un día y

solución salina el otro día (en un orden equilibrado), diez minutos antes de ser colocadas en la cámara de acondicionamiento con una morfina o solución salina piso emparejado, respectivamente, por una duración de 30 min. En el ensayo de acondicionamiento de la morfina, a las ratas se les administró una inyección ip de VEH ($n = 11$), 5 mg / kg de OIGly ($n = 11$) o 30 mg / kg de OIGly ($n = 10$) 10 minutos antes de la inyección de morfina. En el ensayo de acondicionamiento salino, se inyectó VEH a todas las ratas 10 minutos antes de la inyección de solución salina. Tres días después del último día de acondicionamiento, las ratas recibieron una prueba de prueba libre de drogas de 10 minutos con el piso de rejilla / agujero dividido. Todas las ratas recibieron un sc

Resultados

Experimento 1: Potencial de Oleoyl Glycine para producir un CPP o CPA

OIGly no produjo una preferencia o aversión significativa por el piso combinado de drogas, $t(11) = 0.09$, ns. Las ratas pasaron la misma cantidad de tiempo en el piso emparejado VEH ($M = 232.16$ segundos, ± 36.44) como lo hicieron en el piso emparejado de oleoil glicina ($M = 299.00$ segundos, ± 36.44). Además, una medida de actividad no reveló efectos motores de oleoil glicina en comparación con VEH durante el acondicionamiento.

Experimento 2: Efecto de la oleoilglicina sistémica en el establecimiento de MWD-CPA

OIGly interfirió significativamente con el establecimiento de la CPA inducida por MWD inducida por naloxona. HIGO. 1 muestra el número medio (\pm sem) de segundos gastados en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado MWD en el ensayo de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH u oleoil glicina durante cada ensayo MWD en el Experimento 2. El 2 × 2 Los factores mixtos ANOVA con factor de grupo del fármaco de pretratamiento (VEH, 5 mg / kg de OIGly) y el factor de grupo dentro del piso (MWD, solución salina) revelaron una interacción significativa de fármaco por piso, $F(1, 20) = 6.80$, $p = 0,017$. Las pruebas t pareadas posteriores revelaron que hubo una aversión del piso solo en el grupo VEH $t(11) = 4.59$, $p <0.001$. La evaluación de la actividad durante los ensayos de acondicionamiento reveló un efecto significativo del fármaco acondicionador, $F(1, 20) = 118,75$; $p <0,001$,

Experimento 3: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de una CPP inducida por morfina

A 5 o 30 mg / kg, OIGly no modificó el establecimiento de una preferencia de lugar inducida por morfina. HIGO. 2 presenta el número medio (\pm sem) de segundos gastados en el piso emparejado con solución salina y el piso con MWD durante la prueba de prueba

libre de drogas por ratas que recibieron VEH, 5 mg / kg o 30 mg / kg OIGly durante cada prueba de acondicionamiento MWD . Un ANOVA de factores mixtos 3 × 2 con factor de grupo del fármaco de pretratamiento (VEH, 5 mg / kg de OIGly, 30 mg / kg de OIGly) y el factor de grupo dentro del grupo (morfina, solución salina) reveló solo un efecto significativo del piso, $F(1, 31) = 5.62$, $p = 0.025$, sin interacción significativa de drogas por piso. En general, todas las ratas mostraron un CPP inducido por la morfina, pero las administraciones sistémicas de OIGly no alteraron esa preferencia. Además, la evaluación de la actividad durante los ensayos de acondicionamiento reveló un efecto significativo del ensayo, $F(1, 31) = 26.40$; $p < 0.001$,

Parte II: La oleoilglicina producida por un traumatismo cerebral reduce la recompensa y la retirada de nicotina en ratones
Animales

Se usaron ratones machos C57BL / 6 (Charles River, Italia) con un peso de 18-20 g para el modelo de TBI Weight Drop (WD) leve. Los ratones se alojaron tres por jaula bajo iluminación controlada (ciclo de luz / oscuridad de 12 h; luz a las 6:00 AM) y condiciones ambientales estándar (temperatura ambiente 20-22 ° C, humedad 55-60%) durante al menos 1 semana antes El comienzo de los experimentos. Comida para animales y agua corriente estaban disponibles ad libitum. Los ratones machos ICR (6-8 semanas de edad; Harlan, Indianápolis, Ind.) Con una masa corporal de 27-32 g sirvieron como sujetos en todos los experimentos de farmacología in vivo. Los ratones fueron alojados en grupo (cuatro por jaula) en un ciclo de luz / oscuridad 12/12 (luces encendidas a las 0600 h) y se les dio comida y agua ad libitum. Todos los protocolos de animales fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Virginia Commonwealth, estaban de acuerdo con la Guía de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Institute of Laboratory Animal Resources, 2011), y por el Comité de Ética Animal de la Segunda Universidad de Nápoles, de conformidad con el italiano (DL 116/92) y los reglamentos de la Comisión Europea (DO de CE L358 / 1 18/12/86) sobre la protección de animales de laboratorio. Se hicieron todos los esfuerzos para reducir tanto el número de animales como el sufrimiento durante los experimentos.

Preparación quirúrgica y lesión (modelo Mouse WD)

El TBI leve experimental (mTBI) se realizó utilizando un dispositivo para bajar de peso desarrollado en el laboratorio de Nápoles. Los ratones fueron anestesiados con inyección intraperitoneal de 250 mg / kg de Avertin antes de ser sometidos a mTBI. Después de una incisión longitudinal en la línea media, el cráneo se expuso para localizar el área de impacto y se colocó debajo de un dispositivo de tubo de metal donde la abertura se colocaba directamente sobre la

cabeza del animal. La lesión se indujo al dejar caer un peso cilíndrico de metal (50 g), a través de un tubo de guía de metal vertical desde una altura de 20 cm. El punto de impacto fue entre la sutura coronal anterior (bregma) y la sutura coronal posterior (lambda). Inmediatamente después de la lesión, la piel se cerró con clips quirúrgicos para heridas y los ratones se volvieron a colocar en sus jaulas para permitir la recuperación de la anestesia y mTBI.

Drogas

[2 H] 8 AEA, [2 H] 5 2-AG, [2 H] 4 PEA, [2 H] 4 OEA, [2 H] 8 N-araquidonoidopamina (NADA), [2 H] 8 AraSer y [2 H] 8AraGly se adquirió de Cayman Chemicals (MI, EE. UU.). OIGly se sintetizó en el laboratorio Mechoulam y CP55,940 ((-) - cis-3- [2-hidroxi-4- (1,1-dimetilheptil) fenil] -trans-4- (3-hidroxipropil) ciclohexanol) y morfina el sulfato fue proporcionado generosamente por NIDA (Rockville, Maryland). OIGly y CP55,940 se disolvieron en una solución de vehículo que consiste en etanol (5% del volumen total), alkamuls-620 (Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ) (5% del volumen total) y solución salina (0.9% NaCl) (90% del volumen total). Oleoil glicina y CP55,940 se administraron por vía intraperitoneal (ip) de administración. (-) - Tartrato de hidrógeno de nicotina [(-) - 1-metil-2- (3-piridil) pirrolidina (+) - bitartrato] y mecamilamina HCl se compraron de Sigma-Aldrich Inc. (St. Louis, MO, EE. UU.)) Sulfato de morfina [hemi de morfina [pentahidrato de sulfato]] La nicotina y la mecamilamina (2 mg / kg) se disolvieron en solución salina fisiológica y se administraron por vía de administración subcutánea (sc) en un volumen de 10 ml / kg. Para el estudio de CPP de nicotina, se usó una dosis de 0.5 mg / kg de nicotina porque esta dosis produce de manera confiable CPP significativa en ratones ICR (18). La morfina CPP se realizó con 10 mg / kg (sc) como se describió recientemente (19). Para los estudios de abstinencia de nicotina, se perfundió continuamente 24 mg / kg / día de nicotina o solución salina durante 14 días usando minibombas osmóticas sc (modelo 2000; Alzet Corporation, Cupertino, California) que se implantaron bajo anestesia con isoflurano. Este régimen prolongado de administración de nicotina produce de manera confiable un síndrome de abstinencia significativo en los tres paradigmas de comportamiento utilizados aquí.

Síntesis de oleoil glicina

A una solución de ácido oleico (1 g, 3,54 mmol) y N, N-dimetilformamida (266 µL, 3,64 mmol) en cloruro de metileno seco (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (solución 2,0 M en cloruro de metileno, 3,5 ml, 7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego el disolvente se evaporó bajo un flujo de nitrógeno. El material bruto en cloruro de metileno (10 ml) se añadió a una solución de glicina (800 mg, 10,62 mmol) e hidróxido de potasio 2 N en un baño de hielo. Luego, la

mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. El producto se extrajo con éter (3 x 50 ml) y se secó ($MgSO_4$), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material bruto se cromatógrafió en gel de sílice (eluyendo con cloroformo: metanol) para producir un sólido cristalino. Punto de fusión 93-94 C (degradación); CL-EM: ($M-H$)⁺ = 339 m/z; RMN (CD_3OH , ppm): 5.35-5.32 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.13-2.18 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 20H), 0.88 (t, 3H).

Extracción y cuantificación de endocannabinoides, N-aciletanolaminas, N-acildopaminas, N-acilserinas y N-acilglicinas.

Los tejidos cerebrales se congelaron en nitrógeno líquido inmediatamente después de la disección, que tuvo lugar dentro de los 5 minutos posteriores al sacrificio. Los tejidos congelados se homogeneizaron con Dounce y se extrajeron con cloroformo / metanol / Tris-HCl 50 mM pH 7,5 (2: 1: 1, v/v) que contenían patrones internos deuterados para AEA, 2-AG, PEA, OEA, NADA, AraSer y cuantificación de AraGly por dilución de isótopos (10 pmol para [2H] 8 AEA; 50 pmol para [2H] 5 2-AG, [2H] 4 PEA y [2H] 4 OEA; 5 pmol para [2H] 8 NADA, [2H] 8 AraSer y [2H] 8AraGly). Luego, el extracto lipídico se purificó por cromatografía de lecho abierto sobre sílice. Las fracciones se eluyeron dentro de cantidades crecientes de CH_3OH en $CHCl_3$ y parte de la fracción 9: 1 (v/v) se analizó mediante cromatografía líquida-ionización química a presión atmosférica-espectrometría de masas cuadrupolo simple para niveles de AEA, 2-AG, PEA y OEA, como se describió previamente (22, 23). Los niveles de AEA, 2-AG, PEA y OEA se calcularon sobre la base de su relación de área con las áreas de señal estándar deuteradas internas. Parte de la fracción 9: 1 se usó para la identificación de N-acildopamina, mientras que la fracción 7: 3 se usó para la identificación y cuantificación de N-acilglicina y N-acilserina por LC-MS-IT-TOF (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) equipado con una interfaz ESI, utilizando monitoreo de reacción múltiple (MRM). El método para NADA fue como se describió anteriormente. La cuantificación se realizó mediante dilución de isótopos utilizando valores m/z de 370.3192 y 362.2692 correspondientes al ion molecular [$M + H$]⁺ para AraGly deuterado y no deuterado; o valores m/z de 400.3297 y 392.2795 correspondientes al ion molecular [$M + H$]⁺ para AraGly deuterado y no deuterado. La recuperación de AraGly y AraSer de los tejidos cerebrales de rata usando el procedimiento analítico y de extracción que se informa aquí (ver Métodos) fue $49.1 \pm 15.7\%$ y $42.1 \pm 15.9\%$ ($n = 7$). El método LC-ESI-IT-ToF fue específico y exhibió un límite de detección (LOD, definido como la concentración a la cual la relación señal / ruido es mayor que 3: 1) de 50 fmol en el modo MS, y 1 pmol en El modo MS / MS para todos los compuestos

analizados. Además, la relación entre [M + H] +Las áreas de pico de AraGly y AraSer no deuterados (0.025-10 pmol) vs. El límite de cuantificación de los compuestos fue de 100 fmol y la reproducibilidad del método fue del 95% al 99%. Los cromatogramas de los valores de alta resolución [M + H] + fueron extraídos y utilizados para la calibración y cuantificación. El análisis de LC se realizó en el modo isocrático usando una columna Kinetex C18 (10 cm × 2.1 mm, 5 m) y CH 3 OH / agua / ácido acético (85: 15: 0.1 en vol.) Como la fase móvil con un caudal de 0,15 ml / min. La identificación de N-acildopaminas, N-acilglicinas y N-acilserinas se llevó a cabo utilizando ionización ESI en el modo positivo con un flujo de gas nebulizador de 1,5 ml / min y una temperatura de línea de desolvatación curva de 250 ° C.

Estudios de preferencia de lugar condicionado (CPP)

Se realizó un paradigma imparcial de CPP, como se describió anteriormente. Brevemente, el aparato de CPP consistía en tres cámaras en una disposición lineal (MedAssociates, St. Albans, Vt., ENV3013) con cámaras blancas y negras (20 × 20 × 20 cm cada una), que también diferían en la textura del piso (malla blanca o varilla negra). Estas cámaras estaban separadas por una pequeña cámara gris con un piso de PVC liso. Las particiones podrían eliminarse para permitir el acceso desde la cámara gris a las cámaras en blanco y negro. El día 1, los animales fueron confinados a la cámara intermedia durante un período de habituación de 5 minutos y luego se les permitió moverse libremente entre las tres cámaras durante 15 minutos. Se registró el tiempo pasado en cada cámara y no se observó un sesgo sistemático en la preferencia de la cámara de referencia. Veinte minutos de sesiones de acondicionamiento ocurrieron dos veces al día (días 2-4). Durante las sesiones de acondicionamiento, los ratones fueron confinados a una de las cámaras más grandes. El grupo de control recibió solución salina en una cámara grande por la mañana y solución salina en la otra cámara grande por la tarde. El grupo de nicotina recibió nicotina en una cámara grande y solución salina en la otra cámara grande. Los tratamientos se equilibraron por igual para garantizar que algunos ratones recibieran nicotina por la mañana mientras que otros la recibieran por la tarde. La cámara apareada con nicotina fue aleatorizada entre los sujetos. Las sesiones fueron separadas por 4 horas y fueron realizadas por el mismo investigador. En cada uno de los días de acondicionamiento, los ratones se pretrataron con OIGly (ip) o vehículo 15 minutos antes de la inyección de nicotina o morfina (sc). Cinco minutos después de la administración de nicotina, los sujetos recibieron sesiones de acondicionamiento de 20 minutos. En el estudio comparativo de morfina CPP, Los ratones recibieron sesiones de acondicionamiento de 30 minutos después de un pretratamiento de morfina de 15 minutos (10 mg / kg, sc) (19). El

día de la prueba (día 5), a los ratones se les permitió el acceso a todas las cámaras durante 15 minutos en un estado libre de drogas. El puntaje de preferencia se calculó determinando la diferencia entre el tiempo pasado en el lado emparejado con el medicamento durante el día de la prueba versus el tiempo en el lado emparejado con el medicamento durante el día de referencia.

Estudios de abstinencia precipitados con nicotina

Los ratones fueron implantados con minibombas osmóticas subcutáneas (modelo 2000; Alzet Corporation, Cupertino, California) bajo anestesia con isoflurano. Las bombas suministraron 24 mg / kg / día de nicotina o solución salina durante 14 días. La concentración de nicotina se ajustó de acuerdo con el peso del animal y el caudal de la mini bomba. En la mañana del día 15, a los ratones se les administró una inyección sc del antagonista no selectivo del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR), mecamilamina (2 mg / kg, sc) y 15 minutos después se administró vehículo u OIGly (10, 30 y 60 mg / kg, ip). Comenzando 10 minutos después de la administración de mecamilamina, se evaluaron los signos de abstinencia de nicotina afectivos (comportamiento similar a la ansiedad) y físicos (signos somáticos, hiperalgesia) como se describió anteriormente (24). Los ratones fueron evaluados por primera vez durante 5 minutos en la prueba de laberinto plus para el comportamiento relacionado con la ansiedad. La duración del tiempo dedicado a los brazos abiertos del laberinto plus se evaluó como una medida de la respuesta relacionada con la ansiedad. El número de cruces de brazos entre los brazos abiertos y cerrados también se contó como una medida de la actividad locomotora. La evaluación del laberinto plus fue seguida inmediatamente por una observación de 20 minutos de los signos somáticos medidos que incluyeron temblores en las patas y el cuerpo, sacudidas de la cabeza, respaldo, saltos, rizos y ptosis. Los ratones se colocaron en jaulas de actividad claras sin camas durante el período de observación. Se calculó el número total de signos somáticos para cada ratón y se trazó el número promedio de signos somáticos durante el período de observación para cada grupo de prueba. La hiperalgesia se evaluó mediante la prueba de placa caliente inmediatamente después del período de observación de signos somáticos. Los ratones se colocaron en un cilindro de vidrio de 10 cm de ancho en una placa caliente (Thermojust Apparatus, Richmond, Virginia) mantenida a 52°C. Se registró la latencia al tiempo de reacción (saltar o lamer las patas). La secuencia de prueba específica se eligió en base a nuestros estudios previos que muestran que este orden de prueba redujo la variabilidad dentro del grupo y produjo los resultados más consistentes (24). Todos los estudios fueron realizados por un observador cegado al tratamiento experimental.

Evaluación conductual de Tetrad

Los ratones se aclimataron al ambiente de prueba durante al menos 1 h antes de la prueba para detectar componentes de tétrada: actividad espontánea, catalepsia, antinocicepción e hipotermia (7-9). En los estudios locomotores, a los sujetos se les administró vehículo o fármaco y 5 minutos después se colocaron en cajas de acrílico transparente (aprox. 44.5 cm x 22.25 cm x 20.0 cm) contenidas dentro de gabinetes de atenuación de sonido equipados con una fuente de luz LED y ventiladores para aire general, circulación y creación de ruido blanco. La distancia recorrida (cm) y el tiempo que pasaron inmóviles para cada mouse se recopilaron y registraron durante 10 minutos utilizando cámaras digitales Fire-i™ compradas en Unibrain (San Ramon, California, EE. UU.) Y el software de seguimiento de video ANY-maze™ comprado a Stoelting Company (Wood Dale, Ill., EE. UU.). Los ratones fueron evaluados para determinar las latencias basales de retirada de la cola y la temperatura corporal. recibió una inyección intraperitoneal (ip) de vehículo o fármaco (OlGly), y 30 minutos después se evaluó en el siguiente orden: catalepsia, prueba de retirada de la cola y temperatura corporal. La catalepsia se midió utilizando la prueba de barra horizontal en la que ambas extremidades anteriores del ratón se colocaron en una barra horizontal (aproximadamente 1,25 cm de diámetro y 4,5 cm paralela a la mesa), con la duración de una postura fija e inmóvil (excepto normal respiración) registrada por el cronómetro durante un intervalo de 60 s. La antinocicepción se determinó en la prueba de inmersión de la cola en agua tibia (52 ° C) mediante la cual el extremo distal (aproximadamente 1 cm) de la cola se sumergió en el baño de agua y se registró la latencia del ratón para retirar su cola (al 0.1 más cercano s) Se usó un corte de 10 s para minimizar el daño de la cola. Los datos de antinocicepción se transformaron para representar un efecto porcentual máximo (% MPE) mediante la siguiente fórmula: % MPE = [(latencia de prueba - latencia de pretratamiento) / (10 - latencia de pretratamiento)] x 100. Las mediciones de temperatura corporal (registradas al 0.1 ° C más cercano) se recolectaron insertando una sonda rectal, lubricada con aceite mineral y unida a un teletermómetro (Yellow Spring Industries Inc., Yellow Springs, Ohio, EE. UU.), A una profundidad de 2 cm .

Estudio acumulativo de dosis-respuesta CP55,940

Los ratones se pretrataron con OlGly (60 mg / kg ip) o con vehículo 10 minutos antes de recibir la primera dosis de CP55,940 seguido de cada dosis posterior cada 40 minutos. Las mediciones de catalepsia, movimiento de la cola y temperatura rectal se tomaron 30 minutos después de cada administración de CP55,940, así como antes de cualquier inyección para determinar las respuestas basales. Las dosis acumuladas de CP55,940 fueron 0.3, 1 y 3 mg / kg ip. No se

evaluó la actividad locomotora debido a los efectos de habituación que ocurren después de las pruebas repetidas.

Análisis estadístico

Los niveles de lípidos se expresan como medias \pm error estándar ($M \pm SEM$) de pmoles / g de peso de tejido húmedo, a menos que se indique lo contrario. El ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Tukey se utilizó para las comparaciones de los niveles de AEA, 2-AG, PEA, OEA y OIGly entre los diversos grupos. Los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron significativos. Para los estudios de lugar condicionado, se calculó una puntuación de preferencia restando el tiempo pasado en la cámara apareada con nicotina después del acondicionamiento menos el tiempo dedicado al preacondicionamiento. Un valor positivo indicaba una preferencia por el compartimiento emparejado de nicotina (o morfina), mientras que un valor negativo indicaba una evitación del compartimiento emparejado de nicotina (o morfina). Un número en o cerca de cero indica que no hay preferencia. Los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional y se analizaron posteriormente mediante la prueba post-hoc de Student Neuman-Keuls. En los estudios de tétrada y el ensayo de luciferasa, los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett. En la dosis-respuesta acumulativa de CP55,940, los datos se analizaron mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba post-hoc de Sidak. En el ensayo de luciferasa, se aplicó la prueba t de Student con corrección de Welch. El valor AP de <0.05 se consideró estadísticamente significativo. En los estudios vinculantes, KLos valores de i se calcularon aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff a los valores de CI50 para el desplazamiento del radioligando unido aumentando las concentraciones del compuesto de prueba. El programa de computadora GraphPad Prism versión 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, California) se utilizó en todos los análisis estadísticos. Todos los datos se expresan como media $+/- SEM$.

Resultados

Las figs. 3A-3C muestra los cromatogramas representativos que describen la presencia de OIGly en la ínsula de los ratones con TBI, pero no los ratones falsos o ingenuos. En la Fig. 3A (1), la ínsula lesionada muestra la formación de OIGly según lo confirmado por los espectros MS y MS / MS. En ratones simulados (Figura 3B), así como en ratones sin tratamiento previo (Figura 3C), OIGly endógeno no es detectable en el tiempo de retención de OIGly sintético mostrado por la flecha. Las trazas de cromatograma en la FIG. 3A (2) representan la corriente de iones total (TIC), y las trazas de cromatograma en la FIG. 3A (3) representan los cromatogramas extraídos m / z alrededor de 340 amu.

HIGO. 4 muestra que OIGly no tiene efectos sobre la morfina-CPP. Los ratones se acondicionaron con solución salina o morfina (10

mg / kg, sc) durante 3 días. Se observó un CPP robusto en ratones acondicionados con morfina pretratados con vehículo. OIGly no atenuó la expresión de morfina CPP (30 mg / kg, ip). * p <0.05 vs. vehículo / vehículo. Los valores representan la media ± SEM de n = 7-8 ratones por grupo.

Las figs. 5A-5E muestra la evaluación de los efectos cannabimiméticos en la tétrada cannabinoides después de la administración de OIGly. OIGly no produjo (5 A) antinocicepción, (5 B) hipotermia o comportamiento motor, como se refleja en las siguientes medidas: (5 C) distancia recorrida, (5 D) velocidad y (5 E) tiempo de inmovilidad. Además, OIGly no provocó respuestas catalépticas, como se evaluó en la prueba de barras. Los valores representan medias ± SEM de n = 9 ratones por grupo.

Parte III: El efecto de las moléculas similares a OLGL en la adquisición de comportamientos inducidos por cocaína.

Se realizó un protocolo de sensibilización preliminar (Schumann et al., 2009) para examinar si el sistema de defensa endógeno responde al insulto farmacológico. Por lo tanto, los ratones recibieron inyecciones repetidas diarias de cocaína (20 mg / kg) durante 10 días y se midió su actividad de locomoción. Como se muestra en la FIG. 6, los animales desarrollaron una respuesta sensibilizada al tratamiento crónico de cocaína (aumento gradual de la actividad de locomoción). El día 11, los animales fueron sacrificados y el NAc y el hipocampo fueron disecados y sometidos a análisis para determinar los niveles de los diversos compuestos. Como se ve claramente en las Figs. 7A-7L, los niveles de OIG1 aumentaron significativamente en el NAC de los ratones tratados con cocaína. Asimismo, los niveles de 2AG, cannabinoides endógeno conocido por ser neuroprotector (Panikashvily et al., 2001), aumentaron en el hipocampo.

Además, mostramos que potenciar el sistema endógeno mediante la administración exógena de un compuesto de la invención tal como oleoilglicina, o compuestos con características similares, es beneficioso para la prevención del estado adictivo. Por lo tanto, se prueba el efecto de la administración exógena de OIGI y moléculas similares a OIGI en dos paradigmas conductuales diferentes en la adicción: sensibilización psicomotora (PS) y preferencia de lugar condicionada (CPP). La PS representa el aumento en la respuesta psicomotora después de la exposición repetida a las drogas que se denomina respuesta sensibilizada y se asemeja a la respuesta conductual de los adictos humanos a las drogas de abuso. El CPP representa la preferencia del entorno asociado a las drogas y se asemeja a las propiedades de refuerzo / recompensa de la droga en los adictos humanos. Primero, se prueba la capacidad de las moléculas similares a OLGL para afectar la adquisición de BS y CPP. Las ratas Sprague-Dawley (n = 12 por grupo) se inyectan

durante los dos primeros días con solución salina para habituación en las cámaras de campo abierto, después de la habituación se les inyecta ip 15 mg / kg de cocaína durante 10 días consecutivos (fase de desarrollo de sensibilización)) La actividad locomotora se controla continuamente durante todas las sesiones de comportamiento. Los grupos de animales para experimentos consisten en: grupo inyectado con cocaína, OLGL (0.5; 5.0 y 10.0 mg / kg) o moléculas similares a OLGL antes de la cocaína, grupos inyectados con solución salina y moléculas similares a OLGL antes de la inyección de solución salina. El procedimiento detallado para PS se realiza como se describe en Schumann y Yaka, 2009. Después de las sesiones de comportamiento, los animales se sacrifican y se determinan los niveles de cannabinoides endógenos.

Para probar el efecto de las moléculas similares a OLGL en la recompensa se utilizan el paradigma CPP. Los mismos grupos descritos anteriormente están condicionados para la cocaína en el aparato de CPP como se describe en Beiser et al., 2017. Brevemente, después de la habituación a las cámaras de CPP, los mismos grupos de ratas (descritos anteriormente) se inyectan ip con cocaína 15 mg / kg o Moléculas similares a OLGL antes de las inyecciones de cocaína o solución salina cada dos días en diferentes cámaras. Después de 8 días de acondicionamiento, las ratas se prueban para la expresión de CPP permitiéndoles explorar ambas cámaras y se calcula su preferencia.

El efecto de las moléculas similares a OLGL después de la retirada de la cocaína.

Dada la alta tasa de recaída entre los drogadictos después de la abstinencia prolongada, se prueba la administración exógena de compuestos similares a OLGL para mostrar el efecto beneficioso durante la abstinencia para prevenir la recaída de drogas. Por lo tanto, se prueba que la administración de moléculas similares a OLGL es beneficiosa para atenuar la expresión de comportamientos adictivos después de la abstinencia. Los mismos grupos de ratas que se describen anteriormente se asignan a estos experimentos. Tanto PS como CPP se realizan como se describió anteriormente, pero las moléculas de tipo OLGL se administran durante la retirada. Se utilizan las dosis efectivas encontradas en los ejemplos anteriores y también el curso temporal del tratamiento para determinar la dosis óptima y el tiempo que impide la expresión de PS o CPP.

Sensibilización psicomotora (PS)

Todos los animales son asignados a grupos de tratamiento de solución salina y cocaína después de una semana de aclimatación a su entorno de jaula. Dos días antes de la primera inyección de cocaína o solución salina, los animales se acostumbraron al procedimiento de prueba de comportamiento mediante la colocación en jaulas de fotocélulas (Med Associates, St. Albans, Vt.) Durante 30

minutos después de la inyección de solución salina. El primer día de tratamiento (día 1), los animales se habituaron a jaulas de fotocélulas durante 20 minutos antes de la inyección de cocaína (15 mg / kg, ip) o solución salina (1 ml / kg, ip). La actividad locomotora (rotura total del haz) se midió durante 30 minutos adicionales. Durante los siguientes 4 días (días 2-5), se aplicó el mismo procedimiento. Para los experimentos con ifenprodil, se aplicó el mismo procedimiento, excepto que si se inyectó ip o iproprodil después de 20 minutos de habituación, luego se inyectó cocaína o solución salina 30 minutos más tarde. La actividad de locomoción se midió durante 30 minutos adicionales. Todas las ratas fueron devueltas a su jaula de origen durante 21 días. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios de sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió previamente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la

inyección. Los criterios de sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió previamente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección.

Preferencia de lugar condicionado (CPP)

El aparato CPP (Med Associates) consta de dos compartimentos de acondicionamiento visualmente distintos. Uno contiene paredes de color blanco y pisos de malla de alambre (28 cm × 21 cm), mientras que el otro tiene paredes de color negro y pisos de varillas de acero (28 cm × 21 cm). Los compartimentos están conectados por un compartimento central más pequeño (12 cm × 21 cm). Los rayos infrarrojos ubicados en la parte inferior de la pared permiten evaluar las preferencias de los animales para cada compartimento. Los experimentos de CPP se llevan a cabo en momentos predefinidos del día. Después de una aclimatación de 3 días, se realiza un diseño de CPP sesgado de la siguiente manera: los animales se colocaron en el compartimento gris central durante 5 minutos y luego son libres de explorar los tres compartimentos durante 15 minutos. El tiempo que pasa en cada compartimento se analiza mediante software

automatizado y los resultados se utilizan para determinar la preferencia inicial. El compartimento menos preferido para cada sujeto se asigna entonces como el compartimento emparejado con el fármaco. El período de acondicionamiento comienza un día después de la sesión de habituación. Se administran inyecciones de cocaína o solución salina todos los días. Los animales recibieron cuatro inyecciones de solución salina (1 ml / kg, ip) y cuatro de cocaína (15 mg / kg, ip) en días alternos y se confinaron en el compartimento asignado durante un período de 15 minutos. Por lo tanto, se lleva a cabo un total de 8 días de entrenamiento. Para evaluar el establecimiento de CPP inducida por cocaína, los animales se analizan un día después del último día de acondicionamiento. Cada animal se coloca en el compartimento central durante 5 minutos seguido de un período de acceso libre de 15 minutos a todos los compartimentos. El puntaje de CPP se definió como el porcentaje determinado por:

Cuando se administran drogas durante la abstinencia, se realiza el protocolo estándar de CPP de cocaína. Un día después de completar el acondicionamiento de la cocaína, la mitad de los animales de cada grupo de tratamiento recibe inyecciones diarias de drogas durante siete días, mientras que la otra mitad recibe inyecciones diarias de solución salina. El séptimo día, la prueba de CPP se realiza como se describe anteriormente.

Si bien ciertas características de la invención se han ilustrado y descrito en este documento, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes se les ocurrirán ahora a los expertos en la materia. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir todas las modificaciones y cambios que se encuentran dentro del verdadero espíritu de la invención

Patente anterior: [COMPOSICIÓN PARA MEJORAR LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE L-DOPA](#)

Patente siguiente: [COMPOSICIÓN PARA USO EXTERNO EN LA PIEL PARA ENFERMEDADES INFLAMATORIAS](#)

Está bien documentado que hace miles de años el cannabis era un analgésico viable en la medicina china y otras medicinas. Incluso en los Estados Unidos, los extractos de cannabis eran una medicina para el dolor líder antes de la prohibición de la planta.

Muchos se han alejado del uso de medicamentos farmacéuticos adictivos, incluido el fundador del Centro de Investigación, Mike Robinson.

A trusted source in cannabinoid medicine information and educational content

[GLOBALCANNABINOIDRC.COM](#)

La Organización Mundial de la Salud anuncia un consenso científico sobre el cannabis medicinal

31. enero 2019, sección Noticias.

La política de cannabis medicinal ahora en manos de la Comisión de Narcóticos de las Naciones Unidas

En una declaración histórica publicada hoy, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció su recomendación a los gobiernos de eliminar el cannabis y la resina de cannabis de la Lista IV de la Convención Única sobre Estupefacientes.

La Lista IV de la Convención Única contiene estupefacientes que se consideran particularmente peligrosos y sin ninguna importancia terapéutica. El cannabis y la resina de cannabis se incluyeron en este Programa al momento de la adopción de la Convención Única en 1961. La Convención Única alienta a los gobiernos a prohibir la producción, distribución y uso de drogas en este Programa.

La decisión de incluir el cannabis y la resina de cannabis en la Lista IV de la Convención Única se debió a un enfoque parcial del cannabis motivado por motivos políticos en algunos países occidentales, en particular en los Estados Unidos, y no por razones científicas como lo exige esta convención. En las décadas siguientes, los pacientes de todo el mundo encontraron que el cannabis era útil para tratar sus dolencias, pero se les impidió el acceso legal a este medicamento debido a las leyes prohibitivas en sus países según las disposiciones de la Convención Única para drogas en el Anexo IV.

La determinación de los pacientes para luchar por el acceso legal al cannabis medicinal y la cantidad cada vez mayor de evidencia científica que confirma su utilidad médica ha llevado, desde la

década de 1990, al establecimiento de programas de cannabis medicinal en algunos países. Sin embargo, a la gran mayoría de los pacientes en todo el mundo se les ha impedido continuamente el acceso legal a este medicamento. Los defensores del uso médico del cannabis, tanto pacientes como científicos, solicitaron repetidamente a la OMS que cumpliera su mandato en virtud del Convenio único y realizara una revisión científica del cannabis para evaluar de manera justa su utilidad terapéutica para proponer la corrección de su estado en el marco del Convenio único.

Convención.

En marzo de 2016, el grupo de expertos en cannabis de renombre mundial convocado por la organización de pacientes "Americans for Safe Access" presentó a la OMS un documento completo que demuestra la utilidad médica del cannabis y está estructurado estrictamente en línea con la OMS. Posteriormente, en noviembre de 2016, la OMS acordó llevar a cabo una revisión del cannabis y sus derivados. Este proceso de revisión se llevó a cabo en varias etapas y se finalizó hoy con la emisión de estas recomendaciones al Comité de Estupefacientes de las Naciones Unidas.

Esto representaría un gran avance en el uso médico del cannabis en todo el mundo, ya que ningún gobierno podría ahora referirse a este tratado internacional como una razón para prohibir el uso médico del cannabis. Además, en línea con las disposiciones de la Convención Única, los gobiernos ahora estarían obligados a garantizar la disponibilidad adecuada de cannabis para aliviar el dolor y el sufrimiento de los pacientes en sus países.

"Es gratificante que la Organización Mundial de la Salud haya reconocido el hecho científico de que el cannabis y sus derivados tienen propiedades terapéuticas demostrables y pueden ser la base para medicamentos seguros y eficaces. "Ahora corresponde a los gobiernos de los EE. UU. Y otras naciones eliminar las barreras a la investigación sobre el cannabis y permitir su libre comercio a través de las fronteras estatales y internacionales", declaró Ethan Russo, MD, neurólogo y Director de Investigación y Desarrollo del Cannabis Internacional. y el Instituto de Cannabinoides (ICCI).

Además, la OMS formuló recomendaciones para reprogramar el dronabinol y otros isómeros de THC del Convenio de 1971 sobre sustancias psicotrópicas a la Lista I del Convenio de 1961.

la Convención de 1961 que los eximiría de muchas medidas de control de esta Convención y facilitaría de manera importante el acceso de los pacientes. La OMS también recomendó que la CND confirme que las preparaciones de CDB que contienen no más del

0.2% de THC no están bajo control internacional. Ninguna de estas modificaciones cambiaría la prohibición del cannabis y el THC con fines recreativos.

"Estas recomendaciones fueron inevitables y su adopción por parte de la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas mejoraría la salud pública a nivel mundial", declaró el Dr. Pavel Pachta, Director de Asuntos Regulatorios Internacionales del ICCI y ex Secretario Adjunto de la Junta Internacional de Control de Narcóticos (JIFE). "No esperamos que la CND vote en contra de estas recomendaciones, ya que provienen de expertos científicos y se basan en una revisión científica rigurosa".

De conformidad con las disposiciones de la Convención Única, esta recomendación de la OMS se someterá ahora a votación durante el 62º período de sesiones de la Comisión de Estupefacientes que se reunirá en Viena, Austria, en marzo de 2019. Cincuenta y tres Estados son miembros de esta Comisión y una sola mayoría de los miembros presentes y votantes deben aprobar la recomendación de la OMS.

https://es.scribd.com/document/399253876/e-Cdd-Cannabis-Out-Come#from_embed

La Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)



CONOCE LA SEIC

La Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) es una sociedad científica constituida por investigadores que trabajan en el campo de los cannabinoides desde diferentes disciplinas y metodologías. La SEIC pretende apoyar a estos científicos y facilitar un marco legal que promueva la investigación y el avance del conocimiento sobre los cannabinoides.

Para ello la SEIC:

Organiza reuniones, seminarios y actos científicos a nivel local, nacional e internacional que permiten a los investigadores poner en común sus avances en el conocimiento de estos compuestos.

Promueve la actividad formativa a nivel profesional y social sobre el significado y repercusión de los avances científicos en el ámbito de los cannabinoides.

Centraliza una red de intercambio de información, materiales y técnicas que facilita la labor de los investigadores en este área.

Participa en el asesoramiento de instituciones públicas o privadas en relación a cuantos temas puedan ser planteados en el campo de los cannabinoides.

DIVULGACIÓN

CANNABIS COMO FÁRMACO

Las propiedades terapéuticas de la marihuana se conocen desde hace siglos.

Las posibles aplicaciones terapéuticas de los derivados de la marihuana se relacionan con las funciones fisiológicas del sistema cannabinoide endógeno.

Las acciones terapéuticas de la marihuana se deben a algunos principios activos presentes en la planta. Existen varios fármacos que contienen esos principios activos o algunos de sus derivados.

Se han desarrollado diversos ensayos clínicos para comprobar la eficacia clínica de los fármacos cannabinoides.

Enfermedades para las que está autorizado el uso de medicamentos basados en cannabinoides

Otras enfermedades en las que se está investigando la posible eficacia de los cannabinoides

Por qué los cannabinoides actúan como antieméticos y estimuladores del apetito

Por qué los cannabinoides pueden ser beneficiosos en determinadas enfermedades que afectan al movimiento

Por qué los cannabinoides pueden atenuar el dolor.

Si desea ampliar la información sobre estos aspectos puede consultar las siguientes publicaciones editadas o recopiladas por la SEIC:

Efectos terapéuticos de los cannabinoides

[PDF \(2 MB\)](#)

Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides

[PDF \(1 MB\)](#)

Informe Health Canada sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides (versión inglés)

[PDF \(2 MB\)](#)

Informe Health Canada sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides (versión francés)

[PDF \(2 MB\)](#)

• DECLARACIÓN DE LA AMM SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL

Adoptada en la 68^a Asamblea General de la AMM, Chicago, Estados Unidos, octubre 2017

INTRODUCCION



DECLARACIÓN DE LA AMM SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL

1. Cannabis es el término genérico utilizado para designar los preparados psicoactivos de la planta Cannabis sativa que crece de forma silvestre en muchas partes del mundo y que es conocida con otros nombres como "marihuana", "dagga", "herba", "pot", "hachís", o "cáñamo".

2. El cannabis para uso medicinal se refiere al consumo de cannabis y sus componentes, naturales o sintéticos, para tratar una enfermedad o aliviar los síntomas, bajo supervisión profesional; sin embargo, no existe una definición aceptada.

3. El cannabis recreacional se refiere al consumo de cannabis para alterar el estado mental, de manera que cambia las emociones, percepciones y sentimientos independientemente de la necesidad médica.

4. Esta declaración de la AMM busca fijar una posición sobre la legalización del cannabis para uso medicinal y destacar los efectos adversos relacionados con el consumo recreacional.

5. El consumo recreacional de cannabis es un problema de salud y social importante en todo el mundo. El cannabis es la droga ilícita más consumida en el planeta. La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 147 millones de personas, 2,5% de la población mundial, consume cannabis, en comparación con el 0,2% que consume cocaína y el 0,2% que utiliza opiáceos.

6. La AMM condena el consumo recreacional de cannabis debido a los graves efectos nocivos para la salud, como un mayor riesgo de psicosis, accidentes de vehículos motorizados fatales, dependencia, también déficits en aprendizaje verbal, memoria y atención. El consumo de cannabis antes de los 18 años duplica el riesgo de trastorno psicótico. El inquietante aumento de disponibilidad de cannabis o de sus formas en alimentos, como dulces y "concentrados", que son muy atractivos para los niños y adolescentes, requiere una intensa vigilancia y control policial.

7. Las asociaciones médicas nacionales deben apoyar las estrategias destinadas a prevenir y disminuir el consumo recreacional de cannabis.

8. Evidencia para consumo de cannabis con fines medicinales

8.1 Los Cannabinoides son componentes químicos del cannabis sativa que contienen las mismas características estructurales, algunas actúan sobre los receptores cannabonoides de las células del cuerpo humano. Conceptualmente, los cannabinoides que activan estos receptores (1) presentes en el cuerpo humano como cualquier otro neurotransmisor endógeno, (2) presentes en forma natural en la planta de cannabis (fitocannabonoides) y (3) son preparados farmacéuticos que tienen cannabinoides sintéticos (como Delta9-Tetrahidrocannabinol, conocido como dronabinol (de

marca Marinol), o un compuesto relacionado, nabilone (Cesamet), o extractos de fitocannabinoides (nabiximols Sativex).

8.2 Entre los fitocannabinoides está presente en forma natural el cannabis sativa, el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el principal cannabinóide bioactivo y el elemento psicoactivo esencial , mientras que el cannabidiol (CBD) es el segundo más abundante. Al CBD le faltan propiedades psicoactivas, pero puede tener propiedades analgésicas y anticonvulsivas.

8.3 Se piensa que el sistema endocannabinoide es un mediador de los efectos psicoactivos del cannabis y tiene incidencia en una variedad de procesos fisiológicos, incluido el apetito, sensación de dolor, estado de ánimo y memoria. El importante potencial terapéutico médico y farmacológico de influenciar el sistema endocannabinoide ha sido reconocido ampliamente.

8.4 Los beneficios medicinales del cannabis informados en la literatura científica son debatidos ampliamente a nivel mundial. El cannabis ha sido utilizado para el tratamiento de la espasticidad grave en la esclerosis múltiple, dolor crónico, náuseas y vómitos debidos a los citotóxicos y pérdida de apetito y caquexia asociadas al SIDA. Las pruebas sugieren que ciertos cannabinoides son eficaces en el tratamiento del dolor crónico, en particular como una alternativa o complemento al uso de opiáceos cuando el desarrollo de tolerancia a los opiáceos y el retiro se pueden evitar. La evidencia que respalda el uso de cannabis con fines medicinales es de calidad baja a moderada e inconsistente. La inconsistencia puede ser atribuida parcialmente a la prohibición del cannabis. Su clasificación como substancia illegal en algunos países ha limitado una investigación clínica segura y de alta calidad.

8.5 Los efectos nocivos a corto plazo del uso de cannabis están bien documentados. Sin embargo, los efectos nocivos a largo plazo no se entienden tan bien, en particular el riesgo de dependencia y enfermedad cardiovascular. Existe también una preocupación importante por la salud pública en las poblaciones vulnerables, como los adolescentes y mujeres embarazadas y en lactancia.

8.6 A pesar de la poca evidencia de los beneficios médicos, el cannabis para uso medicinal ha sido legalizado en algunos países. En otros países, el cannabis medicinal está prohibido o todavía en fase de debate.

9. Los profesionales médicos se ven enfrentados a un dilema médico-legal cuando tratan de encontrar un equilibrio entre su

responsabilidad ética ante los pacientes que consideran que el cannabis es una terapia eficaz y el cumplimiento de la legislación vigente. Este dilema se puede manifestar con pacientes que pueden beneficiarse médicaamente con el consumo de cannabis y a los que es posible que no, pero presionan a los profesionales médicos para que se los prescriba.

RECOMENDACIONES

10. Investigación sobre el cannabis

10.1 A la luz de la evidencia científica de baja calidad sobre los efectos de salud y la eficacia terapéutica del cannabis, es necesaria una investigación más rigurosa con muestras más grandes, antes de que los gobiernos decidan, sí o no, legalizar el cannabis medicinal con fines médicos. El comparador debe incluir los estándares de tratamiento existentes. Se debe respaldar la ampliación de dicha investigación. La investigación también debe examinar las consecuencias de salud pública, sociales y económicas del consumo de cannabis.

10.2 Los gobiernos pueden considerar la revisión de la legislación que regula el acceso y posesión de cannabis de máxima calidad para permitir una investigación científica bien elaborada, a fin de ampliar la base científica de las pruebas para los efectos en la salud y los beneficios terapéuticos del cannabis.

11. En los países donde el cannabis está legalizado con fines medicinales, se deben aplicar los siguientes requisitos:

11.1 Requisitos para los productores y los productos :

11.1.1 El suministro de los productos a base de plantas de cannabis para tratamiento debe hacerse conforme a la Convención Única de la ONU sobre Estupefacientes del 30 de marzo de 1961, incluidas las reglas de la Convención sobre producción, comercio y distribución. Así es esencial que el cannabis incluido en los productos suministrados para tratamiento médico debe ser proporcionado y administrado de acuerdo con los requisitos de la Convención.

11.1.2 Los requisitos deben establecer que las plantas de cannabis cumplan con las exigencias de calidad apropiadas para cultivo y estandarización. Los productos de las plantas de cannabis deben tener una indicación (intervalo) específica de los ingredientes, incluido el contenido de delta-9-tetrahidrocannabinol

(THC) y cannabidiol (CBD) y una indicación de la intensidad de éstos.

11.2 Requisitos para la prescripción y dispensación del cannabis medicinal:

11.2.1 El cannabis medicinal debe ser prescrito por un médico/profesional de acuerdo con el mejor nivel de evidencia y los marcos reguladores locales.

11.2.2 Se recomienda comenzar el tratamiento con medicamentos convencionales aprobados antes de utilizar productos con cannabis en el tratamiento.

11.2.3 Cada médico debe ser responsable de la decisión sobre el tratamiento con productos de cannabis, según la mejor evidencia disponible y las indicaciones específicas registradas en el país.

11.2.4 El cannabis con fines medicinales sólo debe ser dispensado por una farmacia o por dispensadores autorizados dentro del marco regulador del país.

11.2.5 Se deben implementar medidas de control eficaces para impedir el consumo ilegal del cannabis medicinal .

11.2.6 Son necesarios sistemas de vigilancia de salud pública para monitorear la prevalencia del consumo del cannabis y las tendencias en los patrones de consumo.

12. Al considerar las políticas y la legislación sobre el cannabis, los gobiernos, las AMNs, legisladores y otros operadores en salud deben enfatizar y examinar los efectos para la salud y los efectos terapéuticos en base a pruebas, al mismo tiempo reconocer diversos factores de contexto, como la capacidad de regulación, rentabilidad, valores de sociedad, circunstancias sociales del país y el impacto de salud pública en la población en general.

20th octubre 2017

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-cannabis-medicinal/>

El desarrollo de nuevos fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.



El desarrollo de nuevos fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.

Más allá de su uso recreativo y de sus efectos psicótropicos, el cannabis tiene un potencial médico que se investiga en los laboratorios y se materializa en el desarrollo de nuevo fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.

La clave de estas aplicaciones reside en nuestro propio organismo, en el sistema cannabinoide implicado en el establecimiento y mantenimiento de nuestra salud.

Por ejemplo, los receptores cannabinoides CB1 y CB2 forman parte de este sistema endocannabinoide endógeno, relacionado con numerosos procesos como el dolor, el apetito, el movimiento y el cáncer, entre otros.

La obtención de nuevos moduladores de la actividad en dichos receptores es una línea de investigación, dentro de la química médica, que tiene potencial aplicación en campos como el tratamiento de enfermedades metabólicas y neurológicas, dolor o cáncer.

Serie: Ciencias en Radio 3

Descargar este audio24.17MB

Descargar este vídeo27.60MB

URL: <https://canal.uned.es/video/5a6f7a5ab1111ff1168b4629>

IFRAME:

Rosa María Claramunt Vallespí catedrática de Química Orgánica y Bio-Orgánica, UNED

Nadine Jagerovic investigadora, Instituto de Química Médica del CSIC

Reunión anual del mes pasado de la Comisión de Estupefacientes (CND) en Viena,



Las negociaciones más tensas y difíciles giraron en torno a la "resolución de modalidades" para los preparativos y el procedimiento para el "segmento ministerial" de alto nivel de 2019 Ann Fordham (IDPC).

Domingo, 8 de abril de 2018

[Número de página]

"El mercado de las drogas está prosperando" es uno de los mensajes clave en el Informe Mundial sobre Drogas 2017 de la UNODC. Esta es una admisión importante de la agencia líder de drogas de las Naciones Unidas dado que ahora está a menos de nueve meses de 2019, la fecha límite actual por la cual los gobiernos se comprometieron a "reducir o eliminar significativamente" el mercado mundial de drogas dentro de diez años. En la reunión anual del mes pasado de la Comisión de Estupefacientes (CND) en Viena, la abismal falla de poder reclamar ningún progreso en relación con los llamados objetivos "libres de drogas" fue el telón de fondo de la última ronda de tensas negociaciones sobre control global de drogas.

La presión sobre el sistema de control de drogas de la ONU continúa desarrollándose después de la UNGASS en 2016. En la reunión de la CND del año pasado, quedó claro que estaba emergiendo un nuevo paradigma donde los derechos humanos, la salud pública y el desarrollo sostenible se integraron centralmente en los debates. Sin embargo, este desarrollo no es del agrado de todos los estados miembros y esta última reunión de la CND fue posiblemente la más polémica y conflictiva hasta la fecha. El llamado consenso sobre las drogas tan claramente "desgarrado en las costuras" es ahora un recuerdo distante y que se desvanece rápidamente. Fue una semana llena de acontecimientos y aquí hay cinco desarrollos significativos que encapsulan el tono y el ambiente del debate sobre políticas de drogas de la ONU.

1. ¿Estar [libre de drogas] o no estar [libre de drogas]?

Las negociaciones más tensas y difíciles giraron en torno a la "resolución de modalidades" para los preparativos y el procedimiento para el "segmento ministerial" de alto nivel programado para marzo de 2019. El "segmento ministerial" es el momento en que los Estados miembros esencialmente deberían acordar el camino como el actual acuerdo que contiene los objetivos de 10 años "libres de drogas", la Declaración Política y el Plan de Acción de 2009, finaliza en 2019. Los Estados miembros generalmente caen en dos campos en el camino más allá de 2019 - hay quienes quieren extender y reafirmar los objetivos de 2009, y aquellos que no quieren y en cambio quieren basar la próxima fase de la política de drogas de la ONU en el documento final de UNGASS. Esta batalla entre el acuerdo de 2009 y el documento final de UNGASS se ha gestado durante muchos meses y ha llegado a un punto crítico durante estas negociaciones. En particular, el progreso del Documento Final de la UNGASS sobre los derechos humanos está demostrando ser un anatema para los gobiernos firmemente comprometidos con respuestas de control de drogas más represivas.

Las negociaciones sobre las modalidades de 2019 comenzaron en Viena un mes antes de la reunión de la CND y continuaron durante la semana de la CND en sesiones informales cerradas sin que se encontrara ningún acuerdo, a pesar de que una sesión se prolongó hasta las 3 de la madrugada y se elaboraron nuevos borradores diariamente. En el último día, el exasperado presidente mexicano del CND finalmente puso una versión drásticamente abreviada de la 'resolución de modalidades' en la mesa que fue adoptada justo al final de la reunión. Sin embargo, incluso después de la adopción, un grupo de países encabezado por Rusia emitió una declaración expresando su disgusto con el proceso y aparentemente rechazando el borrador final que acababa de ser adoptado por unanimidad. La incapacidad de llegar a un acuerdo sobre lo que debería ser una simple resolución procesal pone de manifiesto el emergente y creciente disenso en Viena. Finalmente,

2. "Sin la debida consideración de los derechos humanos, hay consecuencias devastadoras" - Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes para 2017

2018 marca el 70 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos y este año la dimensión de derechos humanos de las políticas de drogas siguió ganando importancia en Viena y en otros lugares. Antonio Guterres, el Secretario General de la ONU, abrió la sesión en una dirección de video y en muy pocas palabras endosó el Documento Final de UNGASS y llamó la atención sobre la protección de los derechos humanos:

"Con el consenso de la Sesión Especial de la Asamblea General de la ONU como nuestro plan, podemos promover los esfuerzos para detener el crimen organizado mientras protegemos los derechos humanos, habilitamos el desarrollo y garantizamos el tratamiento y apoyo basados en los derechos".

cnd2018 gutierrez

El Secretario General de las Naciones Unidas, António Guterres, pronuncia un discurso ante el Plenario de la CND

La presencia y visibilidad de la Oficina del Alto Comisionado para los Derechos Humanos (ACNUDH) en la CND no tenía precedentes, y su representante hizo tres declaraciones durante la sesión plenaria. La semana anterior en su actualización global de las preocupaciones de derechos humanos, el Alto Comisionado para los Derechos Humanos instó a los estados miembros a " examinar la efectividad y el impacto de los derechos humanos de sus enfoques actuales a la llamada" Guerra contra las drogas ". Una semana después de la CND, el día 23 Marzo rd , el Consejo de Derechos Humanos aprobó una segunda resolución que reafirma que los derechos humanos deben desempeñar un papel central en las políticas mundiales de los medicamentos. Esta resolución ordena al ACNUDH que presente un informe que revise la implementación del documento final de UNGASS con respecto a las disposiciones de derechos humanos, como seguimiento de su informe anterior a UNGASS 2015 .

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes fue la más firme que ha tenido en garantizar los derechos humanos en el control de drogas. Esto se destacó en el prólogo de su último informe, así como en sus declaraciones durante la sesión del CND. Que los derechos humanos son ahora parte central de la retórica en la CND es un acontecimiento importante y bienvenido, aunque las realidades sobre el terreno de la erradicación forzada, el tratamiento forzado y la detención de personas que consumen drogas, ejecuciones extrajudiciales y el uso de la pena de muerte (nombre algunos) ilustran que hay mucho trabajo por hacer antes de que la retórica se traduzca en un cambio real. Como un claro recordatorio de este desafío, el fin de semana anterior a la reunión de la CND, el presidente Trump reiteró su llamado a imponer la pena de muerte para los traficantes de drogas como respuesta a la crisis de sobredosis en los Estados Unidos mientras felicitaba a Singapur por su enfoque. Singapur, por su parte, llevó a cabo dos ejecuciones relacionadas con las drogas a ambos lados de la semana de la CND y declaró orgullosamente que su política de "limpieza" funciona (aunque los expertos han argumentado fuertemente refutaron esto).

3. Decir no al estigma

Canadá y Uruguay presentaron una resolución sobre "eliminar el estigma" dado que presenta una barrera para acceder a los servicios para las personas que consumen drogas. Este fue un paso valiente en el contexto de la CND, donde desafortunadamente algunos gobiernos ven el estigma como algo positivo y necesario como una medida de prevención de drogas. Sin embargo, después de largas y contenciosas negociaciones (también hasta la medianoche del penúltimo día), se acordó la resolución aunque el título pasó de "eliminar el estigma" a "promover actitudes no estigmatizantes" y parte del lenguaje inicial se suavizó . La resolución también puede haber enfrentado una fuerte resistencia debido a la oposición política e ideológica a las iniciativas de regulación del cannabis que tienen lugar tanto en los países copatrocinadores originales.

A pesar de un poco de diluvio, esta resolución representa un progreso crítico en Viena y habría sido impensable solo unos pocos años antes. La solicitud de "buscar opiniones y contribuciones de los usuarios de drogas" en el desarrollo de políticas y programas se retuvo en el texto y es un paso crucial en el impulso para la participación significativa y genuina de las personas que

consumen drogas. Otras resoluciones progresivas adoptadas incluyen una sobre la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH y la hepatitis para las mujeres que consumen drogas y otra sobre la atención de las necesidades de los miembros vulnerables de la sociedad.

Desafortunadamente, ninguna de estas resoluciones menciona explícitamente la reducción de daños, ya que esto todavía es difícil de hacer en la CND, sin embargo, Alemania presentó un documento de sala de conferencias sobre el "importancia de la reducción de daños para las personas que usan drogas estimulantes "para apoyar la ampliación del concepto que hasta ahora solo ha sido aceptado en la CND en relación con el uso de drogas inyectables y la prevención del VIH.

4. La sociedad civil: más fuerte, visible y cada vez más creíble

Este año realmente sintió que los esfuerzos de larga data por mejorar el compromiso y la visibilidad de la sociedad civil en la CND estaban comenzando a dar sus frutos. Las tensiones habituales entre los Estados miembros y la sociedad civil parecían haberse reducido a un nivel imperceptible y la relación era más simbiótica que en años anteriores. Muchos representantes de la sociedad civil pudieron reunirse con sus delegaciones gubernamentales y compartir puntos de vista y perspectivas sobre las resoluciones y los debates.

En una victoria importante, la versión adoptada de la resolución de modalidades mencionó específicamente al Equipo de trabajo de la sociedad civil que se ha revivido para garantizar un fuerte compromiso en el período previo al segmento ministerial de 2019. Las organizaciones de la sociedad civil también fueron responsables de numerosos eventos paralelos sobre muchas cuestiones desafiantes que aún no se pueden debatir adecuadamente en el debate principal, como la regulación legal , la reducción de daños , los defensores de los derechos humanos y la devastadora guerra contra las drogas en Filipinas . Fundamentalmente, los grupos de la sociedad civil continúan llevando las voces de las comunidades más afectadas a Viena para dar sus propias cuentas personalesde cómo las políticas de drogas los han afectado directamente. Estas perspectivas son un importante control de la realidad en lo que a menudo es una discusión desapegada y abstracta.

5. Los elefantes en crecimiento en la habitación

La CND continúa siendo obstaculizada por la incapacidad de comprometerse genuinamente con la realidad y las respuestas efectivas basadas en la evidencia. Los acontecimientos que ocurren en el mundo real, si sus esfuerzos de regulación del cannabis, la necesidad urgente de salas de consumo de drogas para reducir las muertes por sobredosis o los homicidios extrajudiciales cometidos en nombre de control de drogas apenas se mencionan en el debate formal.

evento paralelo cnd2018

Panel del evento paralelo 'Regulación del cannabis de acuerdo con el derecho internacional'. Foto por Tom Blickman, TNI.

Con respecto al cannabis, Canadá declaró una vez más su plan para regular el mercado a fines de este año y señaló que después de un siglo de control de drogas sigue estando ampliamente disponible y que la prohibición no ha servido para proteger a los jóvenes. Varios otros estados miembros expresaron su oposición a la regulación (así como a la despenalización). Fuera del marco formal, hubo una serie de eventos paralelos sobre regulación, incluido uno prominente de Colombia sobre " usos legales y mercados para el cannabis, la coca y la adormidera ", uno sobre la regulación de la coca y la cocaína y otro sobre el último día explorando las tensiones en los tratados legales de la ONU sobre la regulación del cannabis y propuestas para un futuro. Además, Uruguay celebró una sesión informativa para las ONG sobre sus desarrollos en materia de política nacional de drogas y describió su modelo de regulación del cannabis. También hubo eventos paralelos para resaltar los daños y peligros de la regulación legal, pero

por ahora una discusión genuina y honesta aún no se ha materializado en la discusión principal.

La crisis de sobredosis en América del Norte también fue una preocupación clave y fue enfatizada por Canadá y Estados Unidos en las declaraciones de sus países, pero sus respectivas respuestas fueron muy diferentes. Los Estados Unidos se centraron en la aplicación de la ley y pidieron una mayor cooperación internacional para prevenir la producción y el tráfico ilícitos de fentanilo (también el foco de su resolución).que inicialmente no mencionó la prevención de sobredosis, esto fue incluido durante las negociaciones), mientras que Canadá habló de extender las salas de consumo de drogas para evitar sobredosis en todo el país. Al igual que muchos de los otros desarrollos críticos del mundo real, la CND aún no se ha involucrado de manera significativa con la crisis de sobredosis y se ha movido de manera integral más allá de la retórica falsa de la aplicación de la ley hacia un enfoque genuino en la reducción del daño. Esto sigue siendo el corazón de las tensiones en curso en Viena

Regular el cannabis de acuerdo con el derecho internacional: opciones para explorar.



Evento paralelo del CND el viernes 16 de marzo de 2018: Conference Room M5.

A medida que un número creciente de países avanza hacia la regulación legal para el cannabis no médico, los gobiernos están empujando los límites de los tres tratados de control de drogas de la ONU. En la 61 sesión de la Comisión de Estupefacientes (CND) en marzo de 2018, TNI, la Oficina de Washington para América Latina (WOLA) y el Observatorio Mundial de Políticas sobre Drogas (GDPO) organizaron un evento paralelo para explorar el tema, abordando los diversos desafíos y oportunidades involucradas. En el evento se presentó un informe innovador sobre el tema: Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: Inter se la modificación de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis .

La regulación del cannabis para usos no médicos y no científicos está claramente prohibida por las convenciones de drogas de la ONU. Sin embargo, las jurisdicciones subnacionales y nacionales eligen regular formalmente el cannabis de uso adulto, a través de iniciativas y legislación a nivel estatal, como ha estado ocurriendo en los Estados Unidos desde 2012, o mediante nuevas leyes nacionales, como en Uruguay en 2013, y como en Canadá, donde los proyectos de ley están actualmente bajo consideración parlamentaria. Tales reformas plantean desafíos considerables al marco jurídico internacional para el control de drogas. Este evento paralelo explora las opciones de cómo los países podrían avanzar con los sistemas regulatorios de cannabis con el debido respeto al derecho internacional.

La 61^a sesión de la [Comisión de Estupefacientes](#) tuvo lugar en Viena (Austria) entre el 12 de marzo y el 16 de marzo de 2018. TNI coorganizó otro evento paralelo para abordar la creciente tensión entre las convenciones de control de drogas de la ONU y los cambios en la política hacia cannabis, explorando una serie de opciones de reforma de tratados que pueden ser perseguidas por países con mentalidad reformista como Canadá y Estados Unidos.

Haga clic [aquí](#) para leer un resumen del evento.

Viernes, 16 de marzo de 2018: Sala de conferencias M5, 13: 10-14: 00

Oradores:

Annette Henry, Autoridad de Licencias de Cannabis (CLA), Jamaica

Dave Bewley-Taylor, Universidad de Swansea, Reino Unido

Martin Jelsma, Transnational Institute, Países Bajos

Allyn Taylor, Facultad de Derecho de la Universidad de Washington, EE. UU. ([Lea la presentación](#))

John Walsh (Moderador), Oficina de Washington para América Latina, EE. UU.

En el evento se presentó un informe pionero sobre el tema:

[Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: entre las modificaciones de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis](#)

Por Martin Jelsma, Neil Boister, David Bewley-Taylor, Malgosia Fitzmaurice y John Walsh

Informe de política sobre PIBO 7 | Marzo de 2018

El informe explora en detalle la lógica, potencial legitimidad y factibilidad de la opción inter separa la modificación del tratado, mediante la cual un grupo de dos o más estados con ideas afines podría concluir acuerdos entre ellos que permitan la producción, el comercio y el consumo de cannabis para propósitos no médicos y no científicos, mientras se minimiza el impacto en otros estados y en los objetivos de las convenciones de drogas. El informe concluye que la opción de inter sela modificación es muy prometedora y merece una consideración cuidadosa para su aplicación por estados afines, no solo como una válvula de

seguridad inmediata y legítima para las crecientes tensiones en torno a la regulación del cannabis, sino también como la base para que países de ideas afines promuevan y profundicen la discusión sobre cómo, en palabras del Director Ejecutivo de la UNODC de hace diez años, "hacer que las convenciones [de drogas] se ajusten a su propósito y adaptarlas a una realidad sobre el terreno que es considerablemente diferente de la época en que se redactaron".

El informe fue el resultado de un seminario de expertos celebrado en Ámsterdam del 26 al 28 de octubre de 2017, que reunió a expertos jurídicos internacionales y funcionarios de las Naciones Unidas y de organismos gubernamentales nacionales para debatir y debatir sobre diferentes opciones y escenarios para facilitar modelos de regulación del cannabis. ley internacional.

Audiencia de la JIFE sobre el uso de cannabis con fines médicos y no médico

Un acuerdo inter se sobre la regulación del cannabis permitiría a un grupo de países modificar ciertas disposiciones de los tratados entre ellos mismos.

14 de mayo de 2018

Artículo

El Prof. Dave Bewley-Taylor de TNI pronunció un comunicado sobre cómo los estados pueden conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política democráticamente obligatorios a nivel nacional a un mercado legalmente regulado de cannabis, con el debido respeto al derecho internacional y qué papel puede desempeñar la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. jugar en este proceso.

Autores

David Bewley-Taylor

Programas

Drogas y democracia

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) celebró una reunión con representantes de la sociedad civil sobre "el uso del cannabis con fines médicos y no médicos". La reunión congregó a varios representantes de organizaciones no gubernamentales (ONG), seleccionados por el Comité de ONG de Viena sobre Drogas (VNGOC) y miembros de la Junta. Compañero asociado del Transnational Institute y director del Observatorio Global de Políticas de Drogas (GDPO) Prof. Dave Bewley-Taylor, pronunció una declaración sobre cómo los estados pueden conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política mandados democráticamente a nivel nacional a un mercado legalmente

regulado de cannabis, con vencimiento la consideración del derecho internacional y qué papel puede jugar la Junta en este proceso.

Audiencia de la JIFE sobre el uso de cannabis con fines médicos y no médicos

Declaración del Prof. David R. Bewley-Taylor, Transnational Institute, 7 de mayo de 2018

Permítanme comenzar agradeciendo a los miembros de la Junta por esta oportunidad de ofrecer pruebas en esta importante audiencia. Tal proceso es una adición bienvenida a las prácticas operativas de la JIFE y espero que represente más evidencia de una voluntad cada vez mayor de involucrarse con diversos sectores de la sociedad civil en la búsqueda del trabajo de la Junta según lo estipulado por las convenciones de control de drogas de la ONU.

Mi declaración aquí hoy se refiere principalmente al uso de cannabis con fines no médicos y no científicos, y cómo los recientes cambios en el enfoque de las políticas se relacionan con el régimen internacional de control de drogas. De hecho, como es bien sabido, aunque ya se han producido cambios en diferentes niveles de gobernabilidad en dos naciones soberanas, un número creciente de estados miembros están discutiendo o moviéndose para implementar la regulación legal del mercado del cannabis. Parece evidente, por lo tanto, que el compromiso serio de los estados con el concepto de mercados regulados para proteger la salud y el bienestar de sus ciudadanos ya no se puede categorizar como comportamiento aberrante y distante. Teniendo en cuenta los fundamentos democráticos de tales cambios y debates asociados dentro de un número creciente de Estados miembros, parece poco probable que la tendencia emergente simplemente se disipe y desaparezca. Por el contrario, las tensiones ya significativas dentro del régimen en torno al cannabis parecen aumentar. Sin duda, aunque no siempre estoy de acuerdo con la posición interpretativa de la Junta, me resulta difícil estar en desacuerdo con su ahora bien conocida posición de que los mercados regulados de cannabis exceden la flexibilidad que les otorgan los Estados en los tratados de control de drogas de la ONU.

La pregunta cada vez más urgente es, ¿qué hacer con esta realidad? Después de todo, ya no estamos tratando con abstracciones. Más precisamente, ¿cómo pueden los estados, con la debida consideración del derecho internacional, conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política democráticamente obligatorios a nivel nacional y, como un punto importante y asociado, qué papel puede jugar la Junta en este proceso?

Aunque existen procedimientos dentro de las convenciones, alcanzar los niveles necesarios de acuerdo para revisarlos o enmendarlos para acomodar la regulación del cannabis no parece ser una opción políticamente viable en el futuro previsible.

En este contexto, yo y mis colegas comenzamos hace cuatro años a explorar con un grupo de abogados internacionales, funcionarios de la ONU, representantes del gobierno y expertos de la sociedad civil, las mejores opciones para enfrentar las innegables tensiones surgidas en torno al cannabis y cómo avanzar con regulación legal de la sustancia respetando los principios básicos del derecho internacional. Los resultados de esas consultas se presentan en un informe reciente Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: Intermemodificación de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis. Este fue lanzado en marzo en un evento paralelo de CND, está disponible en línea y hoy he traído algunas copias impresas para miembros de la Junta y la secretaría.

Como verá, el informe cubre en detalle una serie de cuestiones, incluida una descripción general del panorama actual de las políticas y la capacidad limitada de cambio del régimen actual, antes de centrarse específicamente en la opción de modificación inter se . Para el propósito de esta audiencia, vale la pena destacar varios puntos clave.

Como se mencionó anteriormente, la naturaleza del régimen de control de drogas limita las vías formales para la evolución y modernización de los tratados basados en el consenso. En consecuencia, los estados que desean avanzar con las reformas que consideran que son lo mejor para sus ciudadanos, pero que están en contravención de ciertas obligaciones del tratado, se ven obligados a considerar una serie de opciones.

Los Estados que desean evitar enfoques desordenados y legalmente dudosos pueden tomar medidas extraordinarias, como la decisión de Bolivia de retirarse y volver a adherirse a una nueva reserva con respecto a la hoja de coca . En otros casos, la mejor opción podría ser adoptar temporalmente una postura de incumplimiento respetuoso en el entendimiento de que, además de implementar cambios en las políticas nacionales, las autoridades trabajarían para resolver las tensiones legales internacionales. Consciente de que la opción 'Bolivia' puede no ser la más adecuada para el cannabis y que el incumplimiento temporal respetuoso no puede ser, por su propia naturaleza, una solución a largo plazo, la modificación inter se vuelve atractiva.

Basado en el artículo 41 de la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados , el mecanismo fue diseñado específicamente para encontrar un equilibrio entre la estabilidad de los regímenes de los tratados y la necesidad de cambio ante la falta de consenso y parece proporcionar una válvula de seguridad útil para romper el estado de parálisis en el régimen de hoy. Como señala el Comentario

sobre la Convención de Viena: " Debido a los intereses contrapuestos que prevalecen a nivel internacional, las enmiendas a los tratados multilaterales, especialmente las enmiendas de tratados con un gran número de partes, demuestran ser un proceso extremadamente difícil y engorroso; a veces, una enmienda parece incluso imposible. Puede suceder que algunos de los Estados Partes deseen modificar el tratado entre ellos solos ." (énfasis añadido)

De hecho, un acuerdo inter se sobre la regulación del cannabis permitiría a un grupo de países modificar ciertas disposiciones de tratados entre sí, manteniendo un compromiso claro con el objetivo original del tratado de promover la salud y el bienestar de la humanidad y las obligaciones originales del tratado vis-à -vis países que no son parte del acuerdo inter se .

Una respuesta colectiva coordinada con base legal tiene beneficios claros en comparación con un escenario caótico de un número creciente de reservas unilaterales diferentes y reinterpretaciones cuestionables.

Al igual que con más o menos todos los aspectos del derecho internacional, la opción inter se está naturalmente abierta al debate. Por ejemplo, podría argumentarse que el mecanismo solo estaba destinado a los países que querían acordar entre ellos normas más estrictas que las que requieren los tratados, no para reducir las obligaciones del tratado. Pero como explicamos en detalle en nuestro informe, no hay duda de que la modificación inter se puede aplicar también por un grupo de países para derogar ciertas disposiciones de los tratados. La Comisión de Derecho Internacional de las Naciones Unidas (ICL) discutió el asunto en gran detalle y concluyó que, básicamente, se aplican las mismas reglas para un acuerdo inter se que para una reserva.

Consciente del tiempo restante disponible, quisiera concluir mencionando brevemente dos puntos importantes en torno a la cuestión de si un acuerdo inter se para derogar las disposiciones de tratados específicos de cannabis sería permisible en virtud de las condiciones del artículo 41.

Primero , es importante considerar la naturaleza de los tratados específicos involucrados. Existen ejemplos dentro del derecho internacional donde la prohibición de ciertas actividades según lo establecido en las convenciones, y desarrollada a lo largo del tiempo a través de la práctica consuetudinaria en principios absolutos, no puede ser derogada por medio de modificaciones de

reservas o inter se . En estos casos, el comportamiento estatal está influenciado por normas imperativas del derecho internacional; normas que son tan fundamentales para el orden jurídico internacional que no están sujetas a derogación o suspensión, incluso con el consentimiento expreso de los Estados. Las instancias de estas prohibiciones limitadas de jus cogens incluyen el genocidio, la tortura, la esclavitud y la discriminación.

Como una lectura de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, sus comentarios y comentarios junto con la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados y el extenso trabajo de la ICL sobre el tema muestra claramente, esto no puede de ninguna manera aplicarse a los no médicos y el uso no científico de drogas, incluido el cannabis.

La Convención Única con carga moral tal vez intentó elevar la política de prohibición de drogas a un principio absoluto. Sin embargo, ese argumento no es sostenible, ya que hay muchas sustancias psicoactivas, incluido el alcohol, a las que no se aplica el principio. Además, es importante señalar que, desde los primeros años del régimen actual, la obligación de prohibir la producción y el uso de cannabis mediante medidas penales no ha sido plenamente aplicada por un número de Estados partes en las convenciones. Teniendo en cuenta estos y otros argumentos, simplemente no hay ninguna base creíble para afirmar que la obligación general del tratado de limitar las drogas exclusivamente a fines médicos y científicos se acerca incluso a haber alcanzado el estado de jus cogeno normas imperativas según el derecho internacional .

En segundo lugar , la mayoría de los países, al menos en el futuro previsible a corto plazo, mantendrá un estricto régimen de prohibición del cannabis. En consecuencia, ¿en qué medida sus derechos quedan inmediatamente comprometidos si un grupo de países decide lo contrario? Por supuesto, los países reguladores se comprometerían en su acuerdo inter se a cooperar plenamente para evitar fugas a los países donde la prohibición del cannabis sigue vigente. De hecho, hay bastantes ejemplos en la práctica que demuestran la posibilidad de una coexistencia pacífica de regímenes de control fundamentalmente diferentes para la misma sustancia. También se pueden extraer ejemplos creíbles de los mercados de cannabis medicinal.

De nuestra investigación y consultas con abogados de tratados internacionales, por lo tanto, inter sela modificación parece ser una válvula de escape legítima, y tal vez en las circunstancias actuales es la forma más elegante para que un grupo de países derogue colectivamente ciertas disposiciones de cannabis y, lo que es más

importante, respete el derecho internacional. En medio de crecientes tensiones dentro del régimen, ciertamente parece que merece la pena ser considerado seriamente por los Estados que buscan resolver los difíciles dilemas legales generados por los cambios de política impuestos por mandato democrático en relación con las obligaciones del cannabis y los tratados en una era muy diferente. Al cumplir su papel clave como fuente de asesoramiento experto para los Estados miembros, confío en que la JIFE continuará trabajando en estrecha colaboración con esas naciones, especialmente en este punto en Canadá, y espero aprender más sobre cómo los miembros de la Junta se proponen facilitar el diálogo constructivo sobre este tema cada vez más apremiante. Parece que la posición de la JIFE de pedir simplemente a los países que se abstengan de avanzar hacia la regulación legal del mercado del cannabis ya no es sostenible. La verdadera pregunta ahora es cuál es la mejor manera de facilitar esa tendencia irreversible y, con el debido respeto al derecho internacional, generar un aumento muy necesario de la flexibilidad dentro del régimen.

La OMS afirma que el CBD no es adictivo ni nocivo para la salud y que tiene propiedades terapéuticas



El CBD despiide el año por todo lo alto. 2017 ha sido un ejercicio durante el que este cannabinoide, desapercibido hasta las investigaciones del Doctor Raphael Mechoulam, ha centrado las reuniones de algunos de los organismos internacionales más relevantes.

El triunfo más irrefutable del cannabidiol es la publicación de un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que afirma que "el CBD no es adictivo", "no produce efectos psicoactivos o cardiovasculares" adversos, "no presenta riesgos individuales ni sociales" y posee "prometedores usos terapéuticos". En este post analizamos el informe de la OMS que marcará un antes y un después en la historia de la marihuana.

20/12/17

El Comité Experto en Drogodependencia de la Organización Mundial de la Salud se reunió en Ginebra (Suiza) del 6 al 10 de noviembre para analizar el CBD.

A mediados de diciembre, este organismo ha publicado un informe de tres páginas donde recoge las conclusiones de los profesionales expertos en cannabidiol. Punto por punto resumimos a continuación el análisis y las conclusiones extraídas por esta comisión.

Pero rescatamos antes de eso la última, y no por ello menos importante, conclusión de este dossier. La cuarta, en la que, además de reconocer el potencial del CBD en el tratamiento de la epilepsia y otras enfermedades, recuerda que "no está en el listado de las Convenciones Internacionales de Control de Droga de Naciones Unidas de 1961, 1971 ni 1988". O sea: Naciones Unidas no considera este cannabinoide de la marihuana una droga.

Este informe de la Organización Mundial de la Salud supone un importante paso en el camino del cannabis medicinal ya que abre la puerta a nuevas investigaciones basadas en el potencial terapéutico del CBD.

Análisis del CBD por expertos: resumen

1. El CBD no es adictivo ni dañino para la salud:

En el primer punto del informe, se recoge que, según estudios realizados en animales, la dependencia al CBD es escasa.

Respecto a las consecuencias del potencial abuso de este cannabinoide, según la estimulación intracraneal analizada en ratones, no se ha encontrado ningún efecto adverso por el uso abusivo del CBD.

De los estudios médicos realizados con humanos, se extrae que el CBD despierta la misma adicción que el placebo. Y que el cannabidiol no produce, por sí solo, ningún efecto significativo psicoactivo o cardiovascular. Concluyen también que el CBD no produce ninguna consecuencia negativa por abuso.

2. No provoca alarma social:

En el segundo punto del informe de la OMS, se reconoce no haberse identificado ninguna preocupación pública.

3. El CBD tiene potencial como sustancia medicinal.

El informe señala que varias investigaciones avanzadas han demostrado su efectividad contra la epilepsia y adjuntan un listado de otras dolencias para las que el CBD podría ser de utilidad.

4. Impacto de la sustancia

Basándose en las evidencias, el informe de la OMS concluye que el CBD carece de psicoactividad, no provoca adicción y, además, tiene "prometedores" usos terapéuticos, por lo que recomiendan continuar las investigaciones al respecto.

[Leer el informe completo](#)

CBD, el cannabinoide que está legalizando la marihuana

En Europa ya es legal en Suiza, pero la ola del CBD está siendo global. Este cannabinoide ya había salido de la lista de prohibidos de la Agencia Mundial Anti Dopaje, permitiendo a los deportistas profesionales el consumo de marihuana a partir de 2018. De este modo, la marihuana, al menos la que no presenta niveles de THC, está saliendo de las listas de prohibidos de las organizaciones internacionales.

¿Qué es el CBD?

El CBD es una es un componente presente en algunas (no todas) variedades de cannabis. A diferencia del THC, el cannabinoide más conocido de la planta, el CBD no es psicoactivo y, además, actúa como antagonista de este, reduciendo sus efectos: psicoactividad, sequedad bucal, taquicardia, pérdida de la noción del tiempo.

Esta capacidad de regular los efectos del THC convierte al CBD en un elemento muy interesante en el campo recreacional ya que las variedades de marihuana con diferentes ratios THC:CBD abren el abanico de posibilidades de consumo de cannabis. Además, el CBD tiene múltiples propiedades medicinal.

¿Qué propiedades medicinales tiene el CBD?

Tal y como acaba de confirmar ahora la OMS, el CBD es una sustancia con pocos o prácticamente ningún efecto adverso. No posee propiedades psicoactivas pero sí múltiples virtudes terapéuticas que lo convierten en un elemento que cada vez suscita mayor interés en la comunidad científica

Propiedades anticonvulsivas: Varios estudios clínicos han demostrado que el CBD puede ser una vía efectiva para tratar la epilepsia. Concretamente el síndrome de Dravet, una forma rara de epilepsia que produce unos ataques más largos de lo normal y un periódico daño cerebral que puede llegar a ser fatal en los casos más extremos. Se han registrado casos, como el de la niña Charlotte Figi, en los que el CBD ha sido el único tratamiento válido para frenar estos ataques convulsivos.

Relajante muscular: También se han realizado estudios que señalan que la combinación de THC+CBD puede ayudar a paliar la espasticidad (tensión y rigidez inusual en el tono muscular) derivada de enfermedades como la esclerosis múltiple.

Neuroprotector: Existen varios estudios que aseguran que el CBD contribuye recuperar aquellas áreas del cerebro dañadas por la muerte neuronal crónica y aguda.

Tratamiento de estrés, depresión y enfermedades mentales: Estudios científicos apuntan a que esta sustancia, lejos de producir posibles efectos adversos en este campo, como podría ser el caso de su primo hermano el THC, puede ser una herramienta efectiva en el tratamiento de la psicosis.

5.2_CBD_PeerReview2 (1)

Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting
Geneva, 6-10 November 2017

[Descargar archivo](#)



<http://www.msssi.gob.es/>

PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS. 2017

EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES

Coordinador

José Antonio Ramos Atance

ISBN: 978-84-697-2394-4 Depósito Legal: M-11681-2017

Edita:

Instituto universitario de Investigación

<http://www.pn>

Descargar archivo









El mar, 20 feb 2024 a las 9:14, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:

Hola buenos dias mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES...

El cannabis es considerado un estupefaciente en virtud de los tratados de control internacionales, suscritos por España y por el resto de Estados Miembros de la Unión Europea. Esta consideración implica que la fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión de los estupefactivos de la lista I debe limitarse a fines médicos y científicos.

En el momento actual existen algunos medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, dispensables con receta oficial de estupefactivos. Estos medicamentos han sido autorizados por la Convención Única de 1961 sobre Estupefactivos, incorporada al ordenamiento jurídico español por la Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefactivos, y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas...

CONDUCCIÓN

ADAC para un límite más alto para preguntas sobre permisos de conducir. Se aumentará el valor anterior de 1,0 ng de THC. Así lo informa LTO. La próxima semana se tomará una decisión sobre la liberación de cannabis en el Bundestag. Aún no está claro si los consumidores de cannabis podrán beneficiarse pronto de una situación jurídica más liberal. El ADAC ha presentado ahora una propuesta.

Muchos expertos en derecho de tránsito y medicina forense han pedido que se ajuste el límite actual de 1,0 nanogramos (ng) de tetrahidrocannabinol (THC) por mililitro de suero sanguíneo como prueba de incapacidad para conducir durante algún tiempo. El THC es el componente psicoactivo del cannabis y provoca principalmente los efectos intoxicantes. El límite actual se considera demasiado bajo porque, aunque puede demostrar el consumo de cannabis, "no indica necesariamente un efecto perjudicial en el tráfico rodado", como explicaron los abogados de tráfico en la 60.^a jornada de los tribunales de tráfico alemanes en agosto de 2022.

El problema

Siempre hay casos en los que las personas consumen cannabis el sábado por la noche, conducen sobrios el lunes y luego tienen un valor en sangre superior a 1,0 ng durante una parada de tráfico. Esto tiene graves consecuencias ya que, según la legislación actual, constituye un delito menor conducir bajo los efectos de determinadas sustancias tóxicas, incluido el cannabis. Se supone que tal efecto se alcanza cuando se alcanza el límite de 1,0 ng. Existe el riesgo de recibir multas de hasta 3.000 euros, una prohibición de conducir de hasta tres meses y dos puntos en el registro de infractores de tráfico de Flensburgo. Sólo existen excepciones para el cannabis recetado médicaamente como medicamento.

Se espera que la coalición del semáforo decida sobre una legalización parcial del cannabis en el Bundestag en la próxima semana de la reunión, pero la Ley del Cannabis subyacente (CanG) no contiene ninguna regulación sobre el límite de THC. Lo único que es seguro es que esto en algún momento se establecerá en un nuevo párrafo 44 de la Ley de Consumo de Cannabis (KCanG).

Aún no está claro cuándo sucederá esto. Los semáforos esperan el resultado de un grupo de trabajo interdisciplinario dirigido por el Ministro Federal de Transporte, Volker Wissing (FDP). Este debería proponer un límite específico de THC para conducir en situaciones de tráfico antes del 31 de marzo. "El valor límite debería ser fijado por el poder legislativo", dice un documento con modificaciones a la CanG, publicado en exclusiva por LTO.

nada esta seco

Todavía no está claro si se aumentará el valor. Por ejemplo, los expertos en tráfico del grupo parlamentario del SPD habían sugerido un límite de 3,0 ng de THC por mililitro de suero sanguíneo. Los abogados de tránsito de la Asociación Alemana de Abogados señalaron que, en comparación con el límite de alcohol por mil de 0,5 por mil, el límite de THC sólo se encuentra en el rango de 4 a 16 ng/ml. Sin embargo, el ministerio de Wissing se muestra bastante cauteloso. En mayo de 2023, el ministerio dijo a LTO que no veía "ninguna necesidad de acción legislativa". Sin embargo, es seguro que Wissing se mudará.

El ADAC se ha sumado ahora al debate sobre la determinación del valor límite. La asociación pide una amplia información sobre el mayor riesgo de accidentes relacionado con la liberalización del cannabis. En cuanto al valor límite, la ADAC propone una regulación diferenciada que tiende a prever requisitos más estrictos para los conductores novatos después de obtener el permiso de conducir y para los menores de 21 años, similares a los que se aplican a los conductores ebrios durante el período de prueba. Para los conductores noveles, se debe seguir sancionando la posibilidad de que la sustancia tóxica tenga un efecto con un contenido de THC de 1,0 nanogramos, tal como está regulado en la Ley de circulación por carretera para el alcohol.

Más allá de este grupo especialmente vulnerable, el objetivo debería ser fijar un valor “en el que realmente se pueda esperar un deterioro de la seguridad vial y no sólo sea teóricamente posible”. En otras palabras: el ADAC ciertamente puede imaginar un aumento del límite para las personas mayores de 21 años. Dr. Markus Schäpe, jefe del departamento jurídico del ADAC, afirma: “Al igual que con el alcohol, necesitamos un límite claro que se base exclusivamente en los efectos del cannabis en el tráfico”.

Nuevo método de medición

El ADAC también sugiere examinar otros métodos de medición, como el análisis del líquido de la cavidad bucal, para evaluar o detectar el deterioro agudo causado por el consumo de cannabis en las proximidades de la conducción. Sin embargo, la importancia de los nuevos métodos de medición debe evaluarse exhaustivamente antes de utilizarlos.

“No debemos experimentar con la seguridad vial”, afirmó el fin de semana un portavoz del ADAC a petición de la dpa. El consumo de cannabis puede cambiar la percepción y afectar negativamente a la capacidad de reacción. En particular, las personas que quieren probar el cannabis después de la legalización y no han estudiado adecuadamente sus efectos que alteran la mente pueden no ser suficientemente conscientes de este peligro. Por lo tanto, una educación intensiva de la población sobre el mayor riesgo de accidentes es esencial y debería realizarse desde una etapa temprana.

Según el ADAC , si en el futuro habrá más casos de consumo de cannabis mientras se conduce también depende de qué tan bien e intensamente se informe a la población sobre el mayor riesgo de accidentes. Debe haber suficiente información.

<https://hanfjournal.de/2024/02/18/adac-fuer-hoheren-grenzwert/>

Investigadores de un instituto de Nueva York recomiendan más cáñamo para combatir el calentamiento global.

Según los investigadores, las plantas de cannabis filtran más CO2 de la atmósfera que los árboles. También crecen más rápido y, según los investigadores, necesitan menos agua que otros cultivos. El efecto de filtración de CO2 es más del doble de potente que el de los árboles. Las plantas de cannabis pueden absorber más de 16 toneladas de CO2 al año, mientras que los árboles sólo pueden absorber seis toneladas. El CO2 permanece atrapado permanentemente en las fibras de cáñamo, que luego se procesan para obtener una variedad de productos. Estos se pueden ver en el Museo Hanf de Berlín.

El cáñamo industrial no es psicoactivo y es un cultivo muy ingenioso. Se considera el “agente limpiador de la naturaleza” y puede absorber muchas toxinas del aire. Luego se almacenan en las fibras, según Pebble Mag. El consumo de agua del cáñamo también es significativamente menor que el del algodón. Mientras que para producir una libra de algodón se utilizan 5.600 litros de agua, el cáñamo requiere menos de la mitad. No sólo eso, sino que el cáñamo produce un 200 por ciento más de fibra en la misma superficie de tierra. Esto es lo que dice Rebekah Shaman, directora ejecutiva de la British Hemp Alliance. Además, el cáñamo sólo necesita cuatro meses para crecer completamente desde una semilla (por ejemplo, las semillas de Cali Weed) hasta convertirse en una planta de cannabis. Esto significa que contribuyen a filtrar el CO2 mucho más rápidamente.

El cáñamo es una verdadera planta milagrosa. En el curso de la legalización del cannabis, los obstáculos para los productores de cáñamo industrial también pueden disminuir. Podríamos establecernos en el mercado global con el cáñamo industrial. De hecho, Alemania podría ser pionera en este aspecto. --

<https://hanfjournal.de/2022/11/29/mehr-hanf-gegen-die-klimaerwaermung/>

La Comisión decide registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea sobre el cannabis Strasbourg, 6 de febrero de 2024.

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas.

Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión EU que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo.

Los requisitos de admisión son los siguientes:

- 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico,
- 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria,

3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

a Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia. La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario. El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Los organizadores piden a la Comisión: i) que convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas en materia de cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros; ii) que fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y de sus derivados prescritos para usos terapéuticos, a fin de garantizar el pleno ejercicio del derecho a la salud, y iii) que asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para sus usos terapéuticos.

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGgnZcDo8e0ig/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1707807932901?e=1709164800&v=beta&t=fqAAHvBkBSVbLwK_CGAafLX8MW4on-ILEBHGl5hTO3w

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas. Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión Europea que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo. Los requisitos de admisión son los siguientes: 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico, 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria, 3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

Se trata del primer registro parcial de una ICE desde que el nuevo Reglamento ICE empezó a aplicarse en enero de 2020. Desde el inicio de la ICE, la Comisión ha registrado 110 iniciativas.<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

https://idpc.net/es/events/2023/10/67ma-sesion-de-la-comision-de-estupefacientes-cnd?utm_source=Alerta+informativa+del+IDPC+%28en+espa%C3%B1ol%29&utm_campaign=40bb839763-Alerta+mensual+del+IDPC+-+Febrero+de+202&utm_medium=email&utm_term=0_cc1c180ad4-40bb839763-151910087

NUEVO CASO DE ÉXITO: ABSUELTA CLIENTA IMPUTADA POR TRÁFICO DE DROGAS POR COMPRAR CBD**

⌚ Mi hashtag#cliente compró por hashtag#internet 200 hashtag#gramos de CBD.

∅ La Guardia Civil interceptó el paquete y le imputó un hashtag#delito de tráfico de drogas.

✓ El hashtagJuez acuerda el archivo de la causa porque el hashtagCBD no tiene efectos negativos sobre la hashtagsalud y, por tanto, no hay delito de tráfico de

https://media.linkedin.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9VNF2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQ

RUTH PÉREZ SÁNCHEZ PERITO JUDICIAL ESPECIALIZADA EN CANNABIS

La figura del Informe Pericial Cannábico en casos relacionados con cannabis El objeto de las Periciales es analizar los documentos en cuyos aspectos técnicos afecten a esta pericial y respecto de las normas legales

aplicables. En este caso el perito especialista en cannabis tiene que conocer las generalidades de esta planta, los términos sobre su cultivo, naturaleza y cuando se considera apta para su consumo como estupefaciente.

El perito judicial Auditar el informe de laboratorio, emitido por Delegación del Gobierno, sacando conclusiones firmes sobre la sustancia, su composición y naturaleza, respecto de las siguientes normas legales aplicables. La Perito hace referencia a una persona que tiene reconocimiento en un área y posee la habilidad de juzgar o decidir de forma correcta, justa e inteligente que le aporta credibilidad y autoridad en un área o materia específica. La Perito judicial es aquella figura que tiene una visión técnica objetiva sobre cuestiones involucradas en un proceso judicial. Esto es, estudia las cuestiones que se le presentan y aporta conclusiones para que un Juez tenga una visión objetiva y especializada acerca del tema tratado en cuestión. Por lo general, los jueces tienen las visiones que les aportan la Fiscalía y la Defensa, pero ambas están sesgadas en sus respectivos objetivos: acusar y defender, Por tanto, requiere de una opinión exterior que le aporte objetividad sobre el tema a debatir en el juicio. La especialista en peritaje es quien se encarga de realizar una evaluación de los hechos desde su campo de conocimiento y especialidad y aporta datos objetivos que pueden o no beneficiar a las partes implicadas. Las labores de la Perito Judicial son diversas y se adaptan continuamente a las necesidades particulares de cada caso:

- Realización de Informes Periciales y contrapericiales.
- Visitas a los laboratorios para examinar el material incautado y determinar el Peso Neto (cannabis apto para su consumo como estupefaciente).
- Toma de muestras y analíticas independientes para la obtención del perfil de cannabinoides (THC, CBD, y CBN) del material incautado.
- Exposición y defensa oral en el juicio, del informe realizado.
- Convención Única de 1961 sobre estupefacientes enmendada por protocolo de 1972.
- Convenio sobre sustancias psicotrópicas de 1971.
- Métodos recomendados para la identificación y análisis de Cannabis y productos de Cannabis.

Determinar la cantidad neta o “útil” de Cannabis apto para consumo como estupefaciente del material vegetal incautado, conforme las definiciones contenidas en la normativa aplicable. Una pericial o contrapericial “de Parte” se puede solicitar en cualquier momento de la fase del procedimiento judicial. Si hay un procedimiento, abierto, lo mejor es en fase de Instrucción. La Prueba Pericial generalmente se estructura en dos partes: 1. Un comentario crítico de las actuaciones donde se cometan los errores o falta de rigor científico (pesaje, muestreo, analíticas, valoraciones...) y, por otra parte, 2. Se realiza una estimación o determinación de la cantidad de cannabis del material incautado. Los objetivos principales de un Informe Pericial son los siguientes: 1. Análisis de las Diligencias Previas (Actas de entrada y registro, exposición, analíticas laboratorios, valoraciones económicas, declaración imputados,) 2. Detectar posibles errores metodológicos y metrológicos, comprobar que se han seguido los protocolos de Naciones Unidas (UNODC) correctamente. 3. Determinar que en base a los datos aportados podemos afirmar con rigor científico que las sustancias intervenidas han sido analizadas correctamente y podemos sacar conclusiones firmes sobre la LEGISLACIÓN..

sustancia, su composición y naturaleza. 4. Determinar la cantidad neta de cannabis apto para consumo como estupefaciente del material incautado. Las irregularidades en las actuaciones policiales y del personal del propio laboratorio son comunes y más habituales de lo que deberían ser, pues está en juego la libertad de los imputados:

- Irregularidades en la cadena de custodia.
- Incumplir los protocolos de actuación de las Naciones Unidas en materia de muestreo y partes fiscalizadas (st/nar/40).
- Falta de rigor científico en las analíticas realizadas y presentación de los resultados.
- Errores en la determinación del Peso neto (sumidades floridas y secas) del material incautado.
- Valoraciones económicas sobredimensionadas o desorbitadas, realizadas a partir de pesos erróneos.

Perito especialista en cannabis La función del Perito Cannábico es explicar las características agrícolas del cannabis, y los factores importantes en estos casos generalmente, que parte de la planta se consume como estupefaciente. Que cantidad de cogollos se obtiene de la planta una vez seca y “manicurada”, así como diferentes factores que determinan el cultivo, producción y psicoactividad de la planta y sus derivados. “Por cannabis se entiende las sumidades, floridas o con fruto, de la planta de la cannabis (a excepción de la semilla y las hojas no unidas a las sumidades de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe)”. Artículo 1; Convención Única sobre Estupefacientes, 1961. En la mayor parte de las incautaciones de plantas de cannabis, se cometen varios errores, tanto de protocolo como de estimación de la cantidad de cannabis apto para su consumo como estupefaciente. Es común que simplemente se corten las raíces y parte baja del tallo principal y el resto se contabilice como si fuesen cogollos listos para su consumo, aunque se trate, en

muchos casos, de plantas en crecimiento que todavía no han desarrollado flores. En casos más extremos, se pesan las plantas enteras, con raíces y cepellón de tierra incluidos

<https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico>

<https://www.infopericiales.com>

Solicita tu Prueba Legal, el Informe Pericial Médico Cannábico, Pacientes con uso de Cannabis Medicinal y/o Terapéutico.

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

Compartir esta página

•
En Infopericiales.com estamos comprometidos en proporcionar servicios de peritajes de cannabis.

Nuestro objetivo es proporcionarte pruebas legales sólidas a través de informes periciales médicos cannábicos. Y brindar información complementaria a las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español en relación a los pacientes de cannabis y cannabinoides, que apriori se puedan ver involucrados en posibles multas administrativas y/o procedimientos judiciales.

Contamos con un equipo de peritos expertos en la materia, quienes se encargan de analizar y evaluar cada caso con rigor y profesionalismo, para ofrecer unos análisis detallados y precisos, lo que nos permite colaborar de manera eficiente en la resolución de casos relacionados con esta sustancia y obtener los datos e informes necesarios en cada situación.

¡Contáctanos para obtener asesoramiento especializado y soluciones personalizadas!

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

Informes Periciales Judiciales Médico Cannábicos.

En Pacientes Medicinales y/o Terapéuticos.

La figura del Informe Pericial Médico Cannábinico en casos relacionados con Informes de Cannabis Medicinal se convierte en una línea fundamental para el Archivo de la posible Multa Administrativa o Procedimiento Judicial e influye muy Positivamente en la determinación de Jueces, Fiscales, Abogados y Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español.

INFORMES PERICIALES.

-Dictámenes Judiciales.

- Informes de Parte para Pacientes Medicinales.

-Informes Periciales a Clubs Sociales de Cannabis.

-Pacientes Medicinales y Colectivos Terapéuticos.

-Programas de autoabastecimiento de Cannabis.

-Retiradas de Cannabis para el consumo y su Transporte Personal de Pacientes Medicinales Terapéuticos.

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

En INFOPERICIALES nos especializamos en ofrecer servicios de peritaciones de cannabis. Contamos con un equipo de experto en el análisis y estudio de evidencias relacionadas con el cannabis, brindando informes objetivos y precisos para respaldar procesos legales y judiciales.

Nuestra pasión por la justicia y nuestro compromiso con la integridad nos distinguen. ¡Pronto estará disponible nuestra página web completa y detallada con toda la información que necesitas! Permanece atento a nuestras actualizaciones. PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

Pub Med - Información para Pacientes Medicinales.

Medicina complementaria y alternativa para pacientes.

La medicina complementaria y alternativa (MCA) es cualquier sistema de cuidados para la salud y médicos, así como prácticas o productos, que se considera no pertenecen a la atención convencional.

- Los tratamientos convencionales tienen su base en la evidencia científica de estudios de investigación.
- La medicina complementaria se refiere a tratamientos que se usan junto con tratamientos médicos convencionales, como el uso de acupuntura para ayudar con los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.
- La medicina alternativa se usa en vez de los tratamientos médicos convencionales.
- La medicina integrativa es todo un método de atención que combina la medicina convencional con prácticas de las MCA que se hayan mostrado más prometedoras.
-
- [**de Cannabis y Cannabinoides.**](https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico) Hay muchos pacientes parecidos, pero todos los pacientes son diferentes.

Este hecho, aparentemente intrascendente, es de capital importancia para entender la relación entre la investigación clínica y la práctica médica.

Ya Aristóteles señalaba que la observación de múltiples hechos particulares podría servir para extraer conclusiones generales. Este razonamiento, denominado inductivo, es uno de los pilares de la investigación biomédica.

A partir de la observación de muchos pacientes que presentan características comunes, se establecen conclusiones aplicables a futuros pacientes similares a los estudiados.

Pero todos los pacientes son diferentes. Aunque dos pacientes sufren la misma enfermedad, presentan los mismos signos y síntomas, y sus pruebas de laboratorio sean idénticas, se tratará de dos pacientes distintos.

Porque un paciente es mucho más que su enfermedad: es la persona que sufre la enfermedad, sus circunstancias, sus creencias, sus valores, sus preferencias, sus objetivos, y todos aquellos elementos que hacen que, al igual que no hay dos seres humanos iguales, no haya dos pacientes iguales.

La existencia de diferencias es la base de la práctica clínica y constituye la esencia de la medicina.

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9VNf2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQhashtag

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

<https://www.farmaindustrial.com/articulos/la-figura-del-informe-pericial-cannabico-en-casos-relacionados-con-cannabis-pashw?fbclid=IwAR2WIOfepUyg2gWIPgWLK03-bW4UNg9v3Q9Bf5QITIIPgHHmnMfl0yRSmGA>

Muchas gracias por su atención espero que resulte de interés.

Quedo a su entera disposición.

Att.



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese

inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ruth Pérez <vmaxruth75@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 28 de febrero de 2024 11:59
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Re: Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

La planta puede prescribirse “tal cual, para ser consumida por pacientes por inhalación o administración oral”.

La Farmacopea Europea, un recopilatorio de carácter legal del Consejo de Europa que incluye plantas, principios activos y excipientes utilizados para preparar productos farmacéuticos, ha publicado su primera monografía sobre la flor de cannabis para su uso medicinal y para la elaboración de medicamentos a base de la planta. La monografía se publicará de forma oficial en enero, pero la Comisión de la Farmacopea Europea ha decidido publicarlo ya online ante “el interés excepcionalmente alto de las partes interesadas en tener acceso al nuevo texto lo antes posible”.

El [texto](#), que se sumará al resto que componen la Farmacopea Europea, incluye información sobre la forma adecuada de recoger y procesar los cogollos del cannabis secos, y asegura que los cogollos de la planta del cannabis seca pueden prescribirse “tal cual, para ser consumido por pacientes por inhalación o administración oral”. La Comisión de la Farmacopea Europea depende de la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria (EDQM) del Consejo de Europa. En conjunto, la farmacopea se utiliza como referencia oficial al servicio de la salud pública y forma parte de los requisitos reglamentarios para obtener una Autorización de Comercialización para un producto medicinal.

“La nueva monografía tiene en cuenta la información recibida de varias autoridades nacionales sobre el uso de la droga a base de hierbas en sus jurisdicciones: puede emplearse como materia prima para la producción de extractos o puede prescribirse tal cual, para ser consumido por pacientes por inhalación o administración oral. Se han incluido requisitos adicionales en los límites de contenido, en la sección de producción y en las pruebas de materias extrañas, arsénico, cadmio y plomo para los casos en que el medicamento a base de hierbas deba prescribirse a pacientes”.

La Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria (EDQM) tiene previsto presentar la nueva monografía en un seminario web que tendrá lugar el 14 de diciembre de este año. La aplicación del texto está prevista para el 1 de julio de 2024.

<https://www.edqm.eu/en/-/ph.-eur.-pre-publishes-cannabis-flower-monograph-on-the-edqm-website>

La nueva monografía *Flor de cannabis (3028)* fue adoptada en la 176.^a sesión de la Comisión de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) en junio de

2023. Se publicará en Ph. Eur. Suplemento 11.5 y se convertirá en la norma jurídicamente vinculante en Europa para la flor de cannabis el 1 de julio de 2024.

En respuesta a numerosas solicitudes, la EDQM decidió hacer pública esta nueva monografía antes de lo previsto. Por lo tanto, fue prepublicado excepcionalmente en el sitio web del EDQM el 4 de octubre de 2023.

Este seminario web no solo brinda una gran oportunidad para obtener información sobre la nueva monografía *Flor de cannabis (3028)*, sino también sobre los otros Ph. Eur. textos aplicables a los productos a base de hierbas, con el fin de prepararse mejor para su implementación el 1 de julio de 2024.

<https://www.edqm.eu/en/-/webinar-on-the-new-ph.-eur.-cannabis-flower-monograph-3028->

https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/3028

Saludos

--

-



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

*En el caso de
haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese
inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección*

El mar, 27 feb 2024 a las 20:03, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:

**La medicina cannabinoide cambia y salva vidas diariamente
Centro Global de Investigación de Cannabinoides**

Hola buenos dias mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES..



Una fuente confiable de información sobre medicina cannabinoide y contenido educativo La medicina cannabinoide cambia y salva vidas diariamente Centro Global de Investigación de Cannabinoides Obtener información y datos de investigación con respaldo científico necesario para comprender cómo la medicina cannabinoide es o puede ser utilizada tanto ahora como en el futuro es esencial para todos nosotros.

La educación incluye la difusión del conocimiento obtenido en investigaciones actuales y pasadas, así como las cuentas de los pacientes sobre su propio éxito. Las noticias e información sobre los cambios en las terapias con cannabinoides son el objetivo número uno, ya que todos aprendemos más sobre la eficacia de los medicamentos con cannabinoides.

Las industrias del cannabis y el cáñamo están avanzando extremadamente rápido: la educación del paciente, la atención médica e incluso la industria ha terminado secundaria, ya que la producción y distribución de medicamentos cannabinoides que se necesitan con urgencia han tomado un precedente, dejando la necesidad de educar a los consumidores y a otros sobre cómo funcionan los cannabinoides. en nuestros cuerpos, así como los pros y los contras de su uso. Desde las dosis hasta los tipos de cepas, los consumidores están confundidos.

El objetivo principal de los centros de investigación es Asuntos del Consumidor: seguridad y educación. Al obtener más conocimiento sobre este tema, tanto los pacientes como los profesionales de la salud pueden integrar el uso del cannabis por parte de los consumidores en cualquier protocolo de tratamiento médico.

Además, los profesionales de la industria y más obtienen una idea de cómo se utiliza el cannabis como un medicamento valioso, así como un suplemento muy necesario para nuestras dietas.

Una fuente confiable de información sobre medicina cannabinoide y contenido educativo

Nuestro compromiso

Nos comprometemos a proporcionar los estudios más actualizados, así como a destacar muchos estudios del pasado junto con nuestra propia interpretación de ellos. Tenga en cuenta que en las industrias emergentes de medicina cannabinoide que incluyen investigación, es fácil encontrar diferentes interpretaciones de los mismos estudios. Los ensayos clínicos son la concentración, ya que son mucho más concretos para obtener conocimiento sobre cómo los humanos responden a la medicina cannabinoide. Debido a las leyes que han prohibido el cannabis, esta área de investigación es de naturaleza extremadamente limitada.

La medicina cannabinoide es una alternativa natural para los consumidores

Cannabis y Curación

Los consumidores de todo el mundo han encontrado las propiedades curativas dentro de la gran cantidad de componentes que se encuentran en los diversos cultivares de cannabis. Nuestra misión es difundir la mayor cantidad de información posible sobre cómo funcionan la planta y sus extractos tomando estudios científicos y explicándolos de manera que los consumidores e incluso los profesionales lo entiendan con facilidad.

Cáncer y cannabinoides

El componente activo de la planta de cannabis, los cannabinoides, ha demostrado inhibir el crecimiento tumoral y matar las células cancerosas en las pruebas de laboratorio. Estamos emocionados de ver cómo los estudios más nuevos prueban esto a un nivel mucho mayor que los del pasado. Ya se han realizado ensayos clínicos con éxito y se están realizando otros tratamientos contra el cáncer que utilizan los extractos de varios cultivares de cannabis debido a los potenciales extremadamente altos en el tratamiento del cáncer y para suprimir los efectos secundarios de otros tratamientos.

Las convulsiones, ¿los detiene?

El cannabis medicinal contiene cualidades antiespasmódicas que relajan los músculos y han demostrado ser un tratamiento efectivo en el control de varios problemas de salud que causan convulsiones. Los productos y aceites ricos en cannabidiol (CBD) son el método preferido para el tratamiento de muchos dentro de los ensayos clínicos y más allá. Otros encuentran que los cannabinoides como el THC y el CBN ofrecen un gran alivio de los mismos problemas. Muchas veces es el consumidor individual el que más sabrá sobre qué cannabinoide funciona mejor para ellos.

Cannabinoides y Dolor Crónico

Los consumidores que sufren de dolor crónico causado por diabetes, cáncer, EM, lesiones, deportes y atletismo, y otras enfermedades o problemas de salud y bienestar han recurrido al cannabis medicinal como una forma de tratar su dolor, y eso está lejos de ser nuevo.

La Dra. Roberta Deluca es una de las principales expertas en medicina cannabinoide.

Por: Dra. Roberta Deluca

Matar las células cancerosas puede ser una función de los cannabinoides con THC y CBD. Ambos cannabinoides, usando diferentes mecanismos, pueden inducir la muerte de células cancerosas a través de la apoptosis. Los cannabinoides también pueden retrasar o suprimir el crecimiento de tumores malignos a través de la apoptosis.

La apoptosis se define como "muerte celular programada" porque ocurre al final del ciclo de vida de las células sanas. Cuando el desarrollo celular y las funciones corporales son normales, las células exhiran naturalmente a través de la apoptosis. La apoptosis es la forma en que el cuerpo limpia las células viejas y viejas antes de que se vuelvan problemáticas.

El cannabis mata las células cancerosas al inducir la apoptosis

Cuando las células cancerosas no funcionan como lo hacen las células sanas, en lugar de autodestruirse al final del ciclo de vida,

o cuando se produce la disfunción, el cáncer apaga efectivamente la capacidad de una célula para expirar naturalmente. Esta es la razón por la cual las células se apilan unas sobre otras y crean una masa de carne que no funciona, llamada tumor.

La apoptosis es la mejor defensa contra las enfermedades

La palabra "apoptosis" significa "caerse". Si bien la apoptosis es una forma de causar la muerte celular, no es la única. La noción de grado refleja el proceso natural de apoptosis.

Los adultos sanos pierden entre 50 y 70 mil millones de células al día por apoptosis. Una vez que las células han vivido y cumplido su función, mueren. El propósito es hacer espacio para que las nuevas células se hagan cargo de la función de mantenimiento de la salud del cuerpo.

Matar las células cancerosas es fácil

Dos de los principales ingredientes activos del cannabis: THC Y CBD, pueden provocar apoptosis en las células cancerosas, pero lo hacen de diferentes maneras.

El THC funciona como un mecanismo de búsqueda de minas. La forma en que el THC reacciona con el sistema endocannabinoide del cuerpo, desencadena selectivamente la apoptosis en las células cancerosas, Y solo en las células cancerosas. Matar las células cancerosas es la función del THC y el CBD.

El THC puede determinar qué células son cancerosas y cuáles son saludables. Entonces, cuando el cuerpo absorbe el THC, envía señales a las células cancerosas para que se maten y las células cancerosas responden en consecuencia.

El CBD eleva los niveles de capacidades (enzimas proteicas) en las células cancerosas. Las proteínas capasa son jugadores clave en la capacidad de una célula para sufrir apoptosis. Cuando el CBD se introduce en una célula, la reacción del cuerpo es aumentar los niveles de capacidades. Esto crea un sistema de apoptosis más funcional.

El CBD hace que el nivel de elementos ricos en oxígeno dentro del cuerpo elimine el cáncer. Este proceso ha sido confirmado por un estudio italiano que sostuvo que la capacidad del CBD para saturar las células con elementos ricos en oxígeno produce apoptosis en las células cancerosas; las células cancerosas no pueden sobrevivir o vivir en tales ambientes.

Los cannabinoides y las reacciones químicas acumulativas presentes en el cuerpo aumentan las defensas naturales que el cáncer ha apagado.

NOTA: el cannabis no es una cura para el cáncer; No se ha demostrado que la ciencia respalde las afirmaciones (aún). Es

importante no exagerar cuando se discute un tratamiento alternativo legítimo. Todos los comentarios clínicos deben reservarse para el laboratorio donde se produce la experimentación en líneas celulares.

Sabemos, sin lugar a dudas, que el cannabis puede ayudar a combatir el cáncer al reducir el tumor e impedir su crecimiento. Los resultados de un estudio continuo de la apoptosis celular pueden ayudar a motivar y alentar a los pacientes a sobrellevar la depresión y los efectos secundarios de la quimioterapia y la radiación.

Gracias por leer el artículo del Dr. Deluca.

Mike Robinson, Fundador, Centro Global de Investigación de Cannabinoides

Enlaces rápidos a la investigación sobre el cannabis / cáncer:

Todos necesitamos una lista de enlaces para usar; este es uno que se compiló durante los días del Programa de Compasión. Muy a menudo, estos se usaron como referencia con pacientes con cáncer a los que una vez pudimos darles aceites de cannabis gratis. Era difícil tener siempre la recepción del teléfono celular, por lo que se trataba de una lista creada para permitir un vistazo rápido de la ciencia disponible. Esta lista tiene un par de años, por lo que la actualizaremos y le brindaremos más enlaces a los estudios actuales. Espero poder proporcionar una sinopsis informativa rápida de cada estudio en el futuro: aquí hay varios enlaces fáciles de hacer clic para investigar que están categorizados para su disfrute.

Cannabis / Tumores:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576089>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20090845>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/616322>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14640910>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19480992>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15275820>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638794>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818650>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952650>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307616>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616335>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624285>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700234>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675107>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617682>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342320>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893424>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026328>

-Cáncer uterino, testicular y pancreático

<http://www.cancer.gov/... / c... / cannabis / healthprofessional / page4>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925645>

-Cáncer de cerebro

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479216>

-Cáncer de boca y garganta

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516734>

-Cáncer de mama

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454173>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728591>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 9653194>

-Cáncer de pulmón

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069049>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198381?doct=Abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 21097714? doct = Resumen>

Cáncer -Prostate

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746841?doct=Abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339795/ ...>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 22594963>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753356>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570948>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690545>

-Cáncer de sangre

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091357>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908594>

-Cáncer de piel

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511587>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608284>

-Cáncer de hígado

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475304>

-Cura del cáncer de cannabis (general)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12514108>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313899>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 20053780>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199524>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589225>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 12182964>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442435>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723496>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 16250836>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237277>

-Lanceros de la cabeza y el cuello

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2277494>

- Cáncer de colangiocarcinoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916793>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115947>

-Leucemia

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454482>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139274>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / 14692532>

-Cannabis parcial / totalmente inducida por la muerte celular por cáncer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130702>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457575>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615640>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931597>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438336>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916793>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387516>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453094>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229996>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9771884>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339876>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133838>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596790>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269508>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958274>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19425170>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17202146>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903061>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451022>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336665>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394652>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106791>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189659>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500647>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539619>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059457>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909207>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088200>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913156>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354058>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189054>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17934890>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571653>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889794>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361550>

-Rabdomiosarcoma positivo para la translocación

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509271>

-Linfoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546271>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16936228>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337199>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609004>

-El cannabis mata las células cancerosas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818634>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648025>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952650>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835997>

-Melanoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065222>

-Carcinoma de tiroides

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197164>

-Colon cancer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18938775>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047095>

-Inflamación intestinal y cáncer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442536>

-Cannabinoides en salud y enfermedad

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286801>

-El cannabis inhibe la invasión de células cancerosas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914218>

Gracias,

Mike Robinson, Fundador, Centro Global de Investigación de Cannabinoides.

Cannabidiol en la ansiedad y el sueño: una serie de casos grandes (investigación)

El estudio de 2019 encabezado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Colorado, Denver, confirma lo que muchos de nosotros en la industria del cannabis sabemos por las afirmaciones anecdóticas de los pacientes. El CBD, para muchos, disminuye la ansiedad y permite que los consumidores duerman mejor. Todavía hay mucha investigación por hacer sobre cómo el cannabidiol hace su trabajo para calmar la ansiedad, pero una cosa que sabemos por el aporte del paciente e incluso el estudio es que hay muchas razones por las que hace esto. El marco para los ensayos clínicos actuales de CBD ha sido establecido por investigaciones previas. Repasemos algo de lo que condujo a este sorprendente ensayo clínico que descubrió que el CBD es efectivo para crear un patrón de sueño positivo que duró para la mayoría de los pacientes y redujo la ansiedad a un ritmo aún mejor.

Un [pequeño estudio de 2010](#) encontró que el cannabidiol podría reducir los síntomas de ansiedad social en personas con [trastorno de ansiedad social](#) (SAD). Los escáneres cerebrales de los participantes revelaron cambios en el flujo sanguíneo a las regiones del cerebro vinculados a sentimientos de ansiedad. En este estudio, el cannabidiol no solo hizo que los participantes se sintieran mejor, sino que también cambió la forma en que sus cerebros respondieron a la ansiedad.

Un [estudio de 2011](#) también encontró que el cannabidiol podría reducir la ansiedad social. Para ese estudio, los investigadores analizaron específicamente el cannabidiol para tratar la ansiedad asociada con hablar en público. [La investigación publicada en 2014](#) descubrió que el aceite de CBD tenía efectos ansiolíticos y [antidepresivos](#) en un modelo animal. [Análisis 2015](#) de estudios anteriores concluyeron que el aceite de CBD es un tratamiento prometedor para numerosas formas de ansiedad, incluido el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno [obsesivo compulsivo](#), el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de estrés posttraumático. Y hay bastante más. A medida que analizamos la investigación existente, vemos las bases

establecidas para los ensayos clínicos, como este impresionante trabajo realizado en Denver.

"Cannabidiol en la ansiedad y el sueño: una gran serie de casos"

Scott Shannon, MD, 1Nicole Lewis, ND, 2Heather Lee, PA-C, 3 y Shannon Hughes, PhD 4 1Department of Psychiatry, University of Colorado, Denver2Department of Naturopathic Medicine, Wholeness Center, Fort Collins, CO3North Range Behavioral Health, Greeley, CO4 Escuela de Trabajo Social, Facultad de Salud y Ciencias Humanas de la Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins Resumen: El cannabidiol (CBD) es uno de los muchos compuestos cannabinoides que se encuentran en el cannabis.

No parece alterar la conciencia ni desencadenar un "subidón". Un reciente aumento en las publicaciones científicas ha encontrado evidencia preclínica y clínica que documenta el valor del CBD en algunos trastornos neuropsiquiátricos, como la epilepsia, la ansiedad y la esquizofrenia. La evidencia apunta hacia un efecto calmante para el CBD en el sistema nervioso central. El interés por el CBD como tratamiento de una amplia gama de trastornos ha explotado, aunque existen pocos estudios clínicos de CBD en la literatura psiquiátrica. OBJETIVO: Determinar si el CBD ayuda a mejorar el sueño y / o la ansiedad en una población clínica. DISEÑO: Una gran serie de casos retrospectivos en una clínica psiquiátrica que involucra la aplicación clínica de CBD para las quejas de ansiedad y sueño como un complemento del tratamiento habitual.

La revisión de la tabla retrospectiva incluyó documentación mensual de ansiedad y calidad del sueño en 103 pacientes adultos. Principales medidas de resultado: puntuaciones de sueño y ansiedad, utilizando instrumentos validados, al inicio y después del tratamiento con CBD. RESULTADOS La muestra final consistió en 72 adultos que presentaban preocupaciones primarias de ansiedad ($n = 47$) o falta de sueño ($n = 25$). Las puntuaciones de ansiedad disminuyeron durante el primer mes en 57 pacientes (79,2%) y continuaron disminuyendo durante la duración del estudio. Las puntuaciones del sueño mejoraron durante el primer mes en 48 pacientes (66,7%) pero fluctuaron con el tiempo. En esta revisión de la tabla, el CBD fue bien tolerado en todos menos 3 pacientes. CONCLUSIÓN: El cannabidiol puede ser beneficioso para los trastornos relacionados con la ansiedad. Se necesitan estudios clínicos controlados. Lea el estudio completo:

<http://www.thepermanentejournal.org/issues/2019/winter/6960-cannabis.html> -----

Investigadores canadienses demuestran que el cannabis reduce el uso de benzodiacepinas

11 de agosto de 2019 | Resúmenes, Adicción, Benzodiacepinas, Investigación con cannabinoides, Cannabinoides, Investigación

Cannabis reemplaza a los productos farmacéuticos.

A principios de este año, un grupo de profesionales en Canadá produjo una investigación innovadora que demostró cómo la medicina cannabinoide reduce el uso y los antojos de benzodiazepinas. Esta clase de drogas es bien conocida por sus rasgos adictivos y una abstinencia a muy largo plazo que a menudo lleva a la necesidad de recetar otros productos farmacéuticos para la depresión y la ansiedad. Investigaciones previas indican que la gran mayoría de los intentos de abandono de benzodiazepinas en pacientes médicos no terminan bien incluso con la ayuda de su prescripción. Algunos estudios han indicado que más del 50% de aquellos que dejan de usarlos volverán a usarlos en algún momento. Una clase de drogas muy poderosa con más de un potencial de dependencia: generalmente dentro de las 2 semanas de uso, un individuo se vuelve dependiente o, en otras palabras, adicto. Muchos que intentan dejar el medicamento sin la ayuda de la intervención de medicamentos cannabinoides experimentarán convulsiones y otros problemas graves durante un retiro y luego necesitarán asistencia médica directa. Muchos han recurrido al cannabis medicinal y sus extractos para reemplazar los productos farmacéuticos que han causado tales problemas con éxito, esta investigación profundiza en cómo los pacientes pudieron reducir el consumo de varias benzodiazepinas.

Reducción del uso de benzodiacepinas en pacientes con cannabis medicinal recetado:

Chad Purcell

, Andrew Davis

, Nico Moolman

y S. Mark Taylor

Publicado en línea: 23 Jan 2019

Resumen

Antecedentes: las benzodiacepinas son una clase de medicamentos con propiedades sedantes, comúnmente utilizadas para la ansiedad y otras afecciones neurológicas. Estos medicamentos están asociados con varios efectos adversos bien conocidos. Este estudio observacional tiene como objetivo investigar la reducción del uso de benzodiacepinas en pacientes que usan cannabis medicinal recetado.

Métodos: se realizó un análisis retrospectivo en una cohorte de 146 pacientes con cannabis medicinal (edad promedio 47 años, 61%

mujeres, 54% que informaron el uso previo de cannabis) que informaron el uso de benzodiacepinas al inicio de la terapia con cannabis. Estos datos son parte de una base de datos recopilada por una clínica de cannabis medicinal (Canabo Medical). Se utilizaron estadísticas descriptivas para cuantificar las asociaciones de la proporción de uso de benzodiacepinas con el tiempo en la terapia de cannabis medicinal.

Resultados: después de completar un curso promedio de 2 meses de prescripción de cannabis medicinal, el 30.1% de los pacientes habían descontinuado las benzodiacepinas. En un seguimiento después de dos prescripciones, 65 pacientes en total (44.5%) habían descontinuado las benzodiacepinas. En el período de seguimiento final después de tres cursos de prescripción de cannabis medicinal, 66 pacientes en total (45.2%) habían interrumpido el uso de benzodiacepinas, mostrando una tasa de abandono estable durante un promedio de 6 meses.

Conclusión: dentro de una cohorte de 146 pacientes iniciados con terapia de cannabis medicinal, el 45.2% de los pacientes interrumpió con éxito su terapia de benzodiacepinas preexistente. Esta observación merece una mayor investigación sobre los riesgos y beneficios del uso terapéutico del cannabis medicinal y su papel en relación con el uso de benzodiacepinas.

Introducción

Las benzodiacepinas son una clase de medicamentos comúnmente utilizados para tratar una variedad de afecciones neurológicas.¹ Las propiedades hipnóticas y ansiolíticas hacen de las benzodiacepinas un pilar en el tratamiento del insomnio y los trastornos de ansiedad, así como los trastornos por alcohol, convulsiones y espasticidad. Estos efectos se ejercen mediante la amplificación de la señalización neural inhibitoria, principalmente a través de receptores de ácido gamma-aminobutírico.² Una revisión exhaustiva de las propiedades farmacológicas de las benzodiacepinas está fuera del alcance de este estudio, pero se puede encontrar en otros lugares.³

Las tasas anuales de incidencia del uso de benzodiacepinas varían entre las poblaciones y regiones de América del Norte, con estimaciones superiores al 10%.^{4,5} Del mismo modo, los datos de la encuesta canadiense sugieren que el uso de benzodiacepinas ha estado constantemente dentro del rango de 5% en 2003 a 10% en 2012.⁶ Se considera que las benzodiacepinas tienen un perfil de seguridad relativamente bueno en comparación con los hipnóticos sedantes más antiguos, como los barbitúricos. Sin embargo, los efectos secundarios comunes incluyen ataxia, mareos, somnolencia, fatiga, reacción lenta y debilidad muscular.¹ Las

complicaciones del uso a largo plazo incluyen falta de concentración, dependencia, tolerancia, sobredosis y adicción. ²Un metaanálisis reciente encontró un aumento de la mortalidad en los usuarios de benzodiacepinas en comparación con los no usuarios, con una razón de riesgo (HR) de 1.6 ($p \leq 0.05$). ⁷ Esto se ha demostrado de manera similar en una revisión sistemática que demuestra un aumento de la mortalidad general en los usuarios habituales de benzodiacepinas, con una FC que oscila entre 1,2 y 1,7 en los estudios revisados. ⁸ Si bien las benzodiacepinas siguen siendo una clase esencial de medicación, sin duda es necesario tener precaución con respecto a su perfil de efectos secundarios. Vamos a saltar a la Discusión / Conclusión, pero puede leer el estudio completo aquí:

<https://doi.org/10.1089/can.2018.0020>

Discusión

Los pacientes iniciados en la terapia de cannabis medicinal mostraron tasas significativas de interrupción de benzodiacepinas después de su primera visita de seguimiento a su médico que prescribió cannabis, y continuaron mostrando tasas significativas de interrupción a partir de entonces. La interrupción no se asoció con ninguna característica demográfica medida. Los pacientes también informaron una disminución de la angustia diaria debido a sus afecciones médicas después de los cannabinoides recetados. El contenido de CBD y THC del cannabis utilizado no difirió entre los pacientes que continuaron y los que descontinuaron las benzodiacepinas.

La asociación observada entre el uso de cannabis medicinal y la interrupción de la benzodiacepina no debe interpretarse erróneamente como causante, y estos resultados no respaldan las inferencias sobre la sustitución del cannabis medicinal por la terapia con benzodiacepina. La sustitución del cannabis por opioides está respaldada por un creciente cuerpo de evidencia, aunque muchos desafíos e incógnitas limitan la adopción generalizada del consumo de cannabis para esta indicación. ⁹, ¹⁰ La extrapolación de datos autoinformados sugiere que hay potencialmente tantos canadienses que usan cannabis por sus propiedades sedantes y ansiolíticas, como pacientes que toman sedantes como las benzodiacepinas. ¹¹, ¹² El efecto de sustitución del cannabis

medicinal también se ha observado con medicamentos para el dolor, la ansiedad, la migraña, la depresión, el dolor crónico y el dolor de cabeza.^{10 , 13 , 14}

Este estudio no encontró diferencias significativas en las proporciones de CBD y THC en el cannabis utilizado por los pacientes que continuaron y los que descontinuaron las benzodiacepinas. Este estudio no pretendía abordar la relación entre el cannabis y la ansiedad, ni los mecanismos fisiológicos del THC y el CBD. Sin embargo, la revisión de la literatura sobre este tema está justificada, ya que los efectos del cannabis sobre la ansiedad no se comprenden completamente.¹⁵ Estudios en animales han reportado efectos ansiolíticos de la administración total de cannabis. ^{dieciséis} La evidencia animal experimental no puede generalizarse fácilmente al consumo humano porque el uso de la flor de cannabis seca puede exhibir efectos variables. Estos efectos pueden depender de factores como las proporciones e interacciones entre los cannabinoides, la cantidad utilizada y el método de uso. La potencia del cannabis ha aumentado en las últimas dos décadas. El contenido de THC ha aumentado y el contenido de CBD ha disminuido, lo que resulta en un aumento en las relaciones de THC: CBD de 14: 1 en 1995 a 80: 1 en 2014.¹⁷ Estudios anteriores han informado asociaciones de alto contenido de THC / bajo CBD con un mayor riesgo de ansiedad .^{18 años} El CBD y el THC han propuesto efectos contradictorios sobre la ansiedad. El CBD se ha asociado con efectos ansiolíticos independientemente de la dosis, mientras que el THC produce de manera confiable efectos subjetivos de ansiedad, pero parece ser ansiolítico a dosis más bajas y ansiogénico a dosis más altas.^{15 , 19} Los estudios preclínicos de CBD han demostrado ser prometedores en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.²⁰ Los modelos animales apoyan una reducción de los síntomas de ansiedad en relación con el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de estrés postraumático a través del tratamiento con CBD.^{21 , 22} Los estudios en humanos y animales sugieren que el CBD puede tener un papel en la atenuación de los efectos del THC, incluida la ansiedad.¹⁵ La asociación observada de la interrupción de las benzodiacepinas con el uso de cannabis medicinal destaca la importancia de una mayor caracterización de las propiedades ansiolíticas del cannabis en el futuro.

El consumo de cannabis medicinal ha aumentado dramáticamente en los últimos años. El número total de canadienses registrados para el cannabis medicinal al 30 de septiembre aumentó de 12,409 en 2014 a 30,537 en 2015 y 98,460 en 2016.²³ Las clínicas de Canabo experimentaron un crecimiento similar desde 2014 hasta 2015 con volúmenes de pacientes que se expandieron más del doble cada año. Los datos de Canabo accedidos en octubre de 2016 consistieron principalmente en nuevos pacientes del mismo año

calendario. De los 207 pacientes que iniciaron el cannabis medicinal con Canabo antes del 31 de enero de 2016, 61 pacientes no completaron tres visitas antes de la fecha de finalización del estudio. La designación de una ventana de 9 meses para recibir tres visitas de seguimiento puede contribuir a estos 61 pacientes perdidos. Es posible que estos pacientes hayan recibido recetas por más de 3 meses, o hayan usado su cannabis medicinal con menos frecuencia que la discutida con su médico. Se desconocen los motivos de los pacientes para interrumpir el tratamiento clínico y pueden incluir los motivos típicos de pérdida durante el seguimiento de cualquier clínica médica.

Existen varias limitaciones para el estudio actual. Este estudio no está diseñado ni debe usarse para hipotetizar mecanismos fisiológicos para explicar esta asociación observada entre las benzodiacepinas y el cannabis. La metodología de observación retrospectiva y el tamaño de la muestra impiden una inferencia de una relación causal entre las tendencias de consumo de cannabis y benzodiacepinas. Las limitaciones en el tamaño de la muestra también impiden nuestra capacidad de hacer inferencia a partir de la menor proporción de los descontinuadores de benzodiacepinas que los continuadores que informaron que su condición médica afectó su vida todo el tiempo después de tres visitas clínicas. Sin datos confiables de seguridad y evidencia de ensayos aleatorios para esta cohorte, el cannabis no puede recomendarse como una alternativa a la terapia con benzodiacepinas. El análisis retrospectivo de los datos de Canabo preexistentes de los procedimientos operativos estándar de la clínica en curso impide el examen de muchos parámetros potencialmente valiosos para el estudio, como la dosificación de benzodiacepinas, la indicación y la duración del uso, y la información sobre las intenciones de los pacientes con la interrupción. No se utilizó una medida objetiva de la interrupción de las benzodiacepinas para confirmar los datos autoinformados. Los estudios futuros podrían hacer uso de biomarcadores para caracterizar más de cerca la interrupción de las benzodiacepinas. Aunque se informaron proporciones relativas de THC y CBD, los datos no incluyeron la cepa de cannabis o el método de uso. El uso constante de cannabis fue aproximado por los pacientes que regresaron a la clínica tres veces después de la visita inicial. El uso constante se dedujo de los pacientes que regresan constantemente a la clínica. El presente estudio demuestra una asociación entre la terapia de cannabis medicinal y las reducciones en el uso de benzodiacepinas. Hay una escasez fundamental de investigación sobre la efectividad del cannabis como terapia médica, así como los riesgos y beneficios de su uso.²⁴ Los estudios futuros deberían tener como objetivo ampliar la comprensión actual del cannabis y sus posibles aplicaciones médicas.

Conclusión

El cannabis medicinal sigue siendo un tratamiento controvertido pero potencialmente efectivo para pacientes que padecen una variedad de afecciones médicas. Dentro de una cohorte de pacientes iniciados con terapia de cannabis medicinal, una gran proporción interrumpió con éxito su terapia de benzodiacepinas preexistente. Por lo tanto, este estudio apoya la investigación continua del cannabis medicinal e insta a una mayor exploración de su valor terapéutico.

ÁCIDO GRASO ENTRE MEDIOS Y USOS DE ESTO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ADICCIÓN Y CONDICIONES RELACIONADAS CON LA ADICCIÓN.

La presente invención está dirigida a una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que padece cualquier tipo de trastorno de adicción, trastorno por abuso de sustancias, incluyendo cualquier afección y síntoma asociado al mismo y incluyendo síndrome de abstinencia y adicción a recaídas durante y después de un tratamiento de rehabilitación de dicho paciente.

Mechoulam, Raphael (Jerusalén, IL)

Di Marzo, Vincenzo (Napoli, IT)

Piscitelli, Fabiana (Mondragone (CE), IT)

Lichtman, Aron H. (Henrico, VA, EE. UU.)

Damaj, Imad M. (North Chesterfield, VA) , EE. UU.)

Parker, Linda (Campbell River, CA)

Yaka, Rami (Kfar Uria, IL)

Numero de aplicacion: 16/613213

Fecha de publicación: 09/04/2020

Fecha de presentación: 22/05/2018

Ver imágenes de patentes:

[Descargar PDF 20200108037](#)

[Ayuda en PDF](#)

Cita de exportación:

Haga clic para generar bibliografía automática

Cesionario:Yissum Research Development Company de la Universidad Hebrea de Jerusalén Ltd. (Jerusalén, IL) VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY (Richmond, VA, EE. UU.)

UNIVERSITY OF GUELPH (Guelph, CA)

Clases internacionales:

A61K31/20 ; A61P25/32 ; A61P25/34 ; A61P25/36

Abogado, Agente o Firma:

Pearl Cohen Zedek Latzer Baratz LLP (1500 Broadway 12th Floor, Nueva York, NY, 10036, EE. UU.) Reclamación (es:1. 1 . - 42 . (cancelado)

43. Un método para tratar al menos uno de los trastornos de adicción, trastorno de abuso, síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, adicción a recaídas durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, incluyendo cualquier condición y síntoma asociado con el mismo en un paciente que padece el mismo, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

44. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso se selecciona de un resto de ácido graso saturado, un resto de ácido graso monoinsaturado y un resto de ácido graso poliinsaturado.

45. El método de la reivindicación 43, en el que dicho aminoácido se selecciona de glicina, dimetilglicina, alanina, serina, cisteína, tirosina y fenilalanina.

46. El método de la reivindicación 43, en el que dicho amino ácido es sustituido por al menos un grupo seleccionado de lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo, lineal o ramificado -C 2 - C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 - C 6 alquinilo, -OH y -O (C1 -C 10 alquilo).

47. El método de la reivindicación 43, en el que dicho amino ácido es sustituido por al menos uno lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo.

48. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo).

49. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un -C 1 -C6 alquilo.

50. El método de la reivindicación 43, en el que dicha amida de ácido graso de un aminoácido es un compuesto de fórmula general (I), que incluye un estereoisómero y una sal del misma la que R 1 se selecciona de lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquilo, lineal o ramificado -C 13 - C 22 alquenilo y lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquinilo; opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de -C 1 -C 6 alquilo lineal o ramificado , -OH, -O (alquilo C 1 - C 10), -SH y -S (alquilo C 1 -C 10); R 2 y R 3 se seleccionan independientemente de H, alquilo lineal o ramificado -C 1 -C 6 , lineal o ramificado-C2 -C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 -C 6 alquinilo; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo -OH, -SH, -O (C 1 -C 6 alquilo), fenilo y fenol; con la condición de que al menos uno de R 2 y R 3 sea diferente de H.

51. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha adicción es adicción a las drogas, adicción al cigarrillo, adicción al alcohol, adicción a la comida, adicción al comportamiento y cualquier combinación de las mismas.

52. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha adicción se selecciona de adicción a la nicotina, adicción a los opioides, adicción a las drogas, adicción a las drogas para el dolor, adicción a la cocaína, adicción al comportamiento y cualquier combinación de las mismas.

53. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha sustancia es una droga, un cigarrillo, una

bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos.

54. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha sustancia se selecciona de nicotina, opioide, cocaína, alcohol, alimentos, analgésicos y cualquier combinación de los mismos.

Descripción:

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los fumadores de cigarrillos con daño inducido por lesión cerebral traumática (TBI) en la pantalla de la corteza insular mostraron el abandono de la adicción a la nicotina (Naqvi et al, 2007; Naqvi et al. 2014). Donvito y col. sometió a ratones anestesiados al modelo de caída de peso de TBI y cosechó la corteza insular, el hipocampo y el hipotálamo 24 horas después. Usando técnicas de lipoomía dirigida, mostraron aumentos profundos en OIGly en la corteza insular, pero no en el hipocampo o el hipotálamo de ratones con daño cerebral, no en ratones simulados. OIGly no produjo ni una preferencia de lugar ni una aversión de lugar, pero interfirió tanto con una preferencia de lugar inducida por nicotina como con respuestas de retirada precipitadas reducidas y una aversión de lugar inducida por retirada en ratones dependientes de nicotina.

Otro trastorno por abuso de drogas con un costo considerable para la sociedad y el individuo es la adicción a los opiáceos. De los 21.5 millones de estadounidenses mayores de 12 años que tenían un trastorno por uso de sustancias en 2014, 1.9 millones tenían un trastorno por uso de sustancias que involucra analgésicos recetados y 586,000 tenían un trastorno por uso de sustancias que involucra heroína (National Institute on Drug Abuse 2015). La retirada de los opiáceos es una fuerza impulsora en el mantenimiento de la adicción a los opiáceos (por ejemplo, Koob, 2009a, b). La abstinencia de morfina (MWD) se puede producir al terminar la exposición crónica a la morfina o al administrar un antagonista de los opiáceos a los animales pretratados con morfina. Incluso después de una sola exposición a una dosis alta de morfina, la administración de naloxona varias horas después produce síntomas de abstinencia en humanos (Heishman et al, 1990; June et al, 1995) y otros animales (Eisenberg, 1982; Martin y Eades, 1964). El retiro es evidente no solo por los síntomas conductuales de la abstinencia, sino también por la capacidad de dicho retiro de servir como un estímulo motivador aversivo. Parker y col. (Parker y Joshi, 1998; Parker et al., 2002) demostraron que las propiedades aversivas de la MWD precipitada con naloxona eran evidentes hasta 48 h. después de una sola inyección de morfina, pero no de solución salina, en un paradigma de aversión al lugar condicionado (CPA).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona así una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo.

La presente invención proporciona así una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento del trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que padece una adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con el mismo.

Debe entenderse que el término "adicción" o "trastorno de adicción" incluye una enfermedad primaria y crónica de recompensa cerebral, motivación, memoria y circuitos relacionados. El término se refiere tanto a estímulos / conductas de búsqueda compulsiva como a dependencia de abuso de sustancias. Los términos "adicción a una sustancia" y / o "trastorno por abuso de sustancias" y / o "trastorno por dependencia de sustancias" y / o "dependencia a una sustancia" se incluyen en el trastorno de adicción general y se relacionan específicamente con la dependencia de un sujeto a un Sustancia particular o sustancias que equivalen a un trastorno de adicción como se definió anteriormente.

Los comportamientos de búsqueda compulsiva incluyen, entre otros, juegos de azar, adicción al sexo, adicción a las compras, adicción a los comportamientos compulsivos (como la limpieza excesiva y otros comportamientos compulsivos generalmente en el espectro del TOC) y cualquier combinación de los mismos.

Las adicciones al abuso de sustancias incluyen, entre otras, la adicción a las drogas (incluidos, entre otros, los opiáceos, como la heroína u otros derivados de la morfina, la cocaína, las anfetaminas, el cannabis, las drogas adictivas de cualquier tipo, incluidos, entre otros, agentes inductores del sueño, agentes para aliviar el dolor , antihistamínicos, etc.), tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de alimentos y cualquier combinación de los mismos.

Sin estar atados a la teoría, la adicción afecta la neurotransmisión y las interacciones dentro de las estructuras de recompensa del cerebro, incluidos el núcleo accumbens, la corteza cingulada anterior, el prosencéfalo basal y la amígdala, de modo que las jerarquías motivacionales se alteran y los comportamientos adictivos, que pueden o no incluir alcohol y otro uso de drogas, suplanta conductas sanas relacionadas con el cuidado personal. La

adicción también afecta la neurotransmisión y las interacciones entre los circuitos corticales e hipocampales y las estructuras de recompensa cerebral, de modo que el recuerdo de exposiciones previas a recompensas (como alimentos, sexo, alcohol y otras drogas) conduce a una respuesta biológica y conductual a señales externas, a su vez desencadenando antojo y / o participación en comportamientos adictivos.

La adicción se caracteriza por la incapacidad de abstenerse consistentemente de una sustancia o patrones de comportamiento, control de comportamiento deteriorado, ansia de sustancia o experiencia / comportamiento gratificante, disminución del reconocimiento de problemas significativos con el comportamiento del sujeto y la relación interpersonal; y respuesta emocional disfuncional. El poder de las señales externas para desencadenar el antojo y el uso de drogas, así como para aumentar la frecuencia de participación en otros comportamientos potencialmente adictivos, también es una característica de la adicción, ya que el hipocampo es importante en la memoria de experiencias eufóricas o disfóricas anteriores, y con la amígdala es importante para que la motivación se centre en seleccionar comportamientos asociados con estas experiencias pasadas.

El riesgo persistente y / o la recurrencia de la recaída, después de períodos de abstinencia, es otra característica fundamental de la adicción. Esto se puede desencadenar por la exposición a sustancias y comportamientos gratificantes, por la exposición a señales ambientales de uso y por la exposición a factores estresantes emocionales que provocan una mayor actividad en los circuitos de estrés cerebral.

Algunos de los síntomas asociados con la adicción incluyen, por ejemplo, deterioro en el funcionamiento ejecutivo, problemas con la percepción, el aprendizaje, el control de los impulsos, la compulsividad y el juicio, una menor disposición para cambiar sus comportamientos disfuncionales, muestran una aparente falta de apreciación de la magnitud de los problemas acumulativos. y complicaciones Los síntomas adicionales incluyen aspectos de los comportamientos, cogniciones, emociones e interacciones de una persona con otros, incluida la capacidad de una persona para relacionarse con miembros de su familia, miembros de su comunidad, su propio estado psicológico y cosas que trascienden su experiencia diaria. .

a pesar de la presencia de problemas físicos o psicológicos persistentes o recurrentes que pueden haber sido causados o exacerbados por el uso de sustancias y / o comportamientos adictivos relacionados, el estrechamiento del repertorio conductual se centra en recompensas que son parte de la adicción; y una aparente falta de capacidad y / o disposición para tomar medidas

consistentes y de mejora a pesar del reconocimiento de los problemas.

Los síntomas cognitivos asociados con la adicción pueden incluir: preocupación por el uso de sustancias; evaluaciones alteradas de los beneficios y perjuicios relativos asociados con las drogas o los comportamientos gratificantes; y la creencia inexacta de que los problemas experimentados en la vida de uno son atribuibles a otras causas en lugar de ser una consecuencia predecible de la adicción. Los síntomas emocionales asociados con la adicción incluyen: aumento de la ansiedad, disforia y dolor emocional; mayor sensibilidad a los factores estresantes asociados con el reclutamiento de sistemas de estrés cerebral, de modo que "las cosas parecen más estresantes" como resultado; y dificultad para identificar los sentimientos, distinguir entre los sentimientos y las sensaciones corporales de excitación emocional, y describir los sentimientos a otras personas (a veces denominadas alexitimia).

Como la adicción es una enfermedad crónica, los períodos de recaída, que pueden interrumpir los períodos de remisión, son una característica común de la adicción. También es importante reconocer que el retorno al uso de drogas o la búsqueda patológica de recompensas no es inevitable.

Las formas cualitativas en que el cerebro y el comportamiento responden a la exposición a las drogas y la participación en comportamientos adictivos son diferentes en las etapas posteriores de la adicción que en las etapas anteriores, lo que indica una progresión que puede no ser manifiestamente evidente.

La invención proporciona además un método para tratar el trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo en un paciente que padece el mismo, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar el trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo en un paciente que padece el mismo, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo .

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para tratar la adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con la misma en un paciente que la padece, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En algunas realizaciones, dicha sustancia es una droga (que incluye estimulantes como cocaína y heroína, barbitúricos, nicotina, drogas

para aliviar el dolor, drogas inducidas por el sueño), un cigarrillo, bebidas alcohólicas, alimentos y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, dicha adicción es la adicción a las drogas (incluidas las drogas para aliviar el dolor, los opioides, las drogas que inducen el sueño, etc.), la adicción al cigarrillo (también la adicción a la nicotina), la adicción al alcohol, la adicción a los alimentos, la adicción al comportamiento (incluido el comportamiento del TOC de cualquier tipo, sexo). adicción, narcolepsia, etc.) y cualquier combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, dicha adicción es adicción a la nicotina. En otras realizaciones, dicha adicción es la adicción a los opioides (sustancias que actúan sobre los receptores opioides que producen efectos similares a la morfina).

En algunas realizaciones, dicha sustancia es una droga, un cigarrillo, una bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es nicotina. En otras realizaciones, dicha sustancia es un opioide.

para disminuir la severidad o curar la adicción y el comportamiento adictivo, para mejorar la recuperación, o para prevenir la forma de adicción, para disminuir la frecuencia e intensidad de la recaída de la adicción, para mantener períodos de remisión de la adicción y el comportamiento adictivo, para optimizar el nivel del sujeto de funcionamiento durante los períodos de remisión; y cualquier combinación de lo anterior.

La invención proporciona además una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que padece el síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas.

Cuando se hace referencia al "síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas", debe entenderse que se relaciona con cualquier síntoma que ocurra en un paciente que se somete a un tratamiento de rehabilitación o desintoxicación durante el cual hay un uso de interrupción total o parcial o dicha sustancia abusiva o reducción de la dosis de dicha sustancia abusiva.

En otro aspecto, la invención proporciona una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que sufre adicción a recaídas durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas.

Al referirse a la "adicción a la recaída durante o después de la rehabilitación o la desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas" se debe entender que se relaciona con el

resultado de la transgresión durante o después de una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas. En algunas realizaciones, dicha adicción es adicción a la nicotina. En otras realizaciones, la adicción a la ayuda es la adicción a los opioides. En otras realizaciones, dicha adicción es adicción a las drogas. En realizaciones adicionales, dicha adicción es la adicción a las drogas analgésicas (incluida la adicción a las drogas analgésicas, la adicción a las drogas usadas para reducir el dolor, también conocida como adicción a las drogas analgésicas). En realizaciones adicionales, dicha adicción es la adicción a las drogas analgésicas. En otras realizaciones, dicha adicción es adicción a la cocaína. En realizaciones adicionales, dicha adicción es adicción conductual (que incluye pero no se limita a: adicción a comer, adicción a beber, vómitos, sexo, compras, juegos, comportamientos obsesivos compulsivos, juegos de azar, etc.).

En algunas realizaciones, dicha sustancia se selecciona de un fármaco, un cigarrillo, bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, dicha sustancia es nicotina. En otras realizaciones, dicha sustancia es un opioide. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es cocaína. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es alcohol. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es alimento. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es un fármaco analgésico. La invención proporciona además un método para tratar a un paciente que padece síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

La invención cubre además un método para tratar a un paciente que padece adicción a una recaída durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "amida de ácido graso de un aminoácido" pretende abarcar un compuesto logrado mediante la conjugación de un resto de ácido graso (que tiene la fórmula general $-C(=O)R_1$, en la que R_1 es como se define en el presente documento) y un resto de aminoácidos (que tiene la fórmula general $-NHCR_2R_3C(=O)OH$, en la que R_2 y R_3 son como se definen en la presente memoria) a través de la formación de un enlace amídico entre el átomo de nitrógeno del resto de aminoácidos ($-NHCR_2R_3C(=O)OH$) y el átomo carbonílico ($-C(=O)R_1$) del resto de ácido graso. Debe entenderse que aunque los compuestos de la invención se denominan generalmente como

conjunto de un resto de ácido graso y un resto de aminoácido, el conjunto de la invención puede formarse a partir de una variedad de precursores, empleando un sintético de uno o varios pasos metodologías.

Cuando se hace referencia a un "resto de ácido graso", debe entenderse que abarca un resto de acilo derivable de un ácido graso, es decir, generalmente de la forma R₁C(=O)-, en donde R₁ representa la cadena alifática (saturada o insaturada) del ácido graso correspondiente, y en el que el punto de unión del resto de ácido graso al resto de aminoácido de la amida de ácido graso es a través del átomo de carbono carbonilo del resto de ácido graso. Como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" pretende abarcar un ácido monocarboxílico que tiene una cadena alifática ("cola"), en el que dicha cadena alifática puede ser saturada, monoinsaturada (que tiene un enlace insaturado en cualquier lugar de la cadena alifática) o poliinsaturado (que tiene al menos dos enlaces insaturados en cualquier parte de la cadena alifática). Un enlace insaturado en la cadena alifática puede ser un enlace doble (en la configuración cis y / o trans) o triple. La longitud de la cadena alifática (ya sea saturada, monoinsaturada o poliinsaturada) de un ácido graso puede variar entre 10 y 30 o, en algunas realizaciones, entre 13 y 22 átomos de carbono. Los ácidos grasos pueden derivarse de una fuente natural (ya sea de origen animal o vegetal), fuente sintética o fuente semisintética.

Ejemplos no limitantes de ácidos grasos saturados son ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos monoinsaturados son el ácido miristoleico, el ácido palmitoleico y el ácido oleico. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos poliinsaturados son el ácido linoleico, el ácido α-linolénico, el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido erúcico y el ácido docosahexaenoico.

En algunas realizaciones, dicho resto de ácido graso de una amida de ácido graso se selecciona de un resto de ácido graso saturado (es decir, R₁ es un hidrocarburo que consiste solo en enlaces saturados únicos), un resto de ácido graso monoinsaturado (es decir, R₁ es un hidrocarburo que comprende un enlace insaturado, ya sea un enlace doble o triple) y un resto de ácido graso poliinsaturado (es decir, R₁ es un hidrocarburo que comprende al menos dos enlaces insaturados, cada uno independientemente un enlace doble o triple). En otras realizaciones de la invención, el resto de ácido graso es un resto de ácido graso oleoil (CH₃(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇C(=O)-), es decir, derivado del ácido oleico correspondiente.

En algunas otras realizaciones más, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C₁-C₆ alquilo, -OH, -OR', -SH y -SR", donde R' y R" son cada uno

independientemente recta o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos dos alquilo -C 1 -C 6 lineal o ramificado . En aún otras realizaciones, dicho al menos un C 1 -C 6 alquilo es metilo.

En realizaciones adicionales, dicha al menos una sustitución está en al menos una de las posiciones α o β de dicho resto de ácido graso. Como se conoce en la técnica, la "posición α de dicho resto de ácido graso" es el átomo de carbono en la cadena alifática del resto de ácido graso que está directamente adyacente al átomo de carbono carbonílico del resto de ácido graso; la "posición β de dicho resto de ácido graso" es el átomo de carbono en la cadena alifática del resto de ácido graso que es el segundo átomo de carbono adyacente al átomo de carbono carbonílico del resto de ácido graso. En algunas realizaciones, una amida de ácido graso de la invención se sustituye en la posición α del resto de ácido graso. En otras realizaciones, una amida de ácido graso de la invención se sustituye en la posición β del resto de ácido graso. En realizaciones adicionales, una amida de ácido graso de la invención está sustituida en las posiciones α y β del resto de ácido graso.

Cuando se hace referencia a un "resto de aminoácido", debe entenderse que abarca un radical derivable de un aminoácido, es decir, generalmente es de la fórmula -NHCR 2 R 3 COOH, en donde el punto de unión de dicho resto de aminoácido a un ácido graso el resto, como se define en el presente documento, es a través de la amina del resto aminoácido, como se explicó anteriormente.

El "aminoácido" es un aminoácido (es decir, alfa-aminoácido o beta-aminoácido) como se conoce en la técnica. En algunas realizaciones, el resto de aminoácido se deriva de un aminoácido de la fórmula general H 2 NCR 2 R 3 COOH, en donde R 2 y R 3 son como se definieron anteriormente. Ejemplos no limitantes de aminoácidos que corresponden al resto de aminoácidos de un compuesto definido en el presente documento son alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, dimetilglicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Un aminoácido como se usa en el presente documento puede derivarse de una fuente natural, fuente sintética o semisintética. Un aminoácido como se usa en el presente documento también puede estar en la configuración D o L. En algunas realizaciones, un aminoácido es un L-aminoácido.

En algunas realizaciones, dicho resto de aminoácido se selecciona de serina, glicina, dimetilglicina, alanina, cisteína, tirosina y fenilalanina. En otras realizaciones, dicho resto de aminoácido es serina.

En algunas realizaciones, de la invención dicho resto de ácido graso está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo); y el radical amino ácido está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH y -O (C 1 -C 10 alquilo), fenilo y fenol.

En realizaciones adicionales, dicho resto de aminoácido no está sustituido.

En todavía otras realizaciones, dicho amino resto ácido está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH y -O (C 1 -C 10 alquilo), en el que R 3 es -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho aminoácido está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En otras realizaciones, dicho amino ácido es sustituido por al menos dos -C 1 -C 6 alquilo. En realizaciones adicionales, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En realizaciones adicionales adicionales, dicha sustitución está en la posición α de dicho resto de aminoácido.

La "posición α de dicho resto de aminoácidos" es el átomo de carbono en el resto de aminoácidos que está directamente adyacente al átomo de carbono de carbonilo del resto de aminoácidos.

En algunas realizaciones adicionales, dicho resto de aminoácido se selecciona de un resto de serina, cisteína, glicina, dimetilglicina, alanina, tirosina y fenilalanina. En algunas realizaciones, dicho amino resto ácido está sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre recta o -C ramificado 1 -C 6 alquilo, o ramificado -C recta 2 -C 6 alquenilo o ramificado -C recta 2 -C 6 alquinilo, -OH, y -O (C 1 -C 10 alquilo).

En algunas otras realizaciones, dicho aminoácido está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En otras realizaciones, dicho amino ácido es sustituido por al menos dos -C 1 -C 6 alquilo. En todavía realizaciones adicionales, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En algunas realizaciones, dicha sustitución está en la posición α de dicho resto de aminoácido.

En algunas realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo). En realizaciones adicionales, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En algunas realizaciones, al menos un C 1 -C 6 alquilo es metilo. En realizaciones adicionales, dicha al menos una sustitución está en al menos una de las posiciones α o β de dicho resto de ácido graso.

En algunas realizaciones, una amida de ácido graso de la invención es un compuesto de fórmula general (I), que incluye un estereoisómero y una sal del mismo:

En la que R 1 se selecciona de lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquilo, lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquenilo y lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquinilo; opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo); R 2 y R 3 se seleccionan independientemente de H, alquilo lineal o ramificado -C 1 -C 6 , lineal o ramificado-C 2 -C6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 -C 6 alquinilo; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo -OH, -SH, -O (C 1 -C 6 alquilo), fenilo y fenol; siempre que al menos uno de R 2 y R 3 sea diferente de H.

En algunas realizaciones, R 2 es lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, R 3 es lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En realizaciones adicionales, R 2 y R 3 son cada uno independientemente -C 1 -C 6 alquilo. En todavía otras realizaciones, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En algunas realizaciones, R 1 es un grupo -C lineal o ramificada 13 -C 22 alquenilo. En algunas realizaciones, dicho recto o ramificado -C 13 -C 22alquenilo comprende entre 1 a 6 dobles enlaces.

El término "estereoisómero", como se usa en el presente documento, pretende abarcar un isómero que posee una constitución idéntica a un estereoisómero correspondiente, pero que difiere en la disposición de sus átomos en el espacio del estereoisómero correspondiente. Por ejemplo, los estereoisómeros pueden ser enantiómeros, diastereómeros y / o isómeros cis-trans (E / Z). Debe entenderse que una composición que comprende una amida de ácido graso de la invención puede comprender enantiómeros individuales, diastereómeros individuales así como mezclas de los mismos en cualquier proporción (por ejemplo, mezclas racémicas, mezclas no racémicas, mezclas de al menos dos diastereómeros, etc.)) Además, la invención abarca cualquier estereoisómero de una amida de ácido graso de la invención logrado a través del metabolismo in vivo o in vitro, o por cualquier tipo de derrota sintética.

El término "sal", como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier sal lograda por adición de ácido o base. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido obtenida por protonación de una amida de ácido graso de la invención (por ejemplo, en el resto amídico). En otras realizaciones, la sal es una sal de adición de base obtenida por desprotonación de un protón de la amida de ácido graso de la invención (por ejemplo, del resto ácido, es decir, -COOH de la amida de ácido graso). El contraión que forma una sal de una amida de ácido graso de la invención puede, de manera no limitativa, incluir cationes inorgánicos u orgánicos, que en algunas realizaciones son farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos, por ejemplo, cationes de

potasio o sodio, metales alcalinotérreos. cationes tales como magnesio o calcio, o cationes de amonio que incluyen, por ejemplo, El término "alquilo" pretende abarcar un radical hidrocarbonado saturado lineal (no ramificado), ramificado o cíclico monovalente. Cuando se hace referencia a "C 1 -C 6 alquilo" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene 1, átomos de 2, 3, 4, 5, o 6 de carbono. Ejemplos no limitativos de C 1 -C 6alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, 3-butilo, n-isobutilo, 2-isobutilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metil-2-etil-propilo, ciclobutilo, 1-metil-ciclobutilo, 2-metil-ciclobutilo, 1,1-dimetil-ciclobutilo, 1,2-dimetil-ciclobutilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, metil-1-ciclobutilo, 1-ciclobutil-etilo, 2-ciclobutilo- etilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopentilo, 2-metil-ciclopentilo. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C 10 -C 30 alquilo" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene un radical 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 , 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C11 -C 20 alquilo"se debe entender que abarca cualquier lineal o ramificado radical alquilo que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a " -alquilo C 13 -C 22 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquilo lineal o ramificado que tiene 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono.

El término "alquenilo" pretende abarcar una cadena de hidrocarburo lineal (no ramificada) o ramificada que tiene al menos un doble enlace. Un doble enlace puede estar entre dos átomos de carbono de la cadena alquenilo y puede estar en la configuración cis o trans (o E o Z). Un doble enlace de un alquenilo puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Cuando se hace referencia a "-C 13 -C 22 alquenilo" se debe entender que abarca cualquier alquenilo lineal o ramificado que tiene un radical 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a " -alquenilo C 11 -C 20 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquenilo lineal o ramificado que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "—C10 -C 30 alkeyl"se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene un radical 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 , 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono

El término "alquinilo" pretende abarcar una cadena de hidrocarburo lineal (no ramificada) o ramificada que tiene al menos un triple enlace. El triple enlace puede estar entre dos átomos de carbono de la cadena alquinilo. El triple enlace de un alquinilo puede ser no

conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Cuando se hace referencia a "-C 13 -C 22 alquinilo" se debe entender que abarca cualquier alquinilo lineal o ramificado que tiene un radical 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a "-alquinilo C 11 -C 20 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquinilo lineal o ramificado que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C 10 -C 30alquinilo "debe entenderse que abarca cualquier radical alquilo lineal o ramificado que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 , 28, 29 30 átomos de carbono.

Debe entenderse que el término "fenilo" significa el grupo cíclico aromático que tiene la fórmula C 6 H 5 . Debe entenderse que el término "fenol" significa el grupo aromático que tiene la fórmula C 6 H 4 OH, en el que dicho grupo -OH puede estar sustituido en cualquier punto del anillo cíclico.

Algunos de los términos definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y en tal caso cada término se definirá independientemente del otro.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En otro aspecto, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende una amida de ácido graso como se describe en el presente documento que incluye cualquier estereoisómero y sal del mismo. La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos una amida de ácido graso como se describe en el presente documento que incluye cualquier estereoisómero y sal del mismo, en combinación con al menos otro agente terapéutico. La invención proporciona además el uso de una amida de ácido graso descrita en el presente documento para la preparación de una composición farmacéutica.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una amida de ácido graso descrita en el presente documento en combinación (por ejemplo, mezcla) con un auxiliar farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional. El auxiliar debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los destinatarios de la misma.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración o administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral

(incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) a través de un implante.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es una composición transdérmica. En algunas otras realizaciones, dicha amida de ácido graso descrita en el presente documento se administra a un paciente usando una formulación transdérmica. En algunas realizaciones, dicha formulación / composición transdérmica emplea el uso de un parche dérmico.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es una composición nasal. En algunas otras realizaciones, dicha amida de ácido graso descrita en el presente documento se administra a un paciente usando una formulación nasal. En algunas realizaciones, dicha formulación / composición nasal emplea el uso de un dispositivo de administración (por ejemplo, un nebulizador).

Las composiciones pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de asociar las amidas de ácido graso de la invención o combinaciones de las mismas con cualquier agente auxiliar. El (los) agente (s) auxiliar (es), como el (los) ingrediente (s) accesorio (s), se seleccionan típicamente de los convencionales en la técnica, tales como vehículos, cargas, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y humectantes. agentes

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades de dosificación discretas, tales como píldoras, tabletas, grageas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo o pasta. Las composiciones pueden procesarse adicionalmente en un supositorio o enema para administración rectal.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se describe anteriormente, en combinación con material de envasado, que incluye instrucciones para el uso de la composición para un uso como se describe anteriormente.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo viales sellados y ampollas, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (liofilizada) que requiera solo la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de utilizar. Para la administración transdérmica, por ejemplo, se pueden contemplar geles, parches o pulverizaciones. Las composiciones o formulaciones adecuadas para la administración pulmonar, por ejemplo, por inhalación nasal, incluyen polvos finos o nieblas que

pueden generarse por medio de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados a dosis medidas.

La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto a lograr y pueden variar con la fórmula particular, la ruta de administración y la edad y el estado del sujeto individual al que se administrará la composición. .

La invención proporciona además un kit que comprende al menos un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo, como se describe anteriormente en este documento, e instrucciones para su uso.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo; que comprende administrar a dicho paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

La presente invención proporciona un método de tratamiento del trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo, dicho método comprende administrar a un paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece una adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con el mismo; dicho método comprende administrar a un paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El tema considerado como la invención se señala particularmente y se reivindica claramente en la parte final de la especificación. Sin embargo, la invención, tanto en cuanto a la organización como al método de operación, junto con los objetos, características y ventajas de los mismos, puede entenderse mejor con referencia a la siguiente descripción detallada cuando se lee con los dibujos adjuntos en los que:

HIGO. 1 muestra el tiempo medio (\pm sem) pasado en segundos en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado con MWD durante el ensayo de prueba libre de drogas por ratas tratadas con VEH o 5 mg / kg de OIGly durante cada ensayo MWD en el Experimento 2. Asteriscos indican una diferencia significativa entre los pisos pareados de retirada de salina y morfina, *** p <0.001.

HIGO. 2 muestra el tiempo medio (\pm sem) pasado en segundos en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado con morfina durante el ensayo de prueba libre de drogas por ratas que

recibieron VEH, 5 mg / kg de oleoil glicina o 30 mg de oleoil glicina durante la morfina ensayo de acondicionamiento en el Experimento 4. Los asteriscos indican una preferencia general significativa por el piso emparejado con morfina entre los grupos * p = 0.025

Las figs. 3A-3C muestra los cromatogramas representativos que describen la presencia de OIGly en la ínsula de los ratones con TBI, pero no los ratones falsos o ingenuos. (3 A (1)) La ínsula lesionada muestra la formación de OIGly según lo confirmado por los espectros MS y MS / MS. En ratones simulados (3 B), así como en ratones sin tratamiento previo (3 C), OIGly endógeno no es detectable en el tiempo de retención de OIGly sintético mostrado por la flecha. HIGO. Las trazas de cromatograma 3A (2) representan la corriente de iones total (TIC), y la FIG. Las trazas de cromatograma 3A (3) representan los cromatogramas extraídos m / z alrededor de 340 amu.

HIGO. 4 muestra que OIGly no tiene efectos sobre la morfina-CPP. Los ratones se acondicionaron con solución salina o morfina (10 mg / kg, sc) durante 3 días. Se observó un CPP robusto en ratones acondicionados con morfina pretratados con vehículo. OIGly no atenuó la expresión de morfina CPP (30 mg / kg, ip). * p <0.05 vs. vehículo / vehículo. Los valores representan la media ± SEM de n = 7-8 ratones por grupo.

Las figs. 5A-5E muestra la evaluación de los efectos cannabimiméticos en la tétrada cannabinoides después de la administración de OIGly. OIGly no produjo (5 A) antinocicepción, (5 B) hipotermia o comportamiento motor, como se refleja en las siguientes medidas: (5 C) distancia recorrida, (5 D) velocidad y (5 E) tiempo de inmovilidad. Además, OIGly no provocó respuestas catalépticas, como se evaluó en la prueba de barras (datos no mostrados). Los valores representan medias ± SEM de n = 9 ratones por grupo.

HIGO. 6 muestra la sensibilización psicomotora de cocaína después de dos días de habituación a la cámara locomotora de campo abierto, ratones (n = 10 en cada grupo) fueron inyectados repetidamente con 20 mg / kg de cocaína o solución salina durante 10 días. La actividad locomotora fue monitoreada por el número de roturas del haz.

Las figs. 7A-7L muestran el aumento de los cannabinoides endógenos en el sistema de recompensa en ratones sensibilizados con cocaína después de la sensibilización. Los ratones se sacrificaron y Nucleus Accumbens (Figuras 7A-7F) y el hipocampo (Figura 7G-7L) se diseccionaron y analizaron para los diferentes compuestos. Los resultados se presentan para OIGI (oleoilglicina) (Figuras 7A y 7G), 2-AG (2-araquidonoolglicerol, un cannabinoides endógeno) (Figuras 7B y 7H), OS (oleoil serina) (Figuras 7C y 7I) , AEA (araquidonoil etanolamida, anandamida, un cannabinoides

endógeno) (FIGS. 7D y 7J), PEA (palmitoil etanolamida) (FIGS. 7E y 7K), OEA (oleoil etanolamida) (FIGS. 7F y 7L). * p <0.001 solución salina vs cocaína

Se apreciará que, por simplicidad y claridad de ilustración, los elementos mostrados en las figuras no se han dibujado necesariamente a escala. Por ejemplo, las dimensiones de algunos de los elementos pueden exagerarse en relación con otros elementos para mayor claridad. Además, cuando se considere apropiado, los números de referencia pueden repetirse entre las figuras para indicar elementos correspondientes o análogos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN ACTUAL

En la siguiente descripción detallada, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión profunda de la invención. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que la presente invención se puede practicar sin estos detalles específicos. En otros casos, los métodos, procedimientos y componentes bien conocidos no se han descrito en detalle para no oscurecer la presente invención.

Parte I: Oleoyl Glycine interfiere con la abstinencia de morfina, pero no la recompensa de morfina

Asignaturas

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (200 ga 250 g) como sujetos. Los animales se alojaron en parejas en una jaula opaca de caja de zapatos mientras recibían comida y agua ad libitum. Fueron expuestos a un ciclo de luz / oscuridad inversa de 12/12 h donde las luces se encienden a las 7 pm Todos los experimentos se realizaron durante el ciclo oscuro de las ratas. La sala de la colonia que albergaba a todas las ratas se mantuvo a 21 ° C. Todos los procedimientos para animales fueron aprobados por el Comité de Cuidado de Animales de la Universidad de Guelph y se adhieren a las directrices del Consejo Canadiense de Cuidado de Animales.

Drogas

La morfina y la naloxona se prepararon con solución salina a una concentración de 20 y 1 mg / ml, respectivamente, antes de inyectar por vía subcutánea (sc) a un volumen de 1 ml / kg. OIGly y AM251 se disolvieron en una mezcla vehicular de etanol, Tween 80 y solución salina fisiológica en una relación 1: 1: 18. Oleoil glicina y AM251 se disolvieron primero en etanol, luego se añadió Tween 80 a la solución, y el etanol se evaporó con una corriente de nitrógeno; después de lo cual, se agregó la solución salina. El vehículo final (VEH) consistió en 1: 9 (Tween / solución salina). Se preparó oleoilglicina a una concentración de 5 mg / ml o 30 mg / ml y se inyectó ip

Aparato

Se utilizó un aparato de acondicionamiento de lugares con pisos removibles. El aparato de acondicionamiento era una caja rectangular ($60 \times 25 \times 25$ cm) hecha de plexiglás negro y una tapa de malla de alambre. Durante el acondicionamiento, se colocaron pisos metálicos removibles caracterizados por una superficie perforada (1 cm de diámetro espaciada 1 cm entre sí) o una superficie de rejilla (barras horizontales de $\frac{1}{2}$ cm espaciadas 1 cm) sobre una estera de goma negra en la parte superior del Superficie de plexiglás negro. Los diferentes pisos actúan como señales contextuales que diferencian el piso de tratamiento y el piso VEH. Durante la prueba y las pruebas previas a la prueba, se colocaron pisos de metal negro divididos en dos mitades iguales (mitad de superficie y mitad de rejilla) en las cajas de acondicionamiento. Las propiedades de estímulo táctil de las dos mitades del piso eran idénticas a sus contrapartes del piso coincidentes utilizadas en el acondicionamiento.

Procedimiento

Todas las ratas recibieron una prueba previa de prueba libre de drogas de 10 minutos para medir las preferencias básicas del piso. Ethovision rastreó el movimiento de las ratas durante todo el ensayo para determinar cuánto tiempo pasó en cada piso. Luego se asignó a cada rata a un grupo de drogas específico y a un piso de drogas (agujero o piso de rejilla) de manera contrabalanceada. Se eliminaron las ratas con un sesgo de más de 200 s para cualquier piso. Los pisos y las cajas de acondicionamiento se lavaron entre cada prueba.

Experimento 1: Potencial de OIGly para producir un CPP o CPA

Las ratas ($n = 12$) recibieron dos ensayos de acondicionamiento con oleoil glicina. En cada ensayo recibieron inyecciones intraperitoneales (ip) de 5 mg / kg de oleoil glicina o VEH (24 horas de diferencia; orden de contrapeso) 20 minutos antes de la colocación en la caja de acondicionamiento forrada con la rejilla o el piso del agujero (contrapeso) durante 20 minutos. Tres días después del último día de acondicionamiento, las ratas recibieron una prueba de prueba libre de drogas de 10 minutos con el piso de rejilla / agujero dividido.

Experimento 2: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de un MWD-CPA precipitado con naloxona

Las ratas ($n = 22$) recibieron dos ciclos de acondicionamiento de 3 días para lograr una evitación del lugar inducida por MWD inducida por naloxona. El día 1, el piso opuesto al piso de drogas asignado se combinó con una inyección de solución salina sc. Diez minutos después de una inyección de solución salina, las ratas se colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con solución

salina asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción con Ethovision. El día 2, las ratas recibieron una dosis alta de morfina (20 mg / kg) sc, 24 h después del ensayo de acondicionamiento con solución salina el día anterior. Después de la inyección, se colocaron en una caja de zapatos vacía y se monitorearon para detectar signos de dificultad respiratoria y se los estimuló cuando fue necesario hasta que se recuperaron y regresaron a la caja de la casa. El día 3, 24 h después de las inyecciones de morfina, Se inyectó a las ratas VEH ($n = 12$) u OIGly ($n = 12$) 10 minutos antes de recibir una inyección sc de naloxona. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision. Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba.

Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision. Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision.

Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. inyección de solución salina 10 min antes de la

prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. inyección de solución salina 10 min antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso.

Experimento 3: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de una CPP inducida por morfina

Las ratas recibieron cuatro ensayos de acondicionamiento de 2 días para producir una preferencia de lugar condicionada inducida por la morfina. Durante cada ensayo de acondicionamiento, todas las ratas recibieron una inyección sc de morfina (10 mg / kg) en un día y solución salina el otro día (en un orden equilibrado), diez minutos antes de ser colocadas en la cámara de acondicionamiento con una morfina o solución salina piso emparejado, respectivamente, por una duración de 30 min. En el ensayo de acondicionamiento de la morfina, a las ratas se les administró una inyección ip de VEH ($n = 11$), 5 mg / kg de OIGly ($n = 11$) o 30 mg / kg de OIGly ($n = 10$) 10 minutos antes de la inyección de morfina. En el ensayo de acondicionamiento salino, se injectó VEH a todas las ratas 10 minutos antes de la inyección de solución salina. Tres días después del último día de acondicionamiento, las ratas recibieron una prueba de prueba libre de drogas de 10 minutos con el piso de rejilla / agujero dividido. Todas las ratas recibieron un sc

Resultados

Experimento 1: Potencial de Oleoyl Glycine para producir un CPP o CPA

OIGly no produjo una preferencia o aversión significativa por el piso combinado de drogas, $t(11) = 0.09$, ns. Las ratas pasaron la misma cantidad de tiempo en el piso emparejado VEH ($M = 232.16$ segundos, ± 36.44) como lo hicieron en el piso emparejado de oleoil glicina ($M = 299.00$ segundos, ± 36.44). Además, una medida de actividad no reveló efectos motores de oleoil glicina en comparación con VEH durante el acondicionamiento.

Experimento 2: Efecto de la oleoilglicina sistémica en el establecimiento de MWD-CPA

OIGly interfirió significativamente con el establecimiento de la CPA inducida por MWD inducida por naloxona. HIGO. 1 muestra el número medio (\pm sem) de segundos gastados en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado MWD en el ensayo de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH u oleoil glicina durante cada ensayo MWD en el Experimento 2. El 2 x 2 Los factores mixtos ANOVA con factor de grupo del fármaco de pretratamiento (VEH, 5 mg / kg de OIGly) y el factor de grupo

dentro del piso (MWD, solución salina) revelaron una interacción significativa de fármaco por piso, $F(1, 20) = 6.80$, $p = 0,017$. Las pruebas t pareadas posteriores revelaron que hubo una aversión del piso solo en el grupo VEH $t(11) = 4.59$, $p < 0.001$. La evaluación de la actividad durante los ensayos de acondicionamiento reveló un efecto significativo del fármaco acondicionador, $F(1, 20) = 118,75$; $p < 0,001$,

Experimento 3: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de una CPP inducida por morfina

A 5 o 30 mg / kg, OIGly no modificó el establecimiento de una preferencia de lugar inducida por morfina. HIGO. 2 presenta el número medio (\pm sem) de segundos gastados en el piso emparejado con solución salina y el piso con MWD durante la prueba de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH, 5 mg / kg o 30 mg / kg OIGly durante cada prueba de acondicionamiento MWD . Un ANOVA de factores mixtos 3×2 con factor de grupo del fármaco de pretratamiento (VEH, 5 mg / kg de OIGly, 30 mg / kg de OIGly) y el factor de grupo dentro del grupo (morfina, solución salina) reveló solo un efecto significativo del piso, $F(1, 31) = 5.62$, $p = 0.025$, sin interacción significativa de drogas por piso. En general, todas las ratas mostraron un CPP inducido por la morfina, pero las administraciones sistémicas de OIGly no alteraron esa preferencia. Además, la evaluación de la actividad durante los ensayos de acondicionamiento reveló un efecto significativo del ensayo, $F(1, 31) = 26,40$; $p < 0,001$,

Parte II: La oleoilglicina producida por un traumatismo cerebral reduce la recompensa y la retirada de nicotina en ratones

Animales

Se usaron ratones machos C57BL / 6 (Charles River, Italia) con un peso de 18-20 g para el modelo de TBI Weight Drop (WD) leve. Los ratones se alojaron tres por jaula bajo iluminación controlada (ciclo de luz / oscuridad de 12 h; luz a las 6:00 AM) y condiciones ambientales estándar (temperatura ambiente 20-22 ° C, humedad 55-60%) durante al menos 1 semana antes El comienzo de los experimentos. Comida para animales y agua corriente estaban disponibles ad libitum. Los ratones machos ICR (6-8 semanas de edad; Harlan, Indianápolis, Ind.) Con una masa corporal de 27-32 g sirvieron como sujetos en todos los experimentos de farmacología in vivo. Los ratones fueron alojados en grupo (cuatro por jaula) en un ciclo de luz / oscuridad 12/12 (luces encendidas a las 0600 h) y se les dio comida y agua ad libitum. Todos los protocolos de animales fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Virginia Commonwealth, estaban de acuerdo con la Guía de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de

Laboratorio (Institute of Laboratory Animal Resources, 2011), y por el Comité de Ética Animal de la Segunda Universidad de Nápoles, de conformidad con el italiano (DL 116/92) y los reglamentos de la Comisión Europea (DO de CE L358 / 1 18/12/86) sobre la protección de animales de laboratorio. Se hicieron todos los esfuerzos para reducir tanto el número de animales como el sufrimiento durante los experimentos.

Preparación quirúrgica y lesión (modelo Mouse WD)

El TBI leve experimental (mTBI) se realizó utilizando un dispositivo para bajar de peso desarrollado en el laboratorio de Nápoles. Los ratones fueron anestesiados con inyección intraperitoneal de 250 mg / kg de Avertin antes de ser sometidos a mTBI. Despues de una incisión longitudinal en la línea media, el cráneo se expuso para localizar el área de impacto y se colocó debajo de un dispositivo de tubo de metal donde la abertura se colocaba directamente sobre la cabeza del animal. La lesión se indujo al dejar caer un peso cilíndrico de metal (50 g), a través de un tubo de guía de metal vertical desde una altura de 20 cm. El punto de impacto fue entre la sutura coronal anterior (bregma) y la sutura coronal posterior (lambda). Inmediatamente después de la lesión, la piel se cerró con clips quirúrgicos para heridas y los ratones se volvieron a colocar en sus jaulas para permitir la recuperación de la anestesia y mTBI.

Drogas

[2 H] 8 AEA, [2 H] 5 2-AG, [2 H] 4 PEA, [2 H] 4 OEA, [2 H] 8 N-araquidonoidopamina (NADA), [2 H] 8 AraSer y [2 H] 8AraGly se adquirió de Cayman Chemicals (MI, EE. UU.). OIGly se sintetizó en el laboratorio Mechoulam y CP55,940 ((-) - cis-3- [2-hidroxi-4- (1,1-dimetilheptil) fenil] -trans-4- (3-hidroxipropil) ciclohexanol) y morfina el sulfato fue proporcionado generosamente por NIDA (Rockville, Maryland). OIGly y CP55,940 se disolvieron en una solución de vehículo que consiste en etanol (5% del volumen total), alkamuls-620 (Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ) (5% del volumen total) y solución salina (0.9% NaCl) (90% del volumen total). Oleoil glicina y CP55,940 se administraron por vía intraperitoneal (ip) de administración. (-) - Tartrato de hidrógeno de nicotina [(-) - 1-metil-2- (3-piridil) pirrolidina (+) - bitartrato] y mecamilamina HCl se compraron de Sigma-Aldrich Inc. (St. Louis, MO, EE. UU.)) Sulfato de morfina [hemi de morfina [pentahidrato de sulfato]] La nicotina y la mecamilamina (2 mg / kg) se disolvieron en solución salina fisiológica y se administraron por vía de administración subcutánea (sc) en un volumen de 10 ml / kg. Para el estudio de CPP de nicotina, se usó una dosis de 0.5 mg / kg de nicotina porque esta dosis produce de manera confiable CPP significativa en ratones ICR (18). La morfina CPP se realizó con 10 mg / kg (sc) como se describió recientemente (19). Para los estudios de abstinencia de

nicotina, se perfundió continuamente 24 mg / kg / día de nicotina o solución salina durante 14 días usando minibombas osmóticas sc (modelo 2000; Alzet Corporation, Cupertino, California) que se implantaron bajo anestesia con isoflurano. Este régimen prolongado de administración de nicotina produce de manera confiable un síndrome de abstinencia significativo en los tres paradigmas de comportamiento utilizados aquí.

Síntesis de oleoil glicina

A una solución de ácido oleico (1 g, 3,54 mmol) y N, N-dimetilformamida (266 µL, 3,64 mmol) en cloruro de metileno seco (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (solución 2,0 M en cloruro de metileno, 3,5 ml, 7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego el disolvente se evaporó bajo un flujo de nitrógeno. El material bruto en cloruro de metileno (10 ml) se añadió a una solución de glicina (800 mg, 10,62 mmol) e hidróxido de potasio 2 N en un baño de hielo. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. El producto se extrajo con éter (3 x 50 ml) y se secó ($MgSO_4$), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material bruto se cromatógrafió en gel de sílice (eluyendo con cloroformo: metanol) para producir un sólido cristalino. Punto de fusión 93-94 C (degradación); CL-EM: (M-H) + = 339 m / z; RMN (CD₃OH, ppm): 5.35-5.32 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.13-2.18 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 20H), 0,88 (t, 3H).

Extracción y cuantificación de endocannabinoides, N-aciletanaminas, N-acildopaminas, N-acilserinas y N-acilglicinas. Los tejidos cerebrales se congelaron en nitrógeno líquido inmediatamente después de la disección, que tuvo lugar dentro de los 5 minutos posteriores al sacrificio. Los tejidos congelados se homogeneizaron con Dounce y se extrajeron con cloroformo / metanol / Tris-HCl 50 mM pH 7,5 (2: 1: 1, v / v) que contenían patrones internos deuterados para AEA, 2-AG, PEA, OEA, NADA, AraSer y cuantificación de AraGly por dilución de isótopos (10 pmol para [2H] 8 AEA; 50 pmol para [2H] 5 2-AG, [2H] 4 PEA y [2H] 4 OEA; 5 pmol para [2H] 8 NADA, [2H] 8 AraSer y [2H] 8AraGly). Luego, el extracto lipídico se purificó por cromatografía de lecho abierto sobre sílice. Las fracciones se eluyeron dentro de cantidades crecientes de CH₃OH en CHCl₃ 3 y parte de la fracción 9: 1 (v / v) se analizó mediante cromatografía líquida-ionización química a presión atmosférica-espectrometría de masas cuadrupolo simple para niveles de AEA, 2-AG, PEA y OEA, como se describió previamente (22, 23). Los niveles de AEA, 2-AG, PEA y OEA se calcularon sobre la base de su relación de área con las áreas de señal estándar deuteradas internas. Parte de la fracción 9: 1 se usó para la identificación de N-acildopamina, mientras que

la fracción 7: 3 se usó para la identificación y cuantificación de N-acilglicina y N-acilserina por LC-MS-IT-TOF (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) equipado con una interfaz ESI, utilizando monitoreo de reacción múltiple (MRM). El método para NADA fue como se describió anteriormente. La cuantificación se realizó mediante dilución de isótopos utilizando valores m/z de 370.3192 y 362.2692 correspondientes al ion molecular $[M + H]^+$ para AraGly deuterado y no deuterado; o valores m/z de 400.3297 y 392.2795 correspondientes al ion molecular $[M + H]^+$ para AraGly deuterado y no deuterado. La recuperación de AraGly y AraSer de los tejidos cerebrales de rata usando el procedimiento analítico y de extracción que se informa aquí (ver Métodos) fue $49.1 \pm 15.7\%$ y $42.1 \pm 15.9\%$ ($n = 7$). El método LC-ESI-IT-ToF fue específico y exhibió un límite de detección (LOD, definido como la concentración a la cual la relación señal / ruido es mayor que 3: 1) de 50 fmol en el modo MS, y 1 pmol en El modo MS / MS para todos los compuestos analizados. Además, la relación entre $[M + H]^+$ +Las áreas de pico de AraGly y AraSer no deuterados (0.025-10 pmol) vs. El límite de cuantificación de los compuestos fue de 100 fmol y la reproducibilidad del método fue del 95% al 99%. Los cromatogramas de los valores de alta resolución $[M + H]^+$ fueron extraídos y utilizados para la calibración y cuantificación. El análisis de LC se realizó en el modo isocrático usando una columna Kinetex C18 (10 cm × 2.1 mm, 5 m) y CH₃OH / agua / ácido acético (85: 15: 0.1 en vol.) Como la fase móvil con un caudal de 0,15 ml / min. La identificación de N-acildopaminas, N-acilglicinas y N-acilserinas se llevó a cabo utilizando ionización ESI en el modo positivo con un flujo de gas nebulizador de 1,5 ml / min y una temperatura de línea de desolvatación curva de 250 °C.

Estudios de preferencia de lugar condicionado (CPP)

Se realizó un paradigma imparcial de CPP, como se describió anteriormente. Brevemente, el aparato de CPP consistía en tres cámaras en una disposición lineal (MedAssociates, St. Albans, Vt., ENV3013) con cámaras blancas y negras ($20 \times 20 \times 20$ cm cada una), que también diferían en la textura del piso (malla blanca o varilla negra). Estas cámaras estaban separadas por una pequeña cámara gris con un piso de PVC liso. Las particiones podrían eliminarse para permitir el acceso desde la cámara gris a las cámaras en blanco y negro. El día 1, los animales fueron confinados a la cámara intermedia durante un período de habituación de 5 minutos y luego se les permitió moverse libremente entre las tres cámaras durante 15 minutos. Se registró el tiempo pasado en cada cámara y no se observó un sesgo sistemático en la preferencia de la cámara de referencia. Veinte minutos de sesiones de acondicionamiento ocurrieron dos veces al día (días 2-4). Durante las sesiones de acondicionamiento, los ratones fueron confinados a

una de las cámaras más grandes. El grupo de control recibió solución salina en una cámara grande por la mañana y solución salina en la otra cámara grande por la tarde. El grupo de nicotina recibió nicotina en una cámara grande y solución salina en la otra cámara grande. Los tratamientos se equilibraron por igual para garantizar que algunos ratones recibieran nicotina por la mañana mientras que otros la recibieran por la tarde. La cámara apareada con nicotina fue aleatorizada entre los sujetos. Las sesiones fueron separadas por 4 horas y fueron realizadas por el mismo investigador. En cada uno de los días de acondicionamiento, los ratones se pretrataron con OIGly (ip) o vehículo 15 minutos antes de la inyección de nicotina o morfina (sc). Cinco minutos después de la administración de nicotina, los sujetos recibieron sesiones de acondicionamiento de 20 minutos. En el estudio comparativo de morfina CPP, Los ratones recibieron sesiones de acondicionamiento de 30 minutos después de un pretratamiento de morfina de 15 minutos (10 mg / kg, sc) (19). El día de la prueba (día 5), a los ratones se les permitió el acceso a todas las cámaras durante 15 minutos en un estado libre de drogas. El puntaje de preferencia se calculó determinando la diferencia entre el tiempo pasado en el lado emparejado con el medicamento durante el día de la prueba versus el tiempo en el lado emparejado con el medicamento durante el día de referencia.

Estudios de abstinencia precipitados con nicotina

Los ratones fueron implantados con minibombas osmóticas subcutáneas (modelo 2000; Alzet Corporation, Cupertino, California) bajo anestesia con isoflurano. Las bombas suministraron 24 mg / kg / día de nicotina o solución salina durante 14 días. La concentración de nicotina se ajustó de acuerdo con el peso del animal y el caudal de la mini bomba. En la mañana del día 15, a los ratones se les administró una inyección sc del antagonista no selectivo del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR), mecamilamina (2 mg / kg, sc) y 15 minutos después se administró vehículo u OIGly (10, 30 y 60 mg / kg, ip). Comenzando 10 minutos después de la administración de mecamilamina, se evaluaron los signos de abstinencia de nicotina afectivos (comportamiento similar a la ansiedad) y físicos (signos somáticos, hiperalgesia) como se describió anteriormente (24). Los ratones fueron evaluados por primera vez durante 5 minutos en la prueba de laberinto plus para el comportamiento relacionado con la ansiedad. La duración del tiempo dedicado a los brazos abiertos del laberinto plus se evaluó como una medida de la respuesta relacionada con la ansiedad. El número de cruces de brazos entre los brazos abiertos y cerrados también se contó como una medida de la actividad locomotora. La evaluación del laberinto plus fue seguida inmediatamente por una observación de 20 minutos de los signos somáticos medidos que

incluyeron temblores en las patas y el cuerpo, sacudidas de la cabeza, respaldo, saltos, rizos y ptosis. Los ratones se colocaron en jaulas de actividad clara sin camas durante el período de observación. Se calculó el número total de signos somáticos para cada ratón y se trazó el número promedio de signos somáticos durante el período de observación para cada grupo de prueba. La hiperalgesia se evaluó mediante la prueba de placa caliente inmediatamente después del período de observación de signos somáticos. Los ratones se colocaron en un cilindro de vidrio de 10 cm de ancho en una placa caliente (Thermojust Apparatus, Richmond, Virginia) mantenida a 52°C. Se registró la latencia al tiempo de reacción (saltar o lamer las patas). La secuencia de prueba específica se eligió en base a nuestros estudios previos que muestran que este orden de prueba redujo la variabilidad dentro del grupo y produjo los resultados más consistentes (24). Todos los estudios fueron realizados por un observador cegado al tratamiento experimental.

Evaluación conductual de Tetrad

Los ratones se aclimataron al ambiente de prueba durante al menos 1 h antes de la prueba para detectar componentes de tétrada: actividad espontánea, catalepsia, antinocicepción e hipotermia (7-9). En los estudios locomotores, a los sujetos se les administró vehículo o fármaco y 5 minutos después se colocaron en cajas de acrílico transparente (aprox. 44.5 cm × 22.25 cm × 20.0 cm) contenidas dentro de gabinetes de attenuación de sonido equipados con una fuente de luz LED y ventiladores para aire general, circulación y creación de ruido blanco. La distancia recorrida (cm) y el tiempo que pasaron inmóviles para cada mouse se recopilaron y registraron durante 10 minutos utilizando cámaras digitales Fire-i™ compradas en Unibrain (San Ramon, California, EE. UU.) Y el software de seguimiento de video ANY-maze™ comprado a Stoelting Company (Wood Dale, Ill., EE. UU.). Los ratones fueron evaluados para determinar las latencias basales de retirada de la cola y la temperatura corporal. recibió una inyección intraperitoneal (ip) de vehículo o fármaco (OIGly), y 30 minutos después se evaluó en el siguiente orden: catalepsia, prueba de retirada de la cola y temperatura corporal. La catalepsia se midió utilizando la prueba de barra horizontal en la que ambas extremidades anteriores del ratón se colocaron en una barra horizontal (aproximadamente 1,25 cm de diámetro y 4,5 cm paralela a la mesa), con la duración de una postura fija e inmóvil (excepto normal respiración) registrada por el cronómetro durante un intervalo de 60 s. La antinocicepción se determinó en la prueba de inmersión de la cola en agua tibia (52 ° C) mediante la cual el extremo distal (aproximadamente 1 cm) de la cola se sumergió en el baño de agua y se registró la latencia del ratón para retirar su cola (al 0.1 más cercano s) Se usó un corte de

10 s para minimizar el daño de la cola. Los datos de antinocicepción se transformaron para representar un efecto porcentual máximo (% MPE) mediante la siguiente fórmula: % MPE = [(latencia de prueba - latencia de pretratamiento) / (10 - latencia de pretratamiento)] × 100. Las mediciones de temperatura corporal (registradas al 0.1 ° C más cercano) se recolectaron insertando una sonda rectal, lubricada con aceite mineral y unida a un teletermómetro (Yellow Spring Industries Inc., Yellow Springs, Ohio, EE. UU.), A una profundidad de 2 cm .

Estudio acumulativo de dosis-respuesta CP55,940

Los ratones se pretrataron con OIGly (60 mg / kg ip) o con vehículo 10 minutos antes de recibir la primera dosis de CP55,940 seguido de cada dosis posterior cada 40 minutos. Las mediciones de catalepsia, movimiento de la cola y temperatura rectal se tomaron 30 minutos después de cada administración de CP55,940, así como antes de cualquier inyección para determinar las respuestas basales. Las dosis acumuladas de CP55,940 fueron 0.3, 1 y 3 mg / kg ip. No se evaluó la actividad locomotora debido a los efectos de habituación que ocurren después de las pruebas repetidas.

Análisis estadístico

Los niveles de lípidos se expresan como medias ± error estándar (M ± SEM) de pmoles / g de peso de tejido húmedo, a menos que se indique lo contrario. El ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Tukey se utilizó para las comparaciones de los niveles de AEA, 2-AG, PEA, OEA y OIGly entre los diversos grupos. Los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron significativos. Para los estudios de lugar condicionado, se calculó una puntuación de preferencia restando el tiempo pasado en la cámara apareada con nicotina después del acondicionamiento menos el tiempo dedicado al preacondicionamiento. Un valor positivo indicaba una preferencia por el compartimiento emparejado de nicotina (o morfina), mientras que un valor negativo indicaba una evitación del compartimiento emparejado de nicotina (o morfina). Un número en o cerca de cero indica que no hay preferencia. Los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional y se analizaron posteriormente mediante la prueba post-hoc de Student Neuman-Keuls. En los estudios de tétrada y el ensayo de luciferasa, los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett. En la dosis-respuesta acumulativa de CP55,940, los datos se analizaron mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba post-hoc de Sidak. En el ensayo de luciferasa, se aplicó la prueba t de Student con corrección de Welch. El valor AP de <0.05 se consideró estadísticamente significativo. En los estudios vinculantes, KLos valores de i se calcularon aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff a los valores de CI50 para el desplazamiento del radioligando unido aumentando las concentraciones del compuesto

de prueba. El programa de computadora GraphPad Prism versión 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, California) se utilizó en todos los análisis estadísticos. Todos los datos se expresan como media \pm SEM.

Resultados

Las figs. 3A-3C muestra los cromatogramas representativos que describen la presencia de OIGly en la ínsula de los ratones con TBI, pero no los ratones falsos o ingenuos. En la Fig. 3A (1), la ínsula lesionada muestra la formación de OIGly según lo confirmado por los espectros MS y MS / MS. En ratones simulados (Figura 3B), así como en ratones sin tratamiento previo (Figura 3C), OIGly endógeno no es detectable en el tiempo de retención de OIGly sintético mostrado por la flecha. Las trazas de cromatograma en la FIG. 3A (2) representan la corriente de iones total (TIC), y las trazas de cromatograma en la FIG. 3A (3) representan los cromatogramas extraídos m / z alrededor de 340 amu.

HIGO. 4 muestra que OIGly no tiene efectos sobre la morfina-CPP. Los ratones se acondicionaron con solución salina o morfina (10 mg / kg, sc) durante 3 días. Se observó un CPP robusto en ratones acondicionados con morfina pretratados con vehículo. OIGly no atenuó la expresión de morfina CPP (30 mg / kg, ip). * p <0.05 vs. vehículo / vehículo. Los valores representan la media \pm SEM de n = 7-8 ratones por grupo.

Las figs. 5A-5E muestra la evaluación de los efectos cannabimiméticos en la tétrada cannabinoides después de la administración de OIGly. OIGly no produjo (5 A) antinocicepción, (5 B) hipotermia o comportamiento motor, como se refleja en las siguientes medidas: (5 C) distancia recorrida, (5 D) velocidad y (5 E) tiempo de inmovilidad. Además, OIGly no provocó respuestas catalépticas, como se evaluó en la prueba de barras. Los valores representan medias \pm SEM de n = 9 ratones por grupo.

Parte III: El efecto de las moléculas similares a OLGL en la adquisición de comportamientos inducidos por cocaína.

Se realizó un protocolo de sensibilización preliminar (Schumann et al., 2009) para examinar si el sistema de defensa endógeno responde al insulto farmacológico. Por lo tanto, los ratones recibieron inyecciones repetidas diarias de cocaína (20 mg / kg) durante 10 días y se midió su actividad de locomoción. Como se muestra en la FIG. 6, los animales desarrollaron una respuesta sensibilizada al tratamiento crónico de cocaína (aumento gradual de la actividad de locomoción). El día 11, los animales fueron sacrificados y el NAc y el hipocampo fueron disecados y sometidos a análisis para determinar los niveles de los diversos compuestos. Como se ve claramente en las Figs. 7A-7L, los niveles de OIG1 aumentaron significativamente en el NAC de los ratones tratados con cocaína. Asimismo, los niveles de 2AG, cannabinoides

endógeno conocido por ser neuroprotector (Panikashvily et al., 2001), aumentaron en el hipocampo.

Además, mostramos que potenciar el sistema endógeno mediante la administración exógena de un compuesto de la invención tal como oleoilglicina, o compuestos con características similares, es beneficioso para la prevención del estado adictivo. Por lo tanto, se prueba el efecto de la administración exógena de OIGI y moléculas similares a OIGI en dos paradigmas conductuales diferentes en la adicción: sensibilización psicomotora (PS) y preferencia de lugar condicionada (CPP). La PS representa el aumento en la respuesta psicomotora después de la exposición repetida a las drogas que se denomina respuesta sensibilizada y se asemeja a la respuesta conductual de los adictos humanos a las drogas de abuso. El CPP representa la preferencia del entorno asociado a las drogas y se asemeja a las propiedades de refuerzo / recompensa de la droga en los adictos humanos. Primero, se prueba la capacidad de las moléculas similares a OLGL para afectar la adquisición de BS y CPP. Las ratas Sprague-Dawley ($n = 12$ por grupo) se inyectan durante los dos primeros días con solución salina para habituación en las cámaras de campo abierto, después de la habituación se les inyecta ip 15 mg / kg de cocaína durante 10 días consecutivos (fase de desarrollo de sensibilización)) La actividad locomotora se controla continuamente durante todas las sesiones de comportamiento. Los grupos de animales para experimentos consisten en: grupo inyectado con cocaína, OLGL (0.5; 5.0 y 10.0 mg / kg) o moléculas similares a OLGL antes de la cocaína, grupos inyectados con solución salina y moléculas similares a OLGL antes de la inyección de solución salina. El procedimiento detallado para PS se realiza como se describe en Schumann y Yaka, 2009. Después de las sesiones de comportamiento, los animales se sacrifican y se determinan los niveles de cannabinoides endógenos.

Para probar el efecto de las moléculas similares a OLGL en la recompensa se utilizan el paradigma CPP. Los mismos grupos descritos anteriormente están condicionados para la cocaína en el aparato de CPP como se describe en Beiser et al., 2017. Brevemente, después de la habituación a las cámaras de CPP, los mismos grupos de ratas (descritos anteriormente) se inyectan ip con cocaína 15 mg / kg o Moléculas similares a OLGL antes de las inyecciones de cocaína o solución salina cada dos días en diferentes cámaras. Después de 8 días de acondicionamiento, las ratas se prueban para la expresión de CPP permitiéndoles explorar ambas cámaras y se calcula su preferencia.

El efecto de las moléculas similares a OLGL después de la retirada de la cocaína.

Dada la alta tasa de recaída entre los drogadictos después de la abstinencia prolongada, se prueba la administración exógena de

compuestos similares a OLGL para mostrar el efecto beneficioso durante la abstinencia para prevenir la recaída de drogas. Por lo tanto, se prueba que la administración de moléculas similares a OLGL es beneficiosa para atenuar la expresión de comportamientos adictivos después de la abstinencia. Los mismos grupos de ratas que se describen anteriormente se asignan a estos experimentos. Tanto PS como CPP se realizan como se describió anteriormente, pero las moléculas de tipo OLGL se administran durante la retirada. Se utilizan las dosis efectivas encontradas en los ejemplos anteriores y también el curso temporal del tratamiento para determinar la dosis óptima y el tiempo que impide la expresión de PS o CPP.

Sensibilización psicomotora (PS)

Todos los animales son asignados a grupos de tratamiento de solución salina y cocaína después de una semana de aclimatación a su entorno de jaula. Dos días antes de la primera inyección de cocaína o solución salina, los animales se acostumbraron al procedimiento de prueba de comportamiento mediante la colocación en jaulas de fotocélulas (Med Associates, St. Albans, Vt.) Durante 30 minutos después de la inyección de solución salina. El primer día de tratamiento (día 1), los animales se habituaron a jaulas de fotocélulas durante 20 minutos antes de la inyección de cocaína (15 mg / kg, ip) o solución salina (1 ml / kg, ip). La actividad locomotora (rotura total del haz) se midió durante 30 minutos adicionales. Durante los siguientes 4 días (días 2-5), se aplicó el mismo procedimiento. Para los experimentos con ifenprodil, se aplicó el mismo procedimiento, excepto que si se inyectó ip o iproprodil después de 20 minutos de habituación, luego se inyectó cocaína o solución salina 30 minutos más tarde. La actividad de locomoción se midió durante 30 minutos adicionales. Todas las ratas fueron devueltas a su jaula de origen durante 21 días. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios de sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día

5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió previamente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Los criterios de sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió previamente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Una rata inyectada

con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección.

Preferencia de lugar condicionado (CPP)

El aparato CPP (Med Associates) consta de dos compartimentos de acondicionamiento visualmente distintos. Uno contiene paredes de color blanco y pisos de malla de alambre (28 cm × 21 cm), mientras que el otro tiene paredes de color negro y pisos de varillas de acero (28 cm × 21 cm). Los compartimentos están conectados por un compartimento central más pequeño (12 cm × 21 cm). Los rayos infrarrojos ubicados en la parte inferior de la pared permiten evaluar las preferencias de los animales para cada compartimento. Los experimentos de CPP se llevan a cabo en momentos predefinidos del día. Después de una aclimatación de 3 días, se realiza un diseño de CPP sesgado de la siguiente manera: los animales se colocaron en el compartimento gris central durante 5 minutos y luego son libres de explorar los tres compartimentos durante 15 minutos. El tiempo que pasa en cada compartimento se analiza mediante software automatizado y los resultados se utilizan para determinar la preferencia inicial. El compartimento menos preferido para cada sujeto se asigna entonces como el compartimento emparejado con el fármaco. El período de acondicionamiento comienza un día después de la sesión de habituación. Se administran inyecciones de cocaína o solución salina todos los días. Los animales recibieron cuatro inyecciones de solución salina (1 ml / kg, ip) y cuatro de cocaína (15 mg / kg, ip) en días alternos y se confinaron en el compartimento asignado durante un período de 15 minutos. Por lo tanto, se lleva a cabo un total de 8 días de entrenamiento. Para evaluar el establecimiento de CPP inducida por cocaína, los animales se analizan un día después del último día de acondicionamiento. Cada animal se coloca en el compartimento central durante 5 minutos seguido de un período de acceso libre de 15 minutos a todos los compartimentos. El puntaje de CPP se definió como el porcentaje determinado por:

Cuando se administran drogas durante la abstinencia, se realiza el protocolo estándar de CPP de cocaína. Un día después de completar el acondicionamiento de la cocaína, la mitad de los animales de cada grupo de tratamiento recibe inyecciones diarias de drogas durante siete días, mientras que la otra mitad recibe inyecciones diarias de solución salina. El séptimo día, la prueba de CPP se realiza como se describe anteriormente.

Si bien ciertas características de la invención se han ilustrado y descrito en este documento, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes se les ocurrirán ahora a los expertos en la

materia. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir todas las modificaciones y cambios que se encuentran dentro del verdadero espíritu de la invención

Patente anterior: COMPOSICIÓN PARA MEJORAR LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE L-DOPA

Patente siguiente: COMPOSICIÓN PARA USO EXTERNO EN LA PIEL PARA ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Está bien documentado que hace miles de años el cannabis era un analgésico viable en la medicina china y otras medicinas. Incluso en los Estados Unidos, los extractos de cannabis eran una medicina para el dolor líder antes de la prohibición de la planta.

Muchos se han alejado del uso de medicamentos farmacéuticos adictivos, incluido el fundador del Centro de Investigación, Mike Robinson.

A trusted source in cannabinoid medicine information and educational content

GLOBALCANNABINOIDRC.COM

Global Cannabinoid Research Center

A trusted source in cannabinoid medicine information and educational content

La Organización Mundial de la Salud anuncia un consenso científico sobre el cannabis medicinal



31. enero 2019, sección Noticias.

La política de cannabis medicinal ahora en manos de la Comisión de Narcóticos de las Naciones Unidas

En una declaración histórica publicada hoy, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció su recomendación a los gobiernos de eliminar el cannabis y la resina de cannabis de la Lista IV de la Convención Única sobre Estupefacientes.

La Lista IV de la Convención Única contiene estupefacientes que se consideran particularmente peligrosos y sin ninguna importancia terapéutica. El cannabis y la resina de cannabis se incluyeron en este Programa al momento de la adopción de la Convención Única en 1961. La Convención Única alienta a los gobiernos a prohibir la producción, distribución y uso de drogas en este Programa.

La decisión de incluir el cannabis y la resina de cannabis en la Lista IV de la Convención Única se debió a un enfoque parcial del cannabis motivado por motivos políticos en algunos países occidentales, en particular en los Estados Unidos, y no por razones científicas como lo exige esta convención. En las décadas siguientes, los pacientes de todo el mundo encontraron que el cannabis era útil para tratar sus dolencias, pero se les impidió el acceso legal a este medicamento debido a las leyes prohibitivas en sus países según las disposiciones de la Convención Única para drogas en el Anexo IV.

La determinación de los pacientes para luchar por el acceso legal al cannabis medicinal y la cantidad cada vez mayor de evidencia científica que confirma su utilidad médica ha llevado, desde la década de 1990, al establecimiento de programas de cannabis medicinal en algunos países. Sin embargo, a la gran mayoría de los pacientes en todo el mundo se les ha impedido continuamente el acceso legal a este medicamento. Los defensores del uso médico del cannabis, tanto pacientes como científicos, solicitaron repetidamente a la OMS que cumpliera su mandato en virtud del Convenio único y realizara una revisión científica del cannabis para evaluar de manera justa su utilidad terapéutica para proponer la corrección de su estado en el marco del Convenio único.

Convención.

En marzo de 2016, el grupo de expertos en cannabis de renombre mundial convocado por la organización de pacientes "Americans for Safe Access" presentó a la OMS un documento completo que demuestra la utilidad médica del cannabis y está estructurado estrictamente en línea con la OMS. Posteriormente, en noviembre de 2016, la OMS acordó llevar a cabo una revisión del cannabis y sus derivados. Este proceso de revisión se llevó a cabo en varias etapas y se finalizó hoy con la emisión de estas recomendaciones al Comité de Estupefacientes de las Naciones Unidas.

Esto representaría un gran avance en el uso médico del cannabis en todo el mundo, ya que ningún gobierno podría ahora referirse a este tratado internacional como una razón para prohibir el uso médico del cannabis. Además, en línea con las disposiciones de la

Convención Única, los gobiernos ahora estarían obligados a garantizar la disponibilidad adecuada de cannabis para aliviar el dolor y el sufrimiento de los pacientes en sus países.

"Es gratificante que la Organización Mundial de la Salud haya reconocido el hecho científico de que el cannabis y sus derivados tienen propiedades terapéuticas demostrables y pueden ser la base para medicamentos seguros y eficaces. "Ahora corresponde a los gobiernos de los EE. UU. Y otras naciones eliminar las barreras a la investigación sobre el cannabis y permitir su libre comercio a través de las fronteras estatales y internacionales", declaró Ethan Russo, MD, neurólogo y Director de Investigación y Desarrollo del Cannabis Internacional. y el Instituto de Cannabinoides (ICCI).

Además, la OMS formuló recomendaciones para reprogramar el dronabinol y otros isómeros de THC del Convenio de 1971 sobre sustancias psicotrópicas a la Lista I del Convenio de 1961.

la Convención de 1961 que los eximiría de muchas medidas de control de esta Convención y facilitaría de manera importante el acceso de los pacientes. La OMS también recomendó que la CND confirme que las preparaciones de CDB que contienen no más del 0.2% de THC no están bajo control internacional. Ninguna de estas modificaciones cambiaría la prohibición del cannabis y el THC con fines recreativos.

"Estas recomendaciones fueron inevitables y su adopción por parte de la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas mejoraría la salud pública a nivel mundial", declaró el Dr. Pavel Pachta, Director de Asuntos Regulatorios Internacionales del ICCI y ex Secretario Adjunto de la Junta Internacional de Control de Narcóticos (JIFE). "No esperamos que la CND vote en contra de estas recomendaciones, ya que provienen de expertos científicos y se basan en una revisión científica rigurosa".

De conformidad con las disposiciones de la Convención Única, esta recomendación de la OMS se someterá ahora a votación durante el 62º período de sesiones de la Comisión de Estupefacientes que se reunirá en Viena, Austria, en marzo de 2019. Cincuenta y tres Estados son miembros. de esta Comisión y una sola mayoría de los miembros presentes y votantes deben aprobar la recomendación de la OMS.

https://es.scribd.com/document/399253876/e-Cdd-Cannabis-Out-Come#from_embed

La Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)



CONOCE LA SEIC

La Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) es una sociedad científica constituida por investigadores que trabajan en el campo de los cannabinoides desde diferentes disciplinas y metodologías. La SEIC pretende apoyar a estos científicos y facilitar un marco legal que promueva la investigación y el avance del conocimiento sobre los cannabinoides.

Para ello la SEIC:

Organiza reuniones, seminarios y actos científicos a nivel local, nacional e internacional que permiten a los investigadores poner en común sus avances en el conocimiento de estos compuestos.

Promueve la actividad formativa a nivel profesional y social sobre el significado y repercusión de los avances científicos en el ámbito de los cannabinoides.

Centraliza una red de intercambio de información, materiales y técnicas que facilita la labor de los investigadores en este área.

Participa en el asesoramiento de instituciones públicas o privadas en relación a cuantos temas puedan ser planteados en el campo de los cannabinoides.

DIVULGACIÓN

CANNABIS COMO FÁRMACO

Las propiedades terapéuticas de la marihuana se conocen desde hace siglos.

Las posibles aplicaciones terapéuticas de los derivados de la marihuana se relacionan con las funciones fisiológicas del sistema cannabinoide endógeno.

Las acciones terapéuticas de la marihuana se deben a algunos principios activos presentes en la planta. Existen varios fármacos que contienen esos principios activos o algunos de sus derivados.

Se han desarrollado diversos ensayos clínicos para comprobar la eficacia clínica de los fármacos cannabinoides.

Enfermedades para las que está autorizado el uso de medicamentos basados en cannabinoides

Otras enfermedades en las que se está investigando la posible eficacia de los cannabinoides

Por qué los cannabinoides actúan como antieméticos y estimuladores del apetito

Por qué los cannabinoides pueden ser beneficiosos en determinadas enfermedades que afectan al movimiento

Por qué los cannabinoides pueden atenuar el dolor.

Si desea ampliar la información sobre estos aspectos puede consultar las siguientes publicaciones editadas o recopiladas por la SEIC:

Efectos terapéuticos de los cannabinoides

[PDF \(2 MB\)](#)

Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides

[PDF \(1 MB\)](#)

Informe Health Canada sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides (versión inglés)

[PDF \(2 MB\)](#)

Informe Health Canada sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides (versión francés)

[PDF \(2 MB\)](#)

- DECLARACIÓN DE LA AMM SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL
Adoptada en la 68^a Asamblea General de la AMM, Chicago, Estados Unidos, octubre 2017

INTRODUCCION



DECLARACIÓN DE LA AMM SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL

1. Cannabis es el término genérico utilizado para designar los preparados psicoactivos de la planta Cannabis sativa que crece de forma silvestre en muchas partes del mundo y que es conocida con otros nombres como "marihuana", "dagga", " hierba", "pot", "hachís", o "cáñamo".
2. El cannabis para uso medicinal se refiere al consumo de cannabis y sus componentes, naturales o sintéticos, para tratar una enfermedad o aliviar los síntomas, bajo supervisión profesional; sin embargo, no existe una definición aceptada.
3. El cannabis recreacional se refiere al consumo de cannabis para alterar el estado mental, de manera que cambia las emociones, percepciones y sentimientos independientemente de la necesidad médica.
4. Esta declaración de la AMM busca fijar una posición sobre la legalización del cannabis para uso medicinal y destacar los efectos adversos relacionados con el consumo recreacional.
5. El consumo recreacional de cannabis es un problema de salud y social importante en todo el mundo. El cannabis es la droga ilícita más consumida en el planeta. La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 147 millones de personas, 2,5% de la población mundial, consume cannabis, en comparación con el 0,2% que consume cocaína y el 0,2% que utiliza opiáceos.

6. La AMM condena el consumo recreacional de cannabis debido a los graves efectos nocivos para la salud, como un mayor riesgo de psicosis, accidentes de vehículos motorizados fatales, dependencia, también déficits en aprendizaje verbal, memoria y atención. El consumo de cannabis antes de los 18 años duplica el riesgo de trastorno psicótico. El inquietante aumento de disponibilidad de cannabis o de sus formas en alimentos, como dulces y "concentrados", que son muy atractivos para los niños y adolescentes, requiere una intensa vigilancia y control policial.

7. Las asociaciones médicas nacionales deben apoyar las estrategias destinadas a prevenir y disminuir el consumo recreacional de cannabis.

8. Evidencia para consumo de cannabis con fines medicinales

8.1 Los Cannabinoides son componentes químicos del cannabis sativa que contienen las mismas características estructurales, algunas actúan sobre los receptores cannabonoides de las células del cuerpo humano. Conceptualmente, los cannabinoides que activan estos receptores (1) presentes en el cuerpo humano como cualquier otro neurotransmisor endógeno, (2) presentes en forma natural en la planta de cannabis (fitocannabonoides) y (3) son preparados farmacéuticos que tienen cannabinoides sintéticos (como Delta9-Tetrahidrocannabinol, conocido como dronabinol (de marca Marinol), o un compuesto relacionado, nabilone (Cesamet), o extractos de fitocannabonoides (nabiximols Sativex).

8.2 Entre los fitocannabinoides está presente en forma natural el cannabis sativa, el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el principal cannabinoide bioactivo y el elemento psicoactivo esencial, mientras que el cannabidiol (CBD) es el segundo más abundante. Al CBD le faltan propiedades psicoactivas, pero puede tener propiedades analgésicas y anticonvulsivas.

8.3 Se piensa que el sistema endocannabinoide es un mediador de los efectos psicoactivos del cannabis y tiene incidencia en una variedad de procesos fisiológicos, incluido el apetito, sensación de dolor, estado de ánimo y memoria. El importante potencial terapéutico médico y farmacológico de influenciar el sistema endocannabinoide ha sido reconocido ampliamente.

8.4 Los beneficios medicinales del cannabis informados en la literatura científica son debatidos ampliamente a nivel mundial. El

cannabis ha sido utilizado para el tratamiento de la espasticidad grave en la esclerosis múltiple, dolor crónico, náuseas y vómitos debidos a los citotóxicos y pérdida de apetito y caquexia asociadas al SIDA. Las pruebas sugieren que ciertos cannabinoides son eficaces en el tratamiento del dolor crónico, en particular como una alternativa o complemento al uso de opiáceos cuando el desarrollo de tolerancia a los opiáceos y el retiro se pueden evitar. La evidencia que respalda el uso de cannabis con fines medicinales es de calidad baja a moderada e inconsistente. La inconsistencia puede ser atribuida parcialmente a la prohibición del cannabis. Su clasificación como substancia illegal en algunos países ha limitado una investigación clínica segura y de alta calidad.

8.5 Los efectos nocivos a corto plazo del uso de cannabis están bien documentados. Sin embargo, los efectos nocivos a largo plazo no se entienden tan bien, en particular el riesgo de dependencia y enfermedad cardiovascular. Existe también una preocupación importante por la salud pública en las poblaciones vulnerables, como los adolescentes y mujeres embarazadas y en lactancia.

8.6 A pesar de la poca evidencia de los beneficios médicos, el cannabis para uso medicinal ha sido legalizado en algunos países. En otros países, el cannabis medicinal está prohibido o todavía en fase de debate.

9. Los profesionales médicos se ven enfrentados a un dilema médico-legal cuando tratan de encontrar un equilibrio entre su responsabilidad ética ante los pacientes que consideran que el cannabis es una terapia eficaz y el cumplimiento de la legislación vigente. Este dilema se puede manifestar con pacientes que pueden beneficiarse médicaamente con el consumo de cannabis y a los que es posible que no, pero presionan a los profesionales médicos para que se los prescriba.

RECOMENDACIONES

10. Investigación sobre el cannabis

10.1 A la luz de la evidencia científica de baja calidad sobre los efectos de salud y la eficacia terapéutica del cannabis, es necesaria una investigación más rigurosa con muestras más grandes, antes de que los gobiernos decidan, sí o no, legalizar el cannabis medicinal con fines médicos. El comparador debe incluir los estándares de tratamiento existentes. Se debe respaldar la ampliación de dicha investigación. La investigación también debe

examinar las consecuencias de salud pública, sociales y económicas del consumo de cannabis.

10.2 Los gobiernos pueden considerar la revisión de la legislación que regula el acceso y posesión de cannabis de máxima calidad para permitir una investigación científica bien elaborada, a fin de ampliar la base científica de las pruebas para los efectos en la salud y los beneficios terapéuticos del cannabis.

11. En los países donde el cannabis está legalizado con fines medicinales, se deben aplicar los siguientes requisitos:

11.1 Requisitos para los productores y los productos :

11.1.1 El suministro de los productos a base de plantas de cannabis para tratamiento debe hacerse conforme a la Convención Única de la ONU sobre Estupefacientes del 30 de marzo de 1961, incluidas las reglas de la Convención sobre producción, comercio y distribución. Así es esencial que el cannabis incluido en los productos suministrados para tratamiento médico debe ser proporcionado y administrado de acuerdo con los requisitos de la Convención.

11.1.2 Los requisitos deben establecer que las plantas de cannabis cumplan con las exigencias de calidad apropiadas para cultivo y estandarización. Los productos de las plantas de cannabis deben tener una indicación (intervalo) específica de los ingredientes, incluido el contenido de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) y una indicación de la intensidad de éstos.

11.2 Requisitos para la prescripción y dispensación del cannabis medicinal:

11.2.1 El cannabis medicinal debe ser prescrito por un médico/profesional de acuerdo con el mejor nivel de evidencia y los marcos reguladores locales.

11.2.2 Se recomienda comenzar el tratamiento con medicamentos convencionales aprobados antes de utilizar productos con cannabis en el tratamiento.

11.2.3 Cada médico debe ser responsable de la decisión sobre el tratamiento con productos de cannabis, según la mejor evidencia disponible y las indicaciones específicas registradas en el país.

11.2.4 El cannabis con fines medicinales sólo debe ser dispensado por una farmacia o por dispensadores autorizados dentro del marco regulador del país.

11.2.5 Se deben implementar medidas de control eficaces para impedir el consumo ilegal del cannabis medicinal .

11.2.6 Son necesarios sistemas de vigilancia de salud pública para monitorear la prevalencia del consumo del cannabis y las tendencias en los patrones de consumo.

12. Al considerar las políticas y la legislación sobre el cannabis, los gobiernos, las AMNs, legisladores y otros operadores en salud deben enfatizar y examinar los efectos para la salud y los efectos terapéuticos en base a pruebas, al mismo tiempo reconocer diversos factores de contexto, como la capacidad de regulación, rentabilidad, valores de sociedad, circunstancias sociales del país y el impacto de salud pública en la población en general.

20th octubre 2017

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-cannabis-medicinal/>

El desarrollo de nuevos fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.



El desarrollo de nuevos fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.

Más allá de su uso recreativo y de sus efectos psicotrópicos, el cannabis tiene un potencial médico que se investiga en los laboratorios y se materializa en el desarrollo de nuevo fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.

La clave de estas aplicaciones reside en nuestro propio organismo, en el sistema cannabinoide implicado en el establecimiento y mantenimiento de nuestra salud.

Por ejemplo, los receptores cannabinoides CB1 y CB2 forman parte de este sistema endocannabinoide endógeno, relacionado con numerosos procesos como el dolor, el apetito, el movimiento y el cáncer, entre otros.

La obtención de nuevos moduladores de la actividad en dichos receptores es una línea de investigación, dentro de la química médica, que tiene potencial aplicación en campos como el tratamiento de enfermedades metabólicas y neurológicas, dolor o cáncer.

Serie: Ciencias en Radio 3

Descargar este audio24.17MB

Descargar este vídeo27.60MB

URL: <https://canal.uned.es/video/5a6f7a5ab1111ff1168b4629>

IFRAME:

Rosa María Claramunt Vallespí catedrática de Química Orgánica y Bio-Orgánica, UNED

Nadine Jagerovic investigadora, Instituto de Química Médica del CSIC

Reunión anual del mes pasado de la Comisión de Estupefacientes (CND) en Viena,



Las negociaciones más tensas y difíciles giraron en torno a la "resolución de modalidades" para los preparativos y el procedimiento para el "segmento ministerial" de alto nivel de 2019 Ann Fordham (IDPC).

Domingo, 8 de abril de 2018

"El mercado de las drogas está prosperando" es uno de los mensajes clave en el Informe Mundial sobre Drogas 2017 de la UNODC . Esta es una admisión importante de la agencia líder de drogas de las Naciones Unidas dado que ahora está a menos de nueve meses de 2019, la fecha límite actual por la cual los gobiernos se comprometieron a "reducir o eliminar significativamente" el mercado mundial de drogas dentro de diez años. En la reunión anual del mes pasado de la Comisión de Estupefacientes (CND) en Viena, la abismal falla de poder reclamar ningún progreso en relación con los llamados objetivos "libres de drogas" fue el telón de fondo de la última ronda de tensas negociaciones sobre control global de drogas.

La presión sobre el sistema de control de drogas de la ONU continúa desarrollándose después de la UNGASS en 2016. En la reunión de la CND del año pasado, quedó claro que estaba emergiendo un nuevo paradigma donde los derechos humanos, la salud pública y el desarrollo sostenible se integraron centralmente en los debates. Sin embargo, este desarrollo no es del agrado de todos los estados miembros y esta última reunión de la CND fue posiblemente la más polémica y conflictiva hasta la fecha. El llamado consenso sobre las drogas tan claramente "desgarrado en las costuras " es ahora un recuerdo distante y que se desvanece rápidamente. Fue una semana llena de acontecimientos y aquí hay cinco desarrollos significativos que encapsulan el tono y el ambiente del debate sobre políticas de drogas de la ONU.

1. ¿Estar [libre de drogas] o no estar [libre de drogas]?

Las negociaciones más tensas y difíciles giraron en torno a la "resolución de modalidades" para los preparativos y el procedimiento para el "segmento ministerial" de alto nivel programado para marzo de 2019. El "segmento ministerial" es el momento en que los Estados miembros esencialmente deberían acordar el camino como el actual acuerdo que contiene los objetivos de 10 años "libres de drogas", la Declaración Política y el Plan de Acción de 2009, finaliza en 2019. Los Estados miembros generalmente caen en dos campos en el camino más allá de 2019 - hay quienes quieren extender y reafirmar los objetivos de 2009, y aquellos que no quieren y en cambio quieren basar la próxima fase de la política de drogas de la ONU en el documento final de UNGASS. Esta batalla entre el acuerdo de 2009 y el documento final de UNGASS se ha gestado durante muchos meses y ha llegado a un punto crítico durante estas negociaciones. En particular, el progreso del Documento Final de la UNGASS sobre los derechos humanos está demostrando ser un anatema para los gobiernos firmemente comprometidos con respuestas de control de drogas más represivas.

Las negociaciones sobre las modalidades de 2019 comenzaron en Viena un mes antes de la reunión de la CND y continuaron durante la semana de la CND en sesiones informales cerradas sin que se encontrara ningún acuerdo, a pesar de que una sesión se prolongó hasta las 3 de la madrugada y se elaboraron nuevos borradores diariamente. En el último día, el exasperado presidente mexicano del CND finalmente puso una versión drásticamente abreviada de la 'resolución de modalidades' en la mesa que fue adoptada justo al final de la reunión. Sin embargo, incluso después de la adopción, un grupo de países encabezado por Rusia emitió una declaración expresando su disgusto con el proceso y aparentemente rechazando el borrador final que acababa de ser adoptado por unanimidad. La incapacidad de llegar a un acuerdo sobre lo que debería ser una simple resolución procesal pone de manifiesto el emergente y creciente disenso en Viena. Finalmente,

2. "Sin la debida consideración de los derechos humanos, hay consecuencias devastadoras" - Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes para 2017
 2018 marca el 70 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos y este año la dimensión de derechos humanos de las políticas de drogas siguió ganando importancia en Viena y en otros lugares. Antonio Guterres, el Secretario General de la ONU, abrió la sesión en una dirección de video y en muy pocas palabras endosó el Documento Final de UNGASS y llamó la atención sobre la protección de los derechos humanos:

"Con el consenso de la Sesión Especial de la Asamblea General de la ONU como nuestro plan, podemos promover los esfuerzos para detener el crimen organizado mientras protegemos los derechos humanos, habilitamos el desarrollo y garantizamos el tratamiento y apoyo basados en los derechos".

cnd2018 gutierrez

El Secretario General de las Naciones Unidas, António Guterres, pronuncia un discurso ante el Plenario de la CND

La presencia y visibilidad de la Oficina del Alto Comisionado para los Derechos Humanos (ACNUDH) en la CND no tenía precedentes, y su representante hizo tres declaraciones durante la sesión plenaria. La semana anterior en su actualización global de las preocupaciones de derechos humanos, el Alto Comisionado para los Derechos Humanos instó a los estados miembros a "examinar la efectividad y el impacto de los derechos humanos de sus enfoques actuales a la llamada" Guerra contra las drogas ". Una semana después de la CND, el día 23 Marzo rd , el Consejo de Derechos Humanos aprobó una segunda resolución que reafirma que los derechos humanos deben desempeñar un papel central en las políticas mundiales de los medicamentos. Esta resolución ordena al ACNUDH que presente un informe

que revise la implementación del documento final de UNGASS con respecto a las disposiciones de derechos humanos, como seguimiento de su informe anterior a UNGASS 2015 .

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes fue la más firme que ha tenido en garantizar los derechos humanos en el control de drogas. Esto se destacó en el prólogo de su último informe, así como en sus declaraciones durante la sesión del CND. Que los derechos humanos son ahora parte central de la retórica en la CND es un acontecimiento importante y bienvenido, aunque las realidades sobre el terreno de la erradicación forzada, el tratamiento forzado y la detención de personas que consumen drogas, ejecuciones extrajudiciales y el uso de la pena de muerte (nombre algunos) ilustran que hay mucho trabajo por hacer antes de que la retórica se traduzca en un cambio real. Como un claro recordatorio de este desafío, el fin de semana anterior a la reunión de la CND, el presidente Trump reiteró su llamado a imponer la pena de muerte para los traficantes de drogas como respuesta a la crisis de sobredosis en los Estados Unidos mientras felicitaba a Singapur por su enfoque. Singapur, por su parte, llevó a cabo dos ejecuciones relacionadas con las drogas a ambos lados de la semana de la CND y declaró orgullosamente que su política de "limpieza" funciona (aunque los expertos han argumentado fuertemente refutaron esto).

3. Decir no al estigma

Canadá y Uruguay presentaron una resolución sobre "eliminar el estigma" dado que presenta una barrera para acceder a los servicios para las personas que consumen drogas. Este fue un paso valiente en el contexto de la CND, donde desafortunadamente algunos gobiernos ven el estigma como algo positivo y necesario como una medida de prevención de drogas. Sin embargo, después de largas y contenciosas negociaciones (también hasta la medianoche del penúltimo día), se acordó la resolución aunque el título pasó de "eliminar el estigma" a "promover actitudes no estigmatizantes" y parte del lenguaje inicial se suavizó . La resolución también puede haber enfrentado una fuerte resistencia debido a la oposición política e ideológica a las iniciativas de regulación del cannabis que tienen lugar tanto en los países copatrocinadores originales.

A pesar de un poco de diluvio, esta resolución representa un progreso crítico en Viena y habría sido impensable solo unos pocos años antes. La solicitud de "buscar opiniones y contribuciones de los usuarios de drogas" en el desarrollo de políticas y programas se retuvo en el texto y es un paso crucial en el impulso para la participación significativa y genuina de las personas que consumen drogas. Otras resoluciones progresivas adoptadas incluyen una sobre la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH y la hepatitis para las mujeres que consumen drogas y otra sobre la atención de las necesidades de los miembros vulnerables de la sociedad. Desafortunadamente, ninguna de estas resoluciones menciona explícitamente la reducción de daños, ya que esto todavía es difícil de hacer en la CND, sin embargo, Alemania presentó un documento de sala de conferencias sobre el "importancia de la reducción de daños para las personas que usan drogas estimulantes "para apoyar la ampliación del concepto que hasta ahora solo ha sido aceptado en la CND en relación con el uso de drogas inyectables y la prevención del VIH.

4. La sociedad civil: más fuerte, visible y cada vez más creíble

Este año realmente sintió que los esfuerzos de larga data por mejorar el compromiso y la visibilidad de la sociedad civil en la CND estaban comenzando a dar sus frutos. Las tensiones habituales entre los Estados miembros y la sociedad civil parecían haberse reducido a un nivel imperceptible y la relación era más simbiótica que en años anteriores. Muchos representantes de la sociedad civil pudieron reunirse con sus delegaciones gubernamentales y compartir puntos de vista y perspectivas sobre las resoluciones y los debates.

En una victoria importante, la versión adoptada de la resolución de modalidades mencionó

específicamente al Equipo de trabajo de la sociedad civil que se ha revivido para garantizar un fuerte compromiso en el período previo al segmento ministerial de 2019. Las organizaciones de la sociedad civil también fueron responsables de numerosos eventos paralelos sobre muchas cuestiones desafiantes que aún no se pueden debatir adecuadamente en el debate principal, como la regulación legal , la reducción de daños , los defensores de los derechos humanos y la devastadora guerra contra las drogas en Filipinas . Fundamentalmente, los grupos de la sociedad civil continúan llevando las voces de las comunidades más afectadas a Viena para dar sus propias cuentas personalesde cómo las políticas de drogas los han afectado directamente. Estas perspectivas son un importante control de la realidad en lo que a menudo es una discusión desapegada y abstracta.

5. Los elefantes en crecimiento en la habitación

La CND continúa siendo obstaculizada por la incapacidad de comprometerse genuinamente con la realidad y las respuestas efectivas basadas en la evidencia. Los acontecimientos que ocurren en el mundo real, si sus esfuerzos de regulación del cannabis, la necesidad urgente de salas de consumo de drogas para reducir las muertes por sobredosis o los homicidios extrajudiciales cometidos en nombre de control de drogas apenas se mencionan en el debate formal.

evento paralelo cnd2018

Panel del evento paralelo 'Regulación del cannabis de acuerdo con el derecho internacional'. Foto por Tom Blickman, TNI.

Con respecto al cannabis, Canadá declaró una vez más su plan para regular el mercado a fines de este año y señaló que después de un siglo de control de drogas sigue estando ampliamente disponible y que la prohibición no ha servido para proteger a los jóvenes. Varios otros estados miembros expresaron su oposición a la regulación (así como a la despenalización). Fuera del marco formal, hubo una serie de eventos paralelos sobre regulación, incluido uno prominente de Colombia sobre " usos legales y mercados para el cannabis, la coca y la adormidera ", uno sobre la regulación de la coca y la cocaína y otro sobre el último día explorando la tensiones en los tratados legales de la ONU sobre la regulación del cannabis y propuestas para un futuro. Además, Uruguay celebró una sesión informativa para las ONG sobre sus desarrollos en materia de política nacional de drogas y describió su modelo de regulación del cannabis. También hubo eventos paralelos para resaltar los daños y peligros de la regulación legal, pero por ahora una discusión genuina y honesta aún no se ha materializado en la discusión principal.

La crisis de sobredosis en América del Norte también fue una preocupación clave y fue enfatizada por Canadá y Estados Unidos en las declaraciones de sus países, pero sus respectivas respuestas fueron muy diferentes. Los Estados Unidos se centraron en la aplicación de la ley y pidieron una mayor cooperación internacional para prevenir la producción y el tráfico ilícitos de fentanilo (también el foco de su resolución).que inicialmente no mencionó la prevención de sobredosis, esto fue incluido durante las negociaciones), mientras que Canadá habló de extender las salas de consumo de drogas para evitar sobredosis en todo el país. Al igual que muchos de los otros desarrollos críticos del mundo real, la CND aún no se ha involucrado de manera significativa con la crisis de sobredosis y se ha movido de manera integral más allá de la retórica falsa de la aplicación de la ley hacia un enfoque genuino en la reducción del daño. Esto sigue siendo el corazón de las tensiones en curso en Viena

Regular el cannabis de acuerdo con el derecho internacional: opciones para explorar.



Evento paralelo del CND el viernes 16 de marzo de 2018: Conference Room M5.

A medida que un número creciente de países avanza hacia la regulación legal para el cannabis no médico, los gobiernos están empujando los límites de los tres tratados de control de drogas de la ONU. En la 61 sesión de la Comisión de Estupefacientes (CND) en marzo de 2018, TNI, la Oficina de Washington para América Latina (WOLA) y el Observatorio Mundial de Políticas sobre Drogas (GDPO) organizaron un evento paralelo para explorar el tema, abordando los diversos desafíos y oportunidades involucradas. En el evento se presentó un informe innovador sobre el tema: Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: Inter se la modificación de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis.

La regulación del cannabis para usos no médicos y no científicos está claramente prohibida por las convenciones de drogas de la ONU. Sin embargo, las jurisdicciones subnacionales y nacionales eligen regular formalmente el cannabis de uso adulto, a través de iniciativas y legislación a nivel estatal, como ha estado ocurriendo en los Estados Unidos desde 2012, o mediante nuevas leyes nacionales, como en Uruguay en 2013, y como en Canadá, donde los proyectos de ley están actualmente bajo consideración parlamentaria. Tales reformas plantean desafíos considerables al marco jurídico internacional para el control de drogas. Este evento paralelo explora las opciones de cómo los países podrían avanzar con los sistemas regulatorios de cannabis con el debido respeto al derecho internacional.

La 61^a sesión de la Comisión de Estupefacientes tuvo lugar en Viena (Austria) entre el 12 de marzo y el 16 de marzo de 2018. TNI coorganizó otro evento paralelo para abordar la creciente tensión entre las convenciones de control de drogas de la ONU y los cambios en la política hacia cannabis, explorando una serie de opciones de reforma de tratados que pueden ser perseguidas por países con mentalidad reformista como Canadá y Estados Unidos.

Haga clic [aquí](#) para leer un resumen del evento.

Viernes, 16 de marzo de 2018: Sala de conferencias M5, 13: 10-14: 00

Oradores:

Annette Henry, Autoridad de Licencias de Cannabis (CLA), Jamaica

Dave Bewley-Taylor, Universidad de Swansea, Reino Unido

Martin Jelsma, Transnational Institute, Países Bajos

Allyn Taylor, Facultad de Derecho de la Universidad de Washington, EE. UU. ([Lea la presentación](#))

John Walsh (Moderador), Oficina de Washington para América Latina, EE. UU.

En el evento se presentó un informe pionero sobre el tema:

Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: entre las modificaciones de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis

Por Martin Jelsma, Neil Boister, David Bewley-Taylor, Malgosia Fitzmaurice y John Walsh

Informe de política sobre PIBO 7 | Marzo de 2018

El informe explora en detalle la lógica, potencial legitimidad y factibilidad de la opción inter separa la modificación del tratado, mediante la cual un grupo de dos o más estados con ideas afines podría concluir acuerdos entre ellos que permitan la producción, el comercio y el consumo de cannabis para propósitos no médicos y no científicos, mientras se minimiza el impacto en otros estados y en los objetivos de las convenciones de drogas. El informe concluye que la opción de inter sela modificación es muy prometedora y merece una consideración cuidadosa para su aplicación por estados afines, no solo como una válvula de seguridad inmediata y legítima para las crecientes tensiones en torno a la regulación del cannabis, sino también como la base para que países de ideas afines promuevan y profundicen la discusión sobre cómo, en palabras del Director Ejecutivo de la UNODC de hace diez años, "hacer que las convenciones [de drogas] se ajusten a su propósito y adaptarlas a una realidad sobre el terreno que es considerablemente diferente de la época en que se redactaron".

El informe fue el resultado de un seminario de expertos celebrado en Ámsterdam del 26 al 28 de octubre de 2017, que reunió a expertos jurídicos internacionales y funcionarios de las Naciones Unidas y de organismos gubernamentales nacionales para debatir y debatir sobre diferentes opciones y escenarios para facilitar modelos de regulación del cannabis. ley internacional.

Un acuerdo inter se sobre la regulación del cannabis permitiría a un grupo de países modificar ciertas disposiciones de los tratados entre ellos mismos.

14 de mayo de 2018

Artículo

El Prof. Dave Bewley-Taylor de TNI pronunció un comunicado sobre cómo los estados pueden conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política democráticamente obligatorios a nivel nacional a un mercado legalmente regulado de cannabis, con el debido respeto al derecho internacional y qué papel puede desempeñar la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. jugar en este proceso.

Autores

David Bewley-Taylor

Programas

Drogas y democracia

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) celebró una reunión con representantes de la sociedad civil sobre "el uso del cannabis con fines médicos y no médicos". La reunión congregó a varios representantes de organizaciones no gubernamentales (ONG), seleccionados por el Comité de ONG de Viena sobre Drogas (VNGOC) y miembros de la Junta. Compañero asociado del Transnational Institute y director del Observatorio Global de Políticas de Drogas (GDPO) Prof. Dave Bewley-Taylor, pronunció una declaración sobre cómo los estados pueden conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política mandados democráticamente a nivel nacional a un mercado legalmente regulado de cannabis, con vencimiento la consideración del derecho internacional y qué papel puede jugar la Junta en este proceso.

Audiencia de la JIFE sobre el uso de cannabis con fines médicos y no médicos

Declaración del Prof. David R. Bewley-Taylor, Transnational Institute, 7 de mayo de 2018

Permítanme comenzar agradeciendo a los miembros de la Junta por esta oportunidad de ofrecer pruebas en esta importante audiencia. Tal proceso es una adición bienvenida a las prácticas operativas de la JIFE y espero que represente más evidencia de una voluntad cada vez mayor de involucrarse con diversos sectores de la sociedad civil en la búsqueda del trabajo de la Junta según lo estipulado por las convenciones de control de drogas de la ONU.

Mi declaración aquí hoy se refiere principalmente al uso de cannabis con fines no médicos y no científicos, y cómo los recientes cambios en el enfoque de las políticas se relacionan con el régimen internacional de control de drogas. De hecho, como es bien sabido, aunque ya se han producido cambios en diferentes niveles de gobernabilidad en dos naciones soberanas, un número creciente de estados miembros están discutiendo o moviéndose para implementar la regulación legal del mercado del cannabis. Parece evidente, por lo tanto, que el compromiso serio de los estados con el concepto de mercados regulados para proteger la salud y el bienestar de sus ciudadanos ya no se puede categorizar como comportamiento aberrante y distante. Teniendo en cuenta los fundamentos democráticos de tales cambios y debates asociados dentro de un número creciente de Estados miembros, parece poco probable que la tendencia emergente simplemente se disipe y desaparezca. Por el contrario, las tensiones ya significativas dentro del régimen en torno al cannabis parecen aumentar. Sin duda, aunque no siempre estoy de acuerdo con la posición interpretativa de la Junta, me resulta difícil estar en desacuerdo con su ahora bien conocida posición de que los mercados regulados de cannabis exceden la flexibilidad que les otorgan los Estados en los tratados de control de drogas de la ONU.

La pregunta cada vez más urgente es, ¿qué hacer con esta realidad? Después de todo, ya no estamos tratando con abstracciones. Más precisamente, ¿cómo pueden los estados, con la debida consideración del derecho internacional, conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política democráticamente obligatorios a nivel nacional y, como un punto importante y asociado, qué papel puede jugar la Junta en este proceso?

Aunque existen procedimientos dentro de las convenciones, alcanzar los niveles necesarios de acuerdo para revisarlos o enmendarlos para acomodar la regulación del cannabis no parece ser una opción políticamente viable en el futuro previsible.

En este contexto, yo y mis colegas comenzamos hace cuatro años a explorar con un grupo de abogados internacionales, funcionarios de la ONU, representantes del gobierno y expertos de la sociedad civil, las mejores opciones para enfrentar las innegables tensiones surgidas en torno al cannabis y cómo avanzar con regulación legal de la sustancia respetando los principios básicos del derecho internacional. Los resultados de esas consultas se presentan en un informe reciente Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: Intermemodificación de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis. Este fue lanzado en marzo en un evento paralelo de CND, está disponible en línea y hoy he traído algunas copias impresas para miembros de la Junta y la secretaría.

Como verá, el informe cubre en detalle una serie de cuestiones, incluida una descripción general del panorama actual de las políticas y la capacidad limitada de cambio del régimen actual, antes de centrarse específicamente en la opción de modificación inter se . Para el propósito de esta audiencia, vale la pena destacar varios puntos clave.

Como se mencionó anteriormente, la naturaleza del régimen de control de drogas limita las vías formales para la evolución y modernización de los tratados basados en el consenso. En consecuencia, los estados que desean avanzar con las reformas que consideran que son lo mejor para sus ciudadanos, pero que están en contravención de ciertas obligaciones del tratado, se ven obligados a considerar una serie de opciones.

Los Estados que desean evitar enfoques desordenados y legalmente dudosos pueden tomar medidas extraordinarias, como la decisión de Bolivia de retirarse y volver a adherirse a una nueva reserva con respecto a la hoja de coca . En otros casos, la mejor opción podría ser adoptar temporalmente una postura de incumplimiento respetuoso en el entendimiento de que, además de implementar cambios en las políticas nacionales, las autoridades trabajarían para resolver las tensiones legales internacionales. Consciente de que la opción 'Bolivia' puede no ser la más adecuada para el cannabis y que el incumplimiento temporal respetuoso no puede ser, por su propia naturaleza, una solución a largo plazo, la modificación inter se vuelve atractiva.

Basado en el artículo 41 de la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados , el mecanismo fue diseñado específicamente para encontrar un equilibrio entre la estabilidad de los regímenes de los tratados y la necesidad de cambio ante la falta de consenso y parece proporcionar una válvula de seguridad útil para romper el estado de parálisis en el régimen de hoy. Como señala el Comentario sobre la Convención de Viena: " Debido a los intereses contrapuestos que prevalecen a nivel internacional, las enmiendas a los tratados multilaterales, especialmente las enmiendas de tratados con un gran número de partes, demuestran ser un proceso extremadamente difícil y engorroso; a veces, una enmienda parece incluso imposible. Puede suceder que algunos de los Estados Partes deseen modificar el tratado entre ellos solos ." (énfasis añadido)

De hecho, un acuerdo inter se sobre la regulación del cannabis permitiría a un grupo de países modificar ciertas disposiciones de tratados entre sí, manteniendo un compromiso claro con el objetivo original del tratado de promover la salud y el bienestar

de la humanidad y las obligaciones originales del tratado vis-à -vis países que no son parte del acuerdo inter se .

Una respuesta colectiva coordinada con base legal tiene beneficios claros en comparación con un escenario caótico de un número creciente de reservas unilaterales diferentes y reinterpretaciones cuestionables.

Al igual que con más o menos todos los aspectos del derecho internacional, la opción inter se está naturalmente abierta al debate. Por ejemplo, podría argumentarse que el mecanismo solo estaba destinado a los países que querían acordar entre ellos normas más estrictas que las que requieren los tratados, no para reducir las obligaciones del tratado. Pero como explicamos en detalle en nuestro informe, no hay duda de que la modificación inter se puede aplicar también por un grupo de países para derogar ciertas disposiciones de los tratados. La Comisión de Derecho Internacional de las Naciones Unidas (ICL) discutió el asunto en gran detalle y concluyó que, básicamente, se aplican las mismas reglas para un acuerdo inter se que para una reserva.

Consciente del tiempo restante disponible, quisiera concluir mencionando brevemente dos puntos importantes en torno a la cuestión de si un acuerdo inter se para derogar las disposiciones de tratados específicos de cannabis sería permisible en virtud de las condiciones del artículo 41.

Primero , es importante considerar la naturaleza de los tratados específicos involucrados. Existen ejemplos dentro del derecho internacional donde la prohibición de ciertas actividades según lo establecido en las convenciones, y desarrollada a lo largo del tiempo a través de la práctica consuetudinaria en principios absolutos, no puede ser derogada por medio de modificaciones de reservas o inter se . En estos casos, el comportamiento estatal está influenciado por normas imperativas del derecho internacional; normas que son tan fundamentales para el orden jurídico internacional que no están sujetas a derogación o suspensión, incluso con el consentimiento expreso de los Estados. Las instancias de estas prohibiciones limitadas de jus cogens incluyen el genocidio, la tortura, la esclavitud y la discriminación.

Como una lectura de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, sus comentarios y comentarios junto con la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados y el extenso trabajo de la ICL sobre el tema muestra claramente, esto

no puede de ninguna manera aplicarse a los no médicos y el uso no científico de drogas, incluido el cannabis.

La Convención Única con carga moral tal vez intentó elevar la política de prohibición de drogas a un principio absoluto. Sin embargo, ese argumento no es sostenible, ya que hay muchas sustancias psicoactivas, incluido el alcohol, a las que no se aplica el principio. Además, es importante señalar que, desde los primeros años del régimen actual, la obligación de prohibir la producción y el uso de cannabis mediante medidas penales no ha sido plenamente aplicada por un número de Estados partes en las convenciones. Teniendo en cuenta estos y otros argumentos, simplemente no hay ninguna base creíble para afirmar que la obligación general del tratado de limitar las drogas exclusivamente a fines médicos y científicos se acerca incluso a haber alcanzado el estado de jus cogenso normas imperativas según el derecho internacional .

En segundo lugar , la mayoría de los países, al menos en el futuro previsible a corto plazo, mantendrá un estricto régimen de prohibición del cannabis. En consecuencia, ¿en qué medida sus derechos quedan inmediatamente comprometidos si un grupo de países decide lo contrario? Por supuesto, los países reguladores se comprometerían en su acuerdo inter se a cooperar plenamente para evitar fugas a los países donde la prohibición del cannabis sigue vigente. De hecho, hay bastantes ejemplos en la práctica que demuestran la posibilidad de una coexistencia pacífica de regímenes de control fundamentalmente diferentes para la misma sustancia. También se pueden extraer ejemplos creíbles de los mercados de cannabis medicinal.

De nuestra investigación y consultas con abogados de tratados internacionales, por lo tanto, inter sela modificación parece ser una válvula de escape legítima, y tal vez en las circunstancias actuales es la forma más elegante para que un grupo de países derogue colectivamente ciertas disposiciones de cannabis y, lo que es más importante, respete el derecho internacional. En medio de crecientes tensiones dentro del régimen, ciertamente parece que merece la pena ser considerado seriamente por los Estados que buscan resolver los difíciles dilemas legales generados por los cambios de política impuestos por mandato democrático en relación con las obligaciones del cannabis y los tratados en una era muy diferente. Al cumplir su papel clave como fuente de asesoramiento experto para los Estados miembros, confío en que la JIFE continuará trabajando en estrecha colaboración con esas naciones, especialmente en este punto en Canadá, y espero aprender más sobre cómo los miembros de la Junta se proponen facilitar el diálogo constructivo sobre este tema

cada vez más apremiante. Parece que la posición de la JIFE de pedir simplemente a los países que se abstengan de avanzar hacia la regulación legal del mercado del cannabis ya no es sostenible. La verdadera pregunta ahora es cuál es la mejor manera de facilitar esa tendencia irreversible y, con el debido respeto al derecho internacional, generar un aumento muy necesario de la flexibilidad dentro del régimen.

La OMS afirma que el CBD no es adictivo ni nocivo para la salud y que tiene propiedades terapéuticas



El CBD despidió el año por todo lo alto. 2017 ha sido un ejercicio durante el que este cannabinoide, desapercibido hasta las investigaciones del Doctor Raphael Mechoulam, ha centrado las reuniones de algunos de los organismos internacionales más relevantes.

El triunfo más irrefutable del cannabidiol es la publicación de un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que afirma que "el CBD no es adictivo", "no produce efectos psicoactivos o cardiovasculares" adversos, "no presenta riesgos individuales ni sociales" y posee "prometedores usos terapéuticos". En este post analizamos el informe de la OMS que marcará un antes y un después en la historia de la marihuana.

20/12/17

El Comité Experto en Drogodependencia de la Organización Mundial de la Salud se reunió en Ginebra (Suiza) del 6 al 10 de noviembre para analizar el CBD.

A mediados de diciembre, este organismo ha publicado un informe de tres páginas donde recoge las conclusiones de los profesionales expertos en cannabidiol. Punto por punto resumimos a continuación el análisis y las conclusiones extraídas por esta comisión.

Pero rescatamos antes de eso la última, y no por ello menos importante, conclusión de este dossier. La cuarta, en la que, además de reconocer el potencial del CBD en el tratamiento de la epilepsia y otras enfermedades, recuerda que "no está en el listado de las Convenciones Internacionales de Control de Droga de Naciones Unidas de 1961, 1971 ni 1988". O sea: Naciones Unidas no considera este cannabinoide de la marihuana una droga.

Este informe de la Organización Mundial de la Salud supone un importante paso en el camino del cannabis medicinal ya que abre la puerta a nuevas investigaciones basadas en el potencial terapéutico del CBD.

Análisis del CBD por expertos: resumen

1. El CBD no es adictivo ni dañino para la salud:

En el primer punto del informe, se recoge que, según estudios realizados en animales, la dependencia al CBD es escasa.

Respecto a las consecuencias del potencial abuso de este cannabinoide, según la estimulación intracraneal analizada en ratones, no se ha encontrado ningún efecto adverso por el uso abusivo del CBD.

De los estudios médicos realizados con humanos, se extrae que el CBD despierta la misma adicción que el placebo. Y que el cannabidiol no produce, por sí solo, ningún efecto significativo psicoactivo o cardiovascular. Concluyen también que el CBD no produce ninguna consecuencia negativa por abuso.

2. No provoca alarma social:

En el segundo punto del informe de la OMS, se reconoce no haberse identificado ninguna preocupación pública.

3. El CBD tiene potencial como sustancia medicinal.

El informe señala que varias investigaciones avanzadas han demostrado su efectividad contra la epilepsia y adjuntan un listado de otras dolencias para las que el CBD podría ser de utilidad.

4. Impacto de la sustancia

Basándose en las evidencias, el informe de la OMS concluye que el CBD carece de psicoactividad, no provoca adicción y, además, tiene "prometedores" usos terapéuticos, por lo que recomiendan continuar las investigaciones al respecto.

[Leer el informe completo](#)

CBD, el cannabinoide que está legalizando la marihuana

En Europa ya es legal en Suiza, pero la ola del CBD está siendo global. Este cannabinoide ya había salido de la lista de prohibidos de la Agencia Mundial Anti Dopaje, permitiendo a los deportistas profesionales el consumo de marihuana a partir de 2018. De este modo, la marihuana, al menos la que no presenta niveles de THC, está saliendo de las listas de prohibidos de las organizaciones internacionales.

¿Qué es el CBD?

El CBD es una es un componente presente en algunas (no todas) variedades de cannabis. A diferencia del THC, el cannabinoide más conocido de la planta, el CBD no es psicoactivo y, además, actúa como antagonista de este, reduciendo sus efectos: psicoactividad, sequedad bucal, taquicardía, pérdida de la noción del tiempo.

Esta capacidad de regular los efectos del THC convierte al CBD en un elemento muy interesante en el campo recreacional ya que las variedades de marihuana con diferentes ratios THC:CBD abren el abanico de posibilidades de consumo de cannabis. Además, el CBD tiene múltiples propiedades medicinal.

¿Qué propiedades medicinales tiene el CBD?

Tal y como acaba de confirmar ahora la OMS, el CBD es una sustancia con pocos o prácticamente ningún efecto adverso. No posee propiedades psicoactivas pero sí múltiples virtudes terapéuticas que lo convierten en un elemento que cada vez suscita mayor interés en la comunidad científica

Propiedades anticonvulsivas: Varios estudios clínicos han demostrado que el CBD puede ser una vía efectiva para tratar la epilepsia. Concretamente el síndrome de Dravet, una forma rara de epilepsia que produce unos ataques más largos de lo normal y un periódico daño cerebral que puede llegar a ser fatal en los casos más extremos. Se han registrado casos, como el de la niña Charlotte Figi, en los que el CBD ha sido el único tratamiento válido para frenar estos ataques convulsivos.

Relajante muscular: También se han realizado estudios que señalan que la combinación de THC+CBD puede ayudar a paliar la espasticidad (tensión y rigidez inusual en el tono muscular) derivada de enfermedades como la esclerosis múltiple.

Neuroprotector: Existen varios estudios que aseguran que el CBD contribuye recuperar aquellas áreas del cerebro dañadas por la muerte neuronal crónica y aguda.

Tratamiento de estrés, depresión y enfermedades mentales: Estudios científicos apuntan a que esta sustancia, lejos de producir posibles efectos adversos en este campo, como podría ser el caso de su primo hermano el THC, puede ser una herramienta efectiva en el tratamiento de la psicosis.

5.2_CBD_PeerReview2 (1)

Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting
Geneva, 6-10 November 2017

[Descargar archivo](#)



<http://www.msssi.gob.es/>

PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS. 2017

EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOÏDES

Coordinador

José Antonio Ramos Atance

ISBN: 978-84-697-2394-4 Depósito Legal: M-11681-2017

Edita:

Instituto universitario de Investigac

<http://www.pn>

[Descargar archivo](#)







El mar, 20 feb 2024 a las 9:14, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:
Hola buenos dias mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES...

El cannabis es considerado un estupefaciente en virtud de los tratados de control internacionales, suscritos por España y por el resto de Estados Miembros de la Unión Europea. Esta consideración implica que la fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión de los estupefacientes de la lista I debe limitarse a fines médicos y científicos.

En el momento actual existen algunos medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, dispensables con receta oficial de estupefacientes. Estos medicamentos han sido autorizados por 1 Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, incorporada a ordenamiento jurídico español por la Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes, y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas...

CONDUCCIÓN

ADAC para un límite más alto para preguntas sobre permisos de conducir. Se aumentará el valor anterior de 1,0 ng de THC. Así lo informa LTO. La próxima semana se tomará una decisión sobre la liberación de cannabis en el Bundestag. Aún no está claro si los consumidores de cannabis podrán beneficiarse pronto de una situación jurídica más liberal. El ADAC ha presentado ahora una propuesta.

Muchos expertos en derecho de tránsito y medicina forense han pedido que se ajuste el límite actual de 1,0 nanogramos (ng) de tetrahidrocannabinol (THC) por mililitro de suero sanguíneo como prueba de incapacidad para conducir durante algún tiempo. El THC es el componente psicoactivo del cannabis y provoca principalmente los efectos intoxicantes. El límite actual se considera demasiado bajo porque, aunque puede demostrar el consumo de cannabis, "no indica necesariamente un efecto perjudicial en el tráfico rodado", como explicaron los abogados de tráfico en la 60.^a jornada de los tribunales de tráfico alemanes en agosto de 2022.

El problema

Siempre hay casos en los que las personas consumen cannabis el sábado por la noche, conducen sobrios el lunes y luego tienen un valor en sangre superior a 1,0 ng durante una parada de tráfico. Esto tiene graves consecuencias ya que, según la legislación actual, constituye un delito menor conducir bajo los efectos de determinadas sustancias tóxicas, incluido el cannabis. Se supone que tal efecto se alcanza cuando se alcanza el límite de 1,0 ng. Existe el riesgo de recibir multas de hasta 3.000 euros, una prohibición de conducir de hasta tres meses y dos puntos en el registro de infractores de tráfico de Flensburgo. Sólo existen excepciones para el cannabis recetado médica como medicamento.

Se espera que la coalición del semáforo decida sobre una legalización parcial del cannabis en el Bundestag en la próxima semana de la reunión, pero la Ley del Cannabis subyacente (CanG) no contiene ninguna regulación sobre el límite de THC. Lo único que es seguro es que esto en algún momento se establecerá en un nuevo párrafo 44 de la Ley de Consumo de Cannabis (KCanG).

Aún no está claro cuándo sucederá esto. Los semáforos esperan el resultado de un grupo de trabajo interdisciplinario dirigido por el Ministro Federal de Transporte, Volker Wissing (FDP). Este debería proponer un límite específico de THC para conducir en situaciones de tráfico antes del 31 de marzo. "El valor límite debería ser fijado por el poder legislativo", dice un documento con modificaciones a la CanG, publicado en exclusiva por LTO.

nada esta seco

Todavía no está claro si se aumentará el valor. Por ejemplo, los expertos en tráfico del grupo parlamentario del SPD habían sugerido un límite de 3,0 ng de THC por mililitro de suero sanguíneo. Los abogados de tránsito de la Asociación Alemana de Abogados señalaron que, en comparación con el límite de alcohol por mil de 0,5 por mil, el límite de THC sólo se encuentra en el rango de 4 a 16 ng/ml. Sin embargo, el ministerio de Wissing se muestra bastante cauteloso. En mayo de 2023, el ministerio dijo a LTO que no veía "ninguna necesidad de acción legislativa". Sin embargo, es seguro que Wissing se mudará.

El ADAC se ha sumado ahora al debate sobre la determinación del valor límite. La asociación pide una amplia información sobre el mayor riesgo de accidentes relacionado con la liberalización del cannabis. En cuanto al valor límite, la ADAC propone una regulación diferenciada que tiende a prever requisitos más estrictos para los conductores novatos después de obtener el permiso de conducir y para los menores de 21 años, similares a los que se aplican a los conductores ebrios durante el período de prueba. Para los conductores novedosos, se debe seguir sancionando la posibilidad de que la sustancia tóxica tenga un efecto con un contenido de THC de 1,0 nanogramos, tal como está regulado en la Ley de circulación por carretera para el alcohol.

Más allá de este grupo especialmente vulnerable, el objetivo debería ser fijar un valor "en el que realmente se pueda esperar un deterioro de la seguridad vial y no sólo sea teóricamente posible". En otras palabras: el ADAC ciertamente puede imaginar un aumento del límite para las personas mayores de 21 años. Dr. Markus Schäpe, jefe del departamento jurídico del ADAC, afirma: "Al igual que con el alcohol, necesitamos un límite claro que se base exclusivamente en los efectos del cannabis en el tráfico".

Nuevo método de medición

El ADAC también sugiere examinar otros métodos de medición, como el análisis del líquido de la cavidad bucal, para evaluar o detectar el deterioro agudo causado por el consumo de cannabis en las proximidades de la conducción. Sin embargo, la importancia de los nuevos métodos de medición debe evaluarse exhaustivamente antes de utilizarlos.

"No debemos experimentar con la seguridad vial", afirmó el fin de semana un portavoz del ADAC a petición de la dpa. El consumo de cannabis puede cambiar la percepción y afectar negativamente a la capacidad de reacción. En particular, las personas que quieren probar el cannabis después de la legalización y no han estudiado adecuadamente sus efectos que alteran la mente pueden no ser suficientemente conscientes de este peligro. Por lo tanto, una educación intensiva de la población sobre el mayor riesgo de accidentes es esencial y debería realizarse desde una etapa temprana.

Según el ADAC , si en el futuro habrá más casos de consumo de cannabis mientras se conduce también depende de qué tan bien e intensamente se informe a la población sobre el mayor riesgo de accidentes. Debe haber suficiente información.

<https://hanfjournal.de/2024/02/18/adac-fuer-hoheren-grenzwert/>

Investigadores de un instituto de Nueva York recomiendan más cáñamo para combatir el calentamiento global.

Según los investigadores, las plantas de cannabis filtran más CO₂ de la atmósfera que los árboles. También crecen más rápido y, según los investigadores, necesitan menos agua que otros

cultivos. El efecto de filtración de CO₂ es más del doble de potente que el de los árboles. Las plantas de cannabis pueden absorber más de 16 toneladas de CO₂ al año, mientras que los árboles sólo pueden absorber seis toneladas. El CO₂ permanece atrapado permanentemente en las fibras de cáñamo, que luego se procesan para obtener una variedad de productos. Estos se pueden ver en el Museo Hanf de Berlín.

El cáñamo industrial no es psicoactivo y es un cultivo muy ingenioso. Se considera el “agente limpiador de la naturaleza” y puede absorber muchas toxinas del aire. Luego se almacenan en las fibras, según Pebble Mag. El consumo de agua del cáñamo también es significativamente menor que el del algodón. Mientras que para producir una libra de algodón se utilizan 5.600 litros de agua, el cáñamo requiere menos de la mitad. No sólo eso, sino que el cáñamo produce un 200 por ciento más de fibra en la misma superficie de tierra. Esto es lo que dice Rebekah Shaman, directora ejecutiva de la British Hemp Alliance. Además, el cáñamo sólo necesita cuatro meses para crecer completamente desde una semilla (por ejemplo, las semillas de Cali Weed) hasta convertirse en una planta de cannabis. Esto significa que contribuyen a filtrar el CO₂ mucho más rápidamente.

El cáñamo es una verdadera planta milagrosa. En el curso de la legalización del cannabis, los obstáculos para los productores de cáñamo industrial también pueden disminuir.

Podríamos establecernos en el mercado global con el cáñamo industrial. De hecho, Alemania podría ser pionera en este aspecto. --

<https://hanfjournal.de/2022/11/29/mehr-hanf-gegen-die-klimaerwaermung/>

La Comisión decide registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea sobre el cannabis Strasbourg, 6 de febrero de 2024.

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas.

Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión EU que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo.

Los requisitos de admisión son los siguientes:

1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico,

2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria,

3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

a Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia. La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario. El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Los organizadores piden a la Comisión: i) que convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas en materia de cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros; ii) que fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y de sus derivados prescritos para usos terapéuticos, a fin de garantizar el pleno ejercicio del derecho a la salud, y iii) que asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para sus usos terapéuticos.

https://media.linkedin.com/dms/document/media/D4D1FAQGgnZcDo8e0ig/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1707807932901?e=1709164800&v=beta&t=fqAAHvBkBSVbLwK_CGAafLX8MW4on-ILEBHGl5hTO3w

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;

2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas. Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión Europea que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo. Los requisitos de admisión son los siguientes: 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico, 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria, 3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

Se trata del primer registro parcial de una ICE desde que el nuevo Reglamento ICE empezó a aplicarse en enero de 2020. Desde el inicio de la ICE, la Comisión ha registrado 110 iniciativas.<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

https://idpc.net/es/events/2023/10/67ma-sesion-de-la-comision-de-estupefacientes-cnd?utm_source=Alerta+informativa+del+IDPC+%2Ben+espa%C3%B1ol%29&utm_campaign=40bb839763-Alerta+mensual+del+IDPC+-+Febrero+de+202&utm_medium=email&utm_term=0_cc1c180ad4-40bb839763-151910087

NUEVO CASO DE ÉXITO: ABSUELTA CLIENTA IMPUTADA POR TRÁFICO DE DROGAS POR COMPRAR CBD**

⌚ Mi hashtag#cliente compró por hashtag#internet 200 hashtag#gramos de CBD.

∅ La Guardia Civil interceptó el paquete y le imputó un hashtag#delito de tráfico de drogas.

✓ El hashtagJuez acuerda el archivo de la causa porque el hashtagCBD no tiene efectos negativos sobre la hashtagsalud y, por tanto, no hay delito de tráfico de

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9VNf2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQ

RUTH PÉREZ SÁNCHEZ PERITO JUDICIAL ESPECIALIZADA EN CANNABIS

La figura del Informe Pericial Cannábico en casos relacionados con cannabis El objeto de las Periciales es analizar los documentos en cuyos aspectos técnicos afecten a esta pericial y respecto de las normas legales aplicables. En este caso el perito especialista en cannabis tiene que conocer las generalidades de esta planta, los términos sobre su cultivo, naturaleza y cuando se considera apta para su consumo como estupefaciente.

El perito judicial Auditar el informe de laboratorio, emitido por Delegación del Gobierno, sacando conclusiones firmes sobre la sustancia, su composición y naturaleza, respecto de las siguientes normas legales aplicables. La Perito hace referencia a una persona que tiene reconocimiento en un área y posee la habilidad de juzgar o decidir de forma correcta, justa e inteligente que le aporta credibilidad y autoridad en un área o materia específica. La Perito judicial es aquella figura que tiene una visión técnica objetiva sobre cuestiones involucradas en un proceso judicial. Esto es, estudia las cuestiones que se le presentan y aporta conclusiones para que un Juez tenga una visión objetiva y especializada acerca del tema tratado en cuestión. Por lo general, los jueces tienen las visiones que les aportan la Fiscalía y la Defensa, pero ambas están sesgadas en sus respectivos objetivos: acusar y defender, Por tanto, requiere de una opinión exterior que le aporte objetividad sobre el tema a debatir en el juicio. La especialista en peritaje es quien se encarga de realizar una evaluación de los hechos desde su campo de conocimiento y especialidad y aporta datos objetivos que pueden o no beneficiar a las partes implicadas. Las labores de la Perito Judicial son diversas y se adaptan continuamente a las necesidades particulares de cada caso:

- Realización de Informes Periciales y contrapericiales.
- Visitas a los laboratorios para examinar el material incautado y determinar el Peso Neto (cannabis apto para su consumo como estupefaciente).
- Toma de muestras y analíticas independientes para la obtención del perfil de cannabinoides (THC, CBD, y CBN) del material incautado.
- Exposición y defensa oral en el juicio, del informe realizado.
- Convención Única de 1961 sobre estupefacientes enmendada por protocolo de 1972.
- Convenio sobre sustancias psicotrópicas de 1971.
- Métodos recomendados para la identificación y análisis de Cannabis y productos de Cannabis.
- Determinar la cantidad neta o “útil” de Cannabis apto para consumo como estupefaciente del material vegetal incautado, conforme las definiciones contenidas en la normativa aplicable. Una pericial o contrapericial “de Parte” se puede solicitar en cualquier momento de la fase del procedimiento judicial. Si hay un procedimiento, abierto, lo mejor es en fase de Instrucción. La Prueba Pericial generalmente se estructura en dos partes: 1. Un comentario crítico de las actuaciones donde se cometan los errores o falta de rigor científico (pesaje, muestreo, analíticas, valoraciones...) y, por otra parte, 2. Se realiza una estimación o determinación de la cantidad de cannabis del material incautado. Los objetivos principales de un Informe Pericial son los siguientes: 1. Análisis de las Diligencias Previas (Actas de entrada y registro, exposición, analíticas laboratorios, valoraciones económicas, declaración imputados,) 2. Detectar posibles errores metodológicos y metrológicos, comprobar que se han seguido los protocolos de Naciones Unidas (UNODC) correctamente. 3. Determinar que en base a los datos aportados podemos afirmar con

rigor científico que las sustancias intervenidas han sido analizadas correctamente y podemos sacar conclusiones firmes sobre la LEGISLACIÓN..

sustancia, su composición y naturaleza. 4. Determinar la cantidad neta de cannabis apto para consumo como estupefaciente del material incautado. Las irregularidades en las actuaciones policiales y del personal del propio laboratorio son comunes y más habituales de lo que deberían ser, pues está en juego la libertad de los imputados: • Irregularidades en la cadena de custodia. • Incumplir los protocolos de actuación de las Naciones Unidas en materia de muestreo y partes fiscalizadas (st/nar/40). • Falta de rigor científico en las analíticas realizadas y presentación de los resultados. • Errores en la determinación del Peso neto (sumidades floridas y secas) del material incautado. • Valoraciones económicas sobredimensionadas o desorbitadas, realizadas a partir de pesos erróneos. Perito especialista en cannabis La función del Perito Cannábico es explicar las características agrícolas del cannabis, y los factores importantes en estos casos generalmente, que parte de la planta se consume como estupefaciente. Que cantidad de cogollos se obtiene de la planta una vez seca y “manicurada”, así como diferentes factores que determinan el cultivo, producción y psicoactividad de la planta y sus derivados. “Por cannabis se entiende las sumidades, floridas o con fruto, de la planta de la cannabis (a excepción de la semilla y las hojas no unidas a las sumidades de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe)”. Artículo 1; Convención Única sobre Estupefacientes, 1961. En la mayor parte de las incautaciones de plantas de cannabis, se cometan varios errores, tanto de protocolo como de estimación de la cantidad de cannabis apto para su consumo como estupefaciente. Es común que simplemente se corten las raíces y parte baja del tallo principal y el resto se contabilice como si fuesen cogollos listos para su consumo, aunque se trate, en muchos casos, de plantas en crecimiento que todavía no han desarrollado flores. En casos más extremos, se pesan las plantas enteras, con raíces y cepellón de tierra incluidos
<https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico>

<https://www.infopericiales.com>

Solicita tu Prueba Legal, el Informe Pericial Médico Cannábico, Pacientes con uso de Cannabis Medicinal y/o Terapéutico.

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN...!!

Compartir esta página

•
En Infopericiales.com estamos comprometidos en proporcionar servicios de peritajes de cannabis.

Nuestro objetivo es proporcionarte pruebas legales sólidas a través de informes periciales médicos cannábicos. Y brindar información complementaria a las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español

en relación a los pacientes de cannabis y cannabinoides, que apriori se puedan ver involucrados en posibles multas administrativas y/o procedimientos judiciales.

Contamos con un equipo de peritos expertos en la materia, quienes se encargan de analizar y evaluar cada caso con rigor y profesionalismo, **para ofrecer unos análisis detallados y precisos, lo que nos permite colaborar de manera eficiente en la resolución de casos relacionados con esta sustancia y obtener los datos e informes necesarios en cada situación.**

¡Contáctanos para obtener asesoramiento especializado y soluciones personalizadas!

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

Informes Periciales Judiciales Médico Cannábicos.

En Pacientes Medicinales y/o Terapéuticos.

La figura del Informe Pericial Médico Cannábinico en casos relacionados con Informes de Cannabis Medicinal se convierte en una línea fundamental para el Archivo de la posible Multa Administrativa o Procedimiento Judicial e influye muy Positivamente en la determinación de Jueces, Fiscales, Abogados y Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español.

INFORMES PERICIALES.

- Dictámenes Judiciales.**
- Informes de Parte para Pacientes Medicinales.**
- Informes Periciales a Clubs Sociales de Cannabis.**
- Pacientes Medicinales y Colectivos Terapéuticos.**
- Programas de autoabastecimiento de Cannabis.**
- Retiradas de Cannabis para el consumo y su Transporte Personal de Pacientes Medicinales Terapéuticos.**

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

En INFOPERICIALES nos especializamos en ofrecer servicios de peritaciones de cannabis. Contamos con un equipo de experto en el análisis y estudio de evidencias relacionadas con el cannabis, brindando informes objetivos y precisos para respaldar procesos legales y judiciales.

Nuestra pasión por la justicia y nuestro compromiso con la integridad nos distinguen. ¡Pronto estará disponible nuestra página web completa y detallada con toda la información que necesitas! Permanece atento a nuestras actualizaciones. PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

[Pub Med - Información para Pacientes Medicinales.](#)

Medicina complementaria y alternativa para pacientes.

La medicina complementaria y alternativa (MCA) es cualquier sistema de cuidados para la salud y médicos, así como prácticas o productos, que se considera no pertenecen a la atención convencional.

- Los tratamientos convencionales tienen su base en la evidencia científica de estudios de investigación.
- La medicina complementaria se refiere a tratamientos que se usan junto con tratamientos médicos convencionales, como el uso de acupuntura para ayudar con los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.
- La medicina alternativa se usa en vez de los tratamientos médicos convencionales.
- La medicina integrativa es todo un método de atención que combina la medicina convencional con prácticas de las MCA que se hayan mostrado más prometedoras.
-
- <https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico> **de Cannabis y Cannabinoides.** Hay muchos pacientes parecidos, pero todos los pacientes son diferentes. Este hecho, aparentemente intrascendente, es de capital importancia para entender la relación entre la investigación clínica y la práctica médica.

Ya Aristóteles señalaba que la observación de múltiples hechos particulares podría servir para extraer conclusiones generales. Este razonamiento, denominado inductivo, es uno de los pilares de la investigación biomédica.

A partir de la observación de muchos pacientes que presentan características comunes, se establecen conclusiones aplicables a futuros pacientes similares a los estudiados.

Pero todos los pacientes son diferentes. Aunque dos pacientes sufren la misma enfermedad, presentan los mismos signos y síntomas, y sus pruebas de laboratorio sean idénticas, se tratará de dos pacientes distintos.

Porque un paciente es mucho más que su enfermedad: es la persona que sufre la enfermedad, sus circunstancias, sus creencias, sus valores, sus preferencias, sus objetivos, y todos aquellos elementos que hacen que, al igual que no hay dos seres humanos iguales, no haya dos pacientes iguales.

La existencia de diferencias es la base de la práctica clínica y constituye la esencia de la medicina.

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9Vnf2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQhashtag

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

<https://www.farmaindustrial.com/articulos/la-figura-del-informe-pericial-cannabico-en-casos-relacionados-con-cannabis-pashw?fbclid=IwAR2WIOfepUyg2gWlPgWLK03-bW4UNg9v3Q9Bf5QITIIPgHHmnMfl0yRSmGA>

Muchas gracias por su atención espero que resulte de interés.

Quedo a su entera disposición.

Att.



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ruth Pérez <vmaxruth75@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 28 de febrero de 2024 13:01
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Re: Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Cannabis: actualización global de especificaciones

El establecimiento de especificaciones de control de calidad para los productos y procesos derivados del cannabis medicinal sigue siendo todo un desafío, dado que la armonización de criterios aún está en vías de concreción por las agencias regulatorias internacionales.

Este artículo pretende monitorear a modo de resumen la situación general actual, una vez que las regulaciones, la producción y los ensayos de actividad terapéutica han ido avanzando para el establecimiento del cannabis como una realidad dentro de la medicina tradicional.

A la fecha no se cuenta con monografías armonizadas que permitan tener una guía para establecer los criterios de control de calidad de los productos involucrados, si bien las instituciones referentes tanto a nivel de Europa como de América han iniciado una evaluación de borradores que pretenden llegar a armonizarse y pasar a ser la referencia a tomar en este asunto.

Los países que cuentan con monografías locales siguen aplicando su propia normativa, contando con monografías propias para inflorescencias (por ejemplo, Alemania (1), Suiza (2) Dinamarca (3), Italia (4), Holanda (5), entre otros) y extractos (por ejemplo, Alemania (6)).

El Comité de Medicamentos a base de plantas de la EMA (HMPC) planteó en su plan de trabajo 2022 tres nuevas monografías para ser estudiadas y evaluadas por sus miembros y observadores, una de flores (7) y dos de extractos (8) (9), en consonancia con las consideraciones de atributos críticos de calidad de productos a base de cannabis medicinal anteriormente publicadas (10) y los ensayos generales para productos herbales establecidos en la Farmacopea Europea (11). La fecha límite para su evaluación fue diciembre de 2022, por lo que se esperan novedades a la brevedad.

Por su parte USP puso a consideración un borrador de Inflorescencias de Cannabis (12), mediante el Compendio de Medicina Herbal, con la misma intención de armonizar los criterios establecidos en publicaciones anteriores (13) y los ensayos generales establecidos en la farmacopea (14) (15).

Los atributos de calidad más estudiados y definidos en monografías individuales, incluyen ensayos que procuran prevenir la exposición a productos adulterados, contaminados o con dosificación errónea, ya sea inferior o superior a lo declarado, permitiendo una mirada global de calidad no sólo del producto sino también del proceso productivo, en consonancia con el concepto de Buenas Prácticas Farmacéuticas, significando un valor agregado a un producto que pretende ser parte del vademécum y vino para quedarse.

En la tabla, a continuación, se lista un esquema comparativo de los ensayos y sus respectivas especificaciones de los borradores USP y EMA para inflorescencias:

Inflorescencias

Ensayo	USP (Cannabis species inflorescence)	Cannabis
Aspecto/Definición	<p>Descripción macroscópica y morfológica, caracterización organoléptica.</p> <p>3 quimiotipos con requerimientos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alto THC - THC/CBD - Alto CBD 	<p>Descripción macroscópica y morfológica, caracterización organoléptica.</p> <p>3 quimiotipos con requerimientos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alto THC - THC/CBD - Alto CBD
Constituyentes de interés	<p>D9-THC, D8-THC, THCV, THCVA, CBD, CBDA, CBDV, CBDVA, CBG, CBN, CBC, CBGA.</p> <p>Terpenos: b-cariofileno, d-limoneno, b-mirceno, a-pineno, a-terpinoleno.</p>	---
Identificación	<p>A. Identificación macroscópica</p> <p>B. Caracterización microscópica</p> <p>C. HPTLC aplicando el capítulo general (203).</p> <p>D. HPLC</p> <p>E. GC</p>	<p>A. Identificación macroscópica</p> <p>B. Caracterización microscópica</p> <p>C. HPTLC aplicando el capítulo general (203).</p>
Dosificación	<p>a. HPLC-DAD.</p> <p>b. GC-FID.</p> <p>Rango (80-120) % para cada quimiotipo.</p>	Cannabinoides: cannabidiol, tetrahidrocannabinol (90 – 110 %).
CBN (%)	Menor a 2% respecto al contenido de THC. (metodología ídem Dosificación).	Máximo: 2%
Otros productos de degradación	No exceden la señal de CBN en la solución de la muestra (metodología ídem Dosificación).	---
Residuos de pesticidas	Límites específicos según tipo de cultivo aprobados por EPA.	No se establecen.

Ensayo	USP (Cannabis species inflorescence)	Cannabis
	Límite: menor a 0.01 ppm para los casos sin especificación aprobada por la oficina regulatoria.	
Aflatoxinas	(561) Método 2 o método 3: Cumple los requerimientos.	No se esp
Impurezas elementales	Procedimiento general (233). Arsénico inorgánico: 0.2 mcg/g Cadmio: 0.3 mcg/g Plomo: 0.5 mcg/g Mercurio: 0.1 mcg/g	Ph Eur (2 fatty oils) Arsénico: Cadmio: Plomo: m Mercurio
Contaminantes microbiológicos	Bacterias aerobias totales: 10^5 ufc/g	
	Hongos y levaduras totales: 10^4 ufc/g	
	Gram negativos tolerantes a la bilis: 10^3 ufc/g	
	Ausencia de E. Coli y Salmonella en 1 g	
Compuestos extraños	(561) \leq 5.0% de tallos de 3 mm o más. \leq 2.0% de otros materiales extraños	Ph Eur (2
Actividad de agua	(922) 0.60 ± 0.05 %	
Pérdida por secado		Ph Eur (2
Contenido de Agua	\leq 15% contenido de humedad del material seco (OMC 2007)	---
Cenizas totales	\leq 20.0%	Ph Eur (2
Cenizas totales insolubles en ácido	\leq 4.0%	---
Contenido de terpenos	El terpeno dominante según cada quimiotipo supera en más de 2 % a cualquier otro.	---
Almacenamiento	Temperatura: 8-15°C. Humedad: menor a 40%.	

Conclusiones

Los países productores y la comunidad científica aguardan la llegada de los textos armonizados para seguir sumando valor a una industria que promete constituirse como una parte integrante de nuestra comunidad y aportar a la salud global como su objetivo más preciado

Referencias

- 1 DAB, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, German Pharmacopoeia 2018, "Cannabis flowers"
- 2 Pharmacopoeia Helvetica 11. "Cannabis flowers", 2019.
- 3 Agencia Danesa de Medicamentos, apéndice 7, Flor de cannabis, 2019.
- 4 Gara procedura aperta accellerata per la fornitura di 400 kg cannabis per le esigenze dello Stabilimento Chimico Farmaceutico di Firenze

- 5 OMC, Farmalyse BV Version 7.1, November 28, 2014.
 6 DAB, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, German Pharmacopoeia 2020, "Cannabis extract, standardized."
 7 Pharmeuropa 2022 "Cannabis flos" (3028)
 8 Pharmeuropa 2022 "Cannabis extractum siccum" (3068)
 9 Pharmeuropa 2022 "Cannabis extractum spissum" (3069)
 10 "Cannabis inflorescences for Medical Purposes: USP considerations for Quality attributes", Journal of Natural Products (J. Nat. Prod 2020, 83, 1334-1351)
 11 European Pharmacopoeia 11th edition, "Herbal drugs".
 12 Draft USP 2022 "Cannabis species inflorescence".
 13 American Herbal Pharmacopoeia, Cannabis inflorescence, 2013.
 14 USP – NF 2022, United States Pharmacopoeia – National Formulary, <561>
 Articles of Botanical Origin Rockville (MD): United States Pharmacopoeial Convention.
 15 EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines, "Technical guide for the elaboration of monographs on herbal drugs and herbal drugs preparations", 2007.

Gracias Saludos

--



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección

El mié, 28 feb 2024 a las 11:58, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:

La planta puede prescribirse “tal cual, para ser consumida por pacientes por inhalación o administración oral”.

La Farmacopea Europea, un recopilatorio de carácter legal del Consejo de Europa que incluye plantas, principios activos y excipientes utilizados para preparar productos farmacéuticos, ha publicado su primera monografía sobre la flor de cannabis para su uso medicinal y para la elaboración de medicamentos a base de la planta. La monografía se publicará de forma oficial en enero, pero la Comisión de la Farmacopea Europea ha decidido publicarlo ya online ante "el interés excepcionalmente alto de las partes interesadas en tener acceso al nuevo texto lo antes posible".

El [texto](#), que se sumará al resto que componen la Farmacopea Europea, incluye información sobre la forma adecuada de recoger y procesar los cogollos del cannabis secos, y asegura que los cogollos de la planta del cannabis seca pueden prescribirse "tal cual, para ser consumido por pacientes por inhalación o administración oral". La Comisión de la Farmacopea Europea depende de la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria (EDQM) del Consejo de Europa. En conjunto, la farmacopea se utiliza como referencia oficial al servicio de la salud pública y forma parte de los requisitos reglamentarios para obtener una Autorización de Comercialización para un producto medicinal.

"La nueva monografía tiene en cuenta la información recibida de varias autoridades nacionales sobre el uso de la droga a base de hierbas en sus jurisdicciones: puede emplearse como materia prima para la producción de extractos o puede prescribirse tal cual, para ser consumido por pacientes por inhalación o administración oral. Se han incluido requisitos adicionales en los límites de contenido, en la sección de producción y en las pruebas de materias extrañas, arsénico, cadmio y plomo para los casos en que el medicamento a base de hierbas deba prescribirse a pacientes".

La Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria (EDQM) tiene previsto presentar la nueva monografía en un seminario web que tendrá lugar el 14 de diciembre de este año. La aplicación del texto está prevista para el 1 de julio de 2024.

<https://www.edqm.eu/en/-/ph.-eur.-pre-publishes-cannabis-flower-monograph-on-the-edqm-website>

La nueva monografía *Flor de cannabis (3028)* fue adoptada en la 176.^a sesión de la Comisión de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) en junio de 2023. Se publicará en Ph. Eur. Suplemento 11.5 y se convertirá en la norma jurídicamente vinculante en Europa para la flor de cannabis el 1 de julio de 2024.

En respuesta a numerosas solicitudes, la EDQM decidió hacer pública esta nueva monografía antes de lo previsto. Por lo tanto, fue prepublicado excepcionalmente en el sitio web del EDQM el 4 de octubre de 2023.

Este seminario web no solo brinda una gran oportunidad para obtener información sobre la nueva monografía *Flor de cannabis (3028)*, sino también sobre los otros Ph. Eur. textos aplicables a los productos a base de

hierbas, con el fin de prepararse mejor para su implementación el 1 de julio de 2024.

<https://www.edqm.eu/en/-/webinar-on-the-new-ph.-eur.-cannabis-flower-monograph-3028->

https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/3028

Saludos

--

-



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección

El mar, 27 feb 2024 a las 20:03, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:

La medicina cannabinoide cambia y salva vidas diariamente Centro Global de Investigación de Cannabinoides

Hola buenos dias mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES..



**Una fuente confiable de información
sobre medicina cannabinoide y contenido educativo La medicina cannabinoide
cambia y salva vidas diariamente Centro Global de Investigación de Cannabinoides** Obtener
información y datos de investigación con respaldo científico
necesarios para comprender cómo la medicina cannabinoide es
o puede ser utilizada tanto ahora como en el futuro es esencial
para todos nosotros.

La educación incluye la difusión del conocimiento obtenido en investigaciones actuales y pasadas, así como las cuentas de los pacientes sobre su propio éxito. Las noticias e información sobre los cambios en las terapias con cannabinoides son el objetivo número uno, ya que todos aprendemos más sobre la eficacia de los medicamentos con cannabinoides.

Las industrias del cannabis y el cáñamo están avanzando extremadamente rápido: la educación del paciente, la atención médica e incluso la industria ha terminado secundaria, ya que la

producción y distribución de medicamentos cannabinoides que se necesitan con urgencia han tomado un precedente, dejando la necesidad de educar a los consumidores y a otros sobre cómo funcionan los cannabinoides. en nuestros cuerpos, así como los pros y los contras de su uso. Desde las dosis hasta los tipos de cepas, los consumidores están confundidos.

El objetivo principal de los centros de investigación es Asuntos del Consumidor: seguridad y educación. Al obtener más conocimiento sobre este tema, tanto los pacientes como los profesionales de la salud pueden integrar el uso del cannabis por parte de los consumidores en cualquier protocolo de tratamiento médico.

Además, los profesionales de la industria y más obtienen una idea de cómo se utiliza el cannabis como un medicamento valioso, así como un suplemento muy necesario para nuestras dietas.

Una fuente confiable de información sobre medicina cannabinoide y contenido educativo

Nuestro compromiso

Nos comprometemos a proporcionar los estudios más actualizados, así como a destacar muchos estudios del pasado junto con nuestra propia interpretación de ellos. Tenga en cuenta que en las industrias emergentes de medicina cannabinoide que incluyen investigación, es fácil encontrar diferentes interpretaciones de los mismos estudios. Los ensayos clínicos son la concentración, ya que son mucho más concretos para obtener conocimiento sobre cómo los humanos responden a la medicina cannabinoide. Debido a las leyes que han prohibido el cannabis, esta área de investigación es de naturaleza extremadamente limitada.

La medicina cannabinoide es una alternativa natural para los consumidores

Cannabis y Curación

Los consumidores de todo el mundo han encontrado las propiedades curativas dentro de la gran cantidad de componentes que se encuentran en los diversos cultivares de cannabis. Nuestra misión es difundir la mayor cantidad de información posible sobre cómo funcionan la planta y sus extractos tomando estudios científicos y explicándolos de manera que los consumidores e incluso los profesionales lo entiendan con facilidad.

Cáncer y cannabinoides

El componente activo de la planta de cannabis, los cannabinoides, ha demostrado inhibir el crecimiento tumoral y matar las células cancerosas en las pruebas de laboratorio. Estamos emocionados de ver cómo los estudios más nuevos prueban esto a un nivel mucho mayor que los del pasado. Ya se han realizado ensayos clínicos con éxito y se están realizando otros tratamientos contra el cáncer que utilizan los extractos de varios cultivares de cannabis debido a los potenciales extremadamente altos en el tratamiento

del cáncer y para suprimir los efectos secundarios de otros tratamientos.

Las convulsiones, ¿los detiene?

El cannabis medicinal contiene cualidades antiespasmódicas que relajan los músculos y han demostrado ser un tratamiento efectivo en el control de varios problemas de salud que causan convulsiones. Los productos y aceites ricos en cannabidiol (CBD) son el método preferido para el tratamiento de muchos dentro de los ensayos clínicos y más allá. Otros encuentran que los cannabinoides como el THC y el CBN ofrecen un gran alivio de los mismos problemas. Muchas veces es el consumidor individual el que más sabrá sobre qué cannabinoide funciona mejor para ellos.

Cannabinoides y Dolor Crónico

Los consumidores que sufren de dolor crónico causado por diabetes, cáncer, EM, lesiones, deportes y atletismo, y otras enfermedades o problemas de salud y bienestar han recurrido al cannabis medicinal como una forma de tratar su dolor, y eso está lejos de ser nuevo.

La Dra. Roberta Deluca es una de las principales expertas en medicina cannabinoide.

Por: Dra. Roberta Deluca

Matar las células cancerosas puede ser una función de los cannabinoides con THC y CBD. Ambos cannabinoides, usando diferentes mecanismos, pueden inducir la muerte de células cancerosas a través de la apoptosis. Los cannabinoides también pueden retrasar o suprimir el crecimiento de tumores malignos a través de la apoptosis.

La apoptosis se define como "muerte celular programada" porque ocurre al final del ciclo de vida de las células sanas. Cuando el desarrollo celular y las funciones corporales son normales, las células exhiran naturalmente a través de la apoptosis. La apoptosis es la forma en que el cuerpo limpia las células viejas y viejas antes de que se vuelvan problemáticas.

El cannabis mata las células cancerosas al inducir la apoptosis

Cuando las células cancerosas no funcionan como lo hacen las células sanas, en lugar de autodestruirse al final del ciclo de vida, o cuando se produce la disfunción, el cáncer apaga efectivamente la capacidad de una célula para exhirar naturalmente. Esta es la razón por la cual las células se apilan unas sobre otras y crean una masa de carne que no funciona, llamada tumor.

La apoptosis es la mejor defensa contra las enfermedades

La palabra "apoptosis" significa "caerse". Si bien la apoptosis es una forma de causar la muerte celular, no es la única. La noción de grado refleja el proceso natural de apoptosis.

Los adultos sanos pierden entre 50 y 70 mil millones de células al día por apoptosis. Una vez que las células han vivido y cumplido su función, mueren. El propósito es hacer espacio para que las nuevas células se hagan cargo de la función de mantenimiento de la salud del cuerpo.

Matar las células cancerosas es fácil

Dos de los principales ingredientes activos del cannabis: THC Y CBD, pueden provocar apoptosis en las células cancerosas, pero lo hacen de diferentes maneras.

El THC funciona como un mecanismo de búsqueda de minas. La forma en que el THC reacciona con el sistema endocannabinoide del cuerpo, desencadena selectivamente la apoptosis en las células cancerosas, Y solo en las células cancerosas. Matar las células cancerosas es la función del THC y el CBD.

El THC puede determinar qué células son cancerosas y cuáles son saludables. Entonces, cuando el cuerpo absorbe el THC, envía señales a las células cancerosas para que se maten y las células cancerosas responden en consecuencia.

El CBD eleva los niveles de capacidades (enzimas proteicas) en las células cancerosas. Las proteínas capasa son jugadores clave en la capacidad de una célula para sufrir apoptosis. Cuando el CBD se introduce en una célula, la reacción del cuerpo es aumentar los niveles de capacidades. Esto crea un sistema de apoptosis más funcional.

El CBD hace que el nivel de elementos ricos en oxígeno dentro del cuerpo elimine el cáncer. Este proceso ha sido confirmado por un estudio italiano que sostuvo que la capacidad del CBD para saturar las células con elementos ricos en oxígeno produce apoptosis en las células cancerosas; las células cancerosas no pueden sobrevivir o vivir en tales ambientes.

Los cannabinoides y las reacciones químicas acumulativas presentes en el cuerpo aumentan las defensas naturales que el cáncer ha apagado.

NOTA: el cannabis no es una cura para el cáncer; No se ha demostrado que la ciencia respalde las afirmaciones (aún). Es importante no exagerar cuando se discute un tratamiento alternativo legítimo. Todos los comentarios clínicos deben reservarse para el laboratorio donde se produce la experimentación en líneas celulares.

Sabemos, sin lugar a dudas, que el cannabis puede ayudar a combatir el cáncer al reducir el tumor e impedir su crecimiento. Los resultados de un estudio continuo de la apoptosis celular pueden ayudar a motivar y alentar a los pacientes a sobrellevar la

depresión y los efectos secundarios de la quimioterapia y la radiación.

Gracias por leer el artículo del Dr. Deluca.

Mike Robinson, Fundador, Centro Global de Investigación de Cannabinoides

Enlaces rápidos a la investigación sobre el cannabis / cáncer:

Todos necesitamos una lista de enlaces para usar; este es uno que se compiló durante los días del Programa de Compasión. Muy a menudo, estos se usaron como referencia con pacientes con cáncer a los que una vez pudimos darles aceites de cannabis gratis. Era difícil tener siempre la recepción del teléfono celular, por lo que se trataba de una lista creada para permitir un vistazo rápido de la ciencia disponible. Esta lista tiene un par de años, por lo que la actualizaremos y le brindaremos más enlaces a los estudios actuales. Espero poder proporcionar una sinopsis informativa rápida de cada estudio en el futuro: aquí hay varios enlaces fáciles de hacer clic para investigar que están categorizados para su disfrute.

Cannabis / Tumores:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576089>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20090845>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/616322>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14640910>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19480992>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15275820>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638794>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818650>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952650>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307616>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616335>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624285>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700234>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675107>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617682>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342320>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893424>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026328>

-Cáncer uterino, testicular y pancreático

<http://www.cancer.gov/... / c... / cannabis / healthprofessional / page4>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925645>

-Cáncer de cerebro

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479216>

-Cáncer de boca y garganta

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516734>

-Cáncer de mama

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454173>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728591>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9653194>

-Cáncer de pulmón

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069049>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198381?dopt=Abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097714?dopt=Resumen>

Cáncer -Prostate

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746841?dopt=Abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339795/> ...

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22594963>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753356>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570948>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690545>

-Cáncer de sangre

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091357>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908594>

-Cáncer de piel

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511587>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608284>

-Cáncer de hígado

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475304>

-Cura del cáncer de cannabis (general)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12514108>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313899>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053780>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199524>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589225>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182964>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442435>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723496>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250836>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237277>

-Lanceros de la cabeza y el cuello

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2277494>

- Cáncer de colangiocarcinoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916793>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115947>

-Leucemia

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454482>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139274>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692532>

-Cannabis parcial / totalmente inducida por la muerte celular por cáncer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130702>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457575>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615640>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931597>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438336>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916793>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387516>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453094>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229996>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9771884>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339876>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133838>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596790>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269508>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958274>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19425170>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17202146>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903061>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451022>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336665>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394652>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106791>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189659>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500647>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539619>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059457>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909207>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088200>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913156>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354058>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189054>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17934890>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571653>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889794>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361550>

-Rabdomiosarcoma positivo para la translocación

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509271>

-Linfoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546271>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16936228>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337199>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609004>

-El cannabis mata las células cancerosas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818634>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648025>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952650>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835997>

-Melanoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065222>

-Carcinoma de tiroides

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197164>

-Colon cancer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18938775>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047095>

-Inflamación intestinal y cáncer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442536>

-Cannabinoides en salud y enfermedad

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286801>

-El cannabis inhibe la invasión de células cancerosas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914218>

Gracias,

Mike Robinson, Fundador, Centro Global de Investigación de Cannabinoides.

Cannabidiol en la ansiedad y el sueño: una serie de casos grandes (investigación)

El estudio de 2019 encabezado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Colorado, Denver, confirma lo que muchos de nosotros en la industria del cannabis sabemos por las afirmaciones anecdóticas de los pacientes. El CBD, para muchos, disminuye la ansiedad y permite que los consumidores duerman mejor. Todavía hay mucha investigación por hacer sobre cómo el cannabidiol hace su trabajo para calmar la ansiedad, pero una cosa que sabemos por el aporte del paciente e incluso el estudio es que hay muchas razones por las que hace esto. El marco para los ensayos clínicos actuales de CBD ha sido establecido por investigaciones previas. Repasemos algo de lo que condujo a este sorprendente ensayo clínico que descubrió que el CBD es efectivo para crear un patrón de sueño positivo que duró para la mayoría de los pacientes y redujo la ansiedad a un ritmo aún mejor.

Un pequeño estudio de 2010 encontró que el cannabidiol podría reducir los síntomas de ansiedad social en personas con trastorno de ansiedad social (SAD). Los escáneres cerebrales de los participantes revelaron cambios en el flujo sanguíneo a las regiones del cerebro vinculados a sentimientos de ansiedad. En este estudio, el cannabidiol no solo hizo que los participantes se sintieran mejor, sino que también cambió la forma en que sus cerebros respondieron a la ansiedad.

Un estudio de 2011 también encontró que el cannabidiol podría reducir la ansiedad social. Para ese estudio, los investigadores analizaron específicamente el cannabidiol para tratar la ansiedad asociada con hablar en público. La investigación publicada en 2014 descubrió que el aceite de CBD tenía efectos ansiolíticos y antidepresivos en un modelo animal. Análisis 2015 de estudios anteriores concluyeron que el aceite de CBD es un tratamiento prometedor para numerosas formas de ansiedad, incluido el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de estrés postraumático. Y hay bastante más. A medida que analizamos la investigación existente, vemos las bases establecidas para los ensayos clínicos, como este impresionante trabajo realizado en Denver.

"Cannabidiol en la ansiedad y el sueño: una gran serie de casos"

Scott Shannon , MD, 1Nicole Lewis , ND, 2Heather Lee , PA-C, 3 y Shannon Hughes , PhD 4 1Department of Psychiatry, University of Colorado, Denver2Department of Naturopathic Medicine, Wholeness Center,

Fort Collins, CO3North Range Behavioral Health, Greeley, CO4 Escuela de Trabajo Social, Facultad de Salud y Ciencias Humanas de la Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins Resumen: El cannabidiol (CBD) es uno de los muchos compuestos cannabinoides que se encuentran en el cannabis.

No parece alterar la conciencia ni desencadenar un "subidón". Un reciente aumento en las publicaciones científicas ha encontrado evidencia preclínica y clínica que documenta el valor del CBD en algunos trastornos neuropsiquiátricos, como la epilepsia, la ansiedad y la esquizofrenia. La evidencia apunta hacia un efecto calmante para el CBD en el sistema nervioso central. El interés por el CBD como tratamiento de una amplia gama de trastornos ha explotado, aunque existen pocos estudios clínicos de CBD en la literatura psiquiátrica. **OBJETIVO:** Determinar si el CBD ayuda a mejorar el sueño y / o la ansiedad en una población clínica. **DISEÑO:** Una gran serie de casos retrospectivos en una clínica psiquiátrica que involucra la aplicación clínica de CBD para las quejas de ansiedad y sueño como un complemento del tratamiento habitual.

La revisión de la tabla retrospectiva incluyó documentación mensual de ansiedad y calidad del sueño en 103 pacientes adultos. Principales medidas de resultado: puntuaciones de sueño y ansiedad, utilizando instrumentos validados, al inicio y después del tratamiento con CBD. **RESULTADOS** La muestra final consistió en 72 adultos que presentaban preocupaciones primarias de ansiedad ($n = 47$) o falta de sueño ($n = 25$). Las puntuaciones de ansiedad disminuyeron durante el primer mes en 57 pacientes (79,2%) y continuaron disminuyendo durante la duración del estudio. Las puntuaciones del sueño mejoraron durante el primer mes en 48 pacientes (66,7%) pero fluctuaron con el tiempo. En esta revisión de la tabla, el CBD fue bien tolerado en todos menos 3 pacientes. **CONCLUSIÓN:** El cannabidiol puede ser beneficioso para los trastornos relacionados con la ansiedad. Se necesitan estudios clínicos controlados. Lea el estudio completo:

<http://www.thepermanentejournal.org/issues/2019/winter/6960-cannabis.html> -----

Investigadores canadienses demuestran que el cannabis reduce el uso de benzodiacepinas

11 de agosto de 2019 | Resúmenes, Adicción, Benzodiacepinas, Investigación con cannabinoides, Cannabinoides, Investigación Cannabis reemplaza a los productos farmacéuticos.

A principios de este año, un grupo de profesionales en Canadá produjo una investigación innovadora que demostró cómo la medicina cannabinoide reduce el uso y los antojos de

benzodiazepinas. Esta clase de drogas es bien conocida por sus rasgos adictivos y una abstinencia a muy largo plazo que a menudo lleva a la necesidad de recetar otros productos farmacéuticos para la depresión y la ansiedad. Investigaciones previas indican que la gran mayoría de los intentos de abandono de benzodiazepinas en pacientes médicos no terminan bien incluso con la ayuda de su prescripción. Algunos estudios han indicado que más del 50% de aquellos que dejan de usarlos volverán a usarlos en algún momento. Una clase de drogas muy poderosa con más de un potencial de dependencia: generalmente dentro de las 2 semanas de uso, un individuo se vuelve dependiente o, en otras palabras, adicto. Muchos que intentan dejar el medicamento sin la ayuda de la intervención de medicamentos cannabinoides experimentarán convulsiones y otros problemas graves durante un retiro y luego necesitarán asistencia médica directa. Muchos han recurrido al cannabis medicinal y sus extractos para reemplazar los productos farmacéuticos que han causado tales problemas con éxito, esta investigación profundiza en cómo los pacientes pudieron reducir el consumo de varias benzodiazepinas.

Reducción del uso de benzodiacepinas en pacientes con cannabis medicinal recetado:

Chad Purcell

, Andrew Davis

, Nico Moolman

y S. Mark Taylor

Publicado en línea: 23 Jan 2019

Resumen

Antecedentes: las benzodiacepinas son una clase de medicamentos con propiedades sedantes, comúnmente utilizadas para la ansiedad y otras afecciones neurológicas. Estos medicamentos están asociados con varios efectos adversos bien conocidos. Este estudio observacional tiene como objetivo investigar la reducción del uso de benzodiacepinas en pacientes que usan cannabis medicinal recetado.

Métodos: se realizó un análisis retrospectivo en una cohorte de 146 pacientes con cannabis medicinal (edad promedio 47 años, 61% mujeres, 54% que informaron el uso previo de cannabis) que informaron el uso de benzodiacepinas al inicio de la terapia con cannabis. Estos datos son parte de una base de datos recopilada por una clínica de cannabis medicinal (Canabo Medical). Se utilizaron estadísticas descriptivas para cuantificar las asociaciones de la proporción de uso de benzodiacepinas con el tiempo en la terapia de cannabis medicinal.

Resultados: después de completar un curso promedio de 2 meses de prescripción de cannabis medicinal, el 30.1% de los pacientes habían descontinuado las benzodiacepinas. En un seguimiento después de dos prescripciones, 65 pacientes en total (44.5%) habían descontinuado las benzodiacepinas. En el período de seguimiento final después de tres cursos de prescripción de cannabis medicinal, 66 pacientes en total (45,2%) habían interrumpido el uso de benzodiacepinas, mostrando una tasa de abandono estable durante un promedio de 6 meses.

Conclusión: dentro de una cohorte de 146 pacientes iniciados con terapia de cannabis medicinal, el 45,2% de los pacientes interrumpió con éxito su terapia de benzodiacepinas preexistente. Esta observación merece una mayor investigación sobre los riesgos y beneficios del uso terapéutico del cannabis medicinal y su papel en relación con el uso de benzodiacepinas.

Introducción

Las benzodiacepinas son una clase de medicamentos comúnmente utilizados para tratar una variedad de afecciones neurológicas.¹ Las propiedades hipnóticas y ansiolíticas hacen de las benzodiacepinas un pilar en el tratamiento del insomnio y los trastornos de ansiedad, así como los trastornos por alcohol, convulsiones y espasticidad. Estos efectos se ejercen mediante la amplificación de la señalización neural inhibitoria, principalmente a través de receptores de ácido gamma-aminobutírico.² Una revisión exhaustiva de las propiedades farmacológicas de las benzodiacepinas está fuera del alcance de este estudio, pero se puede encontrar en otros lugares.³

Las tasas anuales de incidencia del uso de benzodiacepinas varían entre las poblaciones y regiones de América del Norte, con estimaciones superiores al 10%.^{4,5} Del mismo modo, los datos de la encuesta canadiense sugieren que el uso de benzodiacepinas ha estado constantemente dentro del rango de 5% en 2003 a 10% en 2012.⁶ Se considera que las benzodiacepinas tienen un perfil de seguridad relativamente bueno en comparación con los hipnóticos sedantes más antiguos, como los barbitúricos. Sin embargo, los efectos secundarios comunes incluyen ataxia, mareos, somnolencia, fatiga, reacción lenta y debilidad muscular.¹ Las complicaciones del uso a largo plazo incluyen falta de concentración, dependencia, tolerancia, sobredosis y adicción.² Un metaanálisis reciente encontró un aumento de la mortalidad en los usuarios de benzodiacepinas en comparación con los no usuarios, con una razón de riesgo (HR) de 1.6 ($p \leq 0.05$).⁷ Esto se ha demostrado de manera similar en una revisión sistemática que demuestra un aumento de la mortalidad

general en los usuarios habituales de benzodiacepinas, con una FC que oscila entre 1,2 y 1,7 en los estudios revisados.⁸ Si bien las benzodiacepinas siguen siendo una clase esencial de medicación, sin duda es necesario tener precaución con respecto a su perfil de efectos secundarios.

Vamos a saltar a la Discusión / Conclusión, pero puede leer el estudio completo aquí:

<https://doi.org/10.1089/can.2018.0020>

Discusión

Los pacientes iniciados en la terapia de cannabis medicinal mostraron tasas significativas de interrupción de benzodiacepinas después de su primera visita de seguimiento a su médico que prescribió cannabis, y continuaron mostrando tasas significativas de interrupción a partir de entonces. La interrupción no se asoció con ninguna característica demográfica medida. Los pacientes también informaron una disminución de la angustia diaria debido a sus afecciones médicas después de los cannabinoides recetados. El contenido de CBD y THC del cannabis utilizado no difirió entre los pacientes que continuaron y los que descontinuaron las benzodiacepinas.

La asociación observada entre el uso de cannabis medicinal y la interrupción de la benzodiacepina no debe interpretarse erróneamente como causante, y estos resultados no respaldan las inferencias sobre la sustitución del cannabis medicinal por la terapia con benzodiacepina. La sustitución del cannabis por opioides está respaldada por un creciente cuerpo de evidencia, aunque muchos desafíos e incógnitas limitan la adopción generalizada del consumo de cannabis para esta indicación.⁹,¹⁰ La extrapolación de datos autoinformados sugiere que hay potencialmente tantos canadienses que usan cannabis por sus propiedades sedantes y ansiolíticas, como pacientes que toman sedantes como las benzodiacepinas.¹¹,¹² El efecto de sustitución del cannabis medicinal también se ha observado con medicamentos para el dolor, la ansiedad, la migraña, la depresión, el dolor crónico y el dolor de cabeza.¹⁰,¹³,¹⁴

Este estudio no encontró diferencias significativas en las proporciones de CBD y THC en el cannabis utilizado por los pacientes que continuaron y los que descontinuaron las

benzodiacepinas. Este estudio no pretendía abordar la relación entre el cannabis y la ansiedad, ni los mecanismos fisiológicos del THC y el CBD. Sin embargo, la revisión de la literatura sobre este tema está justificada, ya que los efectos del cannabis sobre la ansiedad no se comprenden completamente.¹⁵ Estudios en animales han reportado efectos ansiolíticos de la administración total de cannabis.^{dieciséis} La evidencia animal experimental no puede generalizarse fácilmente al consumo humano porque el uso de la flor de cannabis seca puede exhibir efectos variables. Estos efectos pueden depender de factores como las proporciones e interacciones entre los cannabinoides, la cantidad utilizada y el método de uso. La potencia del cannabis ha aumentado en las últimas dos décadas. El contenido de THC ha aumentado y el contenido de CBD ha disminuido, lo que resulta en un aumento en las relaciones de THC: CBD de 14: 1 en 1995 a 80: 1 en 2014.¹⁷ Estudios anteriores han informado asociaciones de alto contenido de THC / bajo CBD con un mayor riesgo de ansiedad.¹⁸ años El CBD y el THC han propuesto efectos contradictorios sobre la ansiedad. El CBD se ha asociado con efectos ansiolíticos independientemente de la dosis, mientras que el THC produce de manera confiable efectos subjetivos de ansiedad, pero parece ser ansiolítico a dosis más bajas y ansiógeno a dosis más altas.^{15 , 19} Los estudios preclínicos de CBD han demostrado ser prometedores en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.²⁰ Los modelos animales apoyan una reducción de los síntomas de ansiedad en relación con el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de estrés postraumático a través del tratamiento con CBD.^{21 , 22} Los estudios en humanos y animales sugieren que el CBD puede tener un papel en la atenuación de los efectos del THC, incluida la ansiedad.¹⁵ La asociación observada de la interrupción de las benzodiacepinas con el uso de cannabis medicinal destaca la importancia de una mayor caracterización de las propiedades ansiolíticas del cannabis en el futuro.

El consumo de cannabis medicinal ha aumentado dramáticamente en los últimos años. El número total de canadienses registrados para el cannabis medicinal al 30 de septiembre aumentó de 12,409 en 2014 a 30,537 en 2015 y 98,460 en 2016.²³ Las clínicas de Canabo experimentaron un crecimiento similar desde 2014 hasta 2015 con volúmenes de pacientes que se expandieron más del doble cada año. Los datos de Canabo accedidos en octubre de 2016 consistieron principalmente en nuevos pacientes del mismo año calendario. De los 207 pacientes que iniciaron el cannabis medicinal con Canabo antes del 31 de enero de 2016, 61 pacientes no completaron tres visitas antes de la fecha de finalización del estudio. La designación de una ventana de 9 meses para recibir tres visitas de seguimiento puede contribuir a estos 61 pacientes

perdidos. Es posible que estos pacientes hayan recibido recetas por más de 3 meses, o hayan usado su cannabis medicinal con menos frecuencia que la discutida con su médico. Se desconocen los motivos de los pacientes para interrumpir el tratamiento clínico y pueden incluir los motivos típicos de pérdida durante el seguimiento de cualquier clínica médica.

Existen varias limitaciones para el estudio actual. Este estudio no está diseñado ni debe usarse para hipotetizar mecanismos fisiológicos para explicar esta asociación observada entre las benzodiacepinas y el cannabis. La metodología de observación retrospectiva y el tamaño de la muestra impiden una inferencia de una relación causal entre las tendencias de consumo de cannabis y benzodiacepinas. Las limitaciones en el tamaño de la muestra también impiden nuestra capacidad de hacer inferencia a partir de la menor proporción de los descontinuadores de benzodiacepinas que los continuadores que informaron que su condición médica afectó su vida todo el tiempo después de tres visitas clínicas. Sin datos confiables de seguridad y evidencia de ensayos aleatorios para esta cohorte, el cannabis no puede recomendarse como una alternativa a la terapia con benzodiacepinas. El análisis retrospectivo de los datos de Canabo preexistentes de los procedimientos operativos estándar de la clínica en curso impide el examen de muchos parámetros potencialmente valiosos para el estudio, como la dosificación de benzodiacepinas, la indicación y la duración del uso, y la información sobre las intenciones de los pacientes con la interrupción. No se utilizó una medida objetiva de la interrupción de las benzodiacepinas para confirmar los datos autoinformados. Los estudios futuros podrían hacer uso de biomarcadores para caracterizar más de cerca la interrupción de las benzodiacepinas. Aunque se informaron proporciones relativas de THC y CBD, los datos no incluyeron la cepa de cannabis o el método de uso. El uso constante de cannabis fue aproximado por los pacientes que regresaron a la clínica tres veces después de la visita inicial. El uso constante se dedujo de los pacientes que regresan constantemente a la clínica. El presente estudio demuestra una asociación entre la terapia de cannabis medicinal y las reducciones en el uso de benzodiacepinas. Hay una escasez fundamental de investigación sobre la efectividad del cannabis como terapia médica, así como los riesgos y beneficios de su uso.²⁴ Los estudios futuros deberían tener como objetivo ampliar la comprensión actual del cannabis y sus posibles aplicaciones médicas.

Conclusión

El cannabis medicinal sigue siendo un tratamiento controvertido pero potencialmente efectivo para pacientes que padecen una variedad de afecciones médicas. Dentro de una cohorte de pacientes iniciados con terapia de cannabis medicinal, una gran proporción interrumpió con éxito su terapia de benzodiacepinas preexistente. Por lo tanto, este estudio apoya la investigación continua del cannabis medicinal e insta a una mayor exploración de su valor terapéutico.

ÁCIDO GRASO ENTRE MEDIOS Y USOS DE ESTO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ADICCIÓN Y CONDICIONES RELACIONADAS CON LA ADICCIÓN.

La presente invención está dirigida a una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que padece cualquier tipo de trastorno de adicción, trastorno por abuso de sustancias, incluyendo cualquier afección y síntoma asociado al mismo y incluyendo síndrome de abstinencia y adicción a recaídas durante y después de un tratamiento de rehabilitación de dicho paciente.

Mechoulam, Raphael (Jerusalén, IL)

Di Marzo, Vincenzo (Napoli, IT)

Piscitelli, Fabiana (Mondragone (CE), IT)

Lichtman, Aron H. (Henrico, VA, EE. UU.)

Damaj, Imad M. (North Chesterfield, VA) , EE. UU.)

Parker, Linda (Campbell River, CA)

Yaka, Rami (Kfar Uriah, IL)

Numero de aplicación: 16/613213

Fecha de publicación: 09/04/2020

Fecha de presentación: 22/05/2018

Ver imágenes de patentes:

[Descargar PDF 20200108037](#)

[Ayuda en PDF](#)

Cita de exportación:

Haga clic para generar bibliografía automática

Cesionario:Yissum Research Development Company de la Universidad Hebrea de Jerusalén Ltd. (Jerusalén, IL) VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY (Richmond, VA, EE. UU.)

UNIVERSITY OF GUELPH (Guelph, CA)

Clases internacionales:

A61K31/20 ; A61P25/32 ; A61P25/34 ; A61P25/36

Abogado, Agente o Firma:

Pearl Cohen Zedek Latzer Baratz LLP (1500 Broadway 12th Floor, Nueva York, NY, 10036, EE. UU.)Reclamación (es:1. 1 . - 42 . (cancelado)

43. Un método para tratar al menos uno de los trastornos de adicción, trastorno de abuso, síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, adicción a recaídas durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, incluyendo cualquier condición y síntoma asociado con el mismo en un paciente que padece el mismo, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

44. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso se selecciona de un resto de ácido graso saturado, un resto de ácido graso monoinsaturado y un resto de ácido graso poliinsaturado.

45. El método de la reivindicación 43, en el que dicho aminoácido se selecciona de glicina, dimetilglicina, alanina, serina, cisteína, tirosina y fenilalanina.

46. El método de la reivindicación 43, en el que dicho aminoácido es sustituido por al menos un grupo seleccionado de lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo, lineal o ramificado -C 2 -C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 - C 6 alquinilo, -OH y -O (C1 -C 10 alquilo).

47. El método de la reivindicación 43, en el que dicho aminoácido es sustituido por al menos uno lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo.

48. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo).

49. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un -C 1 -C6 alquilo.

50. El método de la reivindicación 43, en el que dicha amida de ácido graso de un aminoácido es un compuesto de fórmula general (I), que incluye un estereoisómero y una sal del misma la que R 1 se selecciona de lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquilo, lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquenilo y lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquinilo; opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de -C 1 -C 6 alquilo lineal o ramificado , -OH, -O (alquilo C 1 -C 10), -SH y -S (alquilo C 1 -C 10); R 2 y R 3 se seleccionan independientemente de H, alquilo lineal o ramificado -C 1 -C 6 , lineal o ramificado-C2 -C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 -C 6 alquinilo; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo -OH, -SH, -O (C 1 -C 6 alquilo), fenilo y fenol; con la condición de que al menos uno de R 2 y R 3 sea diferente de H.

51. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha adicción es adicción a las drogas, adicción al cigarrillo, adicción al alcohol, adicción a la comida, adicción al comportamiento y cualquier combinación de las mismas.

52. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha adicción se selecciona de adicción a la nicotina, adicción a los opioides, adicción a las drogas, adicción a las drogas para el dolor, adicción a la cocaína, adicción al comportamiento y cualquier combinación de las mismas.

53. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha sustancia es una droga, un cigarrillo, una bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos.

54. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha sustancia se selecciona de nicotina, opioide, cocaína, alcohol, alimentos, analgésicos y cualquier combinación de los mismos.

Descripción:

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los fumadores de cigarrillos con daño inducido por lesión cerebral traumática (TBI) en la pantalla de la corteza insular mostraron el abandono de la adicción a la nicotina (Naqvi et al, 2007; Naqvi et al. 2014). Donvito y col. sometió a ratones anestesiados al modelo de caída de peso de TBI y cosechó la corteza insular, el hipocampo y el hipotálamo 24 horas después. Usando técnicas de lipoomía dirigida, mostraron aumentos profundos en OIGly en la corteza insular, pero no en el hipocampo o el hipotálamo de ratones con daño cerebral, no en ratones simulados. OIGly no produjo ni una preferencia de lugar ni una aversión de lugar, pero interfirió tanto con una preferencia de lugar inducida por nicotina como con respuestas de retirada precipitadas reducidas y una aversión de lugar inducida por retirada en ratones dependientes de nicotina. Otro trastorno por abuso de drogas con un costo considerable para la sociedad y el individuo es la adicción a los opiáceos. De los 21.5 millones de estadounidenses mayores de 12 años que tenían un trastorno por uso de sustancias en 2014, 1.9 millones tenían un trastorno por uso de sustancias que involucra analgésicos recetados y 586,000 tenían un trastorno por uso de sustancias que involucra heroína (National Institute on Drug Abuse 2015). La retirada de los opiáceos es una fuerza impulsora en el mantenimiento de la adicción a los opiáceos (por ejemplo, Koob, 2009a, b). La abstinencia de morfina (MWD) se puede producir al terminar la exposición crónica a la morfina o al administrar un antagonista de los opiáceos a los animales pretratados con morfina. Incluso después de una sola exposición a una dosis alta de morfina, la administración de naloxona varias horas después produce síntomas de abstinencia en humanos (Heishman et al, 1990; June et al, 1995) y otros animales (Eisenberg, 1982; Martin y Eades, 1964). El retiro es evidente no solo por los síntomas conductuales de la abstinencia, sino también por la capacidad de dicho retiro de servir como un estímulo motivador aversivo. Parker y col. (Parker y Joshi, 1998; Parker et al., 2002) demostraron que las propiedades aversivas de la MWD precipitada con naloxona eran evidentes hasta 48 h. después de una sola inyección de morfina, pero no de solución salina, en un paradigma de aversión al lugar condicionado (CPA).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona así una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo.

La presente invención proporciona así una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento del trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que padece una adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con el mismo.

Debe entenderse que el término "adicción" o "trastorno de adicción" incluye una enfermedad primaria y crónica de recompensa cerebral, motivación, memoria y circuitos relacionados. El término se refiere tanto a estímulos / conductas de búsqueda compulsiva como a dependencia de abuso de sustancias. Los términos "adicción a una sustancia" y / o "trastorno por abuso de sustancias" y / o "trastorno por dependencia de sustancias" y / o "dependencia a una sustancia" se incluyen en el trastorno de adicción general y se relacionan específicamente con la dependencia de un sujeto a un Sustancia particular o sustancias que equivalen a un trastorno de adicción como se definió anteriormente.

Los comportamientos de búsqueda compulsiva incluyen, entre otros, juegos de azar, adicción al sexo, adicción a las compras, adicción a los comportamientos compulsivos (como la limpieza excesiva y otros comportamientos compulsivos generalmente en el espectro del TOC) y cualquier combinación de los mismos.

Las adicciones al abuso de sustancias incluyen, entre otras, la adicción a las drogas (incluidos, entre otros, los opiáceos, como la heroína u otros derivados de la morfina, la cocaína, las anfetaminas, el cannabis, las drogas adictivas de cualquier tipo, incluidos, entre otros, agentes inductores del sueño, agentes para aliviar el dolor , antihistamínicos, etc.), tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de alimentos y cualquier combinación de los mismos.

Sin estar atados a la teoría, la adicción afecta la neurotransmisión y las interacciones dentro de las estructuras de recompensa del cerebro, incluidos el núcleo accumbens, la corteza cingulada anterior, el prosencéfalo basal y la amígdala, de modo que las jerarquías motivacionales se alteran y los comportamientos adictivos, que pueden o no incluir alcohol y otro uso de drogas, suplanta conductas sanas relacionadas con el cuidado personal. La

adicción también afecta la neurotransmisión y las interacciones entre los circuitos corticales e hipocampales y las estructuras de recompensa cerebral, de modo que el recuerdo de exposiciones previas a recompensas (como alimentos, sexo, alcohol y otras drogas) conduce a una respuesta biológica y conductual a señales externas, a su vez desencadenando antojo y / o participación en comportamientos adictivos.

La adicción se caracteriza por la incapacidad de abstenerse consistentemente de una sustancia o patrones de comportamiento, control de comportamiento deteriorado, ansia de sustancia o experiencia / comportamiento gratificante, disminución del reconocimiento de problemas significativos con el comportamiento del sujeto y la relación interpersonal; y respuesta emocional disfuncional. El poder de las señales externas para desencadenar el antojo y el uso de drogas, así como para aumentar la frecuencia de participación en otros comportamientos potencialmente adictivos, también es una característica de la adicción, ya que el hipocampo es importante en la memoria de experiencias eufóricas o disfóricas anteriores, y con la amígdala es importante para que la motivación se centre en seleccionar comportamientos asociados con estas experiencias pasadas.

El riesgo persistente y / o la recurrencia de la recaída, después de períodos de abstinencia, es otra característica fundamental de la adicción. Esto se puede desencadenar por la exposición a sustancias y comportamientos gratificantes, por la exposición a señales ambientales de uso y por la exposición a factores estresantes emocionales que provocan una mayor actividad en los circuitos de estrés cerebral.

Algunos de los síntomas asociados con la adicción incluyen, por ejemplo, deterioro en el funcionamiento ejecutivo, problemas con la percepción, el aprendizaje, el control de los impulsos, la compulsividad y el juicio, una menor disposición para cambiar sus comportamientos disfuncionales, muestran una aparente falta de apreciación de la magnitud de los problemas acumulativos. y complicaciones Los síntomas adicionales incluyen aspectos de los comportamientos, cogniciones, emociones e interacciones de una persona con otros, incluida la capacidad de una persona para relacionarse con miembros de su familia, miembros de su comunidad, su propio estado psicológico y cosas que trascienden su experiencia diaria. .

a pesar de la presencia de problemas físicos o psicológicos persistentes o recurrentes que pueden haber sido causados o exacerbados por el uso de sustancias y / o comportamientos adictivos relacionados, el estrechamiento del repertorio conductual se centra en recompensas que son parte de la adicción; y una aparente falta de capacidad y / o disposición para tomar medidas

consistentes y de mejora a pesar del reconocimiento de los problemas.

Los síntomas cognitivos asociados con la adicción pueden incluir: preocupación por el uso de sustancias; evaluaciones alteradas de los beneficios y perjuicios relativos asociados con las drogas o los comportamientos gratificantes; y la creencia inexacta de que los problemas experimentados en la vida de uno son atribuibles a otras causas en lugar de ser una consecuencia predecible de la adicción. Los síntomas emocionales asociados con la adicción incluyen: aumento de la ansiedad, disforia y dolor emocional; mayor sensibilidad a los factores estresantes asociados con el reclutamiento de sistemas de estrés cerebral, de modo que "las cosas parecen más estresantes" como resultado; y dificultad para identificar los sentimientos, distinguir entre los sentimientos y las sensaciones corporales de excitación emocional, y describir los sentimientos a otras personas (a veces denominadas alexitimia). Como la adicción es una enfermedad crónica, los períodos de recaída, que pueden interrumpir los períodos de remisión, son una característica común de la adicción. También es importante reconocer que el retorno al uso de drogas o la búsqueda patológica de recompensas no es inevitable.

Las formas cualitativas en que el cerebro y el comportamiento responden a la exposición a las drogas y la participación en comportamientos adictivos son diferentes en las etapas posteriores de la adicción que en las etapas anteriores, lo que indica una progresión que puede no ser manifiestamente evidente.

La invención proporciona además un método para tratar el trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo en un paciente que padece el mismo, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar el trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo en un paciente que padece el mismo, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo .

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para tratar la adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con la misma en un paciente que la padece, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En algunas realizaciones, dicha sustancia es una droga (que incluye estimulantes como cocaína y heroína, barbitúricos, nicotina, drogas

para aliviar el dolor, drogas inducidas por el sueño), un cigarrillo, bebidas alcohólicas, alimentos y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, dicha adicción es la adicción a las drogas (incluidas las drogas para aliviar el dolor, los opioides, las drogas que inducen el sueño, etc.), la adicción al cigarrillo (también la adicción a la nicotina), la adicción al alcohol, la adicción a los alimentos, la adicción al comportamiento (incluido el comportamiento del TOC de cualquier tipo, sexo). adicción, narcolepsia, etc.) y cualquier combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, dicha adicción es adicción a la nicotina. En otras realizaciones, dicha adicción es la adicción a los opioides (sustancias que actúan sobre los receptores opioides que producen efectos similares a la morfina).

En algunas realizaciones, dicha sustancia es una droga, un cigarrillo, una bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es nicotina. En otras realizaciones, dicha sustancia es un opioide.

para disminuir la severidad o curar la adicción y el comportamiento adictivo, para mejorar la recuperación, o para prevenir la forma de adicción, para disminuir la frecuencia e intensidad de la recaída de la adicción, para mantener períodos de remisión de la adicción y el comportamiento adictivo, para optimizar el nivel del sujeto de funcionamiento durante los períodos de remisión; y cualquier combinación de lo anterior.

La invención proporciona además una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que padece el síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas. Cuando se hace referencia al "síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas", debe entenderse que se relaciona con cualquier síntoma que ocurra en un paciente que se somete a un tratamiento de rehabilitación o desintoxicación durante el cual hay un uso de interrupción total o parcial o dicha sustancia abusiva o reducción de la dosis de dicha sustancia abusiva.

En otro aspecto, la invención proporciona una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que sufre adicción a recaídas durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas. Al referirse a la "adicción a la recaída durante o después de la rehabilitación o la desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas" se debe entender que se relaciona con el resultado de la transgresión durante o después de una

rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas.

En algunas realizaciones, dicha adicción es adicción a la nicotina. En otras realizaciones, la adicción a la ayuda es la adicción a los opioides. En otras realizaciones, dicha adicción es adicción a las drogas. En realizaciones adicionales, dicha adicción es la adicción a las drogas analgésicas (incluida la adicción a las drogas analgésicas, la adicción a las drogas usadas para reducir el dolor, también conocida como adicción a las drogas analgésicas). En realizaciones adicionales, dicha adicción es la adicción a las drogas analgésicas. En otras realizaciones, dicha adicción es adicción a la cocaína. En realizaciones adicionales, dicha adicción es adicción conductual (que incluye pero no se limita a: adicción a comer, adicción a beber, vómitos, sexo, compras, juegos, comportamientos obsesivos compulsivos, juegos de azar, etc.).

En algunas realizaciones, dicha sustancia se selecciona de un fármaco, un cigarrillo, bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, dicha sustancia es nicotina. En otras realizaciones, dicha sustancia es un opioide. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es cocaína. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es alcohol. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es alimento. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es un fármaco analgésico.

La invención proporciona además un método para tratar a un paciente que padece síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

La invención cubre además un método para tratar a un paciente que padece adicción a una recaída durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "amida de ácido graso de un aminoácido" pretende abarcar un compuesto logrado mediante la conjugación de un resto de ácido graso (que tiene la fórmula general $-C(=O)R_1$, en la que R_1 es como se define en el presente documento) y un resto de aminoácidos (que tiene la fórmula general $-NHCR_2R_3C(=O)OH$, en la que R_2 y R_3 son como se definen en la presente memoria) a través de la formación de un enlace amídico entre el átomo de nitrógeno del resto de aminoácidos ($-NHCR_2R_3C(=O)OH$) y el átomo carbonílico ($-C(=O)R_1$) del resto de ácido graso. Debe entenderse que aunque

los compuestos de la invención se denominan generalmente como conjugado de un resto de ácido graso y un resto de aminoácido, el conjugado de la invención puede formarse a partir de una variedad de precursores, empleando un sintético de uno o varios pasos metodologías.

Cuando se hace referencia a un "resto de ácido graso", debe entenderse que abarca un resto de acilo derivable de un ácido graso, es decir, generalmente de la forma R 1 C (= O) -, en donde R 1 representa la cadena alifática (saturada o insaturada)) del ácido graso correspondiente, y en el que el punto de unión del resto de ácido graso al resto de aminoácido de la amida de ácido graso es a través del átomo de carbono carbonilo del resto de ácido graso. Como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" pretende abarcar un ácido monocarboxílico que tiene una cadena alifática ("cola"), en el que dicha cadena alifática puede ser saturada, monoinsaturada (que tiene un enlace insaturado en cualquier lugar de la cadena alifática) o poliinsaturado (que tiene al menos dos enlaces insaturados en cualquier parte de la cadena alifática). Un enlace insaturado en la cadena alifática puede ser un enlace doble (en la configuración cis y / o trans) o triple. La longitud de la cadena alifática (ya sea saturada, monoinsaturada o poliinsaturada) de un ácido graso puede variar entre 10 y 30 o, en algunas realizaciones, entre 13 y 22 átomos de carbono. Los ácidos grasos pueden derivarse de una fuente natural (ya sea de origen animal o vegetal), fuente sintética o fuente semisintética.

Ejemplos no limitantes de ácidos grasos saturados son ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos monoinsaturados son el ácido miristoleico, el ácido palmitoleico y el ácido oleico. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos poliinsaturados son el ácido linoleico, el ácido α-linolénico, el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido erúcico y el ácido docosahexaenoico.

En algunas realizaciones, dicho resto de ácido graso de una amida de ácido graso se selecciona de un resto de ácido graso saturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que consiste solo en enlaces saturados únicos), un resto de ácido graso monoinsaturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que comprende un enlace insaturado, ya sea un enlace doble o triple) y un resto de ácido graso poliinsaturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que comprende al menos dos enlaces insaturados, cada uno independientemente un enlace doble o triple). En otras realizaciones de la invención, el resto de ácido graso es un resto de ácido graso oleoil ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})-$), es decir, derivado del ácido oleico correspondiente.

En algunas otras realizaciones más, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -

C 6 alquilo, -OH, -OR', -SH y -SR", donde R' y R" son cada uno independientemente recta o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos dos alquilo -C 1 -C 6 lineal o ramificado. En aún otras realizaciones, dicho al menos un C 1 -C 6 alquilo es metilo.

En realizaciones adicionales, dicha al menos una sustitución está en al menos una de las posiciones α o β de dicho resto de ácido graso. Como se conoce en la técnica, la "posición α de dicho resto de ácido graso" es el átomo de carbono en la cadena alifática del resto de ácido graso que está directamente adyacente al átomo de carbono carbonílico del resto de ácido graso; la "posición β de dicho resto de ácido graso" es el átomo de carbono en la cadena alifática del resto de ácido graso que es el segundo átomo de carbono adyacente al átomo de carbono carbonílico del resto de ácido graso. En algunas realizaciones, una amida de ácido graso de la invención se sustituye en la posición α del resto de ácido graso. En otras realizaciones, una amida de ácido graso de la invención se sustituye en la posición β del resto de ácido graso. En realizaciones adicionales, una amida de ácido graso de la invención está sustituida en las posiciones α y β del resto de ácido graso.

Cuando se hace referencia a un "resto de aminoácido", debe entenderse que abarca un radical derivable de un aminoácido, es decir, generalmente es de la fórmula -NHCR₂R₃COOH, en donde el punto de unión de dicho resto de aminoácido a un ácido graso el resto, como se define en el presente documento, es a través de la amina del resto aminoácido, como se explicó anteriormente.

El "aminoácido" es un aminoácido (es decir, alfa-aminoácido o beta-aminoácido) como se conoce en la técnica. En algunas realizaciones, el resto de aminoácido se deriva de un aminoácido de la fórmula general H₂NCR₂R₃COOH, en donde R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente. Ejemplos no limitantes de aminoácidos que corresponden al resto de aminoácidos de un compuesto definido en el presente documento son alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, dimetilglicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Un aminoácido como se usa en el presente documento puede derivarse de una fuente natural, fuente sintética o semisintética. Un aminoácido como se usa en el presente documento también puede estar en la configuración D o L. En algunas realizaciones, un aminoácido es un L-aminoácido.

En algunas realizaciones, dicho resto de aminoácido se selecciona de serina, glicina, dimetilglicina, alanina, cisteína, tirosina y

fenilalanina. En otras realizaciones, dicho resto de aminoácido es serina.

En algunas realizaciones, de la invención dicho resto de ácido graso está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo); y el radical amino ácido está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH y -O (C 1 -C 10 alquilo), fenilo y fenol.

En realizaciones adicionales, dicho resto de aminoácido no está sustituido.

En todavía otras realizaciones, dicho amino resto ácido está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH y -O (C 1 -C 10 alquilo), en el que R 3 es -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho aminoácido está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En otras realizaciones, dicho amino ácido es sustituido por al menos dos -C 1 -C 6 alquilo. En realizaciones adicionales, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En realizaciones adicionales adicionales, dicha sustitución está en la posición α de dicho resto de aminoácido.

La "posición α de dicho resto de aminoácidos" es el átomo de carbono en el resto de aminoácidos que está directamente adyacente al átomo de carbono de carbonilo del resto de aminoácidos.

En algunas realizaciones adicionales, dicho resto de aminoácido se selecciona de un resto de serina, cisteína, glicina, dimetilglicina, alanina, tirosina y fenilalanina. En algunas realizaciones, dicho amino resto ácido está sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre recta o -C ramificado 1 -C 6 alquilo, o ramificado -C recta 2 -C 6 alquenilo o ramificado -C recta 2 -C 6 alquinilo, -OH, y -O (C 1 -C 10 alquilo).

En algunas otras realizaciones, dicho aminoácido está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En otras realizaciones, dicho amino ácido es sustituido por al menos dos -C 1 -C 6 alquilo. En todavía realizaciones adicionales, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En algunas realizaciones, dicha sustitución está en la posición α de dicho resto de aminoácido.

En algunas realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo). En realizaciones adicionales, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En algunas realizaciones, al menos un C 1 -C 6 alquilo es metilo. En realizaciones adicionales, dicha al menos una sustitución está en al menos una de las posiciones α o β de dicho resto de ácido graso.

En algunas realizaciones, una amida de ácido graso de la invención es un compuesto de fórmula general (I), que incluye un estereoisómero y una sal del mismo:

En la que R 1 se selecciona de lineal o ramificado -C 13 - C 22 alquilo, lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquenilo y lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquinilo; opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo); R 2 y R 3 se seleccionan independientemente de H, alquilo lineal o ramificado -C 1 -C 6 , lineal o ramificado-C 2 -C6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 -C 6 alquinilo; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo -OH, -SH, -O (C 1 -C 6 alquilo), fenilo y fenol; siempre que al menos uno de R 2 y R 3 sea diferente de H.

En algunas realizaciones, R 2 es lineal o ramificado -C 1 - C 6 alquilo. En otras realizaciones, R 3 es lineal o ramificado -C 1 - C 6 alquilo. En realizaciones adicionales, R 2 y R 3 son cada uno independientemente -C 1 -C 6 alquilo. En todavía otras realizaciones, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En algunas realizaciones, R 1 es un grupo -C lineal o ramificada 13 - C 22 alquenilo. En algunas realizaciones, dicho recto o ramificado -C 13 -C 22alquenilo comprende entre 1 a 6 dobles enlaces.

El término "estereoisómero", como se usa en el presente documento, pretende abarcar un isómero que posee una constitución idéntica a un estereoisómero correspondiente, pero que difiere en la disposición de sus átomos en el espacio del estereoisómero correspondiente. Por ejemplo, los estereoisómeros pueden ser enantiómeros, diastereómeros y / o isómeros cis-trans (E / Z). Debe entenderse que una composición que comprende una amida de ácido graso de la invención puede comprender enantiómeros individuales, diastereómeros individuales así como mezclas de los mismos en cualquier proporción (por ejemplo, mezclas racémicas, mezclas no racémicas, mezclas de al menos dos diastereómeros, etc.)) Además, la invención abarca cualquier estereoisómero de una amida de ácido graso de la invención logrado a través del metabolismo in vivo o in vitro, o por cualquier tipo de derrota sintética.

El término "sal", como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier sal lograda por adición de ácido o base. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido obtenida por protonación de una amida de ácido graso de la invención (por ejemplo, en el resto amídico). En otras realizaciones, la sal es una sal de adición de base obtenida por desprotonación de un protón de la amida de ácido graso de la invención (por ejemplo, del resto ácido, es decir, -COOH de la amida de ácido graso). El contraión que forma una sal de una amida de ácido graso de la invención puede, de manera no limitativa, incluir cationes inorgánicos u

orgánicos, que en algunas realizaciones son farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos, por ejemplo, cationes de potasio o sodio, metales alcalinotérreos. cationes tales como magnesio o calcio, o cationes de amonio que incluyen, por ejemplo,

El término "alquilo" pretende abarcar un radical hidrocarbonado saturado lineal (no ramificado), ramificado o cíclico monovalente. Cuando se hace referencia a "C 1 -C 6 alquilo" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene 1, átomos de 2, 3, 4, 5, o 6 de carbono. Ejemplos no limitativos de C 1 -C 6alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, 3-butilo, n-isobutilo, 2-isobutilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metil-2-etil-propilo, ciclobutilo, 1- metil-ciclobutilo, 2-metil-ciclobutilo, 1,1-dimetil-ciclobutilo, 1,2-dimetil-ciclobutilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, metil-1-ciclobutilo, 1-ciclobutil-etilo, 2-ciclobutilo- etilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopentilo, 2-metil-ciclopentilo. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C 10 -C 30 alquilo" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene un radical 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 , 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C11 - C 20 alquilo"se debe entender que abarca cualquier lineal o ramificado radical alquilo que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a " -alquilo C 13 -C 22 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquilo lineal o ramificado que tiene 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono.

El término "alquenilo" pretende abarcar una cadena de hidrocarburo lineal (no ramificada) o ramificada que tiene al menos un doble enlace. Un doble enlace puede estar entre dos átomos de carbono de la cadena alquenilo y puede estar en la configuración cis o trans (o E o Z). Un doble enlace de un alquenilo puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Cuando se hace referencia a "-C 13 -C 22 alquenilo" se debe entender que abarca cualquier alquenilo lineal o ramificado que tiene un radical 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a " -alquenilo C 11 -C 20 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquenilo lineal o ramificado que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C10 - C 30 alkeyl"se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene un radical 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 , 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono

El término "alquinilo" pretende abarcar una cadena de hidrocarburo lineal (no ramificada) o ramificada que tiene al menos un triple enlace. El triple enlace puede estar entre dos átomos de carbono de la cadena alquinilo. El triple enlace de un alquinilo puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Cuando se hace referencia a "-C 13 -C 22 alquinilo" se debe entender que abarca cualquier alquinilo lineal o ramificado que tiene un radical 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a "-alquinilo C 11 -C 20 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquinilo lineal o ramificado que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C 10 -C 30alquinilo "debe entenderse que abarca cualquier radical alquilo lineal o ramificado que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 , 28, 29 30 átomos de carbono.

Debe entenderse que el término "fenilo" significa el grupo cíclico aromático que tiene la fórmula C 6 H 5 . Debe entenderse que el término "fenol" significa el grupo aromático que tiene la fórmula C 6 H 4 OH, en el que dicho grupo -OH puede estar sustituido en cualquier punto del anillo cíclico.

Algunos de los términos definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y en tal caso cada término se definirá independientemente del otro.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En otro aspecto, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende una amida de ácido graso como se describe en el presente documento que incluye cualquier estereoisómero y sal del mismo. La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos una amida de ácido graso como se describe en el presente documento que incluye cualquier estereoisómero y sal del mismo, en combinación con al menos otro agente terapéutico. La invención proporciona además el uso de una amida de ácido graso descrita en el presente documento para la preparación de una composición farmacéutica.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una amida de ácido graso descrita en el presente documento en combinación (por ejemplo, mezcla) con un auxiliar farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional. El auxiliar debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros

ingredientes de la composición y no perjudicial para los destinatarios de la misma.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración o administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) a través de un implante.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es una composición transdérmica. En algunas otras realizaciones, dicha amida de ácido graso descrita en el presente documento se administra a un paciente usando una formulación transdérmica. En algunas realizaciones, dicha formulación / composición transdérmica emplea el uso de un parche dérmico.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es una composición nasal. En algunas otras realizaciones, dicha amida de ácido graso descrita en el presente documento se administra a un paciente usando una formulación nasal. En algunas realizaciones, dicha formulación / composición nasal emplea el uso de un dispositivo de administración (por ejemplo, un nebulizador).

Las composiciones pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de asociar las amidas de ácido graso de la invención o combinaciones de las mismas con cualquier agente auxiliar. El (los) agente (s) auxiliar (es), como el (los) ingrediente (s) accesorio (s), se seleccionan típicamente de los convencionales en la técnica, tales como vehículos, cargas, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y humectantes. agentes

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades de dosificación discretas, tales como píldoras, tabletas, grageas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo o pasta. Las composiciones pueden procesarse adicionalmente en un suppositorio o enema para administración rectal.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se describe anteriormente, en combinación con material de envasado, que incluye instrucciones para el uso de la composición para un uso como se describe anteriormente.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo viales sellados y ampollas, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (liofilizada) que requiera solo la adición de un

vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de utilizar. Para la administración transdérmica, por ejemplo, se pueden contemplar geles, parches o pulverizaciones. Las composiciones o formulaciones adecuadas para la administración pulmonar, por ejemplo, por inhalación nasal, incluyen polvos finos o nieblas que pueden generarse por medio de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados a dosis medidas.

La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto a lograr y pueden variar con la fórmula particular, la ruta de administración y la edad y el estado del sujeto individual al que se administrará la composición. .

La invención proporciona además un kit que comprende al menos un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo, como se describe anteriormente en este documento, e instrucciones para su uso.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo; que comprende administrar a dicho paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

La presente invención proporciona un método de tratamiento del trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo, dicho método comprende administrar a un paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo. En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece una adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con el mismo; dicho método comprende administrar a un paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El tema considerado como la invención se señala particularmente y se reivindica claramente en la parte final de la especificación. Sin embargo, la invención, tanto en cuanto a la organización como al método de operación, junto con los objetos, características y ventajas de los mismos, puede entenderse mejor con referencia a la siguiente descripción detallada cuando se lee con los dibujos adjuntos en los que:

HIGO. 1 muestra el tiempo medio (\pm sem) pasado en segundos en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado con MWD durante el ensayo de prueba libre de drogas por ratas tratadas con VEH o 5 mg / kg de OIGly durante cada ensayo MWD

en el Experimento 2. Asteriscos indican una diferencia significativa entre los pisos pareados de retirada de salina y morfina, *** p <0.001.

HIGO. 2 muestra el tiempo medio (\pm sem) pasado en segundos en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado con morfina durante el ensayo de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH, 5 mg / kg de oleoil glicina o 30 mg de oleoil glicina durante la morfina ensayo de acondicionamiento en el Experimento 4. Los asteriscos indican una preferencia general significativa por el piso emparejado con morfina entre los grupos * p = 0.025

Las figs. 3A-3C muestra los cromatogramas representativos que describen la presencia de OIGly en la ínsula de los ratones con TBI, pero no los ratones falsos o ingenuos. (3 A (1)) La ínsula lesionada muestra la formación de OIGly según lo confirmado por los espectros MS y MS / MS. En ratones simulados (3 B), así como en ratones sin tratamiento previo (3 C), OIGly endógeno no es detectable en el tiempo de retención de OIGly sintético mostrado por la flecha. HIGO. Las trazas de cromatograma 3A (2) representan la corriente de iones total (TIC), y la FIG. Las trazas de cromatograma 3A (3) representan los cromatogramas extraídos m / z alrededor de 340 amu.

HIGO. 4 muestra que OIGly no tiene efectos sobre la morfina-CPP. Los ratones se acondicionaron con solución salina o morfina (10 mg / kg, sc) durante 3 días. Se observó un CPP robusto en ratones acondicionados con morfina pretratados con vehículo. OIGly no atenuó la expresión de morfina CPP (30 mg / kg, ip). * p <0.05 vs. vehículo / vehículo. Los valores representan la media \pm SEM de n = 7-8 ratones por grupo.

Las figs. 5A-5E muestra la evaluación de los efectos cannabimiméticos en la tétrada cannabinoides después de la administración de OIGly. OIGly no produjo (5 A) antinocicepción, (5 B) hipotermia o comportamiento motor, como se refleja en las siguientes medidas: (5 C) distancia recorrida, (5 D) velocidad y (5 E) tiempo de inmovilidad. Además, OIGly no provocó respuestas catalépticas, como se evaluó en la prueba de barras (datos no mostrados). Los valores representan medias \pm SEM de n = 9 ratones por grupo.

HIGO. 6 muestra la sensibilización psicomotora de cocaína después de dos días de habituación a la cámara locomotora de campo abierto, ratones (n = 10 en cada grupo) fueron inyectados repetidamente con 20 mg / kg de cocaína o solución salina durante 10 días. La actividad locomotora fue monitoreada por el número de roturas del haz.

Las figs. 7A-7L muestran el aumento de los cannabinoides endógenos en el sistema de recompensa en ratones sensibilizados con cocaína después de la sensibilización. Los ratones se

sacrificaron y Nucleus Accumbens (Figuras 7A-7F) y el hipocampo (Figura 7G-7L) se diseccionaron y analizaron para los diferentes compuestos. Los resultados se presentan para OIGI (oleoilglicina) (Figuras 7A y 7G), 2-AG (2-araquidonoilglicerol, un cannabinoide endógeno) (Figuras 7B y 7H), OS (oleoil serina) (Figuras 7C y 7I), AEA (araquidonoil etanolamida, anandamida, un cannabinoide endógeno) (FIGS. 7D y 7J), PEA (palmitoil etanolamida) (FIGS. 7E y 7K), OEA (oleoil etanolamida) (FIGS. 7F y 7L). * p <0.001 solución salina vs cocaína

Se apreciará que, por simplicidad y claridad de ilustración, los elementos mostrados en las figuras no se han dibujado necesariamente a escala. Por ejemplo, las dimensiones de algunos de los elementos pueden exagerarse en relación con otros elementos para mayor claridad. Además, cuando se considere apropiado, los números de referencia pueden repetirse entre las figuras para indicar elementos correspondientes o análogos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN ACTUAL

En la siguiente descripción detallada, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión profunda de la invención. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que la presente invención se puede practicar sin estos detalles específicos. En otros casos, los métodos, procedimientos y componentes bien conocidos no se han descrito en detalle para no oscurecer la presente invención.

Parte I: Oleoyl Glycine interfiere con la abstinencia de morfina, pero no la recompensa de morfina

Asignaturas

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (200 ga 250 g) como sujetos. Los animales se alojaron en parejas en una jaula opaca de caja de zapatos mientras recibían comida y agua ad libitum. Fueron expuestos a un ciclo de luz / oscuridad inversa de 12/12 h donde las luces se encienden a las 7 pm Todos los experimentos se realizaron durante el ciclo oscuro de las ratas. La sala de la colonia que albergaba a todas las ratas se mantuvo a 21 ° C. Todos los procedimientos para animales fueron aprobados por el Comité de Cuidado de Animales de la Universidad de Guelph y se adhirieron a las directrices del Consejo Canadiense de Cuidado de Animales.

Drogas

La morfina y la naloxona se prepararon con solución salina a una concentración de 20 y 1 mg / ml, respectivamente, antes de inyectar por vía subcutánea (sc) a un volumen de 1 ml / kg. OIGly y AM251 se disolvieron en una mezcla vehicular de etanol, Tween 80 y solución salina fisiológica en una relación 1: 1: 18. Oleoil glicina y AM251 se disolvieron primero en etanol, luego se añadió

Tween 80 a la solución, y el etanol se evaporó con una corriente de nitrógeno; después de lo cual, se agregó la solución salina. El vehículo final (VEH) consistió en 1: 9 (Tween / solución salina). Se preparó oleoilglicina a una concentración de 5 mg / ml o 30 mg / ml y se inyectó ip

Aparato

Se utilizó un aparato de acondicionamiento de lugares con pisos removibles. El aparato de acondicionamiento era una caja rectangular ($60 \times 25 \times 25$ cm) hecha de plexiglás negro y una tapa de malla de alambre. Durante el acondicionamiento, se colocaron pisos metálicos removibles caracterizados por una superficie perforada (1 cm de diámetro espaciada 1 cm entre sí) o una superficie de rejilla (barras horizontales de $\frac{1}{2}$ cm espaciadas 1 cm) sobre una estera de goma negra en la parte superior del Superficie de plexiglás negro. Los diferentes pisos actúan como señales contextuales que diferencian el piso de tratamiento y el piso VEH. Durante la prueba y las pruebas previas a la prueba, se colocaron pisos de metal negro divididos en dos mitades iguales (mitad de superficie y mitad de rejilla) en las cajas de acondicionamiento. Las propiedades de estímulo táctil de las dos mitades del piso eran idénticas a sus contrapartes del piso coincidentes utilizadas en el acondicionamiento.

Procedimiento

Todas las ratas recibieron una prueba previa de prueba libre de drogas de 10 minutos para medir las preferencias básicas del piso. Ethovision rastreó el movimiento de las ratas durante todo el ensayo para determinar cuánto tiempo pasó en cada piso. Luego se asignó a cada rata a un grupo de drogas específico y a un piso de drogas (agujero o piso de rejilla) de manera contrabalanceada. Se eliminaron las ratas con un sesgo de más de 200 s para cualquier piso. Los pisos y las cajas de acondicionamiento se lavaron entre cada prueba.

Experimento 1: Potencial de OIGly para producir un CPP o CPA

Las ratas ($n = 12$) recibieron dos ensayos de acondicionamiento con oleoil glicina. En cada ensayo recibieron inyecciones intraperitoneales (ip) de 5 mg / kg de oleoil glicina o VEH (24 horas de diferencia; orden de contrapeso) 20 minutos antes de la colocación en la caja de acondicionamiento forrada con la rejilla o el piso del agujero (contrapeso) durante 20 minutos. Tres días después del último día de acondicionamiento, las ratas recibieron una prueba de prueba libre de drogas de 10 minutos con el piso de rejilla / agujero dividido.

Experimento 2: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de un MWD-CPA precipitado con naloxona

Las ratas ($n = 22$) recibieron dos ciclos de acondicionamiento de 3 días para lograr una evitación del lugar inducida por MWD inducida por naloxona. El día 1, el piso opuesto al piso de drogas asignado se combinó con una inyección de solución salina sc. Diez minutos después de una inyección de solución salina, las ratas se colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con solución salina asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción con Ethovision. El día 2, las ratas recibieron una dosis alta de morfina (20 mg / kg) sc, 24 h después del ensayo de acondicionamiento con solución salina el día anterior. Después de la inyección, se colocaron en una caja de zapatos vacía y se monitorearon para detectar signos de dificultad respiratoria y se los estimuló cuando fue necesario hasta que se recuperaron y regresaron a la caja de la casa. El día 3, 24 h después de las inyecciones de morfina, Se inyectó a las ratas VEH ($n = 12$) u OIGly ($n = 12$) 10 minutos antes de recibir una inyección sc de naloxona. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision. Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba.

Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision. Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision.

Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas

de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. inyección de solución salina 10 min antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. inyección de solución salina 10 min antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso.

Experimento 3: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de una CPP inducida por morfina

Las ratas recibieron cuatro ensayos de acondicionamiento de 2 días para producir una preferencia de lugar condicionada inducida por la morfina. Durante cada ensayo de acondicionamiento, todas las ratas recibieron una inyección sc de morfina (10 mg / kg) en un día y solución salina el otro día (en un orden equilibrado), diez minutos antes de ser colocadas en la cámara de acondicionamiento con una morfina o solución salina piso emparejado, respectivamente, por una duración de 30 min. En el ensayo de acondicionamiento de la morfina, a las ratas se les administró una inyección ip de VEH ($n = 11$), 5 mg / kg de OIGly ($n = 11$) o 30 mg / kg de OIGly ($n = 10$) 10 minutos antes de la inyección de morfina. En el ensayo de acondicionamiento salino, se injectó VEH a todas las ratas 10 minutos antes de la inyección de solución salina. Tres días después del último día de acondicionamiento, las ratas recibieron una prueba de prueba libre de drogas de 10 minutos con el piso de rejilla / agujero dividido. Todas las ratas recibieron un sc

Resultados

Experimento 1: Potencial de Oleoyl Glycine para producir un CPP o CPA

OIGly no produjo una preferencia o aversión significativa por el piso combinado de drogas, $t (11) = 0.09$, ns. Las ratas pasaron la misma cantidad de tiempo en el piso emparejado VEH ($M = 232.16$ segundos, ± 36.44) como lo hicieron en el piso emparejado de oleoil glicina ($M = 299.00$ segundos, ± 36.44). Además, una medida de actividad no reveló efectos motores de oleoil glicina en comparación con VEH durante el acondicionamiento.

Experimento 2: Efecto de la oleoilglicina sistémica en el establecimiento de MWD-CPA

OIGly interfirió significativamente con el establecimiento de la CPA inducida por MWD inducida por naloxona. HIGO. 1 muestra el número medio (\pm sem) de segundos gastados en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado MWD en el ensayo de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH u oleoil glicina durante cada ensayo MWD en el Experimento 2. El 2 \times 2 Los factores mixtos ANOVA con factor de grupo del fármaco de pretratamiento (VEH, 5 mg / kg de OIGly) y el factor de grupo dentro del piso (MWD, solución salina) revelaron una interacción significativa de fármaco por piso, $F(1, 20) = 6.80$, $p = 0,017$. Las pruebas t pareadas posteriores revelaron que hubo una aversión del piso solo en el grupo VEH $t(11) = 4.59$, $p <0.001$. La evaluación de la actividad durante los ensayos de acondicionamiento reveló un efecto significativo del fármaco acondicionador, $F(1, 20) = 118,75$; $p <0,001$,

Experimento 3: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de una CPP inducida por morfina

A 5 o 30 mg / kg, OIGly no modificó el establecimiento de una preferencia de lugar inducida por morfina. HIGO. 2 presenta el número medio (\pm sem) de segundos gastados en el piso emparejado con solución salina y el piso con MWD durante la prueba de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH, 5 mg / kg o 30 mg / kg OIGly durante cada prueba de acondicionamiento MWD . Un ANOVA de factores mixtos 3 \times 2 con factor de grupo del fármaco de pretratamiento (VEH, 5 mg / kg de OIGly, 30 mg / kg de OIGly) y el factor de grupo dentro del grupo (morfina, solución salina) reveló solo un efecto significativo del piso, $F(1, 31) = 5.62$, $p = 0.025$, sin interacción significativa de drogas por piso. En general, todas las ratas mostraron un CPP inducido por la morfina, pero las administraciones sistémicas de OIGly no alteraron esa preferencia. Además, la evaluación de la actividad durante los ensayos de acondicionamiento reveló un efecto significativo del ensayo, $F(1, 31) = 26,40$; $p <0,001$, Parte II: La oleoilglicina producida por un traumatismo cerebral reduce la recompensa y la retirada de nicotina en ratones

Animales

Se usaron ratones machos C57BL / 6 (Charles River, Italia) con un peso de 18-20 g para el modelo de TBI Weight Drop (WD) leve. Los ratones se alojaron tres por jaula bajo iluminación controlada (ciclo de luz / oscuridad de 12 h; luz a las 6:00 AM) y condiciones ambientales estándar (temperatura ambiente 20-22 ° C, humedad 55-60%) durante al menos 1 semana antes El comienzo de los experimentos. Comida para animales y agua corriente estaban disponibles ad libitum. Los ratones machos ICR (6-8 semanas de edad; Harlan, Indianápolis, Ind.) Con una masa corporal de 27-32

g sirvieron como sujetos en todos los experimentos de farmacología in vivo. Los ratones fueron alojados en grupo (cuatro por jaula) en un ciclo de luz / oscuridad 12/12 (luces encendidas a las 0600 h) y se les dio comida y agua ad libitum. Todos los protocolos de animales fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Virginia Commonwealth, estaban de acuerdo con la Guía de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Institute of Laboratory Animal Resources, 2011), y por el Comité de Ética Animal de la Segunda Universidad de Nápoles, de conformidad con el italiano (DL 116/92) y los reglamentos de la Comisión Europea (DO de CE L358 / 1 18/12/86) sobre la protección de animales de laboratorio. Se hicieron todos los esfuerzos para reducir tanto el número de animales como el sufrimiento durante los experimentos.

Preparación quirúrgica y lesión (modelo Mouse WD)

El TBI leve experimental (mTBI) se realizó utilizando un dispositivo para bajar de peso desarrollado en el laboratorio de Nápoles. Los ratones fueron anestesiados con inyección intraperitoneal de 250 mg / kg de Avertin antes de ser sometidos a mTBI. Después de una incisión longitudinal en la línea media, el cráneo se expuso para localizar el área de impacto y se colocó debajo de un dispositivo de tubo de metal donde la abertura se colocaba directamente sobre la cabeza del animal. La lesión se indujo al dejar caer un peso cilíndrico de metal (50 g), a través de un tubo de guía de metal vertical desde una altura de 20 cm. El punto de impacto fue entre la sutura coronal anterior (bregma) y la sutura coronal posterior (lambda). Inmediatamente después de la lesión, la piel se cerró con clips quirúrgicos para heridas y los ratones se volvieron a colocar en sus jaulas para permitir la recuperación de la anestesia y mTBI.

Drogas

[2 H] 8 AEA, [2 H] 5 2-AG, [2 H] 4 PEA, [2 H] 4 OEA, [2 H] 8 N-araquidonoidopamina (NADA), [2 H] 8 AraSer y [2 H] 8AraGly se adquirió de Cayman Chemicals (MI, EE. UU.). OIGly se sintetizó en el laboratorio Mechoulam y CP55,940 ((-) - cis-3- [2-hidroxi-4- (1,1-dimetilheptil) fenil] -trans-4- (3-hidroxipropil) ciclohexanol) y morfina el sulfato fue proporcionado generosamente por NIDA (Rockville, Maryland). OIGly y CP55,940 se disolvieron en una solución de vehículo que consiste en etanol (5% del volumen total), alkamuls-620 (Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ) (5% del volumen total) y solución salina (0.9% NaCl) (90% del volumen total). Oleoil glicina y CP55,940 se administraron por vía intraperitoneal (ip) de administración. (-) - Tartrato de hidrógeno de nicotina [(-) - 1-metil-2- (3-piridil) pirrolidina (+) - bitartrato] y mecamilamina HCl se compraron de

Sigma-Aldrich Inc. (St. Louis, MO, EE. UU.)) Sulfato de morfina [hemi de morfina [pentahidrato de sulfato]] La nicotina y la mecamilamina (2 mg / kg) se disolvieron en solución salina fisiológica y se administraron por vía de administración subcutánea (sc) en un volumen de 10 ml / kg. Para el estudio de CPP de nicotina, se usó una dosis de 0.5 mg / kg de nicotina porque esta dosis produce de manera confiable CPP significativa en ratones ICR (18). La morfina CPP se realizó con 10 mg / kg (sc) como se describió recientemente (19). Para los estudios de abstinencia de nicotina, se perfundió continuamente 24 mg / kg / día de nicotina o solución salina durante 14 días usando minibombas osmóticas sc (modelo 2000; Alzet Corporation, Cupertino, California) que se implantaron bajo anestesia con isoflurano. Este régimen prolongado de administración de nicotina produce de manera confiable un síndrome de abstinencia significativo en los tres paradigmas de comportamiento utilizados aquí.

Síntesis de oleoil glicina

A una solución de ácido oleico (1 g, 3,54 mmol) y N, N-dimetilformamida (266 µL, 3,64 mmol) en cloruro de metileno seco (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (solución 2,0 M en cloruro de metileno, 3,5 ml, 7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego el disolvente se evaporó bajo un flujo de nitrógeno. El material bruto en cloruro de metileno (10 ml) se añadió a una solución de glicina (800 mg, 10,62 mmol) e hidróxido de potasio 2 N en un baño de hielo. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. El producto se extrajo con éter (3 x 50 ml) y se secó (MgSO₄), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material bruto se cromatógrafió en gel de sílice (eluyendo con cloroformo: metanol) para producir un sólido cristalino. Punto de fusión 93-94 C (degradación); CL-EM: (M-H)⁺ = 339 m/z; RMN (CD₃OH, ppm): 5.35-5.32 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.13-2.18 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 20H), 0.88 (t, 3H).

Extracción y cuantificación de endocannabinoides, N-aciletanaminas, N-acildopaminas, N-acilserinas y N-acilglicinas. Los tejidos cerebrales se congelaron en nitrógeno líquido inmediatamente después de la disección, que tuvo lugar dentro de los 5 minutos posteriores al sacrificio. Los tejidos congelados se homogeneizaron con Dounce y se extrajeron con cloroformo / metanol / Tris-HCl 50 mM pH 7,5 (2: 1: 1, v/v) que contenían patrones internos deuterados para AEA, 2-AG, PEA, OEA, NADA, AraSer y cuantificación de AraGly por dilución de isótopos (10 pmol para [2H] 8 AEA; 50 pmol para [2H] 5 2-AG, [2H] 4 PEA y [2H] 4 OEA; 5 pmol para [2H] 8 NADA, [2H] 8 AraSer y [2H] 8AraGly). Luego, el extracto lipídico se purificó por

cromatografía de lecho abierto sobre sílice. Las fracciones se eluyeron dentro de cantidades crecientes de CH₃OH en CHCl₃ y parte de la fracción 9: 1 (v / v) se analizó mediante cromatografía líquida-ionización química a presión atmosférica-espectrometría de masas cuadrupolo simple para niveles de AEA, 2-AG, PEA y OEA, como se describió previamente (22, 23). Los niveles de AEA, 2-AG, PEA y OEA se calcularon sobre la base de su relación de área con las áreas de señal estándar deuteras internas. Parte de la fracción 9: 1 se usó para la identificación de N-acildopamina, mientras que la fracción 7: 3 se usó para la identificación y cuantificación de N-acilglicina y N-acilserina por LC-MS-IT-TOF (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) equipado con una interfaz ESI, utilizando monitoreo de reacción múltiple (MRM). El método para NADA fue como se describió anteriormente. La cuantificación se realizó mediante dilución de isótopos utilizando valores m / z de 370.3192 y 362.2692 correspondientes al ion molecular [M + H]⁺ para AraGly deutero y no deutero; o valores m / z de 400.3297 y 392.2795 correspondientes al ion molecular [M + H]⁺ para AraGly deutero y no deutero. La recuperación de AraGly y AraSer de los tejidos cerebrales de rata usando el procedimiento analítico y de extracción que se informa aquí (ver Métodos) fue 49.1 ± 15.7% y 42.1 ± 15.9% (n = 7). El método LC-ESI-IT-ToF fue específico y exhibió un límite de detección (LOD, definido como la concentración a la cual la relación señal / ruido es mayor que 3: 1) de 50 fmol en el modo MS, y 1 pmol en El modo MS / MS para todos los compuestos analizados. Además, la relación entre [M + H]⁺ y las áreas de pico de AraGly y AraSer no deuteros (0.025-10 pmol) vs. El límite de cuantificación de los compuestos fue de 100 fmol y la reproducibilidad del método fue del 95% al 99%. Los chromatogramas de los valores de alta resolución [M + H]⁺ fueron extraídos y utilizados para la calibración y cuantificación. El análisis de LC se realizó en el modo isocrático usando una columna Kinetex C18 (10 cm × 2.1 mm, 5 μm) y CH₃OH / agua / ácido acético (85: 15: 0.1 en vol.) Como la fase móvil con un caudal de 0,15 ml / min. La identificación de N-acildopaminas, N-acilglicinas y N-acilserinas se llevó a cabo utilizando ionización ESI en el modo positivo con un flujo de gas nebulizador de 1,5 ml / min y una temperatura de línea de desolvatación curva de 250 °C.

Estudios de preferencia de lugar condicionado (CPP)

Se realizó un paradigma imparcial de CPP, como se describió anteriormente. Brevemente, el aparato de CPP consistía en tres cámaras en una disposición lineal (MedAssociates, St. Albans, Vt., ENV3013) con cámaras blancas y negras (20 × 20 × 20 cm cada una), que también diferían en la textura del piso (malla blanca o varilla negra). Estas cámaras estaban separadas por una pequeña

cámara gris con un piso de PVC liso. Las particiones podrían eliminarse para permitir el acceso desde la cámara gris a las cámaras en blanco y negro. El día 1, los animales fueron confinados a la cámara intermedia durante un período de habituación de 5 minutos y luego se les permitió moverse libremente entre las tres cámaras durante 15 minutos. Se registró el tiempo pasado en cada cámara y no se observó un sesgo sistemático en la preferencia de la cámara de referencia. Veinte minutos de sesiones de acondicionamiento ocurrieron dos veces al día (días 2-4). Durante las sesiones de acondicionamiento, los ratones fueron confinados a una de las cámaras más grandes. El grupo de control recibió solución salina en una cámara grande por la mañana y solución salina en la otra cámara grande por la tarde. El grupo de nicotina recibió nicotina en una cámara grande y solución salina en la otra cámara grande. Los tratamientos se equilibraron por igual para garantizar que algunos ratones recibieran nicotina por la mañana mientras que otros la recibieran por la tarde. La cámara apareada con nicotina fue aleatorizada entre los sujetos. Las sesiones fueron separadas por 4 horas y fueron realizadas por el mismo investigador. En cada uno de los días de acondicionamiento, los ratones se pretrataron con OIGly (ip) o vehículo 15 minutos antes de la inyección de nicotina o morfina (sc). Cinco minutos después de la administración de nicotina, los sujetos recibieron sesiones de acondicionamiento de 20 minutos. En el estudio comparativo de morfina CPP, Los ratones recibieron sesiones de acondicionamiento de 30 minutos después de un pretratamiento de morfina de 15 minutos (10 mg / kg, sc) (19). El día de la prueba (día 5), a los ratones se les permitió el acceso a todas las cámaras durante 15 minutos en un estado libre de drogas. El puntaje de preferencia se calculó determinando la diferencia entre el tiempo pasado en el lado emparejado con el medicamento durante el día de la prueba versus el tiempo en el lado emparejado con el medicamento durante el día de referencia.

Estudios de abstinencia precipitados con nicotina

Los ratones fueron implantados con minibombas osmóticas subcutáneas (modelo 2000; Alzet Corporation, Cupertino, California) bajo anestesia con isoflurano. Las bombas suministraron 24 mg / kg / día de nicotina o solución salina durante 14 días. La concentración de nicotina se ajustó de acuerdo con el peso del animal y el caudal de la mini bomba. En la mañana del día 15, a los ratones se les administró una inyección sc del antagonista no selectivo del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR), mecamilamina (2 mg / kg, sc) y 15 minutos después se administró vehículo u OIGly (10, 30 y 60 mg / kg, ip). Comenzando 10 minutos después de la administración de mecamilamina, se evaluaron los signos de abstinencia de nicotina afectivos (comportamiento

similar a la ansiedad) y físicos (signos somáticos, hiperalgesia) como se describió anteriormente (24). Los ratones fueron evaluados por primera vez durante 5 minutos en la prueba de laberinto plus para el comportamiento relacionado con la ansiedad. La duración del tiempo dedicado a los brazos abiertos del laberinto plus se evaluó como una medida de la respuesta relacionada con la ansiedad. El número de cruces de brazos entre los brazos abiertos y cerrados también se contó como una medida de la actividad locomotora. La evaluación del laberinto plus fue seguida inmediatamente por una observación de 20 minutos de los signos somáticos medidos que incluyeron temblores en las patas y el cuerpo, sacudidas de la cabeza, respaldo, saltos, rizos y ptosis. Los ratones se colocaron en jaulas de actividad claras sin camas durante el período de observación. Se calculó el número total de signos somáticos para cada ratón y se trazó el número promedio de signos somáticos durante el período de observación para cada grupo de prueba. La hiperalgesia se evaluó mediante la prueba de placa caliente inmediatamente después del período de observación de signos somáticos. Los ratones se colocaron en un cilindro de vidrio de 10 cm de ancho en una placa caliente (Thermojust Apparatus, Richmond, Virginia) mantenida a 52°C. Se registró la latencia al tiempo de reacción (saltar o lamer las patas). La secuencia de prueba específica se eligió en base a nuestros estudios previos que muestran que este orden de prueba redujo la variabilidad dentro del grupo y produjo los resultados más consistentes (24). Todos los estudios fueron realizados por un observador cegado al tratamiento experimental.

Evaluación conductual de Tetrad

Los ratones se aclimataron al ambiente de prueba durante al menos 1 h antes de la prueba para detectar componentes de tétrada: actividad espontánea, catalepsia, antinocicepción e hipotermia (7-9). En los estudios locomotores, a los sujetos se les administró vehículo o fármaco y 5 minutos después se colocaron en cajas de acrílico transparente (aprox. 44.5 cm × 22.25 cm × 20.0 cm) contenidas dentro de gabinetes de atenuación de sonido equipados con una fuente de luz LED y ventiladores para aire general, circulación y creación de ruido blanco. La distancia recorrida (cm) y el tiempo que pasaron inmóviles para cada mouse se recopilaron y registraron durante 10 minutos utilizando cámaras digitales Fire-i™ compradas en Unibrain (San Ramon, California, EE. UU.) Y el software de seguimiento de video ANY-maze™ comprado a Stoelting Company (Wood Dale, Ill., EE. UU.). Los ratones fueron evaluados para determinar las latencias basales de retirada de la cola y la temperatura corporal. recibió una inyección intraperitoneal (ip) de vehículo o fármaco (OIGly), y 30 minutos después se evaluó en el siguiente orden: catalepsia, prueba de

retirada de la cola y temperatura corporal. La catalepsia se midió utilizando la prueba de barra horizontal en la que ambas extremidades anteriores del ratón se colocaron en una barra horizontal (aproximadamente 1,25 cm de diámetro y 4,5 cm paralela a la mesa), con la duración de una postura fija e inmóvil (excepto normal respiración) registrada por el cronómetro durante un intervalo de 60 s. La antinocicepción se determinó en la prueba de inmersión de la cola en agua tibia (52 ° C) mediante la cual el extremo distal (aproximadamente 1 cm) de la cola se sumergió en el baño de agua y se registró la latencia del ratón para retirar su cola (al 0.1 más cercano s) Se usó un corte de 10 s para minimizar el daño de la cola. Los datos de antinocicepción se transformaron para representar un efecto porcentual máximo (% MPE) mediante la siguiente fórmula: % MPE = [(latencia de prueba - latencia de pretratamiento) / (10 - latencia de pretratamiento)] × 100. Las mediciones de temperatura corporal (registradas al 0.1 ° C más cercano) se recolectaron insertando una sonda rectal, lubricada con aceite mineral y unida a un teletermómetro (Yellow Spring Industries Inc., Yellow Springs, Ohio, EE. UU.), A una profundidad de 2 cm .

Estudio acumulativo de dosis-respuesta CP55,940

Los ratones se pretrataron con OIGly (60 mg / kg ip) o con vehículo 10 minutos antes de recibir la primera dosis de CP55,940 seguido de cada dosis posterior cada 40 minutos. Las mediciones de catalepsia, movimiento de la cola y temperatura rectal se tomaron 30 minutos después de cada administración de CP55,940, así como antes de cualquier inyección para determinar las respuestas basales. Las dosis acumuladas de CP55,940 fueron 0.3, 1 y 3 mg / kg ip. No se evaluó la actividad locomotora debido a los efectos de habituación que ocurren después de las pruebas repetidas.

Análisis estadístico

Los niveles de lípidos se expresan como medias ± error estándar ($M \pm SEM$) de pmoles / g de peso de tejido húmedo, a menos que se indique lo contrario. El ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Tukey se utilizó para las comparaciones de los niveles de AEA, 2-AG, PEA, OEA y OIGly entre los diversos grupos. Los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron significativos. Para los estudios de lugar condicionado, se calculó una puntuación de preferencia restando el tiempo pasado en la cámara apareada con nicotina después del acondicionamiento menos el tiempo dedicado al preacondicionamiento. Un valor positivo indicaba una preferencia por el compartimiento emparejado de nicotina (o morfina), mientras que un valor negativo indicaba una evitación del compartimiento emparejado de nicotina (o morfina). Un número en o cerca de cero indica que no hay preferencia. Los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional y se analizaron

posteriormente mediante la prueba post-hoc de Student Neuman-Keuls. En los estudios de tétrada y el ensayo de luciferasa, los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett. En la dosis-respuesta acumulativa de CP55,940, los datos se analizaron mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba post-hoc de Sidak. En el ensayo de luciferasa, se aplicó la prueba t de Student con corrección de Welch. El valor AP de <0.05 se consideró estadísticamente significativo. En los estudios vinculantes, KLos valores de i se calcularon aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff a los valores de CI50 para el desplazamiento del radioligando unido aumentando las concentraciones del compuesto de prueba. El programa de computadora GraphPad Prism versión 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, California) se utilizó en todos los análisis estadísticos. Todos los datos se expresan como media +/- SEM.

Resultados

Las figs. 3A-3C muestra los cromatogramas representativos que describen la presencia de OIGly en la ínsula de los ratones con TBI, pero no los ratones falsos o ingenuos. En la Fig. 3A (1), la ínsula lesionada muestra la formación de OIGly según lo confirmado por los espectros MS y MS / MS. En ratones simulados (Figura 3B), así como en ratones sin tratamiento previo (Figura 3C), OIGly endógeno no es detectable en el tiempo de retención de OIGly sintético mostrado por la flecha. Las trazas de cromatograma en la FIG. 3A (2) representan la corriente de iones total (TIC), y las trazas de cromatograma en la FIG. 3A (3) representan los cromatogramas extraídos m / z alrededor de 340 amu.

HIGO. 4 muestra que OIGly no tiene efectos sobre la morfina-CPP. Los ratones se acondicionaron con solución salina o morfina (10 mg / kg, sc) durante 3 días. Se observó un CPP robusto en ratones acondicionados con morfina pretratados con vehículo. OIGly no atenuó la expresión de morfina CPP (30 mg / kg, ip). * p <0.05 vs. vehículo / vehículo. Los valores representan la media ± SEM de n = 7-8 ratones por grupo.

Las figs. 5A-5E muestra la evaluación de los efectos cannabimiméticos en la tétrada cannabinoides después de la administración de OIGly. OIGly no produjo (5 A) antinocicepción, (5 B) hipotermia o comportamiento motor, como se refleja en las siguientes medidas: (5 C) distancia recorrida, (5 D) velocidad y (5 E) tiempo de inmovilidad. Además, OIGly no provocó respuestas catalépticas, como se evaluó en la prueba de barras. Los valores representan medias ± SEM de n = 9 ratones por grupo.

Parte III: El efecto de las moléculas similares a OLGL en la adquisición de comportamientos inducidos por cocaína.

Se realizó un protocolo de sensibilización preliminar (Schumann et al., 2009) para examinar si el sistema de defensa endógeno

responde al insulto farmacológico. Por lo tanto, los ratones recibieron inyecciones repetidas diarias de cocaína (20 mg / kg) durante 10 días y se midió su actividad de locomoción. Como se muestra en la FIG. 6, los animales desarrollaron una respuesta sensibilizada al tratamiento crónico de cocaína (aumento gradual de la actividad de locomoción). El día 11, los animales fueron sacrificados y el NAc y el hipocampo fueron disecados y sometidos a análisis para determinar los niveles de los diversos compuestos. Como se ve claramente en las Figs. 7A-7L, los niveles de OIG1 aumentaron significativamente en el NAC de los ratones tratados con cocaína. Asimismo, los niveles de 2AG, cannabinoide endógeno conocido por ser neuroprotector (Panikashvily et al., 2001), aumentaron en el hipocampo.

Además, mostramos que potenciar el sistema endógeno mediante la administración exógena de un compuesto de la invención tal como oleoilglicina, o compuestos con características similares, es beneficioso para la prevención del estado adictivo. Por lo tanto, se prueba el efecto de la administración exógena de OIGI y moléculas similares a OIGI en dos paradigmas conductuales diferentes en la adicción: sensibilización psicomotora (PS) y preferencia de lugar condicionada (CPP). La PS representa el aumento en la respuesta psicomotora después de la exposición repetida a las drogas que se denomina respuesta sensibilizada y se asemeja a la respuesta conductual de los adictos humanos a las drogas de abuso. El CPP representa la preferencia del entorno asociado a las drogas y se asemeja a las propiedades de refuerzo / recompensa de la droga en los adictos humanos. Primero, se prueba la capacidad de las moléculas similares a OLGL para afectar la adquisición de BS y CPP. Las ratas Sprague-Dawley ($n = 12$ por grupo) se inyectan durante los dos primeros días con solución salina para habituación en las cámaras de campo abierto, después de la habituación se les inyecta ip 15 mg / kg de cocaína durante 10 días consecutivos (fase de desarrollo de sensibilización)) La actividad locomotora se controla continuamente durante todas las sesiones de comportamiento. Los grupos de animales para experimentos consisten en: grupo inyectado con cocaína, OLGL (0.5; 5.0 y 10.0 mg / kg) o moléculas similares a OLGL antes de la cocaína, grupos inyectados con solución salina y moléculas similares a OLGL antes de la inyección de solución salina. El procedimiento detallado para PS se realiza como se describe en Schumann y Yaka, 2009. Después de las sesiones de comportamiento, los animales se sacrifican y se determinan los niveles de cannabinoides endógenos. Para probar el efecto de las moléculas similares a OLGL en la recompensa se utilizan el paradigma CPP. Los mismos grupos descritos anteriormente están condicionados para la cocaína en el aparato de CPP como se describe en Beiser et al., 2017.

Brevemente, después de la habituación a las cámaras de CPP, los mismos grupos de ratas (descritos anteriormente) se inyectan ip con cocaína 15 mg / kg o Moléculas similares a OLGL antes de las inyecciones de cocaína o solución salina cada dos días en diferentes cámaras. Después de 8 días de acondicionamiento, las ratas se prueban para la expresión de CPP permitiéndoles explorar ambas cámaras y se calcula su preferencia.

El efecto de las moléculas similares a OLGL después de la retirada de la cocaína.

Dada la alta tasa de recaída entre los drogadictos después de la abstinencia prolongada, se prueba la administración exógena de compuestos similares a OLGL para mostrar el efecto beneficioso durante la abstinencia para prevenir la recaída de drogas. Por lo tanto, se prueba que la administración de moléculas similares a OLGL es beneficiosa para atenuar la expresión de comportamientos adictivos después de la abstinencia. Los mismos grupos de ratas que se describen anteriormente se asignan a estos experimentos. Tanto PS como CPP se realizan como se describió anteriormente, pero las moléculas de tipo OLGL se administran durante la retirada. Se utilizan las dosis efectivas encontradas en los ejemplos anteriores y también el curso temporal del tratamiento para determinar la dosis óptima y el tiempo que impide la expresión de PS o CPP.

Sensibilización psicomotora (PS)

Todos los animales son asignados a grupos de tratamiento de solución salina y cocaína después de una semana de aclimatación a su entorno de jaula. Dos días antes de la primera inyección de cocaína o solución salina, los animales se acostumbraron al procedimiento de prueba de comportamiento mediante la colocación en jaulas de fotocélulas (Med Associates, St. Albans, Vt.) Durante 30 minutos después de la inyección de solución salina. El primer día de tratamiento (día 1), los animales se habituaron a jaulas de fotocélulas durante 20 minutos antes de la inyección de cocaína (15 mg / kg, ip) o solución salina (1 ml / kg, ip). La actividad locomotora (rotura total del haz) se midió durante 30 minutos adicionales. Durante los siguientes 4 días (días 2-5), se aplicó el mismo procedimiento. Para los experimentos con ifenprodil, se aplicó el mismo procedimiento, excepto que si se inyectó ip o iproprodil después de 20 minutos de habituación, luego se inyectó cocaína o solución salina 30 minutos más tarde. La actividad de locomoción se midió durante 30 minutos adicionales. Todas las ratas fueron devueltas a su jaula de origen durante 21 días. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución

salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios de sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió previamente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Los criterios de sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió previamente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf,

2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección.

Preferencia de lugar condicionado (CPP)

El aparato CPP (Med Associates) consta de dos compartimentos de acondicionamiento visualmente distintos. Uno contiene paredes de color blanco y pisos de malla de alambre (28 cm × 21 cm), mientras que el otro tiene paredes de color negro y pisos de varillas de acero (28 cm × 21 cm). Los compartimentos están conectados por un compartimento central más pequeño (12 cm × 21 cm). Los rayos infrarrojos ubicados en la parte inferior de la pared permiten evaluar las preferencias de los animales para cada compartimento. Los experimentos de CPP se llevan a cabo en momentos predefinidos del día. Después de una aclimatación de 3 días, se realiza un diseño de CPP sesgado de la siguiente manera: los animales se colocaron en el compartimento gris central durante 5 minutos y luego son libres de explorar los tres compartimentos durante 15 minutos. El tiempo que pasa en cada compartimento se analiza mediante software automatizado y los resultados se utilizan para determinar la preferencia inicial. El compartimento menos preferido para cada sujeto se asigna entonces como el compartimento emparejado con el fármaco. El período de acondicionamiento comienza un día después de la sesión de habituación. Se administran inyecciones de cocaína o solución salina todos los días. Los animales recibieron cuatro inyecciones de solución salina (1 ml / kg, ip) y cuatro de cocaína (15 mg / kg, ip) en días alternos y se confinaron en el compartimento asignado durante un período de 15 minutos. Por lo tanto, se lleva a cabo un total de 8 días de entrenamiento. Para evaluar el establecimiento de CPP inducida por cocaína, los animales se analizan un día

después del último día de acondicionamiento. Cada animal se coloca en el compartimento central durante 5 minutos seguido de un período de acceso libre de 15 minutos a todos los compartimentos. El puntaje de CPP se definió como el porcentaje determinado por:

Cuando se administran drogas durante la abstinencia, se realiza el protocolo estándar de CPP de cocaína. Un día después de completar el acondicionamiento de la cocaína, la mitad de los animales de cada grupo de tratamiento recibe inyecciones diarias de drogas durante siete días, mientras que la otra mitad recibe inyecciones diarias de solución salina. El séptimo día, la prueba de CPP se realiza como se describe anteriormente.

Si bien ciertas características de la invención se han ilustrado y descrito en este documento, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes se les ocurrirán ahora a los expertos en la materia. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir todas las modificaciones y cambios que se encuentran dentro del verdadero espíritu de la invención

Patente anterior: COMPOSICIÓN PARA MEJORAR LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE L-DOPA

Patente siguiente: COMPOSICIÓN PARA USO EXTERNO EN LA PIEL PARA ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Está bien documentado que hace miles de años el cannabis era un analgésico viable en la medicina china y otras medicinas. Incluso en los Estados Unidos, los extractos de cannabis eran una medicina para el dolor líder antes de la prohibición de la planta.

Muchos se han alejado del uso de medicamentos farmacéuticos adictivos, incluido el fundador del Centro de Investigación, Mike Robinson.

A trusted source in cannabinoid medicine information and educational content

GLOBALCANNABINOIDRC.COM

Global Cannabinoid Research Center

A trusted source in cannabinoid medicine information and educational content

La Organización Mundial de la Salud anuncia un consenso científico sobre el cannabis medicinal



31. enero 2019, sección Noticias.

La política de cannabis medicinal ahora en manos de la Comisión de Narcóticos de las Naciones Unidas

En una declaración histórica publicada hoy, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció su recomendación a los gobiernos de eliminar el cannabis y la resina de cannabis de la Lista IV de la Convención Única sobre Estupefacientes.

La Lista IV de la Convención Única contiene estupefacientes que se consideran particularmente peligrosos y sin ninguna importancia terapéutica. El cannabis y la resina de cannabis se incluyeron en este Programa al momento de la adopción de la Convención Única en 1961. La Convención Única alienta a los gobiernos a prohibir la producción, distribución y uso de drogas en este Programa.

La decisión de incluir el cannabis y la resina de cannabis en la Lista IV de la Convención Única se debió a un enfoque parcial del cannabis motivado por motivos políticos en algunos países occidentales, en particular en los Estados Unidos, y no por razones científicas como lo exige esta convención. En las décadas siguientes, los pacientes de todo el mundo encontraron que el cannabis era útil para tratar sus dolencias, pero se les impidió el acceso legal a este medicamento debido a las leyes prohibitivas en sus países según las disposiciones de la Convención Única para drogas en el Anexo IV.

La determinación de los pacientes para luchar por el acceso legal al cannabis medicinal y la cantidad cada vez mayor de evidencia científica que confirma su utilidad médica ha llevado, desde la década de 1990, al establecimiento de programas de cannabis medicinal en algunos países. Sin embargo, a la gran mayoría de los pacientes en todo el mundo se les ha impedido continuamente el acceso legal a este medicamento. Los defensores del uso médico del cannabis, tanto pacientes como científicos, solicitaron repetidamente a la OMS que cumpliera su mandato en virtud del Convenio único y realizara una revisión científica del cannabis para evaluar de manera justa su utilidad terapéutica para

proponer la corrección de su estado en el marco del Convenio único. Convención.

En marzo de 2016, el grupo de expertos en cannabis de renombre mundial convocado por la organización de pacientes "Americans for Safe Access" presentó a la OMS un documento completo que demuestra la utilidad médica del cannabis y está estructurado estrictamente en línea con la OMS. Posteriormente, en noviembre de 2016, la OMS acordó llevar a cabo una revisión del cannabis y sus derivados. Este proceso de revisión se llevó a cabo en varias etapas y se finalizó hoy con la emisión de estas recomendaciones al Comité de Estupefacientes de las Naciones Unidas.

Esto representaría un gran avance en el uso médico del cannabis en todo el mundo, ya que ningún gobierno podría ahora referirse a este tratado internacional como una razón para prohibir el uso médico del cannabis. Además, en línea con las disposiciones de la Convención Única, los gobiernos ahora estarían obligados a garantizar la disponibilidad adecuada de cannabis para aliviar el dolor y el sufrimiento de los pacientes en sus países.

"Es gratificante que la Organización Mundial de la Salud haya reconocido el hecho científico de que el cannabis y sus derivados tienen propiedades terapéuticas demostrables y pueden ser la base para medicamentos seguros y eficaces. "Ahora corresponde a los gobiernos de los EE. UU. Y otras naciones eliminar las barreras a la investigación sobre el cannabis y permitir su libre comercio a través de las fronteras estatales y internacionales", declaró Ethan Russo, MD, neurólogo y Director de Investigación y Desarrollo del Cannabis Internacional. y el Instituto de Cannabinoides (ICCI).

Además, la OMS formuló recomendaciones para reprogramar el dronabinol y otros isómeros de THC del Convenio de 1971 sobre sustancias psicotrópicas a la Lista I del Convenio de 1961.

la Convención de 1961 que los eximiría de muchas medidas de control de esta Convención y facilitaría de manera importante el acceso de los pacientes. La OMS también recomendó que la CND confirme que las preparaciones de CDB que contienen no más del 0.2% de THC no están bajo control internacional. Ninguna de estas modificaciones cambiaría la prohibición del cannabis y el THC con fines recreativos.

"Estas recomendaciones fueron inevitables y su adopción por parte de la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas mejoraría la salud pública a nivel mundial", declaró el Dr. Pavel

Pachta, Director de Asuntos Regulatorios Internacionales del ICCI y ex Secretario Adjunto de la Junta Internacional de Control de Narcóticos (JIFE). "No esperamos que la CND vote en contra de estas recomendaciones, ya que provienen de expertos científicos y se basan en una revisión científica rigurosa".

De conformidad con las disposiciones de la Convención Única, esta recomendación de la OMS se someterá ahora a votación durante el 62º período de sesiones de la Comisión de Estupefacientes que se reunirá en Viena, Austria, en marzo de 2019. Cincuenta y tres Estados son miembros de esta Comisión y una sola mayoría de los miembros presentes y votantes deben aprobar la recomendación de la OMS.

https://es.scribd.com/document/399253876/e-Cdd-Cannabis-Out-Come#from_embed

La Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)



La Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) es una sociedad científica constituida por investigadores que trabajan en el campo de los cannabinoides desde diferentes disciplinas y metodologías. La SEIC pretende apoyar a estos científicos y facilitar un marco legal que promueva la investigación y el avance del conocimiento sobre los cannabinoides.

Para ello la SEIC:

Organiza reuniones, seminarios y actos científicos a nivel local, nacional e internacional que permiten a los investigadores poner en común sus avances en el conocimiento de estos compuestos.

Promueve la actividad formativa a nivel profesional y social sobre el significado y repercusión de los avances científicos en el ámbito de los cannabinoides.

Centraliza una red de intercambio de información, materiales y técnicas que facilita la labor de los investigadores en este área.

Participa en el asesoramiento de instituciones públicas o privadas en relación a cuantos temas puedan ser planteados en el campo de los cannabinoides.

DIVULGACIÓN

CANNABIS COMO FÁRMACO

Las propiedades terapéuticas de la marihuana se conocen desde hace siglos.

Las posibles aplicaciones terapéuticas de los derivados de la marihuana se relacionan con las funciones fisiológicas del sistema cannabinoides endógeno.

Las acciones terapéuticas de la marihuana se deben a algunos principios activos presentes en la planta. Existen varios fármacos que contienen esos principios activos o algunos de sus derivados.

Se han desarrollado diversos ensayos clínicos para comprobar la eficacia clínica de los fármacos cannabinoides.

Enfermedades para las que está autorizado el uso de medicamentos basados en cannabinoides

Otras enfermedades en las que se está investigando la posible eficacia de los cannabinoides

Por qué los cannabinoides actúan como antieméticos y estimuladores del apetito

Por qué los cannabinoides pueden ser beneficiosos en determinadas enfermedades que afectan al movimiento

Por qué los cannabinoides pueden atenuar el dolor.

Si desea ampliar la información sobre estos aspectos puede consultar las siguientes publicaciones editadas o recopiladas por la SEIC:

Efectos terapéuticos de los cannabinoides

[Número de página]

[PDF \(2 MB\)](#)

Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides

[PDF \(1 MB\)](#)

Informe Health Canada sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides (versión inglés)

[PDF \(2 MB\)](#)

Informe Health Canada sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides (versión francés)

[PDF \(2 MB\)](#)

- DECLARACIÓN DE LA AMM SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL
Adoptada en la 68^a Asamblea General de la AMM, Chicago, Estados Unidos, octubre 2017

INTRODUCCION



DECLARACIÓN DE LA AMM SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL

1. Cannabis es el término genérico utilizado para designar los preparados psicoactivos de la planta Cannabis sativa que crece de forma silvestre en muchas partes del mundo y que es conocida con otros nombres como "marihuana", "dagga", "herba", "pot", "hachís", o "cáñamo".

2. El cannabis para uso medicinal se refiere al consumo de cannabis y sus componentes, naturales o sintéticos, para tratar una enfermedad o aliviar los síntomas, bajo supervisión profesional; sin embargo, no existe una definición aceptada.

3. El cannabis recreacional se refiere al consumo de cannabis para alterar el estado mental, de manera que cambia las emociones, percepciones y sentimientos independientemente de la necesidad médica.
4. Esta declaración de la AMM busca fijar una posición sobre la legalización del cannabis para uso medicinal y destacar los efectos adversos relacionados con el consumo recreacional.
5. El consumo recreacional de cannabis es un problema de salud y social importante en todo el mundo. El cannabis es la droga ilícita más consumida en el planeta. La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 147 millones de personas, 2,5% de la población mundial, consume cannabis, en comparación con el 0,2% que consume cocaína y el 0,2% que utiliza opiáceos.
6. La AMM condena el consumo recreacional de cannabis debido a los graves efectos nocivos para la salud, como un mayor riesgo de psicosis, accidentes de vehículos motorizados fatales, dependencia, también déficits en aprendizaje verbal, memoria y atención. El consumo de cannabis antes de los 18 años duplica el riesgo de trastorno psicótico. El inquietante aumento de disponibilidad de cannabis o de sus formas en alimentos, como dulces y "concentrados", que son muy atractivos para los niños y adolescentes, requiere una intensa vigilancia y control policial.
7. Las asociaciones médicas nacionales deben apoyar las estrategias destinadas a prevenir y disminuir el consumo recreacional de cannabis.
8. Evidencia para consumo de cannabis con fines medicinales
 - 8.1 Los Cannabinoides son componentes químicos del cannabis sativa que contienen las mismas características estructurales, algunas actúan sobre los receptores cannabinoides de las células del cuerpo humano. Conceptualmente, los cannabinoides que activan estos receptores (1) presentes en el cuerpo humano como cualquier otro neurotransmisor endógeno, (2) presentes en forma natural en la planta de cannabis (fitocannabinoides) y (3) son preparados farmacéuticos que tienen cannabinoides sintéticos (como Delta9-Tetrahidrocannabinol, conocido como dronabinol (de marca Marinol), o un compuesto relacionado, nabilone (Cesamet), o extractos de fitocannabinoides (nabiximols Sativex)).

8.2 Entre los fitocannabinoides está presente en forma natural el cannabis sativa, el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el principal cannabinoide bioactivo y el elemento psicoactivo esencial , mientras que el cannabidiol (CBD) es el segundo más abundante. Al CBD le faltan propiedades psicoactivas, pero puede tener propiedades analgésicas y anticonvulsivas.

8.3 Se piensa que el sistema endocannabinoide es un mediador de los efectos psicoactivos del cannabis y tiene incidencia en una variedad de procesos fisiológicos, incluido el apetito, sensación de dolor, estado de ánimo y memoria. El importante potencial terapéutico médico y farmacológico de influenciar el sistema endocannabinoide ha sido reconocido ampliamente.

8.4 Los beneficios medicinales del cannabis informados en la literatura científica son debatidos ampliamente a nivel mundial. El cannabis ha sido utilizado para el tratamiento de la espasticidad grave en la esclerosis múltiple, dolor crónico, náuseas y vómitos debidos a los citotóxicos y pérdida de apetito y caquexia asociadas al SIDA. Las pruebas sugieren que ciertos cannabinoides son eficaces en el tratamiento del dolor crónico, en particular como una alternativa o complemento al uso de opiáceos cuando el desarrollo de tolerancia a los opiáceos y el retiro se pueden evitar. La evidencia que respalda el uso de cannabis con fines medicinales es de calidad baja a moderada e inconsistente. La inconsistencia puede ser atribuida parcialmente a la prohibición del cannabis. Su clasificación como substancia illegal en algunos países ha limitado una investigación clínica segura y de alta calidad.

8.5 Los efectos nocivos a corto plazo del uso de cannabis están bien documentados. Sin embargo, los efectos nocivos a largo plazo no se entienden tan bien, en particular el riesgo de dependencia y enfermedad cardiovascular. Existe también una preocupación importante por la salud pública en las poblaciones vulnerables, como los adolescentes y mujeres embarazadas y en lactancia.

8.6 A pesar de la poca evidencia de los beneficios médicos, el cannabis para uso medicinal ha sido legalizado en algunos países. En otros países, el cannabis medicinal está prohibido o todavía en fase de debate.

9. Los profesionales médicos se ven enfrentados a un dilema médico-legal cuando tratan de encontrar un equilibrio entre su responsabilidad ética ante los pacientes que consideran que el

cannabis es una terapia eficaz y el cumplimiento de la legislación vigente. Este dilema se puede manifestar con pacientes que pueden beneficiarse médicaamente con el consumo de cannabis y a los que es posible que no, pero presionan a los profesionales médicos para que se los prescriba.

RECOMENDACIONES

10. Investigación sobre el cannabis

10.1 A la luz de la evidencia científica de baja calidad sobre los efectos de salud y la eficacia terapéutica del cannabis, es necesaria una investigación más rigurosa con muestras más grandes, antes de que los gobiernos decidan, sí o no, legalizar el cannabis medicinal con fines médicos. El comparador debe incluir los estándares de tratamiento existentes. Se debe respaldar la ampliación de dicha investigación. La investigación también debe examinar las consecuencias de salud pública, sociales y económicas del consumo de cannabis.

10.2 Los gobiernos pueden considerar la revisión de la legislación que regula el acceso y posesión de cannabis de máxima calidad para permitir una investigación científica bien elaborada, a fin de ampliar la base científica de las pruebas para los efectos en la salud y los beneficios terapéuticos del cannabis.

11. En los países donde el cannabis está legalizado con fines medicinales, se deben aplicar los siguientes requisitos:

11.1 Requisitos para los productores y los productos :

11.1.1 El suministro de los productos a base de plantas de cannabis para tratamiento debe hacerse conforme a la Convención Unica de la ONU sobre Estupefacientes del 30 de marzo de 1961, incluidas las reglas de la Convención sobre producción, comercio y distribución. Así es esencial que el cannabis incluido en los productos suministrados para tratamiento médico debe ser proporcionado y administrado de acuerdo con los requisitos de la Convención.

11.1.2 Los requisitos deben establecer que las plantas de cannabis cumplan con las exigencias de calidad apropiadas para cultivo y estandarización. Los productos de las plantas de cannabis deben tener una indicación (intervalo) específica de los ingredientes, incluido el contenido de delta-9-

tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) y una indicación de la intensidad de éstos.

11.2 Requisitos para la prescripción y dispensación del cannabis medicinal:

11.2.1 El cannabis medicinal debe ser prescrito por un médico/profesional de acuerdo con el mejor nivel de evidencia y los marcos reguladores locales.

11.2.2 Se recomienda comenzar el tratamiento con medicamentos convencionales aprobados antes de utilizar productos con cannabis en el tratamiento.

11.2.3 Cada médico debe ser responsable de la decisión sobre el tratamiento con productos de cannabis, según la mejor evidencia disponible y las indicaciones específicas registradas en el país.

11.2.4 El cannabis con fines medicinales sólo debe ser dispensado por una farmacia o por dispensadores autorizados dentro del marco regulador del país.

11.2.5 Se deben implementar medidas de control eficaces para impedir el consumo ilegal del cannabis medicinal .

11.2.6 Son necesarios sistemas de vigilancia de salud pública para monitorear la prevalencia del consumo del cannabis y las tendencias en los patrones de consumo.

12. Al considerar las políticas y la legislación sobre el cannabis, los gobiernos, las AMNs, legisladores y otros operadores en salud deben enfatizar y examinar los efectos para la salud y los efectos terapéuticos en base a pruebas, al mismo tiempo reconocer diversos factores de contexto, como la capacidad de regulación, rentabilidad, valores de sociedad, circunstancias sociales del país y el impacto de salud pública en la población en general.

20th octubre 2017

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-cannabis-medicinal/>

El desarrollo de nuevos fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.



El desarrollo de nuevos fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.

Más allá de su uso recreativo y de sus efectos psicótropicos, el cannabis tiene un potencial médico que se investiga en los laboratorios y se materializa en el desarrollo de nuevo fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.

La clave de estas aplicaciones reside en nuestro propio organismo, en el sistema cannabinoide implicado en el establecimiento y mantenimiento de nuestra salud.

Por ejemplo, los receptores cannabinoides CB1 y CB2 forman parte de este sistema endocannabinoide endógeno, relacionado con numerosos procesos como el dolor, el apetito, el movimiento y el cáncer, entre otros.

La obtención de nuevos moduladores de la actividad en dichos receptores es una línea de investigación, dentro de la química médica, que tiene potencial aplicación en campos como el tratamiento de enfermedades metabólicas y neurológicas, dolor o cáncer.

Serie: Ciencias en Radio 3

Descargar este audio24.17MB

Descargar este vídeo27.60MB

URL: <https://canal.uned.es/video/5a6f7a5ab1111ff1168b4629>

IFRAME:

Rosa María Claramunt Vallespí catedrática de Química Orgánica y Bio-Orgánica, UNED

Nadine Jagerovic investigadora, Instituto de Química Médica del CSIC

Reunión anual del mes pasado de la Comisión de Estupefacientes (CND) en Viena,



Las negociaciones más tensas y difíciles giraron en torno a la "resolución de modalidades" para los preparativos y el procedimiento para el "segmento ministerial" de alto nivel de 2019 Ann Fordham (IDPC).

Domingo, 8 de abril de 2018

[Número de página]

"El mercado de las drogas está prosperando" es uno de los mensajes clave en el Informe Mundial sobre Drogas 2017 de la UNODC . Esta es una admisión importante de la agencia líder de drogas de las Naciones Unidas dado que ahora está a menos de nueve meses de 2019, la fecha límite actual por la cual los gobiernos se comprometieron a "reducir o eliminar significativamente" el mercado mundial de drogas dentro de diez años. En la reunión anual del mes pasado de la Comisión de Estupefacientes (CND) en Viena, la abismal falla de poder reclamar ningún progreso en relación con los llamados objetivos "libres de drogas" fue el telón de fondo de la última ronda de tensas negociaciones sobre control global de drogas.

La presión sobre el sistema de control de drogas de la ONU continúa desarrollándose después de la UNGASS en 2016. En la reunión de la CND del año pasado, quedó claro que estaba emergiendo un nuevo paradigma donde los derechos humanos, la salud pública y el desarrollo sostenible se integraron centralmente en los debates. Sin embargo, este desarrollo no es del agrado de todos los estados miembros y esta última reunión de la CND fue posiblemente la más polémica y conflictiva hasta la fecha. El llamado consenso sobre las drogas tan claramente "desgarrado en las costuras" es ahora un recuerdo distante y que se desvanece rápidamente. Fue una semana llena de acontecimientos y aquí hay cinco desarrollos significativos que encapsulan el tono y el ambiente del debate sobre políticas de drogas de la ONU.

1. ¿Estar [libre de drogas] o no estar [libre de drogas]?

Las negociaciones más tensas y difíciles giraron en torno a la "resolución de modalidades" para los preparativos y el procedimiento para el "segmento ministerial" de alto nivel programado para marzo de 2019. El "segmento ministerial" es el momento en que los Estados miembros esencialmente deberían acordar el camino como el actual acuerdo que contiene los objetivos de 10 años "libres de drogas", la Declaración Política y el Plan de Acción de 2009, finaliza en 2019. Los Estados miembros generalmente caen en dos campos en el camino más allá de 2019 - hay quienes quieren extender y reafirmar los objetivos de 2009, y aquellos que no quieren y en cambio quieren basar la próxima fase de la política de drogas de la ONU en el documento final de UNGASS. Esta batalla entre el acuerdo de 2009 y el documento final de UNGASS se ha gestado durante muchos meses y ha llegado a un punto crítico durante estas negociaciones. En particular, el progreso del Documento Final de la UNGASS sobre los derechos humanos está demostrando ser un anatema para los gobiernos firmemente comprometidos con respuestas de control de drogas más represivas.

Las negociaciones sobre las modalidades de 2019 comenzaron en Viena un mes antes de la reunión de la CND y continuaron durante la semana de la CND en sesiones informales cerradas sin que se encontrara ningún acuerdo, a pesar de que una sesión se prolongó hasta las 3 de la madrugada y se elaboraron nuevos borradores diariamente. En el último día, el exasperado presidente mexicano del CND finalmente puso una versión drásticamente abreviada de la 'resolución de modalidades' en la mesa que fue adoptada justo al final de la reunión. Sin embargo, incluso después de la adopción, un grupo de países encabezado por Rusia emitió una declaración expresando su disgusto con el proceso y aparentemente rechazando el borrador final que acababa de ser adoptado por unanimidad. La incapacidad de llegar a un acuerdo sobre lo que debería ser una simple resolución procesal pone de manifiesto el emergente y creciente disenso en Viena. Finalmente,

2. "Sin la debida consideración de los derechos humanos, hay consecuencias devastadoras" - Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes para 2017
2018 marca el 70 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos y este año la dimensión de derechos humanos de las políticas de drogas siguió ganando importancia en Viena y en otros lugares. Antonio Guterres, el Secretario General de la ONU, abrió la sesión en una dirección de video y en muy pocas palabras endosó el Documento Final de

UNGASS y llamó la atención sobre la protección de los derechos humanos:

"Con el consenso de la Sesión Especial de la Asamblea General de la ONU como nuestro plan, podemos promover los esfuerzos para detener el crimen organizado mientras protegemos los derechos humanos, habilitamos el desarrollo y garantizamos el tratamiento y apoyo basados en los derechos".

cnd2018 guterrez

El Secretario General de las Naciones Unidas, António Guterres, pronuncia un discurso ante el Plenario de la CND

La presencia y visibilidad de la Oficina del Alto Comisionado para los Derechos Humanos (ACNUDH) en la CND no tenía precedentes, y su representante hizo tres declaraciones durante la sesión plenaria. La semana anterior en su actualización global de las preocupaciones de derechos humanos, el Alto Comisionado para los Derechos Humanos instó a los estados miembros a " examinar la efectividad y el impacto de los derechos humanos de sus enfoques actuales a la llamada" Guerra contra las drogas ". Una semana después de la CND, el día 23 Marzo rd , el Consejo de Derechos Humanos aprobó una segunda resolución que reafirma que los derechos humanos deben desempeñar un papel central en las políticas mundiales de los medicamentos. Esta resolución ordena al ACNUDH que presente un informe que revise la implementación del documento final de UNGASS con respecto a las disposiciones de derechos humanos, como seguimiento de su informe anterior a UNGASS 2015 .

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes fue la más firme que ha tenido en garantizar los derechos humanos en el control de drogas. Esto se destacó en el prólogo de su último informe, así como en sus declaraciones durante la sesión del CND. Que los derechos humanos son ahora parte central de la retórica en la CND es un acontecimiento importante y bienvenido, aunque las realidades sobre el terreno de la erradicación forzada, el tratamiento forzado y la detención de personas que consumen drogas, ejecuciones extrajudiciales y el uso de la pena de muerte (nombre algunos) ilustran que hay mucho trabajo por hacer antes de que la retórica se traduzca en un cambio real. Como un claro recordatorio de este desafío, el fin de semana anterior a la reunión de la CND, el presidente Trump reiteró su llamado a imponer la pena de muerte para los traficantes de drogas como respuesta a la crisis de sobredosis en los Estados Unidos mientras felicitaba a Singapur por su enfoque. Singapur, por su parte, llevó a cabo dos ejecuciones relacionadas con las drogas a ambos lados de la semana de la CND y declaró orgullosamente que su política de "limpieza" funciona (aunque los expertos han argumentado fuertemente refutaron esto).

3. Decir no al estigma

Canadá y Uruguay presentaron una resolución sobre "eliminar el estigma" dado que presenta una barrera para acceder a los servicios para las personas que consumen drogas. Este fue un paso valiente en el contexto de la CND, donde desafortunadamente algunos gobiernos ven el estigma como algo positivo y necesario como una medida de prevención de drogas. Sin embargo, después de largas y contenciosas negociaciones (también hasta la medianoche del penúltimo día), se acordó la resolución aunque el título pasó de "eliminar el estigma" a "promover actitudes no estigmatizantes" y parte del lenguaje inicial se suavizó . La resolución también puede haber enfrentado una fuerte resistencia debido a la oposición política e ideológica a las iniciativas de regulación del cannabis que tienen lugar tanto en los países copatrocinadores originales.

A pesar de un poco de diluvio, esta resolución representa un progreso crítico en Viena y habría sido impensable solo unos pocos años antes. La solicitud de "buscar opiniones y

"contribuciones de los usuarios de drogas" en el desarrollo de políticas y programas se retuvo en el texto y es un paso crucial en el impulso para la participación significativa y genuina de las personas que consumen drogas. Otras resoluciones progresivas adoptadas incluyen una sobre la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH y la hepatitis para las mujeres que consumen drogas y otra sobre la atención de las necesidades de los miembros vulnerables de la sociedad. Desafortunadamente, ninguna de estas resoluciones menciona explícitamente la reducción de daños, ya que esto todavía es difícil de hacer en la CND, sin embargo, Alemania presentó un documento de sala de conferencias sobre el "importancia de la reducción de daños para las personas que usan drogas estimulantes "para apoyar la ampliación del concepto que hasta ahora solo ha sido aceptado en la CND en relación con el uso de drogas inyectables y la prevención del VIH.

4. La sociedad civil: más fuerte, visible y cada vez más creíble

Este año realmente sintió que los esfuerzos de larga data por mejorar el compromiso y la visibilidad de la sociedad civil en la CND estaban comenzando a dar sus frutos. Las tensiones habituales entre los Estados miembros y la sociedad civil parecían haberse reducido a un nivel imperceptible y la relación era más simbiótica que en años anteriores. Muchos representantes de la sociedad civil pudieron reunirse con sus delegaciones gubernamentales y compartir puntos de vista y perspectivas sobre las resoluciones y los debates.

En una victoria importante, la versión adoptada de la resolución de modalidades mencionó específicamente al Equipo de trabajo de la sociedad civil que se ha revivido para garantizar un fuerte compromiso en el período previo al segmento ministerial de 2019. Las organizaciones de la sociedad civil también fueron responsables de numerosos eventos paralelos sobre muchas cuestiones desafiantes que aún no se pueden debatir adecuadamente en el debate principal, como la regulación legal , la reducción de daños , los defensores de los derechos humanos y la devastadora guerra contra las drogas en Filipinas .

Fundamentalmente, los grupos de la sociedad civil continúan llevando las voces de las comunidades más afectadas a Viena para dar sus propias cuentas personalesde cómo las políticas de drogas los han afectado directamente. Estas perspectivas son un importante control de la realidad en lo que a menudo es una discusión desapegada y abstracta.

5. Los elefantes en crecimiento en la habitación

La CND continúa siendo obstaculizada por la incapacidad de comprometerse genuinamente con la realidad y las respuestas efectivas basadas en la evidencia. Los acontecimientos que ocurren en el mundo real, si sus esfuerzos de regulación del cannabis, la necesidad urgente de salas de consumo de drogas para reducir las muertes por sobredosis o los homicidios extrajudiciales cometidos en nombre de control de drogas apenas se mencionan en el debate formal.

evento paralelo cnd2018

Panel del evento paralelo 'Regulación del cannabis de acuerdo con el derecho internacional'.
Foto por Tom Blickman, TNI.

Con respecto al cannabis, Canadá declaró una vez más su plan para regular el mercado a fines de este año y señaló que después de un siglo de control de drogas sigue estando ampliamente disponible y que la prohibición no ha servido para proteger a los jóvenes. Varios otros estados miembros expresaron su oposición a la regulación (así como a la despenalización). Fuera del marco formal, hubo una serie de eventos paralelos sobre regulación, incluido uno prominente de Colombia sobre " usos legales y mercados para el cannabis, la coca y la adormidera ", uno sobre la regulación de la coca y la cocaína y otro sobre el último día explorando la tensiones en los tratados legales de la ONU sobre la

regulación del cannabis y propuestas para un futuro. Además, Uruguay celebró una sesión informativa para las ONG sobre sus desarrollos en materia de política nacional de drogas y describió su modelo de regulación del cannabis. También hubo eventos paralelos para resaltar los daños y peligros de la regulación legal, pero por ahora una discusión genuina y honesta aún no se ha materializado en la discusión principal.

La crisis de sobredosis en América del Norte también fue una preocupación clave y fue enfatizada por Canadá y Estados Unidos en las declaraciones de sus países, pero sus respectivas respuestas fueron muy diferentes. Los Estados Unidos se centraron en la aplicación de la ley y pidieron una mayor cooperación internacional para prevenir la producción y el tráfico ilícitos de fentanilo (también el foco de su resolución).que inicialmente no mencionó la prevención de sobredosis, esto fue incluido durante las negociaciones), mientras que Canadá habló de extender las salas de consumo de drogas para evitar sobredosis en todo el país. Al igual que muchos de los otros desarrollos críticos del mundo real, la CND aún no se ha involucrado de manera significativa con la crisis de sobredosis y se ha movido de manera integral más allá de la retórica falsa de la aplicación de la ley hacia un enfoque genuino en la reducción del daño. Esto sigue siendo el corazón de las tensiones en curso en Viena

Regular el cannabis de acuerdo con el derecho internacional: opciones para explorar.



Evento paralelo del CND el viernes 16 de marzo de 2018: Conference Room M5.

A medida que un número creciente de países avanza hacia la regulación legal para el cannabis no médico, los gobiernos están empujando los límites de los tres tratados de control de drogas de la ONU. En la 61 sesión de la Comisión de Estupefacientes (CND) en marzo de 2018, TNI, la Oficina de Washington para América Latina (WOLA) y el Observatorio Mundial de Políticas sobre Drogas (GDPO) organizaron un evento paralelo para explorar el tema, abordando los diversos desafíos y oportunidades involucradas. En el evento se presentó un informe innovador sobre el tema: Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: Interse la modificación de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis.

La regulación del cannabis para usos no médicos y no científicos está claramente prohibida por las convenciones de drogas de la ONU. Sin embargo, las jurisdicciones subnacionales y nacionales eligen regular formalmente el cannabis de uso adulto, a través de iniciativas y legislación a nivel estatal, como ha estado ocurriendo en los Estados Unidos desde 2012, o mediante nuevas leyes nacionales, como en Uruguay en 2013, y como en Canadá, donde los proyectos de ley están actualmente bajo consideración parlamentaria. Tales reformas plantean desafíos considerables al

marco jurídico internacional para el control de drogas. Este evento paralelo explora las opciones de cómo los países podrían avanzar con los sistemas regulatorios de cannabis con el debido respeto al derecho internacional.

La 61^a sesión de la [Comisión de Estupefacientes](#) tuvo lugar en Viena (Austria) entre el 12 de marzo y el 16 de marzo de 2018. TNI coorganizó otro evento paralelo para abordar la creciente tensión entre las convenciones de control de drogas de la ONU y los cambios en la política hacia cannabis, explorando una serie de opciones de reforma de tratados que pueden ser perseguidas por países con mentalidad reformista como Canadá y Estados Unidos.

Haga clic [aquí](#) para leer un resumen del evento.

Viernes, 16 de marzo de 2018: Sala de conferencias M5, 13: 10-14: 00

Oradores:

Annette Henry, Autoridad de Licencias de Cannabis (CLA), Jamaica

Dave Bewley-Taylor, Universidad de Swansea, Reino Unido

Martin Jelsma, Transnational Institute, Países Bajos

Allyn Taylor, Facultad de Derecho de la Universidad de Washington, EE. UU. ([Lea la presentación](#))

John Walsh (Moderador), Oficina de Washington para América Latina, EE. UU.

En el evento se presentó un informe pionero sobre el tema:

[Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: entre las modificaciones de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis](#)

Por Martin Jelsma, Neil Boister, David Bewley-Taylor, Malgosia Fitzmaurice y John Walsh

Informe de política sobre PIBO 7 | Marzo de 2018

El informe explora en detalle la lógica, potencial legitimidad y factibilidad de la opción inter separa la modificación del tratado, mediante la cual un grupo de dos o más estados con ideas afines podría concluir acuerdos entre ellos que permitan la producción, el comercio y el consumo de cannabis para propósitos no médicos y no científicos, mientras se minimiza el impacto en otros estados

y en los objetivos de las convenciones de drogas. El informe concluye que la opción de inter sela modificación es muy prometedora y merece una consideración cuidadosa para su aplicación por estados afines, no solo como una válvula de seguridad inmediata y legítima para las crecientes tensiones en torno a la regulación del cannabis, sino también como la base para que países de ideas afines promuevan y profundicen la discusión sobre cómo, en palabras del Director Ejecutivo de la UNODC de hace diez años, "hacer que las convenciones [de drogas] se ajusten a su propósito y adaptarlas a una realidad sobre el terreno que es considerablemente diferente de la época en que se redactaron".

El informe fue el resultado de un seminario de expertos celebrado en Ámsterdam del 26 al 28 de octubre de 2017, que reunió a expertos jurídicos internacionales y funcionarios de las Naciones Unidas y de organismos gubernamentales nacionales para debatir y debatir sobre diferentes opciones y escenarios para facilitar modelos de regulación del cannabis. ley internacional.

Audiencia de la JIFE sobre el uso de cannabis con fines médicos y no médico

Un acuerdo inter se sobre la regulación del cannabis permitiría a un grupo de países modificar ciertas disposiciones de los tratados entre ellos mismos.

14 de mayo de 2018

Artículo

El Prof. Dave Bewley-Taylor de TNI pronunció un comunicado sobre cómo los estados pueden conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política democráticamente obligatorios a nivel nacional a un mercado legalmente regulado de cannabis, con el debido respeto al derecho internacional y qué papel puede desempeñar la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. jugar en este proceso.

Autores

David Bewley-Taylor

Programas

Drogas y democracia

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) celebró una reunión con representantes de la sociedad civil sobre "el uso del cannabis con fines médicos y no médicos". La reunión congregó a varios representantes de organizaciones no

gubernamentales (ONG), seleccionados por el Comité de ONG de Viena sobre Drogas (VNGOC) y miembros de la Junta. Compañero asociado del Transnational Institute y director del Observatorio Global de Políticas de Drogas (GDPO) Prof. Dave Bewley-Taylor, pronunció una declaración sobre cómo los estados pueden conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política mandados democráticamente a nivel nacional a un mercado legalmente regulado de cannabis, con vencimiento la consideración del derecho internacional y qué papel puede jugar la Junta en este proceso.

Audiencia de la JIFE sobre el uso de cannabis con fines médicos y no médicos

Declaración del Prof. David R. Bewley-Taylor,
Transnational Institute, 7 de mayo de 2018

Permítanme comenzar agradeciendo a los miembros de la Junta por esta oportunidad de ofrecer pruebas en esta importante audiencia. Tal proceso es una adición bienvenida a las prácticas operativas de la JIFE y espero que represente más evidencia de una voluntad cada vez mayor de involucrarse con diversos sectores de la sociedad civil en la búsqueda del trabajo de la Junta según lo estipulado por las convenciones de control de drogas de la ONU.

Mi declaración aquí hoy se refiere principalmente al uso de cannabis con fines no médicos y no científicos, y cómo los recientes cambios en el enfoque de las políticas se relacionan con el régimen internacional de control de drogas. De hecho, como es bien sabido, aunque ya se han producido cambios en diferentes niveles de gobernabilidad en dos naciones soberanas, un número creciente de estados miembros están discutiendo o moviéndose para implementar la regulación legal del mercado del cannabis. Parece evidente, por lo tanto, que el compromiso serio de los estados con el concepto de mercados regulados para proteger la salud y el bienestar de sus ciudadanos ya no se puede categorizar como comportamiento aberrante y distante. Teniendo en cuenta los fundamentos democráticos de tales cambios y debates asociados dentro de un número creciente de Estados miembros, parece poco probable que la tendencia emergente simplemente se disipe y desaparezca. Por el contrario, las tensiones ya significativas dentro del régimen en torno al cannabis parecen aumentar. Sin duda, aunque no siempre estoy de acuerdo con la posición interpretativa de la Junta, me resulta difícil estar en desacuerdo con su ahora bien conocida posición de que los mercados regulados de cannabis exceden la flexibilidad que les otorgan los Estados en los tratados de control de drogas de la ONU.

La pregunta cada vez más urgente es, ¿qué hacer con esta realidad? Después de todo, ya no estamos tratando con

abstracciones. Más precisamente, ¿cómo pueden los estados, con la debida consideración del derecho internacional, conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política democráticamente obligatorios a nivel nacional y, como un punto importante y asociado, qué papel puede jugar la Junta en este proceso?

Aunque existen procedimientos dentro de las convenciones, alcanzar los niveles necesarios de acuerdo para revisarlos o enmendarlos para acomodar la regulación del cannabis no parece ser una opción políticamente viable en el futuro previsible.

En este contexto, yo y mis colegas comenzamos hace cuatro años a explorar con un grupo de abogados internacionales, funcionarios de la ONU, representantes del gobierno y expertos de la sociedad civil, las mejores opciones para enfrentar las innegables tensiones surgidas en torno al cannabis y cómo avanzar con regulación legal de la sustancia respetando los principios básicos del derecho internacional. Los resultados de esas consultas se presentan en un informe reciente Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: Intermemodificación de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis. Este fue lanzado en marzo en un evento paralelo de CND, está disponible en línea y hoy he traído algunas copias impresas para miembros de la Junta y la secretaría.

Como verá, el informe cubre en detalle una serie de cuestiones, incluida una descripción general del panorama actual de las políticas y la capacidad limitada de cambio del régimen actual, antes de centrarse específicamente en la opción de modificación inter se . Para el propósito de esta audiencia, vale la pena destacar varios puntos clave.

Como se mencionó anteriormente, la naturaleza del régimen de control de drogas limita las vías formales para la evolución y modernización de los tratados basados en el consenso. En consecuencia, los estados que desean avanzar con las reformas que consideran que son lo mejor para sus ciudadanos, pero que están en contravención de ciertas obligaciones del tratado, se ven obligados a considerar una serie de opciones.

Los Estados que desean evitar enfoques desordenados y legalmente dudosos pueden tomar medidas extraordinarias, como la decisión de Bolivia de retirarse y volver a adherirse a una nueva reserva con respecto a la hoja de coca . En otros casos, la mejor opción podría ser adoptar temporalmente una postura de incumplimiento respetuoso en el entendimiento de que, además de implementar cambios en las políticas nacionales, las autoridades trabajarían para resolver las tensiones legales internacionales. Consciente de que la opción 'Bolivia' puede no ser la más adecuada para el cannabis y que el incumplimiento temporal respetuoso no puede ser, por su propia naturaleza, una solución a largo plazo, la modificación inter se vuelve atractiva.

Basado en el artículo 41 de la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados , el mecanismo fue diseñado específicamente para encontrar un equilibrio entre la estabilidad de los regímenes de los tratados y la necesidad de cambio ante la falta de consenso y parece proporcionar una válvula de seguridad útil para romper el estado de parálisis en el régimen de hoy. Como señala el Comentario sobre la Convención de Viena: " Debido a los intereses contrapuestos que prevalecen a nivel internacional, las enmiendas a los tratados multilaterales, especialmente las enmiendas de tratados con un gran número de partes, demuestran ser un proceso extremadamente difícil y engorroso; a veces, una enmienda parece incluso imposible. Puede suceder que algunos de los Estados Partes deseen modificar el tratado entre ellos solos ." (énfasis añadido)

De hecho, un acuerdo inter se sobre la regulación del cannabis permitiría a un grupo de países modificar ciertas disposiciones de tratados entre sí, manteniendo un compromiso claro con el objetivo original del tratado de promover la salud y el bienestar de la humanidad y las obligaciones originales del tratado vis-à -vis países que no son parte del acuerdo inter se .

Una respuesta colectiva coordinada con base legal tiene beneficios claros en comparación con un escenario caótico de un número creciente de reservas unilaterales diferentes y reinterpretaciones cuestionables.

Al igual que con más o menos todos los aspectos del derecho internacional, la opción inter se está naturalmente abierta al debate. Por ejemplo, podría argumentarse que el mecanismo solo estaba destinado a los países que querían acordar entre ellos normas más estrictas que las que requieren los tratados, no para reducir las obligaciones del tratado. Pero como explicamos en detalle en nuestro informe, no hay duda de que la modificación inter se puede aplicar también por un grupo de países para derogar ciertas disposiciones de los tratados. La Comisión de Derecho Internacional de las Naciones Unidas (ICL) discutió el asunto en gran detalle y concluyó que, básicamente, se aplican las mismas reglas para un acuerdo inter se que para una reserva.

Consciente del tiempo restante disponible, quisiera concluir mencionando brevemente dos puntos importantes en torno a la cuestión de si un acuerdo inter se para derogar las disposiciones de tratados específicos de cannabis sería permisible en virtud de las condiciones del artículo 41.

Primero , es importante considerar la naturaleza de los tratados específicos involucrados. Existen ejemplos dentro del derecho internacional donde la prohibición de ciertas actividades según lo establecido en las convenciones, y desarrollada a lo largo del tiempo a través de la práctica consuetudinaria en principios absolutos, no puede ser derogada por medio de modificaciones de reservas o inter se . En estos casos, el comportamiento estatal está influenciado por normas imperativas del derecho internacional; normas que son tan fundamentales para el orden jurídico internacional que no están sujetas a derogación o suspensión, incluso con el consentimiento expreso de los Estados. Las instancias de estas prohibiciones limitadas de jus cogens incluyen el genocidio, la tortura, la esclavitud y la discriminación.

Como una lectura de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, sus comentarios y comentarios junto con la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados y el extenso trabajo de la ICL sobre el tema muestra claramente, esto no puede de ninguna manera aplicarse a los no médicos y el uso no científico de drogas, incluido el cannabis.

La Convención Única con carga moral tal vez intentó elevar la política de prohibición de drogas a un principio absoluto. Sin embargo, ese argumento no es sostenible, ya que hay muchas sustancias psicoactivas, incluido el alcohol, a las que no se aplica el principio. Además, es importante señalar que, desde los primeros años del régimen actual, la obligación de prohibir la producción y el uso de cannabis mediante medidas penales no ha sido plenamente aplicada por un número de Estados partes en las convenciones. Teniendo en cuenta estos y otros argumentos, simplemente no hay ninguna base creíble para afirmar que la obligación general del tratado de limitar las drogas exclusivamente a fines médicos y científicos se acerca incluso a haber alcanzado el estado de jus cogenso normas imperativas según el derecho internacional .

En segundo lugar , la mayoría de los países, al menos en el futuro previsible a corto plazo, mantendrá un estricto régimen de prohibición del cannabis. En consecuencia, ¿en qué medida sus derechos quedan inmediatamente comprometidos si un grupo de países decide lo contrario? Por supuesto, los países reguladores se comprometerían en su acuerdo inter se a cooperar plenamente para evitar fugas a los países donde la prohibición del cannabis sigue vigente. De hecho, hay bastantes ejemplos en la práctica que demuestran la posibilidad de una coexistencia pacífica de regímenes de control fundamentalmente diferentes para la

misma sustancia. También se pueden extraer ejemplos creíbles de los mercados de cannabis medicinal.

De nuestra investigación y consultas con abogados de tratados internacionales, por lo tanto, inter sela modificación parece ser una válvula de escape legítima, y tal vez en las circunstancias actuales es la forma más elegante para que un grupo de países derogue colectivamente ciertas disposiciones de cannabis y, lo que es más importante, respete el derecho internacional. En medio de crecientes tensiones dentro del régimen, ciertamente parece que merece la pena ser considerado seriamente por los Estados que buscan resolver los difíciles dilemas legales generados por los cambios de política impuestos por mandato democrático en relación con las obligaciones del cannabis y los tratados en una era muy diferente. Al cumplir su papel clave como fuente de asesoramiento experto para los Estados miembros, confío en que la JIFE continuará trabajando en estrecha colaboración con esas naciones, especialmente en este punto en Canadá, y espero aprender más sobre cómo los miembros de la Junta se proponen facilitar el diálogo constructivo sobre este tema cada vez más apremiante. Parece que la posición de la JIFE de pedir simplemente a los países que se abstengan de avanzar hacia la regulación legal del mercado del cannabis ya no es sostenible. La verdadera pregunta ahora es cuál es la mejor manera de facilitar esa tendencia irreversible y, con el debido respeto al derecho internacional, generar un aumento muy necesario de la flexibilidad dentro del régimen.

La OMS afirma que el CBD no es adictivo ni nocivo para la salud y que tiene propiedades terapéuticas



El CBD despidió el año por todo lo alto. 2017 ha sido un ejercicio durante el que este cannabinoide, desapercibido hasta las investigaciones del Doctor Raphael Mechoulam, ha centrado las reuniones de algunos de los organismos internacionales más relevantes.

El triunfo más irrefutable del cannabidiol es la publicación de un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que afirma que "el CBD no es adictivo", "no produce efectos psicoactivos o cardiovasculares" adversos, "no presenta riesgos individuales ni sociales" y posee "prometedores usos terapéuticos". En este post analizamos el informe de la OMS que marcará un antes y un después en la historia de la marihuana.

20/12/17

El Comité Experto en Drogodependencia de la Organización Mundial de la Salud se reunió en Ginebra (Suiza) del 6 al 10 de noviembre para analizar el CBD.

A mediados de diciembre, este organismo ha publicado un informe de tres páginas donde recoge las conclusiones de los profesionales expertos en cannabidiol. Punto por punto resumimos a continuación el análisis y las conclusiones extraídas por esta comisión.

Pero rescatamos antes de eso la última, y no por ello menos importante, conclusión de este dossier. La cuarta, en la que, además de reconocer el potencial del CBD en el tratamiento de la epilepsia y otras enfermedades, recuerda que "no está en el listado de las Convenciones Internacionales de Control de Droga de Naciones Unidas de 1961, 1971 ni 1988". O sea: Naciones Unidas no considera este cannabinoide de la marihuana una droga.

Este informe de la Organización Mundial de la Salud supone un importante paso en el camino del cannabis medicinal ya que abre la puerta a nuevas investigaciones basadas en el potencial terapéutico del CBD.

Análisis del CBD por expertos: resumen

1. El CBD no es adictivo ni dañino para la salud:

En el primer punto del informe, se recoge que, según estudios realizados en animales, la dependencia al CBD es escasa.

Respecto a las consecuencias del potencial abuso de este cannabinoide, según la estimulación intracraneal analizada en ratones, no se ha encontrado ningún efecto adverso por el uso abusivo del CBD.

De los estudios médicos realizados con humanos, se extrae que el CBD despierta la misma adicción que el placebo. Y que el cannabidiol no produce, por sí solo, ningún efecto significativo psicoactivo o cardiovascular. Concluyen también que el CBD no produce ninguna consecuencia negativa por abuso.

2. No provoca alarma social:

En el segundo punto del informe de la OMS, se reconoce no haberse identificado ninguna preocupación pública.

3. El CBD tiene potencial como sustancia medicinal.

El informe señala que varias investigaciones avanzadas han demostrado su efectividad contra la epilepsia y adjuntan un listado de otras dolencias para las que el CBD podría ser de utilidad.

4. Impacto de la sustancia

Basándose en las evidencias, el informe de la OMS concluye que el CBD carece de psicoactividad, no provoca adicción y, además, tiene "prometedores" usos terapéuticos, por lo que recomiendan continuar las investigaciones al respecto.

[Leer el informe completo](#)

CBD, el cannabinoide que está legalizando la marihuana

En Europa ya es legal en Suiza, pero la ola del CBD está siendo global. Este cannabinoide ya había salido de la lista de prohibidos de la Agencia Mundial Anti Dopaje, permitiendo a los deportistas profesionales el consumo de marihuana a partir de 2018. De este modo, la marihuana, al menos la que no presenta niveles de THC, está saliendo de las listas de prohibidos de las organizaciones internacionales.

¿Qué es el CBD?

El CBD es una es un componente presente en algunas (no todas) variedades de cannabis. A diferencia del THC, el cannabinoide más conocido de la planta, el CBD no es psicoactivo y, además, actúa como antagonista de este, reduciendo sus efectos: psicoactividad, sequedad bucal, taquicardia, pérdida de la noción del tiempo.

Esta capacidad de regular los efectos del THC convierte al CBD en un elemento muy interesante en el campo recreacional ya que las variedades de marihuana con diferentes ratios THC:CBD abren el abanico de posibilidades de consumo de cannabis. Además, el CBD tiene múltiples propiedades medicinal.

¿Qué propiedades medicinales tiene el CBD?

Tal y como acaba de confirmar ahora la OMS, el CBD es una sustancia con pocos o prácticamente ningún efecto adverso. No posee propiedades psicoactivas pero sí múltiples virtudes terapéuticas que lo convierten en un elemento que cada vez suscita mayor interés en la comunidad científica

Propiedades anticonvulsivas: Varios estudios clínicos han demostrado que el CBD puede ser una vía efectiva para tratar la epilepsia. Concretamente el síndrome de Dravet, una forma rara de epilepsia que produce unos ataques más largos de lo normal y un periódico daño cerebral que puede llegar a ser fatal en los casos más extremos. Se han registrado casos, como el de la niña Charlotte Figi, en los que el CBD ha sido el único tratamiento válido para frenar estos ataques convulsivos.

Relajante muscular: También se han realizado estudios que señalan que la combinación de THC+CBD puede ayudar a paliar la espasticidad (tensión y rigidez inusual en el tono muscular) derivada de enfermedades como la esclerosis múltiple.

Neuroprotector: Existen varios estudios que aseguran que el CBD contribuye recuperar aquellas áreas del cerebro dañadas por la muerte neuronal crónica y aguda.

Tratamiento de estrés, depresión y enfermedades mentales: Estudios científicos apuntan a que esta sustancia, lejos de producir posibles efectos adversos en este campo, como podría ser el caso de su primo hermano el THC, puede ser una herramienta efectiva en el tratamiento de la psicosis.

5.2_CBD_PeerReview2 (1)

Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting
Geneva, 6-10 November 2017

[Descargar archivo](#)



<http://www.msssi.gob.es/>

PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS. 2017

EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOÏDES

Coordinador

José Antonio Ramos Atance

ISBN: 978-84-697-2394-4 Depósito Legal: M-11681-2017

Edita:

Instituto universitario de Investigación

<http://www.pn>

[Descargar archivo](#)







El mar, 20 feb 2024 a las 9:14, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:
Hola buenos dias mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES...

El cannabis es considerado un estupefaciente en virtud de los tratados de control internacionales, suscritos por España y por el resto de Estados Miembros de la Unión Europea. Esta consideración implica que la fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión de los estupefacientes de la lista I debe limitarse a fines médicos y científicos.

En el momento actual existen algunos medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, dispensables con receta oficial de estupefacientes. Estos medicamentos han sido autorizados por 1 Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, incorporada a ordenamiento jurídico español por la Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes, y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas...

CONDUCCIÓN

ADAC para un límite más alto para preguntas sobre permisos de conducir. Se aumentará el valor anterior de 1,0 ng de THC. Así lo informa LTO. La próxima semana se tomará una decisión sobre la liberación de cannabis en el Bundestag. Aún no está claro si los consumidores de cannabis podrán beneficiarse pronto de una situación jurídica más liberal. El ADAC ha presentado ahora una propuesta.

Muchos expertos en derecho de tránsito y medicina forense han pedido que se ajuste el límite actual de 1,0 nanogramos (ng) de tetrahidrocannabinol (THC) por mililitro de suero sanguíneo como prueba de incapacidad para conducir durante algún tiempo. El THC es el componente psicoactivo del cannabis y provoca principalmente los efectos intoxicantes. El límite actual se considera demasiado bajo porque, aunque puede demostrar el consumo de cannabis, "no indica necesariamente un efecto perjudicial en el tráfico rodado", como explicaron los abogados de tráfico en la 60.^a jornada de los tribunales de tráfico alemanes en agosto de 2022.

El problema

Siempre hay casos en los que las personas consumen cannabis el sábado por la noche, conducen sobrios el lunes y luego tienen un valor en sangre superior a 1,0 ng durante una parada de tráfico. Esto tiene graves consecuencias ya que, según la legislación actual, constituye un delito menor conducir bajo los efectos de determinadas sustancias tóxicas, incluido el cannabis. Se supone que tal efecto se alcanza cuando se alcanza el límite de 1,0 ng. Existe el riesgo de recibir multas de hasta 3.000 euros, una prohibición de conducir de hasta tres meses y dos puntos en el registro de infractores de tráfico de Flensburgo. Sólo existen excepciones para el cannabis recetado médica como medicamento.

Se espera que la coalición del semáforo decida sobre una legalización parcial del cannabis en el Bundestag en la próxima semana de la reunión, pero la Ley del Cannabis subyacente (CanG) no contiene ninguna regulación sobre el límite de THC. Lo único que es seguro es que esto en algún momento se establecerá en un nuevo párrafo 44 de la Ley de Consumo de Cannabis (KCanG).

Aún no está claro cuándo sucederá esto. Los semáforos esperan el resultado de un grupo de trabajo interdisciplinario dirigido por el Ministro Federal de Transporte, Volker Wissing (FDP). Este debería proponer un límite específico de THC para conducir en situaciones de tráfico antes del 31 de marzo. "El valor límite debería ser fijado por el poder legislativo", dice un documento con modificaciones a la CanG, publicado en exclusiva por LTO.

nada está seco

Todavía no está claro si se aumentará el valor. Por ejemplo, los expertos en tráfico del grupo parlamentario del SPD habían sugerido un límite de 3,0 ng de THC por mililitro de suero sanguíneo. Los abogados de tránsito de la Asociación Alemana de Abogados señalaron que, en comparación con el límite de alcohol por mil de 0,5 por mil, el límite de THC sólo se encuentra en el rango de 4 a 16 ng/ml. Sin embargo, el ministerio de Wissing se muestra bastante cauteloso. En mayo de 2023, el ministerio dijo a LTO que no veía “ninguna necesidad de acción legislativa”. Sin embargo, es seguro que Wissing se mudará.

El ADAC se ha sumado ahora al debate sobre la determinación del valor límite. La asociación pide una amplia información sobre el mayor riesgo de accidentes relacionado con la liberalización del cannabis. En cuanto al valor límite, la ADAC propone una regulación diferenciada que tiende a prever requisitos más estrictos para los conductores novatos después de obtener el permiso de conducir y para los menores de 21 años, similares a los que se aplican a los conductores ebrios durante el período de prueba. Para los conductores novedosos, se debe seguir sancionando la posibilidad de que la sustancia tóxica tenga un efecto con un contenido de THC de 1,0 nanogramos, tal como está regulado en la Ley de circulación por carretera para el alcohol.

Más allá de este grupo especialmente vulnerable, el objetivo debería ser fijar un valor “en el que realmente se pueda esperar un deterioro de la seguridad vial y no sólo sea teóricamente posible”. En otras palabras: el ADAC ciertamente puede imaginar un aumento del límite para las personas mayores de 21 años. Dr. Markus Schäpe, jefe del departamento jurídico del ADAC, afirma: “Al igual que con el alcohol, necesitamos un límite claro que se base exclusivamente en los efectos del cannabis en el tráfico”.

Nuevo método de medición

El ADAC también sugiere examinar otros métodos de medición, como el análisis del líquido de la cavidad bucal, para evaluar o detectar el deterioro agudo causado por el consumo de cannabis en las proximidades de la conducción. Sin embargo, la importancia de los nuevos métodos de medición debe evaluarse exhaustivamente antes de utilizarlos.

“No debemos experimentar con la seguridad vial”, afirmó el fin de semana un portavoz del ADAC a petición de la dpa. El consumo de cannabis puede cambiar la percepción y afectar negativamente a la capacidad de reacción. En particular, las personas que quieren probar el cannabis después de la legalización y no han estudiado adecuadamente sus efectos que alteran la mente pueden no ser suficientemente conscientes de este peligro. Por lo tanto, una educación intensiva de la población sobre el mayor riesgo de accidentes es esencial y debería realizarse desde una etapa temprana.

Según el ADAC , si en el futuro habrá más casos de consumo de cannabis mientras se conduce también depende de qué tan bien e intensamente se informe a la población sobre el mayor riesgo de accidentes. Debe haber suficiente información.

<https://hanfjournal.de/2024/02/18/adac-fuer-hoheren-grenzwert/>

Investigadores de un instituto de Nueva York recomiendan más cáñamo para combatir el calentamiento global.

Según los investigadores, las plantas de cannabis filtran más CO₂ de la atmósfera que los árboles. También crecen más rápido y, según los investigadores, necesitan menos agua que otros

cultivos. El efecto de filtración de CO₂ es más del doble de potente que el de los árboles. Las plantas de cannabis pueden absorber más de 16 toneladas de CO₂ al año, mientras que los árboles sólo pueden absorber seis toneladas. El CO₂ permanece atrapado permanentemente en las fibras de cáñamo, que luego se procesan para obtener una variedad de productos. Estos se pueden ver en el Museo Hanf de Berlín.

El cáñamo industrial no es psicoactivo y es un cultivo muy ingenioso. Se considera el “agente limpiador de la naturaleza” y puede absorber muchas toxinas del aire. Luego se almacenan en las fibras, según Pebble Mag. El consumo de agua del cáñamo también es significativamente menor que el del algodón. Mientras que para producir una libra de algodón se utilizan 5.600 litros de agua, el cáñamo requiere menos de la mitad. No sólo eso, sino que el cáñamo produce un 200 por ciento más de fibra en la misma superficie de tierra. Esto es lo que dice Rebekah Shaman, directora ejecutiva de la British Hemp Alliance. Además, el cáñamo sólo necesita cuatro meses para crecer completamente desde una semilla (por ejemplo, las semillas de Cali Weed) hasta convertirse en una planta de cannabis. Esto significa que contribuyen a filtrar el CO₂ mucho más rápidamente.

El cáñamo es una verdadera planta milagrosa. En el curso de la legalización del cannabis, los obstáculos para los productores de cáñamo industrial también pueden disminuir.

Podríamos establecernos en el mercado global con el cáñamo industrial. De hecho, Alemania podría ser pionera en este aspecto. --

<https://hanfjournal.de/2022/11/29/mehr-hanf-gegen-die-klimaerwaermung/>

La Comisión decide registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea sobre el cannabis
Strasbourg, 6 de febrero de 2024.

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas.

Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión EU que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo.

Los requisitos de admisión son los siguientes:

- 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico,
- 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria,
- 3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

a Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia. La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario. El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Los organizadores piden a la Comisión: i) que convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas en materia de cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros; ii) que fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y de sus derivados prescritos para usos terapéuticos, a fin de garantizar el pleno ejercicio del derecho a la salud, y iii) que asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para sus usos terapéuticos.

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGgnZcDo8e0ig/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1709164800&v=beta&t=fqAAHvBkBSVbLwK_CGAafLX8MW4onILEBHGI5hTO3w

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas. Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión Europea que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo. Los requisitos de admisión son los siguientes: 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico, 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria, 3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

Se trata del primer registro parcial de una ICE desde que el nuevo Reglamento ICE empezó a aplicarse en enero de 2020. Desde el inicio de la ICE, la Comisión ha

registrado 110 iniciativas.<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

https://idpc.net/es/events/2023/10/67ma-sesion-de-la-comision-de-estupefacientes-cnd?utm_source=Alerta+informativa+del+IDPC+%28en+espa%C3%B1ol%29&utm_campaign=40bb839763-Alerta+mensual+del+IDPC+-+Febrero+de+202&utm_medium=email&utm_term=0_cc1c180ad4-40bb839763-151910087

NUEVO CASO DE ÉXITO: ABSUELTA CLIENTA IMPUTADA POR TRÁFICO DE DROGAS POR COMPRAR CBD**

⦿ Mi hashtag#cliente compró por hashtag#internet 200 hashtag#gramos de CBD.

⦿ La Guardia Civil interceptó el paquete y le imputó un hashtag#delito de tráfico de drogas.

✓ El hashtagJuez acuerda el archivo de la causa porque el hashtagCBD no tiene efectos negativos sobre la hashtagsalud y, por tanto, no hay delito de tráfico de

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9VNf2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQ

RUTH PÉREZ SÁNCHEZ PERITO JUDICIAL ESPECIALIZADA EN CANNABIS

La figura del Informe Pericial Cannábico en casos relacionados con cannabis El objeto de las Periciales es analizar los documentos en cuyos aspectos técnicos afecten a esta pericial y respecto de las normas legales aplicables. En este caso el perito especialista en cannabis tiene que conocer las generalidades de esta planta, los términos sobre su cultivo, naturaleza y cuando se considera apta para su consumo como estupefaciente.

El perito judicial Auditar el informe de laboratorio, emitido por Delegación del Gobierno, sacando conclusiones firmes sobre la sustancia, su composición y naturaleza, respecto de las siguientes normas legales aplicables. La Perito hace referencia a una persona que tiene reconocimiento en un área y posee la habilidad de juzgar o decidir de forma correcta, justa e inteligente que le aporta credibilidad y autoridad en un área o materia específica. La Perito judicial es aquella figura que tiene una visión técnica objetiva sobre cuestiones involucradas en un proceso judicial. Esto es, estudia las cuestiones que se le presentan y aporta conclusiones para que un Juez tenga una visión objetiva y especializada acerca del tema tratado en cuestión. Por lo general, los jueces tienen las visiones que les aportan la Fiscalía y la Defensa, pero ambas están sesgadas en sus respectivos objetivos: acusar y defender, Por tanto, requiere de una opinión exterior que le aporte objetividad sobre el tema a debatir en el juicio. La especialista en peritaje es quien se encarga de realizar una evaluación de los hechos desde su campo de conocimiento y especialidad y aporta datos objetivos que pueden o no beneficiar a las partes implicadas. Las labores de la Perito Judicial son diversas y se adaptan continuamente a las necesidades particulares de cada caso:

- Realización de Informes Periciales y contrapericiales.
- Visitas a los laboratorios para examinar el material incautado y determinar el Peso Neto (cannabis apto para su consumo como estupefaciente).
- Toma de muestras y analíticas independientes para la obtención del perfil de cannabinoides (THC, CBD, y CBN) del material incautado.
- Exposición y defensa oral en el juicio, del informe realizado.
- Convención Única de 1961 sobre estupefacientes enmendada por protocolo de 1972.
- Convenio sobre sustancias psicotrópicas de 1971.
- Métodos recomendados para la identificación y análisis de Cannabis y productos de Cannabis.
- Determinar la cantidad neta o “útil” de Cannabis apto para consumo como estupefaciente del material vegetal incautado, conforme las definiciones contenidas en la normativa aplicable.
- Una pericial o contrapericial “de Parte” se puede solicitar en cualquier momento de la fase del procedimiento judicial. Si hay un procedimiento, abierto, lo mejor es en fase de Instrucción. La Prueba Pericial generalmente se estructura en dos partes: 1. Un comentario crítico de las actuaciones donde se cometan los errores o falta de rigor científico (pesaje, muestreo, analíticas, valoraciones...) y, por otra

parte, 2. Se realiza una estimación o determinación de la cantidad de cannabis del material incautado. Los objetivos principales de un Informe Pericial son los siguientes: 1. Análisis de las Diligencias Previas (Actas de entrada y registro, exposición, analíticas laboratorios, valoraciones económicas, declaración imputados,) 2. Detectar posibles errores metodológicos y metrológicos, comprobar que se han seguido los protocolos de Naciones Unidas (UNODC) correctamente. 3. Determinar que en base a los datos aportados podemos afirmar con rigor científico que las sustancias intervenidas han sido analizadas correctamente y podemos sacar conclusiones firmes sobre la LEGISLACIÓN..

sustancia, su composición y naturaleza. 4. Determinar la cantidad neta de cannabis apto para consumo como estupefaciente del material incautado. Las irregularidades en las actuaciones policiales y del personal del propio laboratorio son comunes y más habituales de lo que deberían ser, pues está en juego la libertad de los imputados: • Irregularidades en la cadena de custodia. • Incumplir los protocolos de actuación de las Naciones Unidas en materia de muestreo y partes fiscalizadas (st/nar/40). • Falta de rigor científico en las analíticas realizadas y presentación de los resultados. • Errores en la determinación del Peso neto (sumidades floridas y secas) del material incautado. • Valoraciones económicas sobredimensionadas o desorbitadas, realizadas a partir de pesos erróneos. Perito especialista en cannabis La función del Perito Cannábico es explicar las características agrícolas del cannabis, y los factores importantes en estos casos generalmente, que parte de la planta se consume como estupefaciente. Que cantidad de cogollos se obtiene de la planta una vez seca y “manicurada”, así como diferentes factores que determinan el cultivo, producción y psicoactividad de la planta y sus derivados. “Por cannabis se entiende las sumidades, floridas o con fruto, de la planta de la cannabis (a excepción de la semilla y las hojas no unidas a las sumidades de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe)”. Artículo 1; Convención Única sobre Estupefacientes, 1961. En la mayor parte de las incautaciones de plantas de cannabis, se cometen varios errores, tanto de protocolo como de estimación de la cantidad de cannabis apto para su consumo como estupefaciente. Es común que simplemente se corten las raíces y parte baja del tallo principal y el resto se contabilice como si fuesen cogollos listos para su consumo, aunque se trate, en muchos casos, de plantas en crecimiento que todavía no han desarrollado flores. En casos más extremos, se pesan las plantas enteras, con raíces y cepellón de tierra incluidos .<https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico>

<https://www.infopericiales.com>

Solicita tu Prueba Legal, el Informe Pericial Médico Cannábico, Pacientes con uso de Cannabis Medicinal y/o Terapéutico.

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN...!!

Compartir esta página

•
En Infopericiales.com estamos comprometidos en proporcionar servicios de peritajes de cannabis.

Nuestro objetivo es proporcionarte pruebas legales sólidas a través de informes periciales médicos cannábicos. Y brindar información complementaria a las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español en relación a los pacientes de cannabis y cannabinoides, que apriori se puedan ver involucrados en posibles multas administrativas y/o procedimientos judiciales.

Contamos con un equipo de peritos expertos en la materia, quienes se encargan de analizar y evaluar cada caso con rigor y profesionalismo, para ofrecer unos análisis detallados y precisos, lo que nos permite colaborar de manera eficiente en la resolución de casos relacionados con esta sustancia y obtener los datos e informes necesarios en cada situación.

¡Contáctanos para obtener asesoramiento especializado y soluciones personalizadas!

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

Informes Periciales Judiciales Médico Cannábicos.

En Pacientes Medicinales y/o Terapéuticos.

La figura del Informe Pericial Médico Cannábinico en casos relacionados con Informes de Cannabis Medicinal se convierte en una línea fundamental para el Archivo de la posible Multa Administrativa o Procedimiento Judicial e influye muy Positivamente en la determinación de Jueces,

Fiscales, Abogados y Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español.

INFORMES PERICIALES.

-Dictámenes Judiciales.

- Informes de Parte para Pacientes Medicinales.

-Informes Periciales a Clubs Sociales de Cannabis.

-Pacientes Medicinales y Colectivos Terapéuticos.

-Programas de autoabastecimiento de Cannabis.

-Retiradas de Cannabis para el consumo y su Transporte Personal de Pacientes Medicinales Terapéuticos.

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN...!!

En INFOPERICIALES nos especializamos en ofrecer servicios de peritaciones de cannabis. Contamos con un equipo de experto en el análisis y estudio de evidencias relacionadas con el cannabis, brindando informes objetivos y precisos para respaldar procesos legales y judiciales.

Nuestra pasión por la justicia y nuestro compromiso con la integridad nos distinguen. ¡Pronto estará disponible nuestra página web completa y detallada con toda la información que necesitas! Permanece atento a nuestras actualizaciones. PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN...!!

[Pub Med - Información para Pacientes Medicinales.](#)

Medicina complementaria y alternativa para pacientes.

La medicina complementaria y alternativa (MCA) es cualquier sistema de cuidados para la salud y médicos, así como prácticas o productos, que se considera no pertenecen a la atención convencional.

- Los tratamientos convencionales tienen su base en la evidencia científica de estudios de investigación.
- La medicina complementaria se refiere a tratamientos que se usan junto con tratamientos médicos convencionales, como el uso de acupuntura para ayudar con los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.
- La medicina alternativa se usa en vez de los tratamientos médicos convencionales.
- La medicina integrativa es todo un método de atención que combina la medicina convencional con prácticas de las MCA que se hayan mostrado más prometedoras.
-
- <https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico> **de Cannabis y Cannabinoides.** Hay muchos pacientes parecidos, pero todos los pacientes son diferentes. Este hecho, aparentemente intrascendente, es de capital importancia para entender la relación entre la investigación clínica y la práctica médica.

Ya Aristóteles señalaba que la observación de múltiples hechos particulares podría servir para extraer conclusiones generales. Este razonamiento, denominado inductivo, es uno de los pilares de la investigación biomédica.

A partir de la observación de muchos pacientes que presentan características comunes, se establecen conclusiones aplicables a futuros pacientes similares a los estudiados.

Pero todos los pacientes son diferentes. Aunque dos pacientes sufren la misma enfermedad, presentan los mismos signos y

síntomas, y sus pruebas de laboratorio sean idénticas, se tratará de dos pacientes distintos.

Porque un paciente es mucho más que su enfermedad: es la persona que sufre la enfermedad, sus circunstancias, sus creencias, sus valores, sus preferencias, sus objetivos, y todos aquellos elementos que hacen que, al igual que no hay dos seres humanos iguales, no haya dos pacientes iguales.

La existencia de diferencias es la base de la práctica clínica y constituye la esencia de la medicina.

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9VNf2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQhashtag

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

<https://www.farmaindustrial.com/articulos/la-figura-del-informe-pericial-cannabico-en-casos-relacionados-con-cannabis-pashw?fbclid=IwAR2WIOfepUyg2gWIPgWLK03-bW4UNg9v3Q9Bf5QITIIPgHHmnMfl0yRSmGA>

Muchas gracias por su atención espero que resulte de interés.
Quedo a su entera disposición.

Att.



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de

*haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifiquese
inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección*

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ruth Pérez <vmaxruth75@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 28 de febrero de 2024 13:08
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Re: Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

23.01.2024

Publicación de la FDA sobre las impurezas elementales del cannabis tras la vaporización

Tras el artículo publicado anteriormente sobre [la contaminación microbiana](#), los autores de la FDA publicaron recientemente un artículo sobre **las impurezas elementales del cannabis** tras la vaporización. El estudio experimental evaluó un solo vaporizador y tres materiales de plantas de cannabis, lo que sugiere que es posible que no se produzca una transferencia de metales pesados del material de cannabis al vapor de cannabis durante el proceso de vaporización en las condiciones aplicadas del estudio.

Fondo

El uso de vaporizadores para inhalar cannabis es una técnica que ha ganado popularidad y existe una percepción general de que los vaporizadores son "más seguros" en comparación con el consumo más tradicional de cannabis mediante combustión (es decir, cigarrillos). En cuanto a las impurezas elementales, las monografías de las farmacopeas sobre medicamentos a base de hierbas (por ejemplo, la [nueva monografía Ph. Eur. de flores de cannabis](#)) normalmente se centran en los cuatro metales pesados Pb, As, Cd y Hg, porque estos cuatro elementos tienen un riesgo potencial para la salud pública. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue investigar la posible transferencia de esos elementos metálicos del material de cannabis al vapor de cannabis a través del proceso de vaporización.

Experimentos

En este estudio se utilizó un único vaporizador comercial, Volcano Digit (Storz & Bickel GmbH & Company, Tuttlingen, Alemania). Los tres materiales de cannabis (placebo, baja potencia y alta potencia) fueron expuestos a cuatro tratamientos térmicos, incluido un caso que simula un escenario clínico de vaporización de cannabis utilizando un vaporizador de mesa con bolsa adjunta. Sin embargo, en este estudio no se pudieron analizar los vapores recogidos en la bolsa durante la simulación. La cuantificación de impurezas elementales se realizó para los materiales de cannabis en los cuatro tratamientos térmicos, tanto antes como después del calentamiento. Con base en las diferencias entre el análisis de la muestra del tratamiento de calentamiento previo y posterior, se podría calcular en consecuencia la cantidad de impurezas elementales que podrían transferirse a la fase de vapor de la bolsa.

Resultado

Los resultados obtenidos en este estudio revelaron que los cuatro analitos metálicos Pb, As, Cd y Hg (más elementos adicionales como Mg, Al, Zn, etc.) estaban presentes en los tres tipos de material de cannabis y

las concentraciones de cada elemento eran similar en los tres materiales de cannabis probados. Sin embargo, se observó que el Mg era el elemento con mayor concentración en todas las muestras de cannabis. No se observaron diferencias significativas de concentración para cada elemento antes y después de la vaporización. Esto potencialmente indica que todos los elementos cuantificados permanecieron en las muestras. Por lo tanto, parece que casi no se pudieron transferir impurezas elementales a la fase de vapor de cannabis desde la materia prima a través del proceso de vaporización bajo los cuatro tratamientos de calentamiento evaluados. Sin embargo, las impurezas elementales podrían detectarse en la fase de vapor de cannabis durante el proceso de calentamiento con una temperatura mucho más alta ($> 190^{\circ}\text{C}$) y/o un período de calentamiento más largo ($> 70\text{ s}$). Para evaluar esto, podrían ser necesarias investigaciones adicionales, concluyen los autores.

Más información está disponible en el artículo [Análisis de impurezas elementales en cannabis tras vaporización](#) publicado en Talanta Open.

<https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/fda-publication-on-elemental-impurities-in-cannabis-following-vaporization>



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección

El mié, 28 feb 2024 a las 13:00, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:

Cannabis: actualización global de especificaciones

El establecimiento de especificaciones de control de calidad para los productos y procesos derivados del cannabis medicinal sigue siendo todo un desafío, dado que la armonización de criterios aún está en vías de concreción por las agencias regulatorias internacionales.

Este artículo pretende monitorear a modo de resumen la situación general actual, una vez que las regulaciones, la producción y los ensayos de actividad terapéutica

han ido avanzando para el establecimiento del cannabis como una realidad dentro de la medicina tradicional.

A la fecha no se cuenta con monografías armonizadas que permitan tener una guía para establecer los criterios de control de calidad de los productos involucrados, si bien las instituciones referentes tanto a nivel de Europa como de América han iniciado una evaluación de borradores que pretenden llegar a armonizarse y pasar a ser la referencia a tomar en este asunto.

Los países que cuentan con monografías locales siguen aplicando su propia normativa, contando con monografías propias para inflorescencias (por ejemplo, Alemania (1), Suiza (2) Dinamarca (3), Italia (4), Holanda (5), entre otros) y extractos (por ejemplo, Alemania (6)).

El Comité de Medicamentos a base de plantas de la EMA (HMPC) planteó en su plan de trabajo 2022 tres nuevas monografías para ser estudiadas y evaluadas por sus miembros y observadores, una de flores (7) y dos de extractos (8) (9), en consonancia con las consideraciones de atributos críticos de calidad de productos a base de cannabis medicinal anteriormente publicadas (10) y los ensayos generales para productos herbales establecidos en la Farmacopea Europea (11). La fecha límite para su evaluación fue diciembre de 2022, por lo que se esperan novedades a la brevedad.

Por su parte USP puso a consideración un borrador de Inflorescencias de Cannabis (12), mediante el Compendio de Medicina Herbal, con la misma intención de armonizar los criterios establecidos en publicaciones anteriores (13) y los ensayos generales establecidos en la farmacopea (14) (15).

Los atributos de calidad más estudiados y definidos en monografías individuales, incluyen ensayos que procuran prevenir la exposición a productos adulterados, contaminados o con dosificación errónea, ya sea inferior o superior a lo declarado, permitiendo una mirada global de calidad no sólo del producto sino también del proceso productivo, en consonancia con el concepto de Buenas Prácticas Farmacéuticas, significando un valor agregado a un producto que pretende ser parte del vademécum y vino para quedarse.

En la tabla, a continuación, se lista un esquema comparativo de los ensayos y sus respectivas especificaciones de los borradores USP y EMA para inflorescencias:

Inflorescencias

Ensayo	USP (Cannabis species inflorescence)	Cannabi
Aspecto/Definición	<p>Descripción macroscópica y morfológica, caracterización organoléptica.</p> <p>3 quimiotipos con requerimientos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alto THC - THC/CBD - Alto CBD 	<p>Descripc caracter 3 quimic</p> <ul style="list-style-type: none"> - - -
Constituyentes de interés	<p>D9-THC, D8-THC, THCV, THCVA, CBD, CBDA, CBDV, CBDVA, CBG, CBN, CBC, CBGA.</p> <p>Terpenos: b-cariofileno, d-limoneno, b-mirceno, a-pineno, a-terpinoleno.</p>	---
Identificación	<p>A. Identificación macroscópica</p> <p>B. Caracterización microscópica</p> <p>C. HPTLC aplicando el capítulo general (203).</p> <p>D. HPLC</p> <p>E. GC</p>	<p>A.</p> <p>B.</p> <p>C.</p>
Dosificación	<p>a. HPLC-DAD.</p> <p>b. GC-FID.</p> <p>Rango (80-120) % para cada quimiotipo.</p>	<p>Cannabi cannabi tetrahid (90 – 11</p>
CBN (%)	Menor a 2% respecto al contenido de THC. (metodología ídem Dosificación).	Máximo
Otros productos de degradación	No exceden la señal de CBN en la solución de la muestra (metodología ídem Dosificación).	---
Residuos de pesticidas	Límites específicos según tipo de cultivo aprobados por EPA.	No se es

Ensayo	USP (Cannabis species inflorescence)	Cannabi
	Límite: menor a 0.01 ppm para los casos sin especificación aprobada por la oficina regulatoria.	
Aflatoxinas	(561) Método 2 o método 3: Cumple los requerimientos.	No se es
Impurezas elementales	Procedimiento general (233). Arsénico inorgánico: 0.2 mcg/g Cadmio: 0.3 mcg/g Plomo: 0.5 mcg/g Mercurio: 0.1 mcg/g	Ph Eur (fatty oils Arsénico Cadmio: Plomo: r Mercurio
Contaminantes microbiológicos	Bacterias aerobias totales: 10^5 ufc/g	
	Hongos y levaduras totales: 10^4 ufc/g	
	Gram negativos tolerantes a la bilis: 10^3 ufc/g	
	Ausencia de E. Coli y Salmonella en 1 g	
Compuestos extraños	(561) \leq 5.0% de tallos de 3 mm o más. \leq 2.0% de otros materiales extraños	Ph Eur (2)
Actividad de agua	(922) 0.60 ± 0.05 %	
Pérdida por secado		Ph Eur (2)
Contenido de Agua	\leq 15% contenido de humedad del material seco (OMC 2007)	---
Cenizas totales	\leq 20.0%	Ph Eur (2)
Cenizas totales insolubles en ácido	\leq 4.0%	---
Contenido de terpenos	El terpeno dominante según cada quimiotipo supera en más de 2 % a cualquier otro.	---
Almacenamiento	Temperatura: 8-15°C. Humedad: menor a 40%.	

Conclusiones

Los países productores y la comunidad científica aguardan la llegada de los textos armonizados para seguir sumando valor a una industria que promete constituirse como una parte integrante de nuestra comunidad y aportar a la salud global como su objetivo más preciado

Referencias

- 1 DAB, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, German Pharmacopoeia 2018, "Cannabis flowers"
- 2 Pharmacopoeia Helvetica 11. "Cannabis flowers", 2019.
- 3 Agencia Danesa de Medicamentos, apéndice 7, Flor de cannabis, 2019.
- 4 Gara procedura aperta accellerata per la fornitura di 400 kg cannabis per le esigenze dello Stabilimento Chimico Farmaceutico di Firenze

- 5 OMC, Farmalyse BV Version 7.1, November 28, 2014.
- 6 DAB, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, German Pharmacopoeia 2020, "Cannabis extract, standardized."
- 7 Pharmeuropa 2022 "Cannabis flos" (3028)
- 8 Pharmeuropa 2022 "Cannabis extractum siccum" (3068)
- 9 Pharmeuropa 2022 "Cannabis extractum spissum" (3069)
- 10 "Cannabis inflorescences for Medical Purposes: USP considerations for Quality attributes", Journal of Natural Products (J. Nat. Prod 2020, 83, 1334-1351)
- 11 European Pharmacopoeia 11th edition, "Herbal drugs".
- 12 Draft USP 2022 "Cannabis species inflorescence".
- 13 American Herbal Pharmacopoeia, Cannabis inflorescence, 2013.
- 14 USP – NF 2022, United States Pharmacopoeia – National Formulary, <561> Articles of Botanical Origin Rockville (MD): United States Pharmacopoeial Convention.
- 15 EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines, "Technical guide for the elaboration of monographs on herbal drugs and herbal drugs preparations", 2007.

Gracias Saludos



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección

El mié, 28 feb 2024 a las 11:58, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:

La planta puede prescribirse “tal cual, para ser consumida por pacientes por inhalación o administración oral”.

La Farmacopea Europea, un recopilatorio de carácter legal del Consejo de Europa que incluye plantas, principios activos y excipientes utilizados para preparar productos farmacéuticos, ha publicado su primera monografía sobre la flor de cannabis para su uso medicinal y para la elaboración de medicamentos a base de la planta. La monografía se publicará de forma oficial en enero, pero la Comisión de la Farmacopea Europea ha decidido publicarlo ya online ante “el interés excepcionalmente alto de las partes interesadas en tener acceso al nuevo texto lo antes posible”.

El texto, que se sumará al resto que componen la Farmacopea Europea, incluye información sobre la forma adecuada de recoger y procesar los cogollos del cannabis secos, y asegura que los cogollos de la planta del cannabis seca pueden prescribirse “tal cual, para ser consumido por pacientes por inhalación o administración oral”. La Comisión de la Farmacopea Europea depende de la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria (EDQM) del Consejo de Europa. En conjunto, la farmacopea se utiliza como referencia oficial al servicio de la salud pública y forma parte de los requisitos reglamentarios para obtener una Autorización de Comercialización para un producto medicinal.

“La nueva monografía tiene en cuenta la información recibida de varias autoridades nacionales sobre el uso de la droga a base de hierbas en sus jurisdicciones: puede emplearse como materia prima para la producción de extractos o puede prescribirse tal cual, para ser consumido por pacientes por inhalación o administración oral. Se han incluido requisitos adicionales en los límites de contenido, en la sección de producción y en las pruebas de materias extrañas, arsénico, cadmio y plomo para los casos en que el medicamento a base de hierbas deba prescribirse a pacientes”.

La Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria (EDQM) tiene previsto presentar la nueva monografía en un seminario web que tendrá lugar el 14 de diciembre de este año. La aplicación del texto está prevista para el 1 de julio de 2024.

<https://www.edqm.eu/en/-/ph.-eur.-pre-publishes-cannabis-flower-monograph-on-the-edqm-website>

La nueva monografía *Flor de cannabis (3028)* fue adoptada en la 176.^a sesión de la Comisión de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) en junio de 2023. Se publicará en Ph. Eur. Suplemento 11.5 y se convertirá en la norma jurídicamente vinculante en Europa para la flor de cannabis el 1 de julio de 2024.

En respuesta a numerosas solicitudes, la EDQM decidió hacer pública esta nueva monografía antes de lo previsto. Por lo tanto, fue prepublicado excepcionalmente en el sitio web del EDQM el 4 de octubre de 2023.

Este seminario web no solo brinda una gran oportunidad para obtener información sobre la nueva monografía *Flor de cannabis (3028)*, sino también sobre los otros Ph. Eur. textos aplicables a los productos a base de hierbas, con el fin de prepararse mejor para su implementación el 1 de julio de 2024.

<https://www.edqm.eu/en/-/webinar-on-the-new-ph.-eur.-cannabis-flower-monograph-3028->

https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/3028

Saludos

--

-



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

 +34 627070245  [Enlace Directo Perito.](#)

Fax  + 34 957782101.

 eMail - vmaxruth75@gmail.com

 eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección

El mar, 27 feb 2024 a las 20:03, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:

**La medicina cannabinoide cambia y salva vidas
diariamente Centro Global de Investigación de
Cannabinoides**

Hola buenos dias mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES..



Una fuente confiable de información sobre medicina cannabinoide y contenido educativo La medicina cannabinoide cambia y salva vidas diariamente Centro Global de Investigación de Cannabinoides Obtener información y datos de investigación con respaldo científico necesarios para comprender cómo la medicina cannabinoide es o puede ser utilizada tanto ahora como en el futuro es esencial para todos nosotros.

La educación incluye la difusión del conocimiento obtenido en investigaciones actuales y pasadas, así como las cuentas de los pacientes sobre su propio éxito. Las noticias e información sobre los cambios en las terapias con cannabinoides son el objetivo número uno, ya que todos aprendemos más sobre la eficacia de los medicamentos con cannabinoides.

Las industrias del cannabis y el cáñamo están avanzando extremadamente rápido: la educación del paciente, la atención médica e incluso la industria ha terminado secundaria, ya que la

producción y distribución de medicamentos cannabinoides que se necesitan con urgencia han tomado un precedente, dejando la necesidad de educar a los consumidores y a otros sobre cómo funcionan los cannabinoides. en nuestros cuerpos, así como los pros y los contras de su uso. Desde las dosis hasta los tipos de cepas, los consumidores están confundidos.

El objetivo principal de los centros de investigación es Asuntos del Consumidor: seguridad y educación. Al obtener más conocimiento sobre este tema, tanto los pacientes como los profesionales de la salud pueden integrar el uso del cannabis por parte de los consumidores en cualquier protocolo de tratamiento médico.

Además, los profesionales de la industria y más obtienen una idea de cómo se utiliza el cannabis como un medicamento valioso, así como un suplemento muy necesario para nuestras dietas.

Una fuente confiable de información sobre medicina cannabinoide y contenido educativo

Nuestro compromiso

Nos comprometemos a proporcionar los estudios más actualizados, así como a destacar muchos estudios del pasado junto con nuestra propia interpretación de ellos. Tenga en cuenta que en las industrias emergentes de medicina cannabinoide que incluyen investigación, es fácil encontrar diferentes interpretaciones de los mismos estudios. Los ensayos clínicos son la concentración, ya que son mucho más concretos para obtener conocimiento sobre cómo los humanos responden a la medicina cannabinoide. Debido a las leyes que han prohibido el cannabis, esta área de investigación es de naturaleza extremadamente limitada.

La medicina cannabinoide es una alternativa natural para los consumidores

Cannabis y Curación

Los consumidores de todo el mundo han encontrado las propiedades curativas dentro de la gran cantidad de componentes que se encuentran en los diversos cultivares de cannabis. Nuestra misión es difundir la mayor cantidad de información posible sobre cómo funcionan la planta y sus extractos tomando estudios científicos y explicándolos de manera que los consumidores e incluso los profesionales lo entiendan con facilidad.

Cáncer y cannabinoides

El componente activo de la planta de cannabis, los cannabinoides, ha demostrado inhibir el crecimiento tumoral y matar las células cancerosas en las pruebas de laboratorio. Estamos emocionados de ver cómo los estudios más nuevos prueban esto a un nivel mucho mayor que los del pasado. Ya se han realizado ensayos clínicos con éxito y se están realizando otros tratamientos contra el cáncer que utilizan los extractos de varios cultivares de

cannabis debido a los potenciales extremadamente altos en el tratamiento del cáncer y para suprimir los efectos secundarios de otros tratamientos.

Las convulsiones, ¿los detiene?

El cannabis medicinal contiene cualidades antiespasmódicas que relajan los músculos y han demostrado ser un tratamiento efectivo en el control de varios problemas de salud que causan convulsiones. Los productos y aceites ricos en cannabidiol (CBD) son el método preferido para el tratamiento de muchos dentro de los ensayos clínicos y más allá. Otros encuentran que los cannabinoides como el THC y el CBN ofrecen un gran alivio de los mismos problemas. Muchas veces es el consumidor individual el que más sabrá sobre qué cannabinoide funciona mejor para ellos.

Cannabinoides y Dolor Crónico

Los consumidores que sufren de dolor crónico causado por diabetes, cáncer, EM, lesiones, deportes y atletismo, y otras enfermedades o problemas de salud y bienestar han recurrido al cannabis medicinal como una forma de tratar su dolor, y eso está lejos de ser nuevo.

La Dra. Roberta Deluca es una de las principales expertas en medicina cannabinoide.

Por: Dra. Roberta Deluca

Matar las células cancerosas puede ser una función de los cannabinoides con THC y CBD. Ambos cannabinoides, usando diferentes mecanismos, pueden inducir la muerte de células cancerosas a través de la apoptosis. Los cannabinoides también pueden retrasar o suprimir el crecimiento de tumores malignos a través de la apoptosis.

La apoptosis se define como "muerte celular programada" porque ocurre al final del ciclo de vida de las células sanas. Cuando el desarrollo celular y las funciones corporales son normales, las células exiran naturalmente a través de la apoptosis. La apoptosis es la forma en que el cuerpo limpia las células viejas y viejas antes de que se vuelvan problemáticas.

El cannabis mata las células cancerosas al inducir la apoptosis

Cuando las células cancerosas no funcionan como lo hacen las células sanas, en lugar de autodestruirse al final del ciclo de vida, o cuando se produce la disfunción, el cáncer apaga efectivamente la capacidad de una célula para exirar naturalmente. Esta es la razón por la cual las células se apilan unas sobre otras y crean una masa de carne que no funciona, llamada tumor.

La apoptosis es la mejor defensa contra las enfermedades

La palabra "apoptosis" significa "caerse". Si bien la apoptosis es una forma de causar la muerte celular, no es la única. La noción de grado refleja el proceso natural de apoptosis.

Los adultos sanos pierden entre 50 y 70 mil millones de células al día por apoptosis. Una vez que las células han vivido y cumplido su función, mueren. El propósito es hacer espacio para que las nuevas células se hagan cargo de la función de mantenimiento de la salud del cuerpo.

Matar las células cancerosas es fácil

Dos de los principales ingredientes activos del cannabis: THC Y CBD, pueden provocar apoptosis en las células cancerosas, pero lo hacen de diferentes maneras.

El THC funciona como un mecanismo de búsqueda de minas. La forma en que el THC reacciona con el sistema endocannabinoide del cuerpo, desencadena selectivamente la apoptosis en las células cancerosas, Y solo en las células cancerosas. Matar las células cancerosas es la función del THC y el CBD.

El THC puede determinar qué células son cancerosas y cuáles son saludables. Entonces, cuando el cuerpo absorbe el THC, envía señales a las células cancerosas para que se maten y las células cancerosas responden en consecuencia.

El CBD eleva los niveles de capacidades (enzimas proteicas) en las células cancerosas. Las proteínas capasa son jugadores clave en la capacidad de una célula para sufrir apoptosis. Cuando el CBD se introduce en una célula, la reacción del cuerpo es aumentar los niveles de capacidades. Esto crea un sistema de apoptosis más funcional.

El CBD hace que el nivel de elementos ricos en oxígeno dentro del cuerpo elimine el cáncer. Este proceso ha sido confirmado por un estudio italiano que sostuvo que la capacidad del CBD para saturar las células con elementos ricos en oxígeno produce apoptosis en las células cancerosas; las células cancerosas no pueden sobrevivir o vivir en tales ambientes.

Los cannabinoides y las reacciones químicas acumulativas presentes en el cuerpo aumentan las defensas naturales que el cáncer ha apagado.

NOTA: el cannabis no es una cura para el cáncer; No se ha demostrado que la ciencia respalte las afirmaciones (aún). Es importante no exagerar cuando se discute un tratamiento alternativo legítimo. Todos los comentarios clínicos deben reservarse para el laboratorio donde se produce la experimentación en líneas celulares.

Sabemos, sin lugar a dudas, que el cannabis puede ayudar a combatir el cáncer al reducir el tumor e impedir su crecimiento. Los resultados de un estudio continuo de la apoptosis celular pueden ayudar a motivar y alentar a los pacientes a sobrellevar la depresión y los efectos secundarios de la quimioterapia y la radiación.

Gracias por leer el artículo del Dr. Deluca.

Mike Robinson, Fundador, Centro Global de Investigación de Cannabinoides

Enlaces rápidos a la investigación sobre el cannabis / cáncer:

Todos necesitamos una lista de enlaces para usar; este es uno que se compiló durante los días del Programa de Compasión. Muy a menudo, estos se usaron como referencia con pacientes con cáncer a los que una vez pudimos darles aceites de cannabis gratis. Era difícil tener siempre la recepción del teléfono celular, por lo que se trataba de una lista creada para permitir un vistazo rápido de la ciencia disponible. Esta lista tiene un par de años, por lo que la actualizaremos y le brindaremos más enlaces a los estudios actuales. Espero poder proporcionar una sinopsis informativa rápida de cada estudio en el futuro: aquí hay varios enlaces fáciles de hacer clic para investigar que están categorizados para su disfrute.

Cannabis / Tumores:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576089>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20090845>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/616322>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14640910>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19480992>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15275820>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638794>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818650>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952650>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307616>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616335>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624285>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700234>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675107>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617682>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342320>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893424>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026328>

-Cáncer uterino, testicular y pancreático

<http://www.cancer.gov/... / c... / cannabis / healthprofessional / page4>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925645>

-Cáncer de cerebro

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479216>

-Cáncer de boca y garganta

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516734>

-Cáncer de mama

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454173>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728591>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9653194>

-Cáncer de pulmón

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069049>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198381?dopt=Abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097714?dopt=Resumen>

Cáncer -Prostate

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746841?dopt=Abstract>

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339795/ ...](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339795/)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22594963>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753356>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570948>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690545>

-Cáncer de sangre

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091357>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908594>

-Cáncer de piel

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511587>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608284>

-Cáncer de hígado

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475304>

-Cura del cáncer de cannabis (general)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12514108>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313899>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053780>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199524>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589225>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182964>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442435>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723496>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250836>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237277>

-Lanceros de la cabeza y el cuello

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2277494>

- Cáncer de colangiocarcinoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916793>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115947>

-Leucemia

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454482>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139274>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692532>

-Cannabis parcial / totalmente inducida por la muerte celular por cáncer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130702>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457575>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615640>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931597>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438336>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916793>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387516>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453094>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229996>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9771884>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339876>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133838>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596790>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269508>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958274>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19425170>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17202146>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903061>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451022>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336665>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394652>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106791>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189659>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500647>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539619>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059457>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909207>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088200>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913156>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354058>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189054>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17934890>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571653>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889794>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361550>

-Rabdomiosarcoma positivo para la translocación

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509271>

-Linfoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546271>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16936228>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337199>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609004>

-El cannabis mata las células cancerosas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818634>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648025>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952650>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835997>

-Melanoma

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065222>

-Carcinoma de tiroides

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197164>

-Colon cancer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18938775>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047095>

-Inflamación intestinal y cáncer

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442536>

-Cannabinoides en salud y enfermedad

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286801>

-El cannabis inhibe la invasión de células cancerosas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914218>

Gracias,

Mike Robinson, Fundador, Centro Global de Investigación de Cannabinoides.

Cannabidiol en la ansiedad y el sueño: una serie de casos grandes (investigación)

El estudio de 2019 encabezado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Colorado, Denver, confirma lo que muchos de nosotros en la industria del cannabis sabemos por las afirmaciones anecdóticas de los pacientes. El CBD, para muchos, disminuye la ansiedad y permite que los consumidores duerman mejor. Todavía hay mucha investigación por hacer sobre cómo el cannabidiol hace su trabajo para calmar la ansiedad, pero una cosa que sabemos por el aporte del paciente e incluso el estudio es que hay muchas razones por las que hace esto. El marco para los ensayos clínicos actuales de CBD ha sido establecido por investigaciones previas. Repasemos algo de lo que condujo a este sorprendente ensayo clínico que descubrió que el CBD es efectivo para crear un patrón de sueño positivo que duró para la mayoría de los pacientes y redujo la ansiedad a un ritmo aún mejor.

Un pequeño estudio de 2010 encontró que el cannabidiol podría reducir los síntomas de ansiedad social en personas con trastorno de ansiedad social (SAD). Los escáneres cerebrales de los participantes revelaron cambios en el flujo sanguíneo a las regiones del cerebro vinculados a sentimientos de ansiedad. En este estudio, el cannabidiol no solo hizo que los participantes se sintieran mejor, sino que también cambió la forma en que sus cerebros respondieron a la ansiedad.

Un estudio de 2011 también encontró que el cannabidiol podría reducir la ansiedad social. Para ese estudio, los investigadores analizaron específicamente el cannabidiol para tratar la ansiedad asociada con hablar en público. La investigación publicada en 2014 descubrió que el aceite de CBD tenía efectos ansiolíticos y antidepresivos en un modelo animal. Análisis 2015 de estudios anteriores concluyeron que el aceite de CBD es un tratamiento prometedor para numerosas formas de ansiedad, incluido el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de estrés postraumático. Y hay bastante más. A medida que analizamos la investigación existente, vemos las bases establecidas para los ensayos clínicos, como este impresionante trabajo realizado en Denver.

"Cannabidiol en la ansiedad y el sueño: una gran serie de casos"

Scott Shannon, MD, 1Nicole Lewis, ND, 2Heather Lee, PA-C, 3 y Shannon Hughes, PhD 4 1Department of Psychiatry, University of Colorado, Denver2Department of Naturopathic Medicine, Wholeness Center, Fort Collins, CO3North Range Behavioral Health, Greeley, CO4 Escuela de Trabajo Social, Facultad de Salud y Ciencias Humanas de la Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins Resumen: El cannabidiol (CBD) es uno de los muchos compuestos cannabinoides que se encuentran en el cannabis.

No parece alterar la conciencia ni desencadenar un "subidón". Un reciente aumento en las publicaciones científicas ha encontrado evidencia preclínica y clínica que documenta el valor del CBD en algunos trastornos neuropsiquiátricos, como la epilepsia, la ansiedad y la esquizofrenia. La evidencia apunta hacia un efecto calmante para el CBD en el sistema nervioso central. El interés por el CBD como tratamiento de una amplia gama de trastornos ha explotado, aunque existen pocos estudios clínicos de CBD en la literatura psiquiátrica. OBJETIVO: Determinar si el CBD ayuda a mejorar el sueño y / o la ansiedad en una población clínica. DISEÑO: Una gran serie de casos retrospectivos en una clínica psiquiátrica que involucra la aplicación clínica de CBD para las quejas de ansiedad y sueño como un complemento del tratamiento habitual.

La revisión de la tabla retrospectiva incluyó documentación mensual de ansiedad y calidad del sueño en 103 pacientes adultos. Principales medidas de resultado: puntuaciones de sueño y ansiedad, utilizando instrumentos validados, al inicio y después del tratamiento con CBD. RESULTADOS La muestra final consistió en 72 adultos que presentaban preocupaciones primarias de ansiedad ($n = 47$) o falta de sueño ($n = 25$). Las puntuaciones de ansiedad disminuyeron durante el primer mes en 57 pacientes (79,2%) y continuaron disminuyendo durante la duración del estudio. Las puntuaciones del sueño mejoraron durante el primer mes en 48 pacientes (66,7%) pero fluctuaron con el tiempo. En esta revisión de la tabla, el CBD fue bien tolerado en todos menos 3 pacientes. CONCLUSIÓN: El cannabidiol puede ser beneficioso para los trastornos relacionados con la ansiedad. Se necesitan estudios clínicos controlados. Lea el estudio completo:

<http://www.thepermanentejournal.org/issues/2019/winter/6960-cannabis.html> -----

Investigadores canadienses demuestran que el cannabis reduce el uso de benzodiacepinas

11 de agosto de 2019 | Resúmenes, Adicción, Benzodiacepinas, Investigación con cannabinoides, Cannabinoides, Investigación Cannabis reemplaza a los productos farmacéuticos.

A principios de este año, un grupo de profesionales en Canadá produjo una investigación innovadora que demostró cómo la medicina cannabinoide reduce el uso y los antojos de benzodiazepinas. Esta clase de drogas es bien conocida por sus rasgos adictivos y una abstinencia a muy largo plazo que a menudo lleva a la necesidad de recetar otros productos farmacéuticos para la depresión y la ansiedad. Investigaciones previas indican que la gran mayoría de los intentos de abandono de benzodiazepinas en pacientes médicos no terminan bien incluso con la ayuda de su prescripción. Algunos estudios han indicado que más del 50% de aquellos que dejan de usarlos volverán a usarlos en algún momento. Una clase de drogas muy poderosa con más de un potencial de dependencia: generalmente dentro de las 2 semanas de uso, un individuo se vuelve dependiente o, en otras palabras, adicto. Muchos que intentan dejar el medicamento sin la ayuda de la intervención de medicamentos cannabinoides experimentarán convulsiones y otros problemas graves durante un retiro y luego necesitarán asistencia médica directa. Muchos han recurrido al cannabis medicinal y sus extractos para reemplazar los productos farmacéuticos que han causado tales problemas con éxito, esta investigación profundiza en cómo los pacientes pudieron reducir el consumo de varias benzodiazepinas.

Reducción del uso de benzodiacepinas en pacientes con cannabis medicinal recetado:

Chad Purcell
, Andrew Davis
, Nico Moolman
y S. Mark Taylor

Publicado en línea: 23 Jan 2019

Resumen

Antecedentes: las benzodiacepinas son una clase de medicamentos con propiedades sedantes, comúnmente utilizadas para la ansiedad y otras afecciones neurológicas. Estos medicamentos están asociados con varios efectos adversos bien conocidos. Este estudio observacional tiene como objetivo investigar la reducción del uso de benzodiacepinas en pacientes que usan cannabis medicinal recetado.

Métodos: se realizó un análisis retrospectivo en una cohorte de 146 pacientes con cannabis medicinal (edad promedio 47 años, 61% mujeres, 54% que informaron el uso previo de cannabis) que informaron el uso de benzodiacepinas al inicio de la terapia con cannabis. Estos datos son parte de una base de datos recopilada por una clínica de cannabis medicinal (Canabo Medical). Se

utilizaron estadísticas descriptivas para cuantificar las asociaciones de la proporción de uso de benzodiacepinas con el tiempo en la terapia de cannabis medicinal.

Resultados: después de completar un curso promedio de 2 meses de prescripción de cannabis medicinal, el 30,1% de los pacientes habían descontinuado las benzodiacepinas. En un seguimiento después de dos prescripciones, 65 pacientes en total (44,5%) habían descontinuado las benzodiacepinas. En el período de seguimiento final después de tres cursos de prescripción de cannabis medicinal, 66 pacientes en total (45,2%) habían interrumpido el uso de benzodiacepinas, mostrando una tasa de abandono estable durante un promedio de 6 meses.

Conclusión: dentro de una cohorte de 146 pacientes iniciados con terapia de cannabis medicinal, el 45,2% de los pacientes interrumpió con éxito su terapia de benzodiacepinas preexistente. Esta observación merece una mayor investigación sobre los riesgos y beneficios del uso terapéutico del cannabis medicinal y su papel en relación con el uso de benzodiacepinas.

Introducción

Las benzodiacepinas son una clase de medicamentos comúnmente utilizados para tratar una variedad de afecciones neurológicas. ¹ Las propiedades hipnóticas y ansiolíticas hacen de las benzodiacepinas un pilar en el tratamiento del insomnio y los trastornos de ansiedad, así como los trastornos por alcohol, convulsiones y espasticidad. Estos efectos se ejercen mediante la amplificación de la señalización neural inhibitoria, principalmente a través de receptores de ácido gamma-aminobutírico. ² Una revisión exhaustiva de las propiedades farmacológicas de las benzodiacepinas está fuera del alcance de este estudio, pero se puede encontrar en otros lugares. ³

Las tasas anuales de incidencia del uso de benzodiacepinas varían entre las poblaciones y regiones de América del Norte, con estimaciones superiores al 10%. ⁴, ⁵ Del mismo modo, los datos de la encuesta canadiense sugieren que el uso de benzodiacepinas ha estado constantemente dentro del rango de 5% en 2003 a 10% en 2012. ⁶ Se considera que las benzodiacepinas tienen un perfil de seguridad relativamente bueno en comparación con los hipnóticos sedantes más antiguos, como los barbitúricos. Sin embargo, los efectos secundarios comunes incluyen ataxia, mareos, somnolencia, fatiga, reacción lenta y debilidad muscular. ¹ Las complicaciones del uso a largo plazo incluyen falta de concentración, dependencia, tolerancia, sobredosis y adicción. ² Un metaanálisis reciente encontró un aumento de la mortalidad en los usuarios de benzodiacepinas en comparación

con los no usuarios, con una razón de riesgo (HR) de 1.6 ($p \leq 0.05$). ⁷ Esto se ha demostrado de manera similar en una revisión sistemática que demuestra un aumento de la mortalidad general en los usuarios habituales de benzodiacepinas, con una FC que oscila entre 1,2 y 1,7 en los estudios revisados. ⁸ Si bien las benzodiacepinas siguen siendo una clase esencial de medicación, sin duda es necesario tener precaución con respecto a su perfil de efectos secundarios.

Vamos a saltar a la Discusión / Conclusión, pero puede leer el estudio completo aquí:

<https://doi.org/10.1089/can.2018.0020>

Discusión

Los pacientes iniciados en la terapia de cannabis medicinal mostraron tasas significativas de interrupción de benzodiacepinas después de su primera visita de seguimiento a su médico que prescribió cannabis, y continuaron mostrando tasas significativas de interrupción a partir de entonces. La interrupción no se asoció con ninguna característica demográfica medida. Los pacientes también informaron una disminución de la angustia diaria debido a sus afecciones médicas después de los cannabinoides recetados. El contenido de CBD y THC del cannabis utilizado no difirió entre los pacientes que continuaron y los que descontinuaron las benzodiacepinas.

La asociación observada entre el uso de cannabis medicinal y la interrupción de la benzodiacepina no debe interpretarse erróneamente como causante, y estos resultados no respaldan las inferencias sobre la sustitución del cannabis medicinal por la terapia con benzodiacepina. La sustitución del cannabis por opioides está respaldada por un creciente cuerpo de evidencia, aunque muchos desafíos e incógnitas limitan la adopción generalizada del consumo de cannabis para esta indicación. ^{9 , 10} La extrapolación de datos autoinformados sugiere que hay potencialmente tantos canadienses que usan cannabis por sus propiedades sedantes y ansiolíticas, como pacientes que toman sedantes como las benzodiacepinas. ^{11 , 12} El efecto de sustitución del cannabis medicinal también se ha observado con medicamentos para el dolor, la ansiedad, la migraña, la depresión, el dolor crónico y el dolor de cabeza. ^{10 , 13 , 14}

Este estudio no encontró diferencias significativas en las proporciones de CBD y THC en el cannabis utilizado por los pacientes que continuaron y los que descontinuaron las benzodiacepinas. Este estudio no pretendía abordar la relación entre el cannabis y la ansiedad, ni los mecanismos fisiológicos del THC y el CBD. Sin embargo, la revisión de la literatura sobre este tema está justificada, ya que los efectos del cannabis sobre la ansiedad no se comprenden completamente.¹⁵ Estudios en animales han reportado efectos ansiolíticos de la administración total de cannabis. ¹⁶ La evidencia animal experimental no puede generalizarse fácilmente al consumo humano porque el uso de la flor de cannabis seca puede exhibir efectos variables. Estos efectos pueden depender de factores como las proporciones e interacciones entre los cannabinoides, la cantidad utilizada y el método de uso. La potencia del cannabis ha aumentado en las últimas dos décadas. El contenido de THC ha aumentado y el contenido de CBD ha disminuido, lo que resulta en un aumento en las relaciones de THC: CBD de 14: 1 en 1995 a 80: 1 en 2014.¹⁷ Estudios anteriores han informado asociaciones de alto contenido de THC / bajo CBD con un mayor riesgo de ansiedad.¹⁸ El CBD y el THC han propuesto efectos contradictorios sobre la ansiedad. El CBD se ha asociado con efectos ansiolíticos independientemente de la dosis, mientras que el THC produce de manera confiable efectos subjetivos de ansiedad, pero parece ser ansiolítico a dosis más bajas y ansiogénico a dosis más altas.^{15, 19} Los estudios preclínicos de CBD han demostrado ser prometedores en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.²⁰ Los modelos animales apoyan una reducción de los síntomas de ansiedad en relación con el trastorno de estrés postraumático a través del tratamiento con CBD.^{21, 22} Los estudios en humanos y animales sugieren que el CBD puede tener un papel en la atenuación de los efectos del THC, incluida la ansiedad.¹⁵ La asociación observada de la interrupción de las benzodiacepinas con el uso de cannabis medicinal destaca la importancia de una mayor caracterización de las propiedades ansiolíticas del cannabis en el futuro.

El consumo de cannabis medicinal ha aumentado dramáticamente en los últimos años. El número total de canadienses registrados para el cannabis medicinal al 30 de septiembre aumentó de 12,409 en 2014 a 30,537 en 2015 y 98,460 en 2016.²³ Las clínicas de Canabo experimentaron un crecimiento similar desde 2014 hasta 2015 con volúmenes de pacientes que se expandieron más del doble cada año. Los datos de Canabo accedidos en octubre de 2016 consistieron principalmente en nuevos pacientes del mismo año calendario. De los 207 pacientes que iniciaron el cannabis medicinal con Canabo antes del 31 de enero de 2016, 61 pacientes

no completaron tres visitas antes de la fecha de finalización del estudio. La designación de una ventana de 9 meses para recibir tres visitas de seguimiento puede contribuir a estos 61 pacientes perdidos. Es posible que estos pacientes hayan recibido recetas por más de 3 meses, o hayan usado su cannabis medicinal con menos frecuencia que la discutida con su médico. Se desconocen los motivos de los pacientes para interrumpir el tratamiento clínico y pueden incluir los motivos típicos de pérdida durante el seguimiento de cualquier clínica médica.

Existen varias limitaciones para el estudio actual. Este estudio no está diseñado ni debe usarse para hipotetizar mecanismos fisiológicos para explicar esta asociación observada entre las benzodiacepinas y el cannabis. La metodología de observación retrospectiva y el tamaño de la muestra impiden una inferencia de una relación causal entre las tendencias de consumo de cannabis y benzodiacepinas. Las limitaciones en el tamaño de la muestra también impiden nuestra capacidad de hacer inferencia a partir de la menor proporción de los descontinuadores de benzodiacepinas que los continuadores que informaron que su condición médica afectó su vida todo el tiempo después de tres visitas clínicas. Sin datos confiables de seguridad y evidencia de ensayos aleatorios para esta cohorte, el cannabis no puede recomendarse como una alternativa a la terapia con benzodiacepinas. El análisis retrospectivo de los datos de Canabo preexistentes de los procedimientos operativos estándar de la clínica en curso impide el examen de muchos parámetros potencialmente valiosos para el estudio, como la dosificación de benzodiacepinas, la indicación y la duración del uso, y la información sobre las intenciones de los pacientes con la interrupción. No se utilizó una medida objetiva de la interrupción de las benzodiacepinas para confirmar los datos autoinformados. Los estudios futuros podrían hacer uso de biomarcadores para caracterizar más de cerca la interrupción de las benzodiacepinas. Aunque se informaron proporciones relativas de THC y CBD, los datos no incluyeron la cepa de cannabis o el método de uso. El uso constante de cannabis fue aproximado por los pacientes que regresaron a la clínica tres veces después de la visita inicial. El uso constante se dedujo de los pacientes que regresan constantemente a la clínica. El presente estudio demuestra una asociación entre la terapia de cannabis medicinal y las reducciones en el uso de benzodiacepinas. Hay una escasez fundamental de investigación sobre la efectividad del cannabis como terapia médica, así como los riesgos y beneficios de su uso.²⁴ Los estudios futuros deberían tener como objetivo ampliar la comprensión actual del cannabis y sus posibles aplicaciones médicas.

Conclusión

El cannabis medicinal sigue siendo un tratamiento controvertido pero potencialmente efectivo para pacientes que padecen una variedad de afecciones médicas. Dentro de una cohorte de pacientes iniciados con terapia de cannabis medicinal, una gran proporción interrumpió con éxito su terapia de benzodiacepinas preexistente. Por lo tanto, este estudio apoya la investigación continua del cannabis medicinal e insta a una mayor exploración de su valor terapéutico.

ÁCIDO GRASO ENTRE MEDIOS Y USOS DE ESTO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ADICCIÓN Y CONDICIONES RELACIONADAS CON LA ADICCIÓN.

La presente invención está dirigida a una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que padece cualquier tipo de trastorno de adicción, trastorno por abuso de sustancias, incluyendo cualquier afección y síntoma asociado al mismo y incluyendo síndrome de abstinencia y adicción a recaídas durante y después de un tratamiento de rehabilitación de dicho paciente.

Mechoulam, Raphael (Jerusalén, IL)

Di Marzo, Vincenzo (Napoli, IT)

Piscitelli, Fabiana (Mondragone (CE), IT)

Lichtman, Aron H. (Henrico, VA, EE. UU.)

Damaj, Imad M. (North Chesterfield, VA) , EE. UU.)

Parker, Linda (Campbell River, CA)

Yaka, Rami (Kfar Uria, IL)

Numero de aplicación: 16/613213

Fecha de publicación: 09/04/2020

Fecha de presentación: 22/05/2018

Ver imágenes de patentes:

[Descargar PDF 20200108037](#)

[Ayuda en PDF](#)

Cita de exportación:

Haga clic para generar bibliografía automática

Cesionario:Yissum Research Development Company de la Universidad Hebrea de Jerusalén Ltd. (Jerusalén, IL) VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY (Richmond, VA, EE. UU.)

UNIVERSITY OF GUELPH (Guelph, CA)

Clases internacionales:

A61K31/20 ; A61P25/32 ; A61P25/34 ; A61P25/36

Abogado, Agente o Firma:

Pearl Cohen Zedek Latzer Baratz LLP (1500 Broadway 12th Floor, Nueva York, NY, 10036, EE. UU.) Reclamación (es:1. 1 . - 42 . (cancelado)

43. Un método para tratar al menos uno de los trastornos de adicción, trastorno de abuso, síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, adicción a recaídas durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, incluyendo cualquier condición y síntoma asociado con el mismo en un paciente que padece el mismo, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

44. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso se selecciona de un resto de ácido graso saturado, un resto de ácido graso monoinsaturado y un resto de ácido graso poliinsaturado.

45. El método de la reivindicación 43, en el que dicho aminoácido se selecciona de glicina, dimetilglicina, alanina, serina, cisteína, tirosina y fenilalanina.

46. El método de la reivindicación 43, en el que dicho aminoácido es sustituido por al menos un grupo seleccionado de lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo, lineal o ramificado -C 2 - C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 - C 6 alquinilo, -OH y -O (C1 -C 10 alquilo).

47. El método de la reivindicación 43, en el que dicho aminoácido es sustituido por al menos uno lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo.

48. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo).

49. El método de la reivindicación 43, en el que dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un -C 1 -C6 alquilo.

50. El método de la reivindicación 43, en el que dicha amida de ácido graso de un aminoácido es un compuesto de fórmula general (I), que incluye un estereoisómero y una sal del misma la que R 1 se selecciona de lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquilo, lineal o ramificado -C 13 - C 22 alquenilo y lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquinilo; opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de -C 1 -C 6 alquilo lineal o ramificado , -OH, -O (alquilo C 1 - C 10), -SH y -S (alquilo C 1 -C 10); R 2 y R 3 se seleccionan independientemente de H, alquilo lineal o ramificado -C 1 -C 6 , lineal o ramificado-C2 -C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 -C 6 alquinilo; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo - OH, -SH, -O (C 1 -C 6 alquilo), fenilo y fenol; con la condición de que al menos uno de R 2 y R 3 sea diferente de H.

51. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha adicción es adicción a las drogas, adicción al cigarrillo, adicción al alcohol, adicción a la comida, adicción al comportamiento y cualquier combinación de las mismas.

52. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha adicción se selecciona de adicción a la nicotina, adicción a los opioides, adicción a las drogas, adicción a las drogas para el dolor, adicción a la cocaína, adicción al comportamiento y cualquier combinación de las mismas.

53. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha sustancia es una droga, un cigarrillo,

una bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos.

54. Un método de la reivindicación 43, en el que dicha sustancia se selecciona de nicotina, opioide, cocaína, alcohol, alimentos, analgésicos y cualquier combinación de los mismos.

Descripción:

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los fumadores de cigarrillos con daño inducido por lesión cerebral traumática (TBI) en la pantalla de la corteza insular mostraron el abandono de la adicción a la nicotina (Naqvi et al, 2007; Naqvi et al. 2014). Donvito y col. sometió a ratones anestesiados al modelo de caída de peso de TBI y cosechó la corteza insular, el hipocampo y el hipotálamo 24 horas después. Usando técnicas de lipoomía dirigida, mostraron aumentos profundos en OIGly en la corteza insular, pero no en el hipocampo o el hipotálamo de ratones con daño cerebral, no en ratones simulados. OIGly no produjo ni una preferencia de lugar ni una aversión de lugar, pero interfirió tanto con una preferencia de lugar inducida por nicotina como con respuestas de retirada precipitadas reducidas y una aversión de lugar inducida por retirada en ratones dependientes de nicotina. Otro trastorno por abuso de drogas con un costo considerable para la sociedad y el individuo es la adicción a los opiáceos. De los 21.5 millones de estadounidenses mayores de 12 años que tenían un trastorno por uso de sustancias en 2014, 1.9 millones tenían un trastorno por uso de sustancias que involucra analgésicos recetados y 586,000 tenían un trastorno por uso de sustancias que involucra heroína (National Institute on Drug Abuse 2015). La retirada de los opiáceos es una fuerza impulsora en el mantenimiento de la adicción a los opiáceos (por ejemplo, Koob, 2009a, b). La abstinencia de morfina (MWD) se puede producir al terminar la exposición crónica a la morfina o al administrar un antagonista de los opiáceos a los animales pretratados con morfina. Incluso después de una sola exposición a una dosis alta de morfina, la administración de naloxona varias horas después produce síntomas de abstinencia en humanos (Heishman et al, 1990; June et al, 1995) y otros animales (Eisenberg, 1982; Martin y Eades, 1964). El retiro es evidente no solo por los síntomas conductuales de la abstinencia, sino también por la capacidad de dicho retiro de servir como un estímulo motivador aversivo. Parker y col. (Parker y Joshi, 1998; Parker et al., 2002) demostraron que las propiedades aversivas de la MWD precipitada con naloxona eran evidentes hasta 48 h. después de una sola inyección de

morfina, pero no de solución salina, en un paradigma de aversión al lugar condicionado (CPA).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona así una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo.

La presente invención proporciona así una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento del trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que padece una adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con el mismo.

Debe entenderse que el término "adicción" o "trastorno de adicción" incluye una enfermedad primaria y crónica de recompensa cerebral, motivación, memoria y circuitos relacionados. El término se refiere tanto a estímulos / conductas de búsqueda compulsiva como a dependencia de abuso de sustancias. Los términos "adicción a una sustancia" y / o "trastorno por abuso de sustancias" y / o "trastorno por dependencia de sustancias" y / o "dependencia a una sustancia" se incluyen en el trastorno de adicción general y se relacionan específicamente con la dependencia de un sujeto a un Sustancia particular o sustancias que equivalen a un trastorno de adicción como se definió anteriormente.

Los comportamientos de búsqueda compulsiva incluyen, entre otros, juegos de azar, adicción al sexo, adicción a las compras, adicción a los comportamientos compulsivos (como la limpieza excesiva y otros comportamientos compulsivos generalmente en el espectro del TOC) y cualquier combinación de los mismos.

Las adicciones al abuso de sustancias incluyen, entre otras, la adicción a las drogas (incluidos, entre otros, los opiáceos, como la heroína u otros derivados de la morfina, la cocaína, las anfetaminas, el cannabis, las drogas adictivas de cualquier tipo, incluidos, entre otros, agentes inductores del sueño, agentes para aliviar el dolor , antihistamínicos, etc.), tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de alimentos y cualquier combinación de los mismos.

Sin estar atados a la teoría, la adicción afecta la neurotransmisión y las interacciones dentro de las estructuras de recompensa del cerebro, incluidos el núcleo accumbens, la corteza cingulada anterior, el prosencéfalo basal y la amígdala, de modo que las jerarquías motivacionales se alteran y los comportamientos adictivos, que pueden o no incluir alcohol y otro uso de drogas, suplanta conductas sanas relacionadas con el cuidado personal. La adicción también afecta la neurotransmisión y las interacciones entre los circuitos corticales e hipocampales y las estructuras de recompensa cerebral, de modo que el recuerdo de exposiciones previas a recompensas (como alimentos, sexo, alcohol y otras drogas) conduce a una respuesta biológica y conductual a señales externas, a su vez desencadenando antojo y / o participación en comportamientos adictivos.

La adicción se caracteriza por la incapacidad de abstenerse consistentemente de una sustancia o patrones de comportamiento, control de comportamiento deteriorado, ansia de sustancia o experiencia / comportamiento gratificante, disminución del reconocimiento de problemas significativos con el comportamiento del sujeto y la relación interpersonal; y respuesta emocional disfuncional. El poder de las señales externas para desencadenar el antojo y el uso de drogas, así como para aumentar la frecuencia de participación en otros comportamientos potencialmente adictivos, también es una característica de la adicción, ya que el hipocampo es importante en la memoria de experiencias eufóricas o disfóricas anteriores, y con la amígdala es importante para que la motivación se centre en seleccionar comportamientos asociados con estas experiencias pasadas.

El riesgo persistente y / o la recurrencia de la recaída, después de períodos de abstinencia, es otra característica fundamental de la adicción. Esto se puede desencadenar por la exposición a sustancias y comportamientos gratificantes, por la exposición a señales ambientales de uso y por la exposición a factores estresantes emocionales que provocan una mayor actividad en los circuitos de estrés cerebral.

Algunos de los síntomas asociados con la adicción incluyen, por ejemplo, deterioro en el funcionamiento ejecutivo, problemas con la percepción, el aprendizaje, el control de los impulsos, la compulsividad y el juicio, una menor disposición para cambiar sus comportamientos disfuncionales, muestran una aparente falta de apreciación de la magnitud de los problemas acumulativos. y complicaciones Los síntomas adicionales incluyen aspectos de los comportamientos, cogniciones, emociones e interacciones de una persona con otros, incluida la capacidad de una persona para relacionarse con miembros de su familia, miembros de su

comunidad, su propio estado psicológico y cosas que trascienden su experiencia diaria. .

a pesar de la presencia de problemas físicos o psicológicos persistentes o recurrentes que pueden haber sido causados o exacerbados por el uso de sustancias y / o comportamientos adictivos relacionados, el estrechamiento del repertorio conductual se centra en recompensas que son parte de la adicción; y una aparente falta de capacidad y / o disposición para tomar medidas consistentes y de mejora a pesar del reconocimiento de los problemas.

Los síntomas cognitivos asociados con la adicción pueden incluir: preocupación por el uso de sustancias; evaluaciones alteradas de los beneficios y perjuicios relativos asociados con las drogas o los comportamientos gratificantes; y la creencia inexacta de que los problemas experimentados en la vida de uno son atribuibles a otras causas en lugar de ser una consecuencia predecible de la adicción.

Los síntomas emocionales asociados con la adicción incluyen: aumento de la ansiedad, disforia y dolor emocional; mayor sensibilidad a los factores estresantes asociados con el reclutamiento de sistemas de estrés cerebral, de modo que "las cosas parecen más estresantes" como resultado; y dificultad para identificar los sentimientos, distinguir entre los sentimientos y las sensaciones corporales de excitación emocional, y describir los sentimientos a otras personas (a veces denominadas alexitimia). Como la adicción es una enfermedad crónica, los períodos de recaída, que pueden interrumpir los períodos de remisión, son una característica común de la adicción. También es importante reconocer que el retorno al uso de drogas o la búsqueda patológica de recompensas no es inevitable.

Las formas cualitativas en que el cerebro y el comportamiento responden a la exposición a las drogas y la participación en comportamientos adictivos son diferentes en las etapas posteriores de la adicción que en las etapas anteriores, lo que indica una progresión que puede no ser manifiestamente evidente. La invención proporciona además un método para tratar el trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo en un paciente que padece el mismo, dicho método comprende administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar el trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo en un paciente que padece el mismo, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente

una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo .

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para tratar la adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con la misma en un paciente que la padece, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En algunas realizaciones, dicha sustancia es una droga (que incluye estimulantes como cocaína y heroína, barbitúricos, nicotina, drogas para aliviar el dolor, drogas inducidas por el sueño), un cigarrillo, bebidas alcohólicas, alimentos y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, dicha adicción es la adicción a las drogas (incluidas las drogas para aliviar el dolor, los opioides, las drogas que inducen el sueño, etc.), la adicción al cigarrillo (también la adicción a la nicotina), la adicción al alcohol, la adicción a los alimentos, la adicción al comportamiento (incluido el comportamiento del TOC de cualquier tipo, sexo). adicción, narcolepsia, etc.) y cualquier combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, dicha adicción es adicción a la nicotina. En otras realizaciones, dicha adicción es la adicción a los opioides (sustancias que actúan sobre los receptores opioides que producen efectos similares a la morfina).

En algunas realizaciones, dicha sustancia es una droga, un cigarrillo, una bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es nicotina. En otras realizaciones, dicha sustancia es un opioide.

para disminuir la severidad o curar la adicción y el comportamiento adictivo, para mejorar la recuperación, o para prevenir la forma de adicción, para disminuir la frecuencia e intensidad de la recaída de la adicción, para mantener períodos de remisión de la adicción y el comportamiento adictivo, para optimizar el nivel del sujeto de funcionamiento durante los períodos de remisión; y cualquier combinación de lo anterior.

La invención proporciona además una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que padece el síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas. Cuando se hace referencia al "síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas", debe entenderse que se relaciona con cualquier síntoma que ocurra en un paciente que se somete a un tratamiento de rehabilitación o desintoxicación durante el cual hay

un uso de interrupción total o parcial o dicha sustancia abusiva o reducción de la dosis de dicha sustancia abusiva.

En otro aspecto, la invención proporciona una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo para usar en el tratamiento de un paciente que sufre adicción a recaídas durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas. Al referirse a la "adicción a la recaída durante o después de la rehabilitación o la desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas" se debe entender que se relaciona con el resultado de la transgresión durante o después de una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas.

En algunas realizaciones, dicha adicción es adicción a la nicotina. En otras realizaciones, la adicción a la ayuda es la adicción a los opioides. En otras realizaciones, dicha adicción es adicción a las drogas. En realizaciones adicionales, dicha adicción es la adicción a las drogas analgésicas (incluida la adicción a las drogas analgésicas, la adicción a las drogas usadas para reducir el dolor, también conocida como adicción a las drogas analgésicas). En realizaciones adicionales, dicha adicción es la adicción a las drogas analgésicas. En otras realizaciones, dicha adicción es adicción a la cocaína. En realizaciones adicionales, dicha adicción es adicción conductual (que incluye pero no se limita a: adicción a comer, adicción a beber, vómitos, sexo, compras, juegos, comportamientos obsesivos compulsivos, juegos de azar, etc.).

En algunas realizaciones, dicha sustancia se selecciona de un fármaco, un cigarrillo, bebida alcohólica, comida y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, dicha sustancia es nicotina. En otras realizaciones, dicha sustancia es un opioide. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es cocaína. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es alcohol. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es alimento. En realizaciones adicionales, dicha sustancia es un fármaco analgésico.

La invención proporciona además un método para tratar a un paciente que padece síndrome de abstinencia durante una rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

La invención cubre además un método para tratar a un paciente que padece adicción a una recaída durante o después de la rehabilitación o desintoxicación del tratamiento de adicción a sustancias abusivas, dicho método comprende administrar a dicho

paciente una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "amida de ácido graso de un aminoácido" pretende abarcar un compuesto logrado mediante la conjugación de un resto de ácido graso (que tiene la fórmula general -C (= O) R 1 , en la que R 1 es como se define en el presente documento) y un resto de aminoácidos (que tiene la fórmula general -NHCR 2 R 3 C (= O) OH, en la que R 2 y R 3 son como se definen en la presente memoria) a través de la formación de un enlace amídico entre el átomo de nitrógeno del resto de aminoácidos (-NHCR 2 R 3 C (=O) OH) y el átomo carbonílico (-C (=O) R 1) del resto de ácido graso. Debe entenderse que aunque los compuestos de la invención se denominan generalmente como conjugado de un resto de ácido graso y un resto de aminoácido, el conjugado de la invención puede formarse a partir de una variedad de precursores, empleando un sintético de uno o varios pasos metodologías

Cuando se hace referencia a un "resto de ácido graso", debe entenderse que abarca un resto de acilo derivable de un ácido graso, es decir, generalmente de la forma R 1 C (= O) -, en donde R 1 representa la cadena alifática (saturada o insaturada)) del ácido graso correspondiente, y en el que el punto de unión del resto de ácido graso al resto de aminoácido de la amida de ácido graso es a través del átomo de carbono carbonilo del resto de ácido graso.

Como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" pretende abarcar un ácido monocarboxílico que tiene una cadena alifática ("cola"), en el que dicha cadena alifática puede ser saturada, monoinsaturada (que tiene un enlace insaturado en cualquier lugar de la cadena alifática) o poliinsaturado (que tiene al menos dos enlaces insaturados en cualquier parte de la cadena alifática). Un enlace insaturado en la cadena alifática puede ser un enlace doble (en la configuración cis y / o trans) o triple. La longitud de la cadena alifática (ya sea saturada, monoinsaturada o poliinsaturada) de un ácido graso puede variar entre 10 y 30 o, en algunas realizaciones, entre 13 y 22 átomos de carbono. Los ácidos grasos pueden derivarse de una fuente natural (ya sea de origen animal o vegetal), fuente sintética o fuente semisintética.

Ejemplos no limitantes de ácidos grasos saturados son ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos monoinsaturados son el ácido miristoleico, el ácido palmitoleico y el ácido oleico. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos poliinsaturados son el ácido linoleico, el ácido a-linolénico, el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido erúcico y el ácido docosahexaenoico.

En algunas realizaciones, dicho resto de ácido graso de una amida de ácido graso se selecciona de un resto de ácido graso saturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que consiste solo en enlaces saturados únicos), un resto de ácido graso monoinsaturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que comprende un enlace insaturado, ya sea un enlace doble o triple) y un resto de ácido graso poliinsaturado (es decir, R 1 es un hidrocarburo que comprende al menos dos enlaces insaturados, cada uno independientemente un enlace doble o triple). En otras realizaciones de la invención, el resto de ácido graso es un resto de ácido graso oleoil ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})-$), es decir, derivado del ácido oleico correspondiente.

En algunas otras realizaciones más, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 - C 6 alquilo, -OH, -OR', -SH y -SR", donde R' y R" son cada uno independientemente recta o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos dos alquilo -C 1 -C 6 lineal o ramificado. En aún otras realizaciones, dicho al menos un C 1 -C 6 alquilo es metilo.

En realizaciones adicionales, dicha al menos una sustitución está en al menos una de las posiciones α o β de dicho resto de ácido graso. Como se conoce en la técnica, la "posición α de dicho resto de ácido graso" es el átomo de carbono en la cadena alifática del resto de ácido graso que está directamente adyacente al átomo de carbono carbonílico del resto de ácido graso; la "posición β de dicho resto de ácido graso" es el átomo de carbono en la cadena alifática del resto de ácido graso que es el segundo átomo de carbono adyacente al átomo de carbono carbonílico del resto de ácido graso.

En algunas realizaciones, una amida de ácido graso de la invención se sustituye en la posición α del resto de ácido graso. En otras realizaciones, una amida de ácido graso de la invención se sustituye en la posición β del resto de ácido graso. En realizaciones adicionales, una amida de ácido graso de la invención está sustituida en las posiciones α y β del resto de ácido graso.

Cuando se hace referencia a un "resto de aminoácido", debe entenderse que abarca un radical derivable de un aminoácido, es decir, generalmente es de la fórmula -NHCR₂R₃COOH, en donde el punto de unión de dicho resto de aminoácido a un ácido graso el resto, como se define en el presente documento, es a través de la amina del resto aminoácido, como se explicó anteriormente.

El "aminoácido" es un aminoácido (es decir, alfa-aminoácido o beta-aminoácido) como se conoce en la técnica. En algunas

realizaciones, el resto de aminoácido se deriva de un aminoácido de la fórmula general H 2 NCR 2 R 3 COOH, en donde R 2 y R 3 son como se definieron anteriormente. Ejemplos no limitantes de aminoácidos que corresponden al resto de aminoácidos de un compuesto definido en el presente documento son alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, dimetilglicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Un aminoácido como se usa en el presente documento puede derivarse de una fuente natural, fuente sintética o semisintética. Un aminoácido como se usa en el presente documento también puede estar en la configuración D o L. En algunas realizaciones, un aminoácido es un L-aminoácido.

En algunas realizaciones, dicho resto de aminoácido se selecciona de serina, glicina, dimetilglicina, alanina, cisteína, tirosina y fenilalanina. En otras realizaciones, dicho resto de aminoácido es serina.

En algunas realizaciones, de la invención dicho resto de ácido graso está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 - C 10 alquilo); y el radical amino ácido está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH y -O (C 1 -C 10 alquilo), fenilo y fenol.

En realizaciones adicionales, dicho resto de aminoácido no está sustituido.

En todavía otras realizaciones, dicho amino resto ácido está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH y -O (C 1 -C 10 alquilo), en el que R 3 es -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, dicho aminoácido está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En otras realizaciones, dicho amino ácido es sustituido por al menos dos -C 1 -C 6 alquilo. En realizaciones adicionales, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En realizaciones adicionales adicionales, dicha sustitución está en la posición α de dicho resto de aminoácido.

La "posición α de dicho resto de aminoácidos" es el átomo de carbono en el resto de aminoácidos que está directamente adyacente al átomo de carbono de carbonilo del resto de aminoácidos.

En algunas realizaciones adicionales, dicho resto de aminoácido se selecciona de un resto de serina, cisteína, glicina, dimetilglicina, alanina, tirosina y fenilalanina. En algunas realizaciones, dicho amino resto ácido está sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre recta o -C ramificado 1 -C 6 alquilo, o ramificado -C recta 2 -C 6 alquenilo o ramificado -C recta 2 -C 6 alquinilo, -OH, y -O (C 1 -C 10 alquilo).

En algunas otras realizaciones, dicho aminoácido está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En otras realizaciones, dicho amino ácido es sustituido por al menos dos -C 1 -C 6 alquilo. En todavía realizaciones adicionales, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En algunas realizaciones, dicha sustitución está en la posición α de dicho resto de aminoácido.

En algunas realizaciones, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo). En realizaciones adicionales, dicho resto de ácido graso está sustituido con al menos un alquilo -C 1 -C 6 . En algunas realizaciones, al menos un C 1 -C 6 alquilo es metilo. En realizaciones adicionales, dicha al menos una sustitución está en al menos una de las posiciones α o β de dicho resto de ácido graso. En algunas realizaciones, una amida de ácido graso de la invención es un compuesto de fórmula general (I), que incluye un estereoisómero y una sal del mismo:

En la que R 1 se selecciona de lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquilo, lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquenilo y lineal o ramificado -C 13 -C 22 alquinilo; opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre -C 1 -C 6 alquilo, -OH, -O (C 1 -C 10 alquilo), -SH y -S (C 1 -C 10 alquilo); R 2 y R 3 se seleccionan independientemente de H, alquilo lineal o ramificado -C 1 -C 6 , lineal o ramificado-C 2 -C 6 alquenilo, lineal o ramificado -C 2 -C 6 alquinilo; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo -OH, -SH, -O (C 1 -C 6 alquilo), fenilo y fenol; siempre que al menos uno de R 2 y R 3 sea diferente de H.

En algunas realizaciones, R 2 es lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En otras realizaciones, R 3 es lineal o ramificado -C 1 -C 6 alquilo. En realizaciones adicionales, R 2 y R 3 son cada uno independientemente -C 1 -C 6 alquilo. En todavía otras realizaciones, dichos grupos -C 1 -C 6 alquilo es metilo. En algunas realizaciones, R 1 es un grupo -C lineal o ramificada 13 -C 22 alquenilo. En algunas realizaciones, dicho recto o ramificado -C 13 -C 22alquenilo comprende entre 1 a 6 dobles enlaces.

El término "estereoisómero", como se usa en el presente documento, pretende abarcar un isómero que posee una constitución idéntica a un estereoisómero correspondiente, pero que difiere en la disposición de sus átomos en el espacio del estereoisómero correspondiente. Por ejemplo, los estereoisómeros pueden ser enantiómeros, diastereómeros y / o isómeros cis-trans (E / Z). Debe entenderse que una composición que comprende una amida de ácido graso de la invención puede comprender enantiómeros individuales, diastereómeros individuales así como mezclas de los mismos en cualquier proporción (por ejemplo, mezclas racémicas, mezclas no

racémicas, mezclas de al menos dos diastereómeros, etc.)) Además, la invención abarca cualquier estereoisómero de una amida de ácido graso de la invención logrado a través del metabolismo in vivo o in vitro, o por cualquier tipo de derrota sintética.

El término "sal", como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier sal lograda por adición de ácido o base. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido obtenida por protonación de una amida de ácido graso de la invención (por ejemplo, en el resto amídico). En otras realizaciones, la sal es una sal de adición de base obtenida por desprotonación de un protón de la amida de ácido graso de la invención (por ejemplo, del resto ácido, es decir, -COOH de la amida de ácido graso). El contraión que forma una sal de una amida de ácido graso de la invención puede, de manera no limitativa, incluir cationes inorgánicos u orgánicos, que en algunas realizaciones son farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos, por ejemplo, cationes de potasio o sodio, metales alcalinotérreos. cationes tales como magnesio o calcio, o cationes de amonio que incluyen, por ejemplo, El término "alquilo" pretende abarcar un radical hidrocarbonado saturado lineal (no ramificado), ramificado o cíclico monovalente. Cuando se hace referencia a "C 1 -C 6 alquilo" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene 1, átomos de 2, 3, 4, 5, o 6 de carbono. Ejemplos no limitativos de C 1 -C 6alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, 3-butilo, n-isobutilo, 2-isobutilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metil-2-etil-propilo, ciclobutilo, 1- metil-ciclobutilo, 2-metil-ciclobutilo, 1,1-dimetil-ciclobutilo, 1,2-dimetil-ciclobutilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, metil-1-ciclobutilo, 1-ciclobutil-etilo, 2-ciclobutilo- etilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopentilo, 2-metil-ciclopentilo. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C 10 -C 30 alquilo" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene un radical 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 , 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "-C11 -C 20 alquilo"se debe entender que abarca cualquier lineal o ramificado radical alquilo que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a " -alquilo C 13 -C 22 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquilo lineal o ramificado que tiene 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono.

El término "alquenilo" pretende abarcar una cadena de hidrocarburo lineal (no ramificada) o ramificada que tiene al menos un doble enlace. Un doble enlace puede estar entre dos átomos de carbono de la cadena alquenilo y puede estar en la configuración cis o trans (o E o Z). Un doble enlace de un alquenilo puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Cuando se hace referencia a "-C 13 -C 22 alquenilo" se debe entender que abarca cualquier alquenilo lineal o ramificado que tiene un radical 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a " -alquenilo C 11 -C 20 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquenilo lineal o ramificado que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "—C10 -C 30 alkeyl" se debe entender que abarca cualquier alquilo lineal o ramificado que tiene un radical 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 , 26, 27, 28, 29 30 átomos de carbono

El término "alquinilo" pretende abarcar una cadena de hidrocarburo lineal (no ramificada) o ramificada que tiene al menos un triple enlace. El triple enlace puede estar entre dos átomos de carbono de la cadena alquinilo. El triple enlace de un alquinilo puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Cuando se hace referencia a "-C 13 -C 22 alquinilo" se debe entender que abarca cualquier alquinilo lineal o ramificado que tiene un radical 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 átomos de carbono. De manera similar, cuando se hace referencia a " -alquinilo C 11 -C 20 ", debe entenderse que abarca cualquier radical alquinilo lineal o ramificado que tiene 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 átomos de carbono. Del mismo modo, cuando se hace referencia a "—C 10 -C 30alquinilo "debe entenderse que abarca cualquier radical alquilo lineal o ramificado que tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 , 28, 29 30 átomos de carbono.

Debe entenderse que el término "fenilo" significa el grupo cíclico aromático que tiene la fórmula C 6 H 5 . Debe entenderse que el término "fenol" significa el grupo aromático que tiene la fórmula C 6 H 4 OH, en el que dicho grupo -OH puede estar sustituido en cualquier punto del anillo cíclico.

Algunos de los términos definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y en tal caso cada término se definirá independientemente del otro.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con

más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En otro aspecto, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende una amida de ácido graso como se describe en el presente documento que incluye cualquier estereoisómero y sal del mismo. La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos una amida de ácido graso como se describe en el presente documento que incluye cualquier estereoisómero y sal del mismo, en combinación con al menos otro agente terapéutico. La invención proporciona además el uso de una amida de ácido graso descrita en el presente documento para la preparación de una composición farmacéutica.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una amida de ácido graso descrita en el presente documento en combinación (por ejemplo, mezcla) con un auxiliar farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional. El auxiliar debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los destinatarios de la misma.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración o administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) a través de un implante.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es una composición transdérmica. En algunas otras realizaciones, dicha amida de ácido graso descrita en el presente documento se administra a un paciente usando una formulación transdérmica. En algunas realizaciones, dicha formulación / composición transdérmica emplea el uso de un parche dérmico.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es una composición nasal. En algunas otras realizaciones, dicha amida de ácido graso descrita en el presente documento se administra a un paciente usando una formulación nasal. En algunas realizaciones, dicha formulación / composición nasal emplea el uso de un dispositivo de administración (por ejemplo, un nebulizador).

Las composiciones pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de asociar las amidas de ácido graso de la invención o combinaciones de las mismas con cualquier agente auxiliar. El (los) agente (s) auxiliar (es), como el (los) ingrediente (s) accesorio (s), se seleccionan típicamente de los convencionales en la técnica, tales como vehículos, cargas, aglutinantes, diluyentes,

desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y humectantes. agentes

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades de dosificación discretas, tales como píldoras, tabletas, grageas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo o pasta. Las composiciones pueden procesarse adicionalmente en un supositorio o enema para administración rectal.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se describe anteriormente, en combinación con material de envasado, que incluye instrucciones para el uso de la composición para un uso como se describe anteriormente.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo viales sellados y ampollas, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (liofilizada) que requiera solo la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de utilizar. Para la administración transdérmica, por ejemplo, se pueden contemplar geles, parches o pulverizaciones. Las composiciones o formulaciones adecuadas para la administración pulmonar, por ejemplo, por inhalación nasal, incluyen polvos finos o nieblas que pueden generarse por medio de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados a dosis medidas.

La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto a lograr y pueden variar con la fórmula particular, la ruta de administración y la edad y el estado del sujeto individual al que se administrará la composición.

La invención proporciona además un kit que comprende al menos un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo, como se describe anteriormente en este documento, e instrucciones para su uso.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un trastorno de adicción que incluye cualquier afección y síntoma asociado con el mismo; que comprende administrar a dicho paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

La presente invención proporciona un método de tratamiento del trastorno por abuso de sustancias, que incluye afecciones y síntomas asociados con el mismo, dicho método comprende administrar a un paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece una adicción a una sustancia que incluye cualquier trastorno, afección y síntoma asociado con el mismo; dicho método comprende administrar a un paciente al menos una amida de ácido graso de un aminoácido, que incluye un estereoisómero y una sal del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El tema considerado como la invención se señala particularmente y se reivindica claramente en la parte final de la especificación. Sin embargo, la invención, tanto en cuanto a la organización como al método de operación, junto con los objetos, características y ventajas de los mismos, puede entenderse mejor con referencia a la siguiente descripción detallada cuando se lee con los dibujos adjuntos en los que:

HIGO. 1 muestra el tiempo medio (\pm sem) pasado en segundos en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado con MWD durante el ensayo de prueba libre de drogas por ratas tratadas con VEH o 5 mg / kg de OIGly durante cada ensayo MWD en el Experimento 2. Asteriscos indican una diferencia significativa entre los pisos pareados de retirada de salina y morfina, *** p <0.001.

HIGO. 2 muestra el tiempo medio (\pm sem) pasado en segundos en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado con morfina durante el ensayo de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH, 5 mg / kg de oleoil glicina o 30 mg de oleoil glicina durante la morfina ensayo de acondicionamiento en el Experimento 4. Los asteriscos indican una preferencia general significativa por el piso emparejado con morfina entre los grupos * p = 0.025

Las figs. 3A-3C muestra los cromatogramas representativos que describen la presencia de OIGly en la ínsula de los ratones con TBI, pero no los ratones falsos o ingenuos. (3 A (1)) La ínsula lesionada muestra la formación de OIGly según lo confirmado por los espectros MS y MS / MS. En ratones simulados (3 B), así como en ratones sin tratamiento previo (3 C), OIGly endógeno no es detectable en el tiempo de retención de OIGly sintético mostrado por la flecha. HIGO. Las trazas de cromatograma 3A (2) representan la corriente de iones total (TIC), y la FIG. Las trazas de cromatograma 3A (3) representan los cromatogramas extraídos m / z alrededor de 340 amu.

HIGO. 4 muestra que OIGly no tiene efectos sobre la morfina-CPP. Los ratones se acondicionaron con solución salina o morfina (10 mg / kg, sc) durante 3 días. Se observó un CPP robusto en ratones acondicionados con morfina pretratados con

vehículo. OIGly no atenuó la expresión de morfina CPP (30 mg / kg, ip). * p <0.05 vs. vehículo / vehículo. Los valores representan la media ± SEM de n = 7-8 ratones por grupo.

Las figs. 5A-5E muestra la evaluación de los efectos cannabimiméticos en la tétrada cannabinoides después de la administración de OIGly. OIGly no produjo (5 A) antinocicepción, (5 B) hipotermia o comportamiento motor, como se refleja en las siguientes medidas: (5 C) distancia recorrida, (5 D) velocidad y (5 E) tiempo de inmovilidad. Además, OIGly no provocó respuestas catalépticas, como se evaluó en la prueba de barras (datos no mostrados). Los valores representan medias ± SEM de n = 9 ratones por grupo.

HIGO. 6 muestra la sensibilización psicomotora de cocaína después de dos días de habituación a la cámara locomotora de campo abierto, ratones (n = 10 en cada grupo) fueron inyectados repetidamente con 20 mg / kg de cocaína o solución salina durante 10 días. La actividad locomotora fue monitoreada por el número de roturas del haz.

Las figs. 7A-7L muestran el aumento de los cannabinoides endógenos en el sistema de recompensa en ratones sensibilizados con cocaína después de la sensibilización. Los ratones se sacrificaron y Nucleus Accumbens (Figuras 7A-7F) y el hipocampo (Figura 7G-7L) se diseccionaron y analizaron para los diferentes compuestos. Los resultados se presentan para OIGI (oleoilglicina) (Figuras 7A y 7G), 2-AG (2-araquidonoolglicerol, un cannabinoides endógeno) (Figuras 7B y 7H), OS (oleoil serina) (Figuras 7C y 7I), AEA (araquidonoil etanolamida, anandamida, un cannabinoides endógeno) (FIGS. 7D y 7J), PEA (palmitoil etanolamida) (FIGS. 7E y 7K), OEA (oleoil etanolamida) (FIGS. 7F y 7L). * p <0.001 solución salina vs cocaína

Se apreciará que, por simplicidad y claridad de ilustración, los elementos mostrados en las figuras no se han dibujado necesariamente a escala. Por ejemplo, las dimensiones de algunos de los elementos pueden exagerarse en relación con otros elementos para mayor claridad. Además, cuando se considere apropiado, los números de referencia pueden repetirse entre las figuras para indicar elementos correspondientes o análogos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN ACTUAL

En la siguiente descripción detallada, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión profunda de la invención. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que la presente invención se puede practicar sin estos detalles específicos. En otros casos, los métodos, procedimientos

y componentes bien conocidos no se han descrito en detalle para no oscurecer la presente invención.

Parte I: Oleoyl Glycine interfiere con la abstinencia de morfina, pero no la recompensa de morfina

Asignaturas

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (200 ga 250 g) como sujetos. Los animales se alojaron en parejas en una jaula opaca de caja de zapatos mientras recibían comida y agua ad libitum. Fueron expuestos a un ciclo de luz / oscuridad inversa de 12/12 h donde las luces se encienden a las 7 pm. Todos los experimentos se realizaron durante el ciclo oscuro de las ratas. La sala de la colonia que albergaba a todas las ratas se mantuvo a 21 ° C. Todos los procedimientos para animales fueron aprobados por el Comité de Cuidado de Animales de la Universidad de Guelph y se adhirieron a las directrices del Consejo Canadiense de Cuidado de Animales.

Drogas

La morfina y la naloxona se prepararon con solución salina a una concentración de 20 y 1 mg / ml, respectivamente, antes de inyectar por vía subcutánea (sc) a un volumen de 1 ml / kg. OIGly y AM251 se disolvieron en una mezcla vehicular de etanol, Tween 80 y solución salina fisiológica en una relación 1: 1: 18. Oleoil glicina y AM251 se disolvieron primero en etanol, luego se añadió Tween 80 a la solución, y el etanol se evaporó con una corriente de nitrógeno; después de lo cual, se agregó la solución salina. El vehículo final (VEH) consistió en 1: 9 (Tween / solución salina). Se preparó oleoilglicina a una concentración de 5 mg / ml o 30 mg / ml y se inyectó ip

Aparato

Se utilizó un aparato de acondicionamiento de lugares con pisos removibles. El aparato de acondicionamiento era una caja rectangular (60 x 25 x 25 cm) hecha de plexiglás negro y una tapa de malla de alambre. Durante el acondicionamiento, se colocaron pisos metálicos removibles caracterizados por una superficie perforada (1 cm de diámetro espaciada 1 cm entre sí) o una superficie de rejilla (barras horizontales de ½ cm espaciadas 1 cm) sobre una estera de goma negra en la parte superior del Superficie de plexiglás negro. Los diferentes pisos actúan como señales contextuales que diferencian el piso de tratamiento y el piso VEH. Durante la prueba y las pruebas previas a la prueba, se colocaron pisos de metal negro divididos en dos mitades iguales (mitad de superficie y mitad de rejilla) en las cajas de acondicionamiento. Las propiedades de estímulo táctil de las dos mitades del piso eran idénticas a sus contrapartes del piso coincidentes utilizadas en el acondicionamiento.

Procedimiento

Todas las ratas recibieron una prueba previa de prueba libre de drogas de 10 minutos para medir las preferencias básicas del piso. Ethovision rastreó el movimiento de las ratas durante todo el ensayo para determinar cuánto tiempo pasó en cada piso. Luego se asignó a cada rata a un grupo de drogas específico y a un piso de drogas (agujero o piso de rejilla) de manera contrabalanceada. Se eliminaron las ratas con un sesgo de más de 200 s para cualquier piso. Los pisos y las cajas de acondicionamiento se lavaron entre cada prueba.

Experimento 1: Potencial de OIGly para producir un CPP o CPA

Las ratas ($n = 12$) recibieron dos ensayos de acondicionamiento con oleoil glicina. En cada ensayo recibieron inyecciones intraperitoneales (ip) de 5 mg / kg de oleoil glicina o VEH (24 horas de diferencia; orden de contrapeso) 20 minutos antes de la colocación en la caja de acondicionamiento forrada con la rejilla o el piso del agujero (contrapeso) durante 20 minutos. Tres días después del último día de acondicionamiento, las ratas recibieron una prueba de prueba libre de drogas de 10 minutos con el piso de rejilla / agujero dividido.

Experimento 2: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de un MWD-CPA precipitado con naloxona

Las ratas ($n = 22$) recibieron dos ciclos de acondicionamiento de 3 días para lograr una evitación del lugar inducida por MWD inducida por naloxona. El día 1, el piso opuesto al piso de drogas asignado se combinó con una inyección de solución salina sc. Diez minutos después de una inyección de solución salina, las ratas se colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con solución salina asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción con Ethovision. El día 2, las ratas recibieron una dosis alta de morfina (20 mg / kg) sc, 24 h después del ensayo de acondicionamiento con solución salina el día anterior. Después de la inyección, se colocaron en una caja de zapatos vacía y se monitorearon para detectar signos de dificultad respiratoria y se los estimuló cuando fue necesario hasta que se recuperaron y regresaron a la caja de la casa. El día 3, 24 h después de las inyecciones de morfina, se inyectó a las ratas VEH ($n = 12$) u OIGly ($n = 12$) 10 minutos antes de recibir una inyección sc de naloxona. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision. Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10

minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba.

Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision. Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. Diez minutos más tarde, los colocaron en la caja de acondicionamiento con el piso emparejado con naloxona asignado durante 20 minutos mientras se realizaba un seguimiento de su locomoción utilizando Ethovision.

Cuatro días después, todas las ratas se sometieron a un segundo ciclo de acondicionamiento de 3 días. Cinco días después del último ensayo de naloxona, se realizó un ensayo de prueba libre de drogas de 10 minutos. La prueba de prueba consistió en los mismos procedimientos que la prueba previa a la prueba, pero las ratas recibieron una inyección de solución salina sc 10 minutos antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. inyección de solución salina 10 min antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso. inyección de solución salina 10 min antes de la prueba. Durante la prueba de prueba, Ethovision rastreó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en cada superficie del piso.

Experimento 3: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de una CPP inducida por morfina

Las ratas recibieron cuatro ensayos de acondicionamiento de 2 días para producir una preferencia de lugar condicionada inducida por la morfina. Durante cada ensayo de acondicionamiento, todas las ratas recibieron una inyección sc de morfina (10 mg / kg) en un día y solución salina el otro día (en un orden equilibrado), diez minutos antes de ser colocadas en la cámara de

acondicionamiento con una morfina o solución salina piso emparejado, respectivamente, por una duración de 30 min. En el ensayo de acondicionamiento de la morfina, a las ratas se les administró una inyección ip de VEH ($n = 11$), 5 mg / kg de OIGly ($n = 11$) o 30 mg / kg de OIGly ($n = 10$) 10 minutos antes de la inyección de morfina. En el ensayo de acondicionamiento salino, se injectó VEH a todas las ratas 10 minutos antes de la inyección de solución salina. Tres días después del último día de acondicionamiento, las ratas recibieron una prueba de prueba libre de drogas de 10 minutos con el piso de rejilla / agujero dividido. Todas las ratas recibieron un sc

Resultados

Experimento 1: Potencial de Oleoyl Glycine para producir un CPP o CPA

OIGly no produjo una preferencia o aversión significativa por el piso combinado de drogas, $t (11) = 0.09$, ns. Las ratas pasaron la misma cantidad de tiempo en el piso emparejado VEH ($M = 232.16$ segundos, ± 36.44) como lo hicieron en el piso emparejado de oleoil glicina ($M = 299.00$ segundos, ± 36.44). Además, una medida de actividad no reveló efectos motores de oleoil glicina en comparación con VEH durante el acondicionamiento.

Experimento 2: Efecto de la oleoilglicina sistémica en el establecimiento de MWD-CPA

OIGly interfirió significativamente con el establecimiento de la CPA inducida por MWD inducida por naloxona. HIGO. 1 muestra el número medio (\pm sem) de segundos gastados en el piso emparejado con solución salina y el piso emparejado MWD en el ensayo de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH u oleoil glicina durante cada ensayo MWD en el Experimento 2. El 2 \times 2 Los factores mixtos ANOVA con factor de grupo del fármaco de pretratamiento (VEH, 5 mg / kg de OIGly) y el factor de grupo dentro del piso (MWD, solución salina) revelaron una interacción significativa de fármaco por piso, $F (1, 20) = 6.80$, $p = 0,017$. Las pruebas t pareadas posteriores revelaron que hubo una aversión del piso solo en el grupo VEH $t (11) = 4.59$, $p <0.001$. La evaluación de la actividad durante los ensayos de acondicionamiento reveló un efecto significativo del fármaco acondicionador, $F (1, 20) = 118,75$; $p <0,001$,

Experimento 3: Efecto de OIGly sistémico en el establecimiento de una CPP inducida por morfina

A 5 o 30 mg / kg, OIGly no modificó el establecimiento de una preferencia de lugar inducida por morfina. HIGO. 2 presenta el número medio (\pm sem) de segundos gastados en el piso emparejado con solución salina y el piso con MWD durante la

prueba de prueba libre de drogas por ratas que recibieron VEH, 5 mg / kg o 30 mg / kg OIGly durante cada prueba de acondicionamiento MWD . Un ANOVA de factores mixtos 3 × 2 con factor de grupo del fármaco de pretratamiento (VEH, 5 mg / kg de OIGly, 30 mg / kg de OIGly) y el factor de grupo dentro del grupo (morfina, solución salina) reveló solo un efecto significativo del piso, $F(1, 31) = 5.62$, $p = 0.025$, sin interacción significativa de drogas por piso. En general, todas las ratas mostraron un CPP inducido por la morfina, pero las administraciones sistémicas de OIGly no alteraron esa preferencia. Además, la evaluación de la actividad durante los ensayos de acondicionamiento reveló un efecto significativo del ensayo, $F(1, 31) = 26.40$; $p < 0.001$,

Parte II: La oleoilglicina producida por un traumatismo cerebral reduce la recompensa y la retirada de nicotina en ratones

Animales

Se usaron ratones machos C57BL / 6 (Charles River, Italia) con un peso de 18-20 g para el modelo de TBI Weight Drop (WD) leve. Los ratones se alojaron tres por jaula bajo iluminación controlada (ciclo de luz / oscuridad de 12 h; luz a las 6:00 AM) y condiciones ambientales estándar (temperatura ambiente 20-22 °C, humedad 55-60%) durante al menos 1 semana antes El comienzo de los experimentos. Comida para animales y agua corriente estaban disponibles ad libitum. Los ratones machos ICR (6-8 semanas de edad; Harlan, Indianápolis, Ind.) Con una masa corporal de 27-32 g sirvieron como sujetos en todos los experimentos de farmacología in vivo. Los ratones fueron alojados en grupo (cuatro por jaula) en un ciclo de luz / oscuridad 12/12 (luces encendidas a las 0600 h) y se les dio comida y agua ad libitum. Todos los protocolos de animales fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Virginia Commonwealth, estaban de acuerdo con la Guía de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Institute of Laboratory Animal Resources, 2011), y por el Comité de Ética Animal de la Segunda Universidad de Nápoles, de conformidad con el italiano (DL 116/92) y los reglamentos de la Comisión Europea (DO de CE L358 / 1 18/12/86) sobre la protección de animales de laboratorio. Se hicieron todos los esfuerzos para reducir tanto el número de animales como el sufrimiento durante los experimentos.

Preparación quirúrgica y lesión (modelo Mouse WD)

El TBI leve experimental (mTBI) se realizó utilizando un dispositivo para bajar de peso desarrollado en el laboratorio de Nápoles. Los ratones fueron anestesiados con inyección intraperitoneal de 250 mg / kg de Avertin antes de ser sometidos a mTBI. Después de una incisión longitudinal en la línea media, el cráneo se expuso para localizar el área de impacto y se colocó debajo de un

dispositivo de tubo de metal donde la abertura se colocaba directamente sobre la cabeza del animal. La lesión se indujo al dejar caer un peso cilíndrico de metal (50 g), a través de un tubo de guía de metal vertical desde una altura de 20 cm. El punto de impacto fue entre la sutura coronal anterior (bregma) y la sutura coronal posterior (lambda). Inmediatamente después de la lesión, la piel se cerró con clips quirúrgicos para heridas y los ratones se volvieron a colocar en sus jaulas para permitir la recuperación de la anestesia y mTBI.

Drogas

[2 H] 8 AEA, [2 H] 5 2-AG, [2 H] 4 PEA, [2 H] 4 OEA, [2 H] 8 N-araquidonoidopamina (NADA), [2 H] 8 AraSer y [2 H] 8AraGly se adquirió de Cayman Chemicals (MI, EE. UU.). OIGly se sintetizó en el laboratorio Mechoulam y CP55,940 ((-) - cis-3- [2-hidroxi-4- (1,1-dimetilheptil) fenil] -trans-4- (3-hidroxipropil) ciclohexanol) y morfina el sulfato fue proporcionado generosamente por NIDA (Rockville, Maryland). OIGly y CP55,940 se disolvieron en una solución de vehículo que consiste en etanol (5% del volumen total), alkamuls-620 (Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ) (5% del volumen total) y solución salina (0.9% NaCl) (90% del volumen total). Oleoil glicina y CP55,940 se administraron por vía intraperitoneal (ip) de administración. (-) - Tartrato de hidrógeno de nicotina [(-) - 1-metil-2- (3-piridil) pirrolidina (+) - bitartrato] y mecamilamina HCl se compraron de Sigma-Aldrich Inc. (St. Louis, MO, EE. UU.)) Sulfato de morfina [hemi de morfina [pentahidrato de sulfato]] La nicotina y la mecamilamina (2 mg / kg) se disolvieron en solución salina fisiológica y se administraron por vía de administración subcutánea (sc) en un volumen de 10 ml / kg. Para el estudio de CPP de nicotina, se usó una dosis de 0.5 mg / kg de nicotina porque esta dosis produce de manera confiable CPP significativa en ratones ICR (18). La morfina CPP se realizó con 10 mg / kg (sc) como se describió recientemente (19). Para los estudios de abstinencia de nicotina, se perfundió continuamente 24 mg / kg / día de nicotina o solución salina durante 14 días usando minibombas osmóticas sc (modelo 2000; Alzet Corporation, Cupertino, California) que se implantaron bajo anestesia con isoflurano. Este régimen prolongado de administración de nicotina produce de manera confiable un síndrome de abstinencia significativo en los tres paradigmas de comportamiento utilizados aquí.

Síntesis de oleoil glicina

A una solución de ácido oleico (1 g, 3,54 mmol) y N, N-dimetilformamida (266 µL, 3,64 mmol) en cloruro de metileno seco (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (solución 2,0 M en cloruro de metileno, 3,5 ml, 7 mmol) en atmósfera de

nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego el disolvente se evaporó bajo un flujo de nitrógeno. El material bruto en cloruro de metileno (10 ml) se añadió a una solución de glicina (800 mg, 10,62 mmol) e hidróxido de potasio 2 N en un baño de hielo. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. El producto se extrajo con éter (3 x 50 ml) y se secó (MgSO_4), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material bruto se cromatógrafió en gel de sílice (eluyendo con cloroformo: metanol) para producir un sólido cristalino. Punto de fusión 93-94 C (degradación); CL-EM: $(\text{M}-\text{H})^+ = 339 \text{ m/z}$; RMN (CD_3OH , ppm): 5.35-5.32 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.13-2.18 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 20H), 0.88 (t, 3H).

Extracción y cuantificación de endocannabinoides, N-aciletanolaminas, N-acildopaminas, N-acilserinas y N-acilglicinas. Los tejidos cerebrales se congelaron en nitrógeno líquido inmediatamente después de la disección, que tuvo lugar dentro de los 5 minutos posteriores al sacrificio. Los tejidos congelados se homogeneizaron con Dounce y se trajeron con cloroformo / metanol / Tris-HCl 50 mM pH 7,5 (2: 1: 1, v/v) que contenían patrones internos deuterados para AEA, 2-AG, PEA, OEA, NADA, AraSer y cuantificación de AraGly por dilución de isótopos (10 pmol para [2H] 8 AEA; 50 pmol para [2H] 5 2-AG, [2H] 4 PEA y [2H] 4 OEA; 5 pmol para [2H] 8 NADA, [2H] 8 AraSer y [2H] 8AraGly). Luego, el extracto lipídico se purificó por cromatografía de lecho abierto sobre sílice. Las fracciones se eluyeron dentro de cantidades crecientes de CH_3OH en CHCl_3 y parte de la fracción 9: 1 (v/v) se analizó mediante cromatografía líquida-ionización química a presión atmosférica-espectrometría de masas cuadrupolo simple para niveles de AEA, 2-AG, PEA y OEA, como se describió previamente (22, 23). Los niveles de AEA, 2-AG, PEA y OEA se calcularon sobre la base de su relación de área con las áreas de señal estándar deuteradas internas. Parte de la fracción 9: 1 se usó para la identificación de N-acildopamina, mientras que la fracción 7: 3 se usó para la identificación y cuantificación de N-acilglicina y N-acilserina por LC-MS-IT-TOF (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) equipado con una interfaz ESI, utilizando monitoreo de reacción múltiple (MRM). El método para NADA fue como se describió anteriormente. La cuantificación se realizó mediante dilución de isótopos utilizando valores m/z de 370.3192 y 362.2692 correspondientes al ion molecular $[\text{M} + \text{H}]^+$ para AraGly deuterado y no deuterado; o valores m/z de 400.3297 y 392.2795 correspondientes al ion molecular $[\text{M} + \text{H}]^+$ para AraGly deuterado y no deuterado. La recuperación de AraGly y AraSer de los tejidos cerebrales de rata usando el procedimiento analítico y de extracción que se informa aquí (ver

Métodos) fue $49.1 \pm 15.7\%$ y $42.1 \pm 15.9\%$ ($n = 7$). El método LC-ESI-IT-ToF fue específico y exhibió un límite de detección (LOD, definido como la concentración a la cual la relación señal / ruido es mayor que 3: 1) de 50 fmol en el modo MS, y 1 pmol en El modo MS / MS para todos los compuestos analizados. Además, la relación entre $[M + H]^+$ +Las áreas de pico de AraGly y AraSer no deuterados (0.025-10 pmol) vs. El límite de cuantificación de los compuestos fue de 100 fmol y la reproducibilidad del método fue del 95% al 99%. Los cromatogramas de los valores de alta resolución $[M + H]^+$ fueron extraídos y utilizados para la calibración y cuantificación. El análisis de LC se realizó en el modo isocrático usando una columna Kinetex C18 (10 cm × 2.1 mm, 5 m) y CH 3 OH / agua / ácido acético (85: 15: 0.1 en vol.) Como la fase móvil con un caudal de 0,15 ml / min. La identificación de N-acildopaminas, N-acilglicinas y N-acilserinas se llevó a cabo utilizando ionización ESI en el modo positivo con un flujo de gas nebulizador de 1,5 ml / min y una temperatura de línea de desolvatación curva de 250 ° C.

Estudios de preferencia de lugar condicionado (CPP)

Se realizó un paradigma imparcial de CPP, como se describió anteriormente. Brevemente, el aparato de CPP consistía en tres cámaras en una disposición lineal (MedAssociates, St. Albans, Vt., ENV3013) con cámaras blancas y negras ($20 \times 20 \times 20$ cm cada una), que también diferían en la textura del piso (malla blanca o varilla negra). Estas cámaras estaban separadas por una pequeña cámara gris con un piso de PVC liso. Las particiones podrían eliminarse para permitir el acceso desde la cámara gris a las cámaras en blanco y negro. El día 1, los animales fueron confinados a la cámara intermedia durante un período de habituación de 5 minutos y luego se les permitió moverse libremente entre las tres cámaras durante 15 minutos. Se registró el tiempo pasado en cada cámara y no se observó un sesgo sistemático en la preferencia de la cámara de referencia. Veinte minutos de sesiones de acondicionamiento ocurrieron dos veces al día (días 2-4). Durante las sesiones de acondicionamiento, los ratones fueron confinados a una de las cámaras más grandes. El grupo de control recibió solución salina en una cámara grande por la mañana y solución salina en la otra cámara grande por la tarde. El grupo de nicotina recibió nicotina en una cámara grande y solución salina en la otra cámara grande. Los tratamientos se equilibraron por igual para garantizar que algunos ratones recibieran nicotina por la mañana mientras que otros la recibieran por la tarde. La cámara apareada con nicotina fue aleatorizada entre los sujetos. Las sesiones fueron separadas por 4 horas y fueron realizadas por el mismo investigador. En cada uno de los días de acondicionamiento, los ratones se pretrataron con OIGly

(ip) o vehículo 15 minutos antes de la inyección de nicotina o morfina (sc). Cinco minutos después de la administración de nicotina, los sujetos recibieron sesiones de acondicionamiento de 20 minutos. En el estudio comparativo de morfina CPP, Los ratones recibieron sesiones de acondicionamiento de 30 minutos después de un pretratamiento de morfina de 15 minutos (10 mg / kg, sc) (19). El día de la prueba (día 5), a los ratones se les permitió el acceso a todas las cámaras durante 15 minutos en un estado libre de drogas. El puntaje de preferencia se calculó determinando la diferencia entre el tiempo pasado en el lado emparejado con el medicamento durante el día de la prueba versus el tiempo en el lado emparejado con el medicamento durante el día de referencia.

Estudios de abstinencia precipitados con nicotina

Los ratones fueron implantados con minibombas osmóticas subcutáneas (modelo 2000; Alzet Corporation, Cupertino, California) bajo anestesia con isoflurano. Las bombas suministraron 24 mg / kg / día de nicotina o solución salina durante 14 días. La concentración de nicotina se ajustó de acuerdo con el peso del animal y el caudal de la mini bomba. En la mañana del día 15, a los ratones se les administró una inyección sc del antagonista no selectivo del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR), mecamilamina (2 mg / kg, sc) y 15 minutos después se administró vehículo u OIGly (10, 30 y 60 mg / kg, ip). Comenzando 10 minutos después de la administración de mecamilamina, se evaluaron los signos de abstinencia de nicotina afectivos (comportamiento similar a la ansiedad) y físicos (signos somáticos, hiperalgesia) como se describió anteriormente (24). Los ratones fueron evaluados por primera vez durante 5 minutos en la prueba de laberinto plus para el comportamiento relacionado con la ansiedad. La duración del tiempo dedicado a los brazos abiertos del laberinto plus se evaluó como una medida de la respuesta relacionada con la ansiedad. El número de cruces de brazos entre los brazos abiertos y cerrados también se contó como una medida de la actividad locomotora. La evaluación del laberinto plus fue seguida inmediatamente por una observación de 20 minutos de los signos somáticos medidos que incluyeron temblores en las patas y el cuerpo, sacudidas de la cabeza, respaldo, saltos, rizos y ptosis. Los ratones se colocaron en jaulas de actividad claras sin camas durante el período de observación. Se calculó el número total de signos somáticos para cada ratón y se trazó el número promedio de signos somáticos durante el período de observación para cada grupo de prueba. La hiperalgesia se evaluó mediante la prueba de placa caliente inmediatamente después del período de observación de signos somáticos. Los ratones se colocaron en un cilindro de vidrio de 10

cm de ancho en una placa caliente (Thermojust Apparatus, Richmond, Virginia) mantenida a 52°C. Se registró la latencia al tiempo de reacción (saltar o lamer las patas). La secuencia de prueba específica se eligió en base a nuestros estudios previos que muestran que este orden de prueba redujo la variabilidad dentro del grupo y produjo los resultados más consistentes (24). Todos los estudios fueron realizados por un observador cegado al tratamiento experimental.

Evaluación conductual de Tetrad

Los ratones se aclimataron al ambiente de prueba durante al menos 1 h antes de la prueba para detectar componentes de tétrada: actividad espontánea, catalepsia, antinocicepción e hipotermia (7-9). En los estudios locomotores, a los sujetos se les administró vehículo o fármaco y 5 minutos después se colocaron en cajas de acrílico transparente (aprox. 44.5 cm × 22.25 cm × 20.0 cm) contenidas dentro de gabinetes de atenuación de sonido equipados con una fuente de luz LED y ventiladores para aire general, circulación y creación de ruido blanco. La distancia recorrida (cm) y el tiempo que pasaron inmóviles para cada mouse se recopilaron y registraron durante 10 minutos utilizando cámaras digitales Fire-i™ compradas en Unibrain (San Ramon, California, EE. UU.) Y el software de seguimiento de video ANY-maze™ comprado a Stoelting Company (Wood Dale, Ill., EE. UU.). Los ratones fueron evaluados para determinar las latencias basales de retirada de la cola y la temperatura corporal. recibió una inyección intraperitoneal (ip) de vehículo o fármaco (OIGly), y 30 minutos después se evaluó en el siguiente orden: catalepsia, prueba de retirada de la cola y temperatura corporal. La catalepsia se midió utilizando la prueba de barra horizontal en la que ambas extremidades anteriores del ratón se colocaron en una barra horizontal (aproximadamente 1,25 cm de diámetro y 4,5 cm paralela a la mesa), con la duración de una postura fija e inmóvil (excepto normal respiración) registrada por el cronómetro durante un intervalo de 60 s. La antinocicepción se determinó en la prueba de inmersión de la cola en agua tibia (52 ° C) mediante la cual el extremo distal (aproximadamente 1 cm) de la cola se sumergió en el baño de agua y se registró la latencia del ratón para retirar su cola (al 0.1 más cercano s) Se usó un corte de 10 s para minimizar el daño de la cola. Los datos de antinocicepción se transformaron para representar un efecto porcentual máximo (% MPE) mediante la siguiente fórmula: % MPE = [(latencia de prueba - latencia de pretratamiento) / (10 - latencia de pretratamiento)] × 100. Las mediciones de temperatura corporal (registradas al 0.1 ° C más cercano) se recolectaron insertando una sonda rectal, lubricada con aceite mineral y unida a un teletermómetro (Yellow Spring

Industries Inc., Yellow Springs, Ohio, EE. UU.), A una profundidad de 2 cm .

Estudio acumulativo de dosis-respuesta CP55,940

Los ratones se pretrataron con OIGly (60 mg / kg ip) o con vehículo 10 minutos antes de recibir la primera dosis de CP55,940 seguido de cada dosis posterior cada 40 minutos. Las mediciones de catalepsia, movimiento de la cola y temperatura rectal se tomaron 30 minutos después de cada administración de CP55,940, así como antes de cualquier inyección para determinar las respuestas basales. Las dosis acumuladas de CP55,940 fueron 0.3, 1 y 3 mg / kg ip. No se evaluó la actividad locomotora debido a los efectos de habituación que ocurren después de las pruebas repetidas.

Análisis estadístico

Los niveles de lípidos se expresan como medias ± error estándar ($M \pm SEM$) de pmoles / g de peso de tejido húmedo, a menos que se indique lo contrario. El ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Tukey se utilizó para las comparaciones de los niveles de AEA, 2-AG, PEA, OEA y OIGly entre los diversos grupos. Los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron significativos. Para los estudios de lugar condicionado, se calculó una puntuación de preferencia restando el tiempo pasado en la cámara apareada con nicotina después del acondicionamiento menos el tiempo dedicado al preacondicionamiento. Un valor positivo indicaba una preferencia por el compartimiento emparejado de nicotina (o morfina), mientras que un valor negativo indicaba una evitación del compartimiento emparejado de nicotina (o morfina). Un número en o cerca de cero indica que no hay preferencia. Los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional y se analizaron posteriormente mediante la prueba post-hoc de Student Neuman-Keuls. En los estudios de tétrada y el ensayo de luciferasa, los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett. En la dosis-respuesta acumulativa de CP55,940, los datos se analizaron mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba post-hoc de Sidak. En el ensayo de luciferasa, se aplicó la prueba t de Student con corrección de Welch. El valor AP de <0.05 se consideró estadísticamente significativo. En los estudios vinculantes, KLos valores de i se calcularon aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff a los valores de CI50 para el desplazamiento del radioligando unido aumentando las concentraciones del compuesto de prueba. El programa de computadora GraphPad Prism versión 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, California) se utilizó en todos los análisis estadísticos. Todos los datos se expresan como media +/- SEM.

Resultados

Las figs. 3A-3C muestra los cromatogramas representativos que describen la presencia de OIGly en la ínsula de los ratones con TBI, pero no los ratones falsos o ingenuos. En la Fig. 3A (1), la ínsula lesionada muestra la formación de OIGly según lo confirmado por los espectros MS y MS / MS. En ratones simulados (Figura 3B), así como en ratones sin tratamiento previo (Figura 3C), OIGly endógeno no es detectable en el tiempo de retención de OIGly sintético mostrado por la flecha. Las trazas de cromatograma en la FIG. 3A (2) representan la corriente de iones total (TIC), y las trazas de cromatograma en la FIG. 3A (3) representan los cromatogramas extraídos m / z alrededor de 340 amu.

HIGO. 4 muestra que OIGly no tiene efectos sobre la morfina-CPP. Los ratones se acondicionaron con solución salina o morfina (10 mg / kg, sc) durante 3 días. Se observó un CPP robusto en ratones acondicionados con morfina pretratados con vehículo. OIGly no atenuó la expresión de morfina CPP (30 mg / kg, ip). * p <0.05 vs. vehículo / vehículo. Los valores representan la media ± SEM de n = 7-8 ratones por grupo.

Las figs. 5A-5E muestra la evaluación de los efectos cannabimiméticos en la tétrada cannabinoides después de la administración de OIGly. OIGly no produjo (5 A) antinocicepción, (5 B) hipotermia o comportamiento motor, como se refleja en las siguientes medidas: (5 C) distancia recorrida, (5 D) velocidad y (5 E) tiempo de inmovilidad. Además, OIGly no provocó respuestas catalépticas, como se evaluó en la prueba de barras. Los valores representan medias ± SEM de n = 9 ratones por grupo.

Parte III: El efecto de las moléculas similares a OLGL en la adquisición de comportamientos inducidos por cocaína.

Se realizó un protocolo de sensibilización preliminar (Schumann et al., 2009) para examinar si el sistema de defensa endógeno responde al insulto farmacológico. Por lo tanto, los ratones recibieron inyecciones repetidas diarias de cocaína (20 mg / kg) durante 10 días y se midió su actividad de locomoción. Como se muestra en la FIG. 6, los animales desarrollaron una respuesta sensibilizada al tratamiento crónico de cocaína (aumento gradual de la actividad de locomoción). El día 11, los animales fueron sacrificados y el NAc y el hipocampo fueron disecados y sometidos a análisis para determinar los niveles de los diversos compuestos. Como se ve claramente en las Figs. 7A-7L, los niveles de OIG1 aumentaron significativamente en el NAC de los ratones tratados con cocaína. Asimismo, los niveles de 2AG, cannabinoides endógeno conocido por ser neuroprotector (Panikashvily et al., 2001), aumentaron en el hipocampo.

Además, mostramos que potenciar el sistema endógeno mediante la administración exógena de un compuesto de la invención tal

como oleoilglicina, o compuestos con características similares, es beneficioso para la prevención del estado adictivo. Por lo tanto, se prueba el efecto de la administración exógena de OIGI y moléculas similares a OIGI en dos paradigmas conductuales diferentes en la adicción: sensibilización psicomotora (PS) y preferencia de lugar condicionada (CPP). La PS representa el aumento en la respuesta psicomotora después de la exposición repetida a las drogas que se denomina respuesta sensibilizada y se asemeja a la respuesta conductual de los adictos humanos a las drogas de abuso. El CPP representa la preferencia del entorno asociado a las drogas y se asemeja a las propiedades de refuerzo / recompensa de la droga en los adictos humanos. Primero, se prueba la capacidad de las moléculas similares a OLGL para afectar la adquisición de BS y CPP. Las ratas Sprague-Dawley ($n = 12$ por grupo) se inyectan durante los dos primeros días con solución salina para habituación en las cámaras de campo abierto, después de la habituación se les inyecta ip 15 mg / kg de cocaína durante 10 días consecutivos (fase de desarrollo de sensibilización)) La actividad locomotora se controla continuamente durante todas las sesiones de comportamiento. Los grupos de animales para experimentos consisten en: grupo inyectado con cocaína, OLGL (0.5; 5.0 y 10.0 mg / kg) o moléculas similares a OLGL antes de la cocaína, grupos inyectados con solución salina y moléculas similares a OLGL antes de la inyección de solución salina. El procedimiento detallado para PS se realiza como se describe en Schumann y Yaka, 2009. Después de las sesiones de comportamiento, los animales se sacrifican y se determinan los niveles de cannabinoides endógenos.

Para probar el efecto de las moléculas similares a OLGL en la recompensa se utilizan el paradigma CPP. Los mismos grupos descritos anteriormente están condicionados para la cocaína en el aparato de CPP como se describe en Beiser et al., 2017. Brevemente, después de la habituación a las cámaras de CPP, los mismos grupos de ratas (descritos anteriormente) se inyectan ip con cocaína 15 mg / kg o Moléculas similares a OLGL antes de las inyecciones de cocaína o solución salina cada dos días en diferentes cámaras. Después de 8 días de acondicionamiento, las ratas se prueban para la expresión de CPP permitiéndoles explorar ambas cámaras y se calcula su preferencia.

El efecto de las moléculas similares a OLGL después de la retirada de la cocaína.

Dada la alta tasa de recaída entre los drogadictos después de la abstinencia prolongada, se prueba la administración exógena de compuestos similares a OLGL para mostrar el efecto beneficioso durante la abstinencia para prevenir la recaída de drogas. Por lo tanto, se prueba que la administración de moléculas similares a

OLGL es beneficiosa para atenuar la expresión de comportamientos adictivos después de la abstinencia. Los mismos grupos de ratas que se describen anteriormente se asignan a estos experimentos. Tanto PS como CPP se realizan como se describió anteriormente, pero las moléculas de tipo OLGL se administran durante la retirada. Se utilizan las dosis efectivas encontradas en los ejemplos anteriores y también el curso temporal del tratamiento para determinar la dosis óptima y el tiempo que impide la expresión de PS o CPP.

Sensibilización psicomotora (PS)

Todos los animales son asignados a grupos de tratamiento de solución salina y cocaína después de una semana de aclimatación a su entorno de jaula. Dos días antes de la primera inyección de cocaína o solución salina, los animales se acostumbraron al procedimiento de prueba de comportamiento mediante la colocación en jaulas de fotocélulas (Med Associates, St. Albans, Vt.) Durante 30 minutos después de la inyección de solución salina. El primer día de tratamiento (día 1), los animales se habituaron a jaulas de fotocélulas durante 20 minutos antes de la inyección de cocaína (15 mg / kg, ip) o solución salina (1 ml / kg, ip). La actividad locomotora (rotura total del haz) se midió durante 30 minutos adicionales. Durante los siguientes 4 días (días 2-5), se aplicó el mismo procedimiento. Para los experimentos con ifenprodil, se aplicó el mismo procedimiento, excepto que si se inyectó ip o iproprodil después de 20 minutos de habituación, luego se inyectó cocaína o solución salina 30 minutos más tarde. La actividad de locomoción se midió durante 30 minutos adicionales. Todas las ratas fueron devueltas a su jaula de origen durante 21 días. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios de sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió previamente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de

variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. El día 21, todas las ratas fueron sacadas de su jaula y sacrificadas para análisis bioquímicos. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Los criterios de sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió previamente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Los criterios para la sensibilización se basaron en el coeficiente de varianza (CV) de la relación de rotura del haz del día 5 / día 1 en el grupo de solución salina ($CV = SD / \text{media}$) como se describió anteriormente (Boudreau y Wolf, 2005). El CV proporciona una medida de variabilidad dentro del grupo de solución salina. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección. Una rata inyectada con cocaína se consideró sensibilizada si su aumento en la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección.

la actividad durante el tratamiento de cocaína (relación de rotura del haz del día 5 / día 1) excedía el CV de la solución salina. Para este análisis, se calcularon las relaciones de rotura del haz del día 5 / día 1 en base a los primeros 30 minutos de actividad después de la inyección.

Preferencia de lugar condicionado (CPP)

El aparato CPP (Med Associates) consta de dos compartimentos de acondicionamiento visualmente distintos. Uno contiene paredes de color blanco y pisos de malla de alambre (28 cm × 21 cm), mientras que el otro tiene paredes de color negro y pisos de varillas de acero (28 cm × 21 cm). Los compartimentos están conectados por un compartimento central más pequeño (12 cm × 21 cm). Los rayos infrarrojos ubicados en la parte inferior de la pared permiten evaluar las preferencias de los animales para cada compartimento. Los experimentos de CPP se llevan a cabo en momentos predefinidos del día. Después de una aclimatación de 3 días, se realiza un diseño de CPP sesgado de la siguiente manera: los animales se colocaron en el compartimento gris central durante 5 minutos y luego son libres de explorar los tres compartimentos durante 15 minutos. El tiempo que pasa en cada compartimento se analiza mediante software automatizado y los resultados se utilizan para determinar la preferencia inicial. El compartimento menos preferido para cada sujeto se asigna entonces como el compartimento emparejado con el fármaco. El período de acondicionamiento comienza un día después de la sesión de habituación. Se administran inyecciones de cocaína o solución salina todos los días. Los animales recibieron cuatro inyecciones de solución salina (1 ml / kg, ip) y cuatro de cocaína (15 mg / kg, ip) en días alternos y se confinaron en el compartimento asignado durante un período de 15 minutos. Por lo tanto, se lleva a cabo un total de 8 días de entrenamiento. Para evaluar el establecimiento de CPP inducida por cocaína, los animales se analizan un día después del último día de acondicionamiento. Cada animal se coloca en el compartimento central durante 5 minutos seguido de un período de acceso libre de 15 minutos a todos los compartimentos. El puntaje de CPP se definió como el porcentaje determinado por:

Cuando se administran drogas durante la abstinencia, se realiza el protocolo estándar de CPP de cocaína. Un día después de completar el acondicionamiento de la cocaína, la mitad de los animales de cada grupo de tratamiento recibe inyecciones diarias de drogas durante siete días, mientras que la otra mitad recibe inyecciones diarias de solución salina. El séptimo día, la prueba de CPP se realiza como se describe anteriormente.

Si bien ciertas características de la invención se han ilustrado y descrito en este documento, muchas modificaciones,

sustituciones, cambios y equivalentes se les ocurrirán ahora a los expertos en la materia. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir todas las modificaciones y cambios que se encuentran dentro del verdadero espíritu de la invención

Patente anterior: COMPOSICIÓN PARA MEJORAR LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE L-DOPA

Patente siguiente: COMPOSICIÓN PARA USO EXTERNO EN LA PIEL PARA ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Está bien documentado que hace miles de años el cannabis era un analgésico viable en la medicina china y otras medicinas. Incluso en los Estados Unidos, los extractos de cannabis eran una medicina para el dolor líder antes de la prohibición de la planta.

Muchos se han alejado del uso de medicamentos farmacéuticos adictivos, incluido el fundador del Centro de Investigación, Mike Robinson.

A trusted source in cannabinoid medicine information and educational content

GLOBALCANNABINOIDRC.COM

Global Cannabinoid Research Center

A trusted source in cannabinoid medicine information and educational content

La Organización Mundial de la Salud anuncia un consenso científico sobre el cannabis medicinal



31. enero 2019, sección Noticias.

La política de cannabis medicinal ahora en manos de la Comisión de Narcóticos de las Naciones Unidas

En una declaración histórica publicada hoy, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció su recomendación a los gobiernos de eliminar el cannabis y la resina de cannabis de la Lista IV de la Convención Única sobre Estupefacientes.

La Lista IV de la Convención Única contiene estupefacientes que se consideran particularmente peligrosos y sin ninguna importancia terapéutica. El cannabis y la resina de cannabis se incluyeron en este Programa al momento de la adopción de la Convención Única en 1961. La Convención Única alienta a los gobiernos a prohibir la producción, distribución y uso de drogas en este Programa.

La decisión de incluir el cannabis y la resina de cannabis en la Lista IV de la Convención Única se debió a un enfoque parcial del cannabis motivado por motivos políticos en algunos países occidentales, en particular en los Estados Unidos, y no por razones científicas como lo exige esta convención. En las décadas siguientes, los pacientes de todo el mundo encontraron que el cannabis era útil para tratar sus dolencias, pero se les impidió el acceso legal a este medicamento debido a las leyes prohibitivas en sus países según las disposiciones de la Convención Única para drogas en el Anexo IV.

La determinación de los pacientes para luchar por el acceso legal al cannabis medicinal y la cantidad cada vez mayor de evidencia científica que confirma su utilidad médica ha llevado, desde la década de 1990, al establecimiento de programas de cannabis medicinal en algunos países. Sin embargo, a la gran mayoría de los pacientes en todo el mundo se les ha impedido continuamente el acceso legal a este medicamento. Los defensores del uso médico del cannabis, tanto pacientes como científicos, solicitaron repetidamente a la OMS que cumpliera su mandato en virtud del Convenio único y realizará una revisión científica del cannabis para evaluar de manera justa su utilidad terapéutica para proponer la corrección de su estado en el marco del Convenio único. Convención.

En marzo de 2016, el grupo de expertos en cannabis de renombre mundial convocado por la organización de pacientes "Americans for Safe Access" presentó a la OMS un documento completo que demuestra la utilidad médica del cannabis y está estructurado estrictamente en línea con la OMS. Posteriormente, en noviembre de 2016, la OMS acordó llevar a cabo una revisión del cannabis y sus derivados. Este proceso de revisión se llevó a cabo en varias etapas y se finalizó hoy con la emisión de estas recomendaciones al Comité de Estupefacientes de las Naciones Unidas.

Esto representaría un gran avance en el uso médico del cannabis en todo el mundo, ya que ningún gobierno podría ahora referirse

a este tratado internacional como una razón para prohibir el uso médico del cannabis. Además, en línea con las disposiciones de la Convención Única, los gobiernos ahora estarían obligados a garantizar la disponibilidad adecuada de cannabis para aliviar el dolor y el sufrimiento de los pacientes en sus países.

"Es gratificante que la Organización Mundial de la Salud haya reconocido el hecho científico de que el cannabis y sus derivados tienen propiedades terapéuticas demostrables y pueden ser la base para medicamentos seguros y eficaces. "Ahora corresponde a los gobiernos de los EE. UU. Y otras naciones eliminar las barreras a la investigación sobre el cannabis y permitir su libre comercio a través de las fronteras estatales y internacionales", declaró Ethan Russo, MD, neurólogo y Director de Investigación y Desarrollo del Cannabis Internacional. y el Instituto de Cannabinoides (ICCI).

Además, la OMS formuló recomendaciones para reprogramar el dronabinol y otros isómeros de THC del Convenio de 1971 sobre sustancias psicotrópicas a la Lista I del Convenio de 1961.

la Convención de 1961 que los eximiría de muchas medidas de control de esta Convención y facilitaría de manera importante el acceso de los pacientes. La OMS también recomendó que la CND confirme que las preparaciones de CDB que contienen no más del 0.2% de THC no están bajo control internacional. Ninguna de estas modificaciones cambiaría la prohibición del cannabis y el THC con fines recreativos.

"Estas recomendaciones fueron inevitables y su adopción por parte de la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas mejoraría la salud pública a nivel mundial", declaró el Dr. Pavel Pachta, Director de Asuntos Regulatorios Internacionales del ICCI y ex Secretario Adjunto de la Junta Internacional de Control de Narcóticos (JIFE). "No esperamos que la CND vote en contra de estas recomendaciones, ya que provienen de expertos científicos y se basan en una revisión científica rigurosa".

De conformidad con las disposiciones de la Convención Única, esta recomendación de la OMS se someterá ahora a votación durante el 62º período de sesiones de la Comisión de Estupefacientes que se reunirá en Viena, Austria, en marzo de 2019. Cincuenta y tres Estados son miembros. de esta Comisión y una sola mayoría de los miembros presentes y votantes deben aprobar la recomendación de la OMS.

https://es.scribd.com/document/399253876/e-Cdd-Cannabis-Out-Come#from_embed

La Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)



La Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) es una sociedad científica constituida por investigadores que trabajan en el campo de los cannabinoides desde diferentes disciplinas y metodologías. La SEIC pretende apoyar a estos científicos y facilitar un marco legal que promueva la investigación y el avance del conocimiento sobre los cannabinoides.

Para ello la SEIC:

Organiza reuniones, seminarios y actos científicos a nivel local, nacional e internacional que permiten a los investigadores poner en común sus avances en el conocimiento de estos compuestos.

Promueve la actividad formativa a nivel profesional y social sobre el significado y repercusión de los avances científicos en el ámbito de los cannabinoides.

Centraliza una red de intercambio de información, materiales y técnicas que facilita la labor de los investigadores en este área.

Participa en el asesoramiento de instituciones públicas o privadas en relación a cuantos temas puedan ser planteados en el campo de los cannabinoides.

DIVULGACIÓN

CANNABIS COMO FÁRMACO

Las propiedades terapéuticas de la marihuana se conocen desde hace siglos.

Las posibles aplicaciones terapéuticas de los derivados de la marihuana se relacionan con las funciones fisiológicas del sistema cannabinoides endógeno.

Las acciones terapéuticas de la marihuana se deben a algunos principios activos presentes en la planta. Existen varios fármacos que contienen esos principios activos o algunos de sus derivados.

Se han desarrollado diversos ensayos clínicos para comprobar la eficacia clínica de los fármacos cannabinoides.

Enfermedades para las que está autorizado el uso de medicamentos basados en cannabinoides

Otras enfermedades en las que se está investigando la posible eficacia de los cannabinoides

Por qué los cannabinoides actúan como antieméticos y estimuladores del apetito

Por qué los cannabinoides pueden ser beneficiosos en determinadas enfermedades que afectan al movimiento

Por qué los cannabinoides pueden atenuar el dolor.

Si desea ampliar la información sobre estos aspectos puede consultar las siguientes publicaciones editadas o recopiladas por la SEIC:

Efectos terapéuticos de los cannabinoides

[PDF \(2 MB\)](#)

Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides

[PDF \(1 MB\)](#)

Informe Health Canada sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides (versión inglés)

[PDF \(2 MB\)](#)

Informe Health Canada sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides (versión francés)

[PDF \(2 MB\)](#)

- DECLARACIÓN DE LA AMM SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL
Adoptada en la 68^a Asamblea General de la AMM, Chicago, Estados Unidos, octubre 2017

INTRODUCCION



DECLARACIÓN DE LA AMM SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL

1. Cannabis es el término genérico utilizado para designar los preparados psicoactivos de la planta Cannabis sativa que crece de forma silvestre en muchas partes del mundo y que es conocida con otros nombres como "marihuana", "dagga", "hierba", "pot", "hachís", o "cáñamo".
2. El cannabis para uso medicinal se refiere al consumo de cannabis y sus componentes, naturales o sintéticos, para tratar una enfermedad o aliviar los síntomas, bajo supervisión profesional; sin embargo, no existe una definición aceptada.
3. El cannabis recreacional se refiere al consumo de cannabis para alterar el estado mental, de manera que cambia las emociones, percepciones y sentimientos independientemente de la necesidad médica.
4. Esta declaración de la AMM busca fijar una posición sobre la legalización del cannabis para uso medicinal y destacar los efectos adversos relacionados con el consumo recreacional.
5. El consumo recreacional de cannabis es un problema de salud y social importante en todo el mundo. El cannabis es la

droga ilícita más consumida en el planeta. La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 147 millones de personas, 2,5% de la población mundial, consume cannabis, en comparación con el 0,2% que consume cocaína y el 0,2% que utiliza opiáceos.

6. La AMM condena el consumo recreacional de cannabis debido a los graves efectos nocivos para la salud, como un mayor riesgo de psicosis, accidentes de vehículos motorizados fatales, dependencia, también déficits en aprendizaje verbal, memoria y atención. El consumo de cannabis antes de los 18 años duplica el riesgo de trastorno psicótico. El inquietante aumento de disponibilidad de cannabis o de sus formas en alimentos, como dulces y "concentrados", que son muy atractivos para los niños y adolescentes, requiere una intensa vigilancia y control policial.

7. Las asociaciones médicas nacionales deben apoyar las estrategias destinadas a prevenir y disminuir el consumo recreacional de cannabis.

8. Evidencia para consumo de cannabis con fines medicinales

8.1 Los Cannabinoides son componentes químicos del cannabis sativa que contienen las mismas características estructurales, algunas actúan sobre los receptores cannabinoides de las células del cuerpo humano. Conceptualmente, los cannabinoides que activan estos receptores (1) presentes en el cuerpo humano como cualquier otro neurotransmisor endógeno, (2) presentes en forma natural en la planta de cannabis (fitocannabinoides) y (3) son preparados farmacéuticos que tienen cannabinoides sintéticos (como Delta9-Tetrahidrocannabinol, conocido como dronabinol (de marca Marinol), o un compuesto relacionado, nabilone (Cesamet), o extractos de fitocannabinoides (nabiximols Sativex).

8.2 Entre los fitocannabinoides está presente en forma natural el cannabis sativa, el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el principal cannabinoide bioactivo y el elemento psicoactivo esencial, mientras que el cannabidiol (CBD) es el segundo más abundante. Al CBD le faltan propiedades psicoactivas, pero puede tener propiedades analgésicas y anticonvulsivas.

8.3 Se piensa que el sistema endocannabinoide es un mediador de los efectos psicoactivos del cannabis y tiene incidencia en una variedad de procesos fisiológicos, incluido el apetito, sensación de dolor, estado de ánimo y memoria. El importante potencial terapéutico médico y farmacológico de influenciar el sistema endocannabinoide ha sido reconocido ampliamente.

8.4 Los beneficios medicinales del cannabis informados en la literatura científica son debatidos ampliamente a nivel mundial. El cannabis ha sido utilizado para el tratamiento de la espasticidad grave en la esclerosis múltiple, dolor crónico, náuseas y vómitos debidos a los citotóxicos y pérdida de apetito y caquexia asociadas al SIDA. Las pruebas sugieren que ciertos canabinoides son eficaces en el tratamiento del dolor crónico, en particular como una alternativa o complemento al uso de opiáceos cuando el desarrollo de tolerancia a los opiáceos y el retiro se pueden evitar. La evidencia que respalda el uso de cannabis con fines medicinales es de calidad baja a moderada e inconsistente. La inconsistencia puede ser atribuida parcialmente a la prohibición del cannabis. Su clasificación como substancia illegal en algunos países ha limitado una investigación clínica segura y de alta calidad.

8.5 Los efectos nocivos a corto plazo del uso de cannabis están bien documentados. Sin embargo, los efectos nocivos a largo plazo no se entienden tan bien, en particular el riesgo de dependencia y enfermedad cardiovascular. Existe también una preocupación importante por la salud pública en las poblaciones vulnerables, como los adolescentes y mujeres embarazadas y en lactancia.

8.6 A pesar de la poca evidencia de los beneficios médicos, el cannabis para uso medicinal ha sido legalizado en algunos países. En otros países, el cannabis medicinal está prohibido o todavía en fase de debate.

9. Los profesionales médicos se ven enfrentados a un dilema médico-legal cuando tratan de encontrar un equilibrio entre su responsabilidad ética ante los pacientes que consideran que el cannabis es una terapia eficaz y el cumplimiento de la legislación vigente. Este dilema se puede manifestar con pacientes que pueden beneficiarse médicaamente con el consumo de cannabis y a los que es posible que no, pero presionan a los profesionales médicos para que se los prescriba.

RECOMENDACIONES

10. Investigación sobre el cannabis

10.1 A la luz de la evidencia científica de baja calidad sobre los efectos de salud y la eficacia terapéutica del cannabis, es necesaria una investigación más rigurosa con muestras más grandes, antes de que los gobiernos decidan, sí o no, legalizar el cannabis medicinal con fines médicos. El comparador debe incluir los estándares de tratamiento existentes. Se debe respaldar la ampliación de dicha investigación. La investigación también debe examinar las consecuencias de salud pública, sociales y económicas del consumo de cannabis.

10.2 Los gobiernos pueden considerar la revisión de la legislación que regula el acceso y posesión de cannabis de máxima calidad para permitir una investigación científica bien elaborada, a fin de ampliar la base científica de las pruebas para los efectos en la salud y los beneficios terapéuticos del cannabis.

11. En los países donde el cannabis está legalizado con fines medicinales, se deben aplicar los siguientes requisitos:

11.1 Requisitos para los productores y los productos :

11.1.1 El suministro de los productos a base de plantas de cannabis para tratamiento debe hacerse conforme a la Convención Unica de la ONU sobre Estupefacientes del 30 de marzo de 1961, incluidas las reglas de la Convención sobre producción, comercio y distribución. Así es esencial que el cannabis incluido en los productos suministrados para tratamiento médico debe ser proporcionado y administrado de acuerdo con los requisitos de la Convención.

11.1.2 Los requisitos deben establecer que las plantas de cannabis cumplan con las exigencias de calidad apropiadas para cultivo y estandarización. Los productos de las plantas de cannabis deben tener una indicación (intervalo) específica de los ingredientes, incluido el contenido de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) y una indicación de la intensidad de éstos.

11.2 Requisitos para la prescripción y dispensación del cannabis medicinal:

11.2.1 El cannabis medicinal debe ser prescrito por un médico/profesional de acuerdo con el mejor nivel de evidencia y los marcos reguladores locales.

11.2.2 Se recomienda comenzar el tratamiento con medicamentos convencionales aprobados antes de utilizar productos con cannabis en el tratamiento.

11.2.3 Cada médico debe ser responsable de la decisión sobre el tratamiento con productos de cannabis, según la mejor evidencia disponible y las indicaciones específicas registradas en el país.

11.2.4 El cannabis con fines medicinales sólo debe ser dispensado por una farmacia o por dispensadores autorizados dentro del marco regulador del país.

11.2.5 Se deben implementar medidas de control eficaces para impedir el consumo ilegal del cannabis medicinal .

11.2.6 Son necesarios sistemas de vigilancia de salud pública para monitorear la prevalencia del consumo del cannabis y las tendencias en los patrones de consumo.

12. Al considerar las políticas y la legislación sobre el cannabis, los gobiernos, las AMNs, legisladores y otros operadores en salud deben enfatizar y examinar los efectos para la salud y los efectos terapéuticos en base a pruebas, al mismo tiempo reconocer diversos factores de contexto, como la capacidad de regulación, rentabilidad, valores de sociedad, circunstancias sociales del país y el impacto de salud pública en la población en general.

20th octubre 2017

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-cannabis-medicinal/>

El desarrollo de nuevos fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.



El desarrollo de nuevos fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.

Más allá de su uso recreativo y de sus efectos psicotrópicos, el cannabis tiene un potencial médico que se investiga en los laboratorios y se materializa en el desarrollo de nuevo fármacos cannabinoides con fines terapéuticos.

La clave de estas aplicaciones reside en nuestro propio organismo, en el sistema

cannabinoide implicado en el establecimiento y mantenimiento de nuestra salud.

Por ejemplo, los receptores cannabinoides CB1 y CB2 forman parte de este sistema endocannabinoide endógeno, relacionado con numerosos procesos como el dolor, el apetito, el movimiento y el cáncer, entre otros.

La obtención de nuevos moduladores de la actividad en dichos receptores es una línea de investigación, dentro de la química médica, que tiene potencial aplicación en campos como el tratamiento de enfermedades metabólicas y neurológicas, dolor o cáncer.

Serie: Ciencias en Radio 3

Descargar este audio 24.17MB

Descargar este vídeo 27.60MB

URL: <https://canal.uned.es/video/5a6f7a5ab111ff1168b4629>

IFRAME:

Rosa María Claramunt Vallespí catedrática de Química Orgánica y Bio-Orgánica, UNED

Nadine Jagerovic investigadora, Instituto de Química Médica del CSIC

Reunión anual del mes pasado de la Comisión de Estupefacientes (CND) en Viena,



Las negociaciones más tensas y difíciles giraron en torno a la "resolución de modalidades" para los preparativos y el procedimiento para el "segmento ministerial" de alto nivel de 2019 Ann Fordham (IDPC).

Domingo, 8 de abril de 2018

"El mercado de las drogas está prosperando" es uno de los mensajes clave en el Informe Mundial sobre Drogas 2017 de la UNODC . Esta es una admisión importante de la agencia líder de drogas de las Naciones Unidas dado que ahora está a menos de nueve meses de 2019, la fecha límite actual por la cual los gobiernos se comprometieron a "reducir o eliminar significativamente" el mercado mundial de drogas dentro de diez años. En la reunión anual del mes pasado de la Comisión de Estupefacientes (CND) en Viena, la abismal falla de poder reclamar ningún progreso en relación con los llamados objetivos "libres de drogas" fue el telón de fondo de la última ronda de tensas negociaciones sobre

control global de drogas.

La presión sobre el sistema de control de drogas de la ONU continúa desarrollándose después de la UNGASS en 2016. En la reunión de la CND del año pasado, quedó claro que estaba emergiendo un nuevo paradigma donde los derechos humanos, la salud pública y el desarrollo sostenible se integraron centralmente en los debates. Sin embargo, este desarrollo no es del agrado de todos los estados miembros y esta última reunión de la CND fue posiblemente la más polémica y conflictiva hasta la fecha. El llamado consenso sobre las drogas tan claramente "desgarrado en las costuras" es ahora un recuerdo distante y que se desvanece rápidamente. Fue una semana llena de acontecimientos y aquí hay cinco desarrollos significativos que encapsulan el tono y el ambiente del debate sobre políticas de drogas de la ONU.

1. ¿Estar [libre de drogas] o no estar [libre de drogas]?

Las negociaciones más tensas y difíciles giraron en torno a la "resolución de modalidades" para los preparativos y el procedimiento para el "segmento ministerial" de alto nivel programado para marzo de 2019. El "segmento ministerial" es el momento en que los Estados miembros esencialmente deberían acordar el camino como el actual acuerdo que contiene los objetivos de 10 años "libres de drogas", la Declaración Política y el Plan de Acción de 2009, finaliza en 2019. Los Estados miembros generalmente caen en dos campos en el camino más allá de 2019 - hay quienes quieren extender y reafirmar los objetivos de 2009, y aquellos que no quieren y en cambio quieren basar la próxima fase de la política de drogas de la ONU en el documento final de UNGASS. Esta batalla entre el acuerdo de 2009 y el documento final de UNGASS se ha gestado durante muchos meses y ha llegado a un punto crítico durante estas negociaciones. En particular, el progreso del Documento Final de la UNGASS sobre los derechos humanos está demostrando ser un anatema para los gobiernos firmemente comprometidos con respuestas de control de drogas más represivas.

Las negociaciones sobre las modalidades de 2019 comenzaron en Viena un mes antes de la reunión de la CND y continuaron durante la semana de la CND en sesiones informales cerradas sin que se encontrara ningún acuerdo, a pesar de que una sesión se prolongó hasta las 3 de la madrugada y se elaboraron nuevos borradores diariamente. En el último día, el exasperado presidente mexicano del CND finalmente puso una versión drásticamente abreviada de la 'resolución de modalidades' en la mesa que fue adoptada justo al final de la reunión. Sin embargo, incluso después de la adopción, un grupo de países encabezado por Rusia emitió una declaración expresando su disgusto con el proceso y aparentemente rechazando el borrador final que acababa de ser adoptado por unanimidad. La incapacidad de llegar a un acuerdo sobre lo que debería ser una simple resolución procesal pone de manifiesto el emergente y creciente disenso en Viena. Finalmente,

2. "Sin la debida consideración de los derechos humanos, hay consecuencias devastadoras" - Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes para 2017
 2018 marca el 70 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos y este año la dimensión de derechos humanos de las políticas de drogas siguió ganando importancia en Viena y en otros lugares. Antonio Guterres, el Secretario General de la ONU, abrió la sesión en una dirección de video y en muy pocas palabras endosó el Documento Final de UNGASS y llamó la atención sobre la protección de los derechos humanos:

"Con el consenso de la Sesión Especial de la Asamblea General de la ONU como nuestro plan, podemos promover los esfuerzos para detener el crimen organizado mientras protegemos los derechos humanos, habilitamos el desarrollo y garantizamos el tratamiento y apoyo basados en los derechos".

cnd2018 guterrez

El Secretario General de las Naciones Unidas, António Guterres, pronuncia un discurso ante el Plenario de la CND

La presencia y visibilidad de la Oficina del Alto Comisionado para los Derechos Humanos (ACNUDH) en la CND no tenía precedentes, y su representante hizo tres declaraciones durante la sesión plenaria. La semana anterior en su actualización global de las preocupaciones de derechos humanos, el Alto Comisionado para los Derechos Humanos instó a los estados miembros a " examinar la efectividad y el impacto de los derechos humanos de sus enfoques actuales a la llamada" Guerra contra las drogas ". Una semana después de la CND, el día 23 Marzo rd , el Consejo de Derechos Humanos aprobó una segunda resolución que reafirma que los derechos humanos deben desempeñar un papel central en las políticas mundiales de los medicamentos. Esta resolución ordena al ACNUDH que presente un informe que revise la implementación del documento final de UNGASS con respecto a las disposiciones de derechos humanos, como seguimiento de su informe anterior a UNGASS 2015 .

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes fue la más firme que ha tenido en garantizar los derechos humanos en el control de drogas. Esto se destacó en el prólogo de su último informe, así como en sus declaraciones durante la sesión del CND. Que los derechos humanos son ahora parte central de la retórica en la CND es un acontecimiento importante y bienvenido, aunque las realidades sobre el terreno de la erradicación forzada, el tratamiento forzado y la detención de personas que consumen drogas, ejecuciones extrajudiciales y el uso de la pena de muerte (nombre algunos) ilustran que hay mucho trabajo por hacer antes de que la retórica se traduzca en un cambio real. Como un claro recordatorio de este desafío, el fin de semana anterior a la reunión de la CND, el presidente Trump reiteró su llamado a imponer la pena de muerte para los traficantes de drogas como respuesta a la crisis de sobredosis en los Estados Unidos mientras felicitaba a Singapur por su enfoque. Singapur, por su parte, llevó a cabo dos ejecuciones relacionadas con las drogas a ambos lados de la semana de la CND y declaró orgullosamente que su política de "limpieza" funciona (aunque los expertos han argumentado fuertemente refutaron esto).

3. Decir no al estigma

Canadá y Uruguay presentaron una resolución sobre "eliminar el estigma" dado que presenta una barrera para acceder a los servicios para las personas que consumen drogas. Este fue un paso valiente en el contexto de la CND, donde desafortunadamente algunos gobiernos ven el estigma como algo positivo y necesario como una medida de prevención de drogas. Sin embargo, después de largas y contenciosas negociaciones (también hasta la medianoche del penúltimo día), se acordó la resolución aunque el título pasó de "eliminar el estigma" a "promover actitudes no estigmatizantes" y parte del lenguaje inicial se suavizó . La resolución también puede haber enfrentado una fuerte resistencia debido a la oposición política e ideológica a las iniciativas de regulación del cannabis que tienen lugar tanto en los países copatrocinadores originales.

A pesar de un poco de diluvio, esta resolución representa un progreso crítico en Viena y habría sido impensable solo unos pocos años antes. La solicitud de "buscar opiniones y contribuciones de los usuarios de drogas" en el desarrollo de políticas y programas se retuvo en el texto y es un paso crucial en el impulso para la participación significativa y genuina de las personas que consumen drogas. Otras resoluciones progresivas adoptadas incluyen una sobre la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH y la hepatitis para las mujeres que consumen drogas y otra sobre la atención de las necesidades de los miembros vulnerables de la sociedad. Desafortunadamente, ninguna de estas resoluciones menciona explícitamente la reducción de daños, ya que esto todavía es difícil de hacer en la CND, sin

embargo, Alemania presentó un documento de sala de conferencias sobre el "importancia de la reducción de daños para las personas que usan drogas estimulantes "para apoyar la ampliación del concepto que hasta ahora solo ha sido aceptado en la CND en relación con el uso de drogas inyectables y la prevención del VIH.

4. La sociedad civil: más fuerte, visible y cada vez más creíble

Este año realmente sintió que los esfuerzos de larga data por mejorar el compromiso y la visibilidad de la sociedad civil en la CND estaban comenzando a dar sus frutos. Las tensiones habituales entre los Estados miembros y la sociedad civil parecían haberse reducido a un nivel imperceptible y la relación era más simbiótica que en años anteriores. Muchos representantes de la sociedad civil pudieron reunirse con sus delegaciones gubernamentales y compartir puntos de vista y perspectivas sobre las resoluciones y los debates.

En una victoria importante, la versión adoptada de la resolución de modalidades mencionó específicamente al Equipo de trabajo de la sociedad civil que se ha revivido para garantizar un fuerte compromiso en el período previo al segmento ministerial de 2019. Las organizaciones de la sociedad civil también fueron responsables de numerosos eventos paralelos sobre muchas cuestiones desafiantes que aún no se pueden debatir adecuadamente en el debate principal, como la regulación legal , la reducción de daños , los defensores de los derechos humanos y la devastadora guerra contra las drogas en Filipinas .

Fundamentalmente, los grupos de la sociedad civil continúan llevando las voces de las comunidades más afectadas a Viena para dar sus propias cuentas personalesde cómo las políticas de drogas los han afectado directamente. Estas perspectivas son un importante control de la realidad en lo que a menudo es una discusión desapegada y abstracta.

5. Los elefantes en crecimiento en la habitación

La CND continúa siendo obstaculizada por la incapacidad de comprometerse genuinamente con la realidad y las respuestas efectivas basadas en la evidencia. Los acontecimientos que ocurren en el mundo real, si sus esfuerzos de regulación del cannabis, la necesidad urgente de salas de consumo de drogas para reducir las muertes por sobredosis o los homicidios extrajudiciales cometidos en nombre de control de drogas apenas se mencionan en el debate formal.

evento paralelo cnd2018

Panel del evento paralelo 'Regulación del cannabis de acuerdo con el derecho internacional'. Foto por Tom Blickman, TNI.

Con respecto al cannabis, Canadá declaró una vez más su plan para regular el mercado a fines de este año y señaló que después de un siglo de control de drogas sigue estando ampliamente disponible y que la prohibición no ha servido para proteger a los jóvenes. Varios otros estados miembros expresaron su oposición a la regulación (así como a la despenalización). Fuera del marco formal, hubo una serie de eventos paralelos sobre regulación, incluido uno prominente de Colombia sobre " usos legales y mercados para el cannabis, la coca y la adormidera ", uno sobre la regulación de la coca y la cocaína y otro sobre el último día explorando las tensiones en los tratados legales de la ONU sobre la regulación del cannabis y propuestas para un futuro. Además, Uruguay celebró una sesión informativa para las ONG sobre sus desarrollos en materia de política nacional de drogas y describió su modelo de regulación del cannabis. También hubo eventos paralelos para resaltar los daños y peligros de la regulación legal, pero por ahora una discusión genuina y honesta aún no se ha materializado en la discusión principal.

La crisis de sobredosis en América del Norte también fue una preocupación clave y fue

enfatizada por Canadá y Estados Unidos en las declaraciones de sus países, pero sus respectivas respuestas fueron muy diferentes. Los Estados Unidos se centraron en la aplicación de la ley y pidieron una mayor cooperación internacional para prevenir la producción y el tráfico ilícitos de fentanilo (también el foco de su resolución). que inicialmente no mencionó la prevención de sobredosis, esto fue incluido durante las negociaciones), mientras que Canadá habló de extender las salas de consumo de drogas para evitar sobredosis en todo el país. Al igual que muchos de los otros desarrollos críticos del mundo real, la CND aún no se ha involucrado de manera significativa con la crisis de sobredosis y se ha movido de manera integral más allá de la retórica falsa de la aplicación de la ley hacia un enfoque genuino en la reducción del daño. Esto sigue siendo el corazón de las tensiones en curso en Viena

Regular el cannabis de acuerdo con el derecho internacional: opciones para explorar.



Evento paralelo del CND el viernes 16 de marzo de 2018: Conference Room M5.

A medida que un número creciente de países avanza hacia la regulación legal para el cannabis no médico, los gobiernos están empujando los límites de los tres tratados de control de drogas de la ONU. En la 61 sesión de la Comisión de Estupefacientes (CND) en marzo de 2018, TNI, la Oficina de Washington para América Latina (WOLA) y el Observatorio Mundial de Políticas sobre Drogas (GDPO) organizaron un evento paralelo para explorar el tema, abordando los diversos desafíos y oportunidades involucradas. En el evento se presentó un informe innovador sobre el tema: Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: Inter se la modificación de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis.

La regulación del cannabis para usos no médicos y no científicos está claramente prohibida por las convenciones de drogas de la ONU. Sin embargo, las jurisdicciones subnacionales y nacionales eligen regular formalmente el cannabis de uso adulto, a través de iniciativas y legislación a nivel estatal, como ha estado ocurriendo en los Estados Unidos desde 2012, o mediante nuevas leyes nacionales, como en Uruguay en 2013, y como en Canadá, donde los proyectos de ley están actualmente bajo consideración parlamentaria. Tales reformas plantean desafíos considerables al marco jurídico internacional para el control de drogas. Este evento paralelo explora las opciones de cómo los países podrían avanzar con los sistemas regulatorios de cannabis con el debido respeto al derecho internacional.

La 61^a sesión de la Comisión de Estupefacientes tuvo lugar en Viena (Austria) entre el 12 de marzo y el 16 de marzo de 2018. TNI

coorganizó otro evento paralelo para abordar la creciente tensión entre las convenciones de control de drogas de la ONU y los cambios en la política hacia cannabis, explorando una serie de opciones de reforma de tratados que pueden ser perseguidas por países con mentalidad reformista como Canadá y Estados Unidos.

Haga clic [aquí](#) para leer un resumen del evento.

Viernes, 16 de marzo de 2018: Sala de conferencias M5, 13: 10-14: 00

Oradores:

Annette Henry, Autoridad de Licencias de Cannabis (CLA), Jamaica

Dave Bewley-Taylor, Universidad de Swansea, Reino Unido

Martin Jelsma, Transnational Institute, Países Bajos

Allyn Taylor, Facultad de Derecho de la Universidad de Washington, EE. UU. ([Lea la presentación](#))

John Walsh (Moderador), Oficina de Washington para América Latina, EE. UU.

En el evento se presentó un informe pionero sobre el tema:

Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: entre las modificaciones de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis

Por Martin Jelsma, Neil Boister, David Bewley-Taylor, Malgosia Fitzmaurice y John Walsh

Informe de política sobre PIBO 7 | Marzo de 2018

El informe explora en detalle la lógica, potencial legitimidad y factibilidad de la opción inter separa la modificación del tratado, mediante la cual un grupo de dos o más estados con ideas afines podría concluir acuerdos entre ellos que permitan la producción, el comercio y el consumo de cannabis para propósitos no médicos y no científicos, mientras se minimiza el impacto en otros estados y en los objetivos de las convenciones de drogas. El informe concluye que la opción de inter sela modificación es muy prometedora y merece una consideración cuidadosa para su aplicación por estados afines, no solo como una válvula de seguridad inmediata y legítima para las crecientes tensiones en

torno a la regulación del cannabis, sino también como la base para que países de ideas afines promuevan y profundicen la discusión sobre cómo, en palabras del Director Ejecutivo de la UNODC de hace diez años, "hacer que las convenciones [de drogas] se ajusten a su propósito y adaptarlas a una realidad sobre el terreno que es considerablemente diferente de la época en que se redactaron".

El informe fue el resultado de un seminario de expertos celebrado en Ámsterdam del 26 al 28 de octubre de 2017, que reunió a expertos jurídicos internacionales y funcionarios de las Naciones Unidas y de organismos gubernamentales nacionales para debatir y debatir sobre diferentes opciones y escenarios para facilitar modelos de regulación del cannabis. ley internacional.

Audiencia de la JIFE sobre el uso de cannabis con fines médicos y no médico

Un acuerdo inter se sobre la regulación del cannabis permitiría a un grupo de países modificar ciertas disposiciones de los tratados entre ellos mismos.

14 de mayo de 2018

Artículo

El Prof. Dave Bewley-Taylor de TNI pronunció un comunicado sobre cómo los estados pueden conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política democráticamente obligatorios a nivel nacional a un mercado legalmente regulado de cannabis, con el debido respeto al derecho internacional y qué papel puede desempeñar la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. jugar en este proceso.

Autores

David Bewley-Taylor

Programas

Drogas y democracia

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) celebró una reunión con representantes de la sociedad civil sobre "el uso del cannabis con fines médicos y no médicos". La reunión congregó a varios representantes de organizaciones no gubernamentales (ONG), seleccionados por el Comité de ONG de Viena sobre Drogas (VNGOC) y miembros de la Junta. Compañero asociado del Transnational Institute y director del Observatorio Global de Políticas de Drogas (GDPO) Prof. Dave Bewley-Taylor, pronunció una declaración sobre cómo los estados pueden conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política mandados democráticamente a nivel nacional a un mercado

legalmente regulado de cannabis, con vencimiento la consideración del derecho internacional y qué papel puede jugar la Junta en este proceso.

Audiencia de la JIFE sobre el uso de cannabis con fines médicos y no médicos

Declaración del Prof. David R. Bewley-Taylor,
Transnational Institute, 7 de mayo de 2018

Permítanme comenzar agradeciendo a los miembros de la Junta por esta oportunidad de ofrecer pruebas en esta importante audiencia. Tal proceso es una adición bienvenida a las prácticas operativas de la JIFE y espero que represente más evidencia de una voluntad cada vez mayor de involucrarse con diversos sectores de la sociedad civil en la búsqueda del trabajo de la Junta según lo estipulado por las convenciones de control de drogas de la ONU.

Mi declaración aquí hoy se refiere principalmente al uso de cannabis con fines no médicos y no científicos, y cómo los recientes cambios en el enfoque de las políticas se relacionan con el régimen internacional de control de drogas. De hecho, como es bien sabido, aunque ya se han producido cambios en diferentes niveles de gobernabilidad en dos naciones soberanas, un número creciente de estados miembros están discutiendo o moviéndose para implementar la regulación legal del mercado del cannabis.

Parece evidente, por lo tanto, que el compromiso serio de los estados con el concepto de mercados regulados para proteger la salud y el bienestar de sus ciudadanos ya no se puede categorizar como comportamiento aberrante y distante.

Teniendo en cuenta los fundamentos democráticos de tales cambios y debates asociados dentro de un número creciente de Estados miembros, parece poco probable que la tendencia emergente simplemente se disipe y desaparezca. Por el contrario, las tensiones ya significativas dentro del régimen en torno al cannabis parecen aumentar. Sin duda, aunque no siempre estoy de acuerdo con la posición interpretativa de la Junta, me resulta difícil estar en desacuerdo con su ahora bien conocida posición de que los mercados regulados de cannabis exceden la flexibilidad que les otorgan los Estados en los tratados de control de drogas de la ONU.

La pregunta cada vez más urgente es, ¿qué hacer con esta realidad? Después de todo, ya no estamos tratando con abstracciones. Más precisamente, ¿cómo pueden los estados, con la debida consideración del derecho internacional, conciliar las obligaciones del tratado con cambios de política democráticamente obligatorios a nivel nacional y, como un punto

importante y asociado, qué papel puede jugar la Junta en este proceso?

Aunque existen procedimientos dentro de las convenciones, alcanzar los niveles necesarios de acuerdo para revisarlos o enmendarlos para acomodar la regulación del cannabis no parece ser una opción políticamente viable en el futuro previsible.

En este contexto, yo y mis colegas comenzamos hace cuatro años a explorar con un grupo de abogados internacionales, funcionarios de la ONU, representantes del gobierno y expertos de la sociedad civil, las mejores opciones para enfrentar las innegables tensiones surgidas en torno al cannabis y cómo avanzar con regulación legal de la sustancia respetando los principios básicos del derecho internacional. Los resultados de esas consultas se presentan en un informe reciente Equilibrar la estabilidad y el cambio del Tratado: Intermemodificación de las convenciones de control de drogas de la ONU para facilitar la regulación del cannabis. Este fue lanzado en marzo en un evento paralelo de CND, está disponible en línea y hoy he traído algunas copias impresas para miembros de la Junta y la secretaría.

Como verá, el informe cubre en detalle una serie de cuestiones, incluida una descripción general del panorama actual de las políticas y la capacidad limitada de cambio del régimen actual, antes de centrarse específicamente en la opción de modificación inter se. Para el propósito de esta audiencia, vale la pena destacar varios puntos clave.

Como se mencionó anteriormente, la naturaleza del régimen de control de drogas limita las vías formales para la evolución y modernización de los tratados basados en el consenso. En consecuencia, los estados que desean avanzar con las reformas que consideran que son lo mejor para sus ciudadanos, pero que están en contravención de ciertas obligaciones del tratado, se ven obligados a considerar una serie de opciones.

Los Estados que desean evitar enfoques desordenados y legalmente dudosos pueden tomar medidas extraordinarias, como la decisión de Bolivia de retirarse y volver a adherirse a una nueva reserva con respecto a la hoja de coca. En otros casos, la mejor opción podría ser adoptar temporalmente una postura de incumplimiento respetuoso en el entendimiento de que, además de implementar cambios en las políticas nacionales, las autoridades trabajarían para resolver las tensiones legales internacionales. Consciente de que la opción 'Bolivia' puede no ser la más adecuada para el cannabis y que el incumplimiento temporal respetuoso no puede ser, por su propia naturaleza, una solución a largo plazo, la modificación inter se vuelve atractiva.

Basado en el artículo 41 de la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados, el mecanismo fue diseñado específicamente para

encontrar un equilibrio entre la estabilidad de los regímenes de los tratados y la necesidad de cambio ante la falta de consenso y parece proporcionar una válvula de seguridad útil para romper el estado de parálisis en el régimen de hoy. Como señala el Comentario sobre la Convención de Viena: " Debido a los intereses contrapuestos que prevalecen a nivel internacional, las enmiendas a los tratados multilaterales, especialmente las enmiendas de tratados con un gran número de partes, demuestran ser un proceso extremadamente difícil y engorroso; a veces, una enmienda parece incluso imposible. Puede suceder que algunos de los Estados Partes deseen modificar el tratado entre ellos solos ." (énfasis añadido)

De hecho, un acuerdo inter se sobre la regulación del cannabis permitiría a un grupo de países modificar ciertas disposiciones de tratados entre sí, manteniendo un compromiso claro con el objetivo original del tratado de promover la salud y el bienestar de la humanidad y las obligaciones originales del tratado vis-à - vis países que no son parte del acuerdo inter se .

Una respuesta colectiva coordinada con base legal tiene beneficios claros en comparación con un escenario caótico de un número creciente de reservas unilaterales diferentes y reinterpretaciones cuestionables.

Al igual que con más o menos todos los aspectos del derecho internacional, la opción inter se está naturalmente abierta al debate. Por ejemplo, podría argumentarse que el mecanismo solo estaba destinado a los países que querían acordar entre ellos normas más estrictas que las que requieren los tratados, no para reducir las obligaciones del tratado. Pero como explicamos en detalle en nuestro informe, no hay duda de que la modificación inter se puede aplicar también por un grupo de países para derogar ciertas disposiciones de los tratados. La Comisión de Derecho Internacional de las Naciones Unidas (ICL) discutió el asunto en gran detalle y concluyó que, básicamente, se aplican las mismas reglas para un acuerdo inter se que para una reserva.

Consciente del tiempo restante disponible, quisiera concluir mencionando brevemente dos puntos importantes en torno a la cuestión de si un acuerdo inter se para derogar las disposiciones de tratados específicos de cannabis sería permisible en virtud de las condiciones del artículo 41.

Primero , es importante considerar la naturaleza de los tratados específicos involucrados. Existen ejemplos dentro del derecho internacional donde la prohibición de ciertas actividades según lo establecido en las convenciones, y desarrollada a lo largo del tiempo a través de la práctica consuetudinaria en principios absolutos, no puede ser derogada por medio de modificaciones de reservas o inter se . En estos casos, el comportamiento estatal está influenciado por normas imperativas del derecho internacional; normas que son tan fundamentales para el orden jurídico internacional que no están sujetas a derogación o suspensión, incluso con el consentimiento expreso de los Estados. Las instancias de estas prohibiciones limitadas de jus cogens incluyen el genocidio, la tortura, la esclavitud y la discriminación.

Como una lectura de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, sus comentarios y comentarios junto con la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados y el extenso trabajo de la ICL sobre el tema muestra claramente, esto no puede de ninguna manera aplicarse a los no médicos y el uso no científico de drogas, incluido el cannabis.

La Convención Única con carga moral tal vez intentó elevar la política de prohibición de drogas a un principio absoluto. Sin embargo, ese argumento no es sostenible, ya que hay muchas sustancias psicoactivas, incluido el alcohol, a las que no se aplica el principio. Además, es importante señalar que, desde los primeros años del régimen actual, la obligación de prohibir la producción y el uso de cannabis mediante medidas penales no ha sido plenamente aplicada por un número de Estados partes en las convenciones. Teniendo en cuenta estos y otros argumentos, simplemente no hay ninguna base creíble para afirmar que la obligación general del tratado de limitar las drogas exclusivamente a fines médicos y científicos se acerca incluso a haber alcanzado el estado de jus cogenso normas imperativas según el derecho internacional .

En segundo lugar , la mayoría de los países, al menos en el futuro previsible a corto plazo, mantendrá un estricto régimen de prohibición del cannabis. En consecuencia, ¿en qué medida sus derechos quedan inmediatamente comprometidos si un grupo de países decide lo contrario? Por supuesto, los países reguladores se comprometerían en su acuerdo inter se a cooperar plenamente para evitar fugas a los países donde la prohibición del cannabis sigue vigente. De hecho, hay bastantes ejemplos en la práctica que demuestran la posibilidad de una coexistencia pacífica de regímenes de control fundamentalmente

diferentes para la misma sustancia. También se pueden extraer ejemplos creíbles de los mercados de cannabis medicinal. De nuestra investigación y consultas con abogados de tratados internacionales, por lo tanto, inter sela modificación parece ser una válvula de escape legítima, y tal vez en las circunstancias actuales es la forma más elegante para que un grupo de países derogue colectivamente ciertas disposiciones de cannabis y, lo que es más importante, respete el derecho internacional. En medio de crecientes tensiones dentro del régimen, ciertamente parece que merece la pena ser considerado seriamente por los Estados que buscan resolver los difíciles dilemas legales generados por los cambios de política impuestos por mandato democrático en relación con las obligaciones del cannabis y los tratados en una era muy diferente. Al cumplir su papel clave como fuente de asesoramiento experto para los Estados miembros, confío en que la JIFE continuará trabajando en estrecha colaboración con esas naciones, especialmente en este punto en Canadá, y espero aprender más sobre cómo los miembros de la Junta se proponen facilitar el diálogo constructivo sobre este tema cada vez más apremiante. Parece que la posición de la JIFE de pedir simplemente a los países que se abstengan de avanzar hacia la regulación legal del mercado del cannabis ya no es sostenible. La verdadera pregunta ahora es cuál es la mejor manera de facilitar esa tendencia irreversible y, con el debido respeto al derecho internacional, generar un aumento muy necesario de la flexibilidad dentro del régimen.

La OMS afirma que el CBD no es adictivo ni nocivo para la salud y que tiene propiedades terapéuticas



El CBD despide el año por todo lo alto. 2017 ha sido un ejercicio durante el que este cannabinoides, desapercibido hasta las investigaciones del Doctor Raphael Mechoulam, ha centrado las reuniones de algunos de los organismos internacionales más relevantes.

El triunfo más irrefutable del cannabidiol es la publicación de un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que afirma que "el CBD no es adictivo", "no produce efectos psicoactivos o cardiovasculares" adversos, "no presenta riesgos individuales ni sociales" y posee "prometedores usos terapéuticos". En este post analizamos el informe de la OMS que marcará un antes y un después en la historia de la marihuana.

20/12/17

El Comité Experto en Drogodependencia de la Organización Mundial de la Salud se reunió en Ginebra (Suiza) del 6 al 10 de noviembre para analizar el CBD.

A mediados de diciembre, este organismo ha publicado un informe de tres páginas donde recoge las conclusiones de los profesionales expertos en cannabidiol. Punto por punto resumimos a continuación el análisis y las conclusiones extraídas por esta comisión.

Pero rescatamos antes de eso la última, y no por ello menos importante, conclusión de este dossier. La cuarta, en la que, además de reconocer el potencial del CBD en el tratamiento de la epilepsia y otras enfermedades, recuerda que "no está en el listado de las Convenciones Internacionales de Control de Droga de Naciones Unidas de 1961, 1971 ni 1988". O sea: Naciones Unidas no considera este cannabinoide de la marihuana una droga.

Este informe de la Organización Mundial de la Salud supone un importante paso en el camino del cannabis medicinal ya que abre la puerta a nuevas investigaciones basadas en el potencial terapéutico del CBD.

Análisis del CBD por expertos: resumen

1. El CBD no es adictivo ni dañino para la salud:

En el primer punto del informe, se recoge que, según estudios realizados en animales, la dependencia al CBD es escasa.

Respecto a las consecuencias del potencial abuso de este cannabinoide, según la estimulación intracraneal analizada en ratones, no se ha encontrado ningún efecto adverso por el uso abusivo del CBD.

De los estudios médicos realizados con humanos, se extrae que el CBD despierta la misma adicción que el placebo. Y que el cannabidiol no produce, por sí solo, ningún efecto significativo psicoactivo o cardiovascular. Concluyen también que el CBD no produce ninguna consecuencia negativa por abuso.

2. No provoca alarma social:

En el segundo punto del informe de la OMS, se reconoce no haberse identificado ninguna preocupación pública.

3. El CBD tiene potencial como sustancia medicinal.

El informe señala que varias investigaciones avanzadas han demostrado su efectividad contra la epilepsia y adjuntan un listado de otras dolencias para las que el CBD podría ser de utilidad.

4. Impacto de la sustancia

Basándose en las evidencias, el informe de la OMS concluye que el CBD carece de psicoactividad, no provoca adicción y, además, tiene "prometedores" usos terapéuticos, por lo que recomiendan continuar las investigaciones al respecto.

Leer el informe completo

CBD, el cannabinoide que está legalizando la marihuana

En Europa ya es legal en Suiza, pero la ola del CBD está siendo global. Este cannabinoide ya había salido de la lista de prohibidos de la Agencia Mundial Anti Dopaje, permitiendo a los deportistas profesionales el consumo de marihuana a partir de 2018. De este modo, la marihuana, al menos la que no presenta niveles de THC, está saliendo de las listas de prohibidos de las organizaciones internacionales.

¿Qué es el CBD?

El CBD es una es un componente presente en algunas (no todas) variedades de cannabis. A diferencia del THC, el cannabinoide más conocido de la planta, el CBD no es psicoactivo y, además, actúa como antagonista de este, reduciendo sus efectos: psicoactividad, sequedad bucal, taquicardia, pérdida de la noción del tiempo.

Esta capacidad de regular los efectos del THC convierte al CBD en un elemento muy interesante en el campo recreacional ya que las variedades de marihuana con diferentes ratios THC:CBD abren el abanico de posibilidades de consumo de cannabis. Además, el CBD tiene múltiples propiedades medicinal.

¿Qué propiedades medicinales tiene el CBD?

Tal y como acaba de confirmar ahora la OMS, el CBD es una sustancia con pocos o prácticamente ningún efecto adverso. No posee propiedades psicoactivas pero sí múltiples virtudes terapéuticas que lo convierten en un elemento que cada vez suscita mayor interés en la comunidad científica

Propiedades anticonvulsivas: Varios estudios clínicos han demostrado que el CBD puede ser una vía efectiva para tratar la epilepsia. Concretamente el síndrome de Dravet, una forma rara de epilepsia que produce unos ataques más largos de lo normal y un periódico daño cerebral que puede llegar a ser fatal en los casos más extremos. Se han registrado casos, como el de la niña Charlotte Figi, en los que el CBD ha sido el único tratamiento válido para frenar estos ataques convulsivos.

Relajante muscular: También se han realizado estudios que señalan que la combinación de THC+CBD puede ayudar a paliar la espasticidad (tensión y rigidez inusual en el tono muscular) derivada de enfermedades como la esclerosis múltiple.

Neuroprotector: Existen varios estudios que aseguran que el CBD contribuye recuperar aquellas áreas del cerebro dañadas por la muerte neuronal crónica y aguda.

Tratamiento de estrés, depresión y enfermedades mentales: Estudios científicos apuntan a que esta sustancia, lejos de producir posibles efectos adversos en este campo, como podría ser el caso de su primo hermano el THC, puede ser una herramienta efectiva en el tratamiento de la psicosis.

5.2_CBD_PeerReview2 (1)

Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting
Geneva, 6-10 November 2017

[Descargar archivo](#)



<http://www.msssi.gob.es/>

PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS. 2017

EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES

Coordinador

José Antonio Ramos Atance

ISBN: 978-84-697-2394-4 Depósito Legal: M-11681-2017

Edita:

Instituto universitario de Investigaciones

<http://www.pn>

[Descargar archivo](#)







El mar, 20 feb 2024 a las 9:14, Ruth Pérez (<vmaxruth75@gmail.com>) escribió:
Hola buenos dias mi nombre es Ruth Pérez Sánchez,

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

APORTACIONES...

El cannabis es considerado un estupefaciente en virtud de los tratados de control internacionales, suscritos por España y por el resto de Estados Miembros de la Unión Europea. Esta consideración implica que la fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión de los estupefacientes de la lista I debe limitarse a fines médicos y científicos.

En el momento actual existen algunos medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, dispensables con receta oficial de estupefacientes. Estos medicamentos han sido autorizados por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, incorporada a ordenamiento jurídico español por la Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes, y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas...

CONDUCCIÓN

ADAC para un límite más alto para preguntas sobre permisos de conducir. Se aumentará el valor anterior de 1,0 ng de THC. Así lo informa LTO. La próxima semana se tomará una decisión sobre la liberación de cannabis en el Bundestag. Aún no está claro si los consumidores de cannabis podrán beneficiarse pronto de una situación jurídica más liberal. El ADAC ha presentado ahora una propuesta.

Muchos expertos en derecho de tránsito y medicina forense han pedido que se ajuste el límite actual de 1,0 nanogramos (ng) de tetrahidrocannabinol (THC) por mililitro de suero sanguíneo como prueba de incapacidad para conducir durante algún tiempo. El THC es el componente psicoactivo del cannabis y provoca principalmente los efectos intoxicantes. El límite actual se considera demasiado bajo porque, aunque puede demostrar el consumo de cannabis, "no indica necesariamente un efecto perjudicial en el tráfico rodado", como explicaron los abogados de tráfico en la 60.^a jornada de los tribunales de tráfico alemanes en agosto de 2022.

El problema

Siempre hay casos en los que las personas consumen cannabis el sábado por la noche, conducen sobrios el lunes y luego tienen un valor en sangre superior a 1,0 ng durante una parada de tráfico. Esto tiene graves consecuencias ya que, según la legislación actual, constituye un delito menor conducir bajo los efectos de determinadas sustancias tóxicas, incluido el cannabis. Se supone que tal efecto se alcanza cuando se alcanza el límite de 1,0 ng. Existe el riesgo de recibir multas de hasta 3.000 euros, una prohibición de conducir de hasta tres meses y dos puntos en el registro de infractores de tráfico de Flensburgo. Sólo existen excepciones para el cannabis recetado médica como medicamento.

Se espera que la coalición del semáforo decida sobre una legalización parcial del cannabis en el Bundestag en la próxima semana de la reunión, pero la Ley del Cannabis subyacente (CanG) no contiene ninguna regulación sobre el límite de THC. Lo único que es seguro es que esto en algún momento se establecerá en un nuevo párrafo 44 de la Ley de Consumo de Cannabis (KCanG).

Aún no está claro cuándo sucederá esto. Los semáforos esperan el resultado de un grupo de trabajo interdisciplinario dirigido por el Ministro Federal de Transporte, Volker Wissing (FDP). Este debería proponer un límite específico de THC para conducir en situaciones de tráfico antes del 31 de marzo. "El valor límite debería ser fijado por el poder legislativo", dice un documento con modificaciones a la CanG, publicado en exclusiva por LTO.

nada esta seco

Todavía no está claro si se aumentará el valor. Por ejemplo, los expertos en tráfico del grupo parlamentario del SPD habían sugerido un límite de 3,0 ng de THC por mililitro de suero sanguíneo. Los abogados de tránsito de la Asociación Alemana de Abogados señalaron que, en comparación con el límite de alcohol por mil de 0,5 por mil, el límite de THC sólo se encuentra en el rango de 4 a 16 ng/ml. Sin embargo, el ministerio de Wissing se muestra bastante cauteloso. En mayo de 2023, el ministerio dijo a LTO que no veía “ninguna necesidad de acción legislativa”. Sin embargo, es seguro que Wissing se mudará.

El ADAC se ha sumado ahora al debate sobre la determinación del valor límite. La asociación pide una amplia información sobre el mayor riesgo de accidentes relacionado con la liberalización del cannabis. En cuanto al valor límite, la ADAC propone una regulación diferenciada que tiende a prever requisitos más estrictos para los conductores novatos después de obtener el permiso de conducir y para los menores de 21 años, similares a los que se aplican a los conductores ebrios durante el período de prueba. Para los conductores noveles, se debe seguir sancionando la posibilidad de que la sustancia tóxica tenga un efecto con un contenido de THC de 1,0 nanogramos, tal como está regulado en la Ley de circulación por carretera para el alcohol.

Más allá de este grupo especialmente vulnerable, el objetivo debería ser fijar un valor “en el que realmente se pueda esperar un deterioro de la seguridad vial y no sólo sea teóricamente posible”. En otras palabras: el ADAC ciertamente puede imaginar un aumento del límite para las personas mayores de 21 años. Dr. Markus Schäpe, jefe del departamento jurídico del ADAC, afirma: “Al igual que con el alcohol, necesitamos un límite claro que se base exclusivamente en los efectos del cannabis en el tráfico”.

Nuevo método de medición

El ADAC también sugiere examinar otros métodos de medición, como el análisis del líquido de la cavidad bucal, para evaluar o detectar el deterioro agudo causado por el consumo de cannabis en las proximidades de la conducción. Sin embargo, la importancia de los nuevos métodos de medición debe evaluarse exhaustivamente antes de utilizarlos.

"No debemos experimentar con la seguridad vial", afirmó el fin de semana un portavoz del ADAC a petición de la dpa. El consumo de cannabis puede cambiar la percepción y afectar negativamente a la capacidad de reacción. En particular, las personas que quieren probar el cannabis después de la legalización y no han estudiado adecuadamente sus efectos que alteran la mente pueden no ser suficientemente conscientes de este peligro. Por lo tanto, una educación intensiva de la población sobre el mayor riesgo de accidentes es esencial y debería realizarse desde una etapa temprana.

Según el ADAC , si en el futuro habrá más casos de consumo de cannabis mientras se conduce también depende de qué tan bien e intensamente se informe a la población sobre el mayor riesgo de accidentes. Debe haber suficiente información.

<https://hanfjournal.de/2024/02/18/adac-fuer-hoheren-grenzwert/>

Investigadores de un instituto de Nueva York recomiendan más cáñamo para combatir el calentamiento global.

Según los investigadores, las plantas de cannabis filtran más CO2 de la atmósfera que los árboles. También crecen más rápido y, según los investigadores, necesitan menos agua que otros cultivos. El efecto de filtración de CO2 es más del doble de potente que el de los árboles. Las plantas de cannabis pueden absorber más de 16 toneladas de CO2 al año, mientras que los árboles sólo pueden absorber seis toneladas. El CO2 permanece atrapado permanentemente en las fibras de cáñamo, que luego se procesan para obtener una variedad de productos. Estos se pueden ver en el Museo Hanf de Berlín.

El cáñamo industrial no es psicoactivo y es un cultivo muy ingenioso. Se considera el “agente limpiador de la naturaleza” y puede absorber muchas toxinas del aire. Luego se almacenan en las fibras, según Pebble Mag. El consumo de agua del cáñamo también es significativamente menor que el del algodón. Mientras que para producir una libra de algodón se utilizan 5.600 litros de agua, el cáñamo requiere menos de la mitad. No sólo eso, sino que el cáñamo produce un 200 por ciento más de fibra en la misma superficie de tierra. Esto es lo que dice Rebekah Shaman, directora ejecutiva de la British Hemp Alliance. Además, el cáñamo sólo necesita cuatro meses para crecer completamente desde una semilla (por ejemplo, las semillas de Cali Weed) hasta convertirse en una planta de cannabis. Esto significa que contribuyen a filtrar el CO2 mucho más rápidamente.

El cáñamo es una verdadera planta milagrosa. En el curso de la legalización del cannabis, los obstáculos para los productores de cáñamo industrial también pueden disminuir.

Podríamos establecernos en el mercado global con el cáñamo industrial. De hecho, Alemania podría ser pionera en este aspecto. --

<https://hanfjournal.de/2022/11/29/mehr-hanf-gegen-die-klimaerwaermung/>

La Comisión decide registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea sobre el cannabis Strasbourg, 6 de febrero de 2024.

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas.

Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión EU que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo.

Los requisitos de admisión son los siguientes:

- 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico,
- 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria,
- 3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

a Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia. La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario. El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Los organizadores piden a la Comisión: i) que convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas en materia de cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros; ii) que fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y de sus derivados prescritos para usos terapéuticos, a fin de garantizar el pleno ejercicio del derecho a la salud, y iii) que asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para sus usos terapéuticos.

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGgnZcDo8e0ig/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1707807932901?e=1709164800&v=beta&t=fqAAHvBkBSVbLwK_CGAafLX8MW4on-ILEBHGl5hTO3w

La Comisión ha decidido hoy registrar parcialmente una Iniciativa Ciudadana Europea (ICE) titulada titulada «European Cannabis Initiative» (Iniciativa europea del cannabis).

Los organizadores piden a la Comisión que:

1. convoque una asamblea transeuropea de ciudadanos sobre las políticas relativas al cannabis, incluidas las sanciones y la coherencia de las políticas de los Estados miembros;
2. fomente el acceso al cannabis medicinal y permita el transporte de cannabis y sus derivados prescritos con fines terapéuticos para garantizar el pleno disfrute del derecho a la salud; y
3. asigne los recursos necesarios para investigar el cannabis para usos terapéuticos.

La Comisión ha llegado a la conclusión de que la iniciativa solo puede registrarse en lo que respecta a los objetivos segundo y tercero, ya que únicamente esos objetivos cumplen los requisitos para el registro. La Comisión ha tenido que rechazar el registro del primer objetivo de la iniciativa, ya que queda fuera de las competencias de la Comisión presentar una propuesta de acto jurídico en la materia.

La Comisión no ha analizado en esta fase el fondo de las iniciativas. La decisión de registrar la iniciativa en lo que respecta a sus objetivos segundo y tercero es de carácter jurídico y no prejuzga las conclusiones jurídicas y políticas definitivas de la Comisión sobre esta iniciativa ni las medidas que se proponga adoptar, si procede, en caso de que la iniciativa obtenga el apoyo necesario.

El registro parcial ha seguido un procedimiento en dos fases, en el que se invitó a los organizadores, en una primera fase, a modificar su iniciativa inicial, teniendo en cuenta la evaluación preliminar de la Comisión.

Próximas etapas

Tras el registro de hoy, los organizadores disponen de seis meses para proceder a la recogida de firmas. Si una Iniciativa Ciudadana Europea consigue, en el plazo de un año, un millón de declaraciones de apoyo procedentes de al menos siete Estados miembros, la Comisión deberá decidir si da curso o no a la solicitud, pero en ambos casos deberá motivar su decisión.

Antecedentes

El Tratado de Lisboa introdujo la Iniciativa Ciudadana Europea como herramienta en manos de los ciudadanos para definir la agenda política. Se puso en marcha oficialmente en abril de 2012. Una vez registrada oficialmente, la ICE permite a un millón de ciudadanos de al menos siete Estados miembros de la UE pedir a la Comisión Europea que presente propuestas legislativas en ámbitos en los que tenga competencias para hacerlo. Los requisitos de admisión son los siguientes: 1) que la medida propuesta no esté manifiestamente fuera del ámbito de competencias de la Comisión para presentar una propuesta de acto jurídico, 2) que no sea claramente abusiva, frívola o temeraria, 3) que no sea manifiestamente contraria a los valores de la Unión.

Se trata del primer registro parcial de una ICE desde que el nuevo Reglamento ICE empezó a aplicarse en enero de 2020. Desde el inicio de la ICE, la Comisión ha

registrado 110 iniciativas.<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024D0588>

https://idpc.net/es/events/2023/10/67ma-sesion-de-la-comision-de-estupefacientes-cnd?utm_source=Alerta+informativa+del+IDPC+%28en+espa%C3%B1ol%29&utm_campaign=40bb839763-Alerta+mensual+del+IDPC+-+Febrero+de+202&utm_medium=email&utm_term=0_cc1c180ad4-40bb839763-151910087

NUEVO CASO DE ÉXITO: ABSUELTA CLIENTA IMPUTADA POR TRÁFICO DE DROGAS POR COMPRAR CBD**

⦿ Mi hashtag#cliente compró por hashtag#internet 200 hashtag#gramos de CBD.

∅ La Guardia Civil interceptó el paquete y le imputó un hashtag#delito de tráfico de drogas.

✓ El hashtagJuez acuerda el archivo de la causa porque el hashtagCBD no tiene efectos negativos sobre la hashtagsalud y, por tanto, no hay delito de tráfico de

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9VNf2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQ

RUTH PÉREZ SÁNCHEZ PERITO JUDICIAL ESPECIALIZADA EN CANNABIS

La figura del Informe Pericial Cannábico en casos relacionados con cannabis El objeto de las Periciales es analizar los documentos en cuyos aspectos técnicos afecten a esta pericial y respecto de las normas legales aplicables. En este caso el perito especialista en cannabis tiene que conocer las generalidades de esta planta, los términos sobre su cultivo, naturaleza y cuando se considera apta para su consumo como estupefaciente.

El perito judicial Auditar el informe de laboratorio, emitido por Delegación del Gobierno, sacando conclusiones firmes sobre la sustancia, su composición y naturaleza, respecto de las siguientes normas legales aplicables. La Perito hace referencia a una persona que tiene reconocimiento en un área y posee la habilidad de juzgar o decidir de forma correcta, justa e inteligente que le aporta credibilidad y autoridad en un área o materia específica. La Perito judicial es aquella figura que tiene una visión técnica objetiva sobre cuestiones involucradas en un proceso judicial. Esto es, estudia las cuestiones que se le presentan y aporta conclusiones para que un Juez tenga una visión objetiva y especializada acerca del tema tratado en cuestión. Por lo general, los jueces tienen las visiones que les aportan la Fiscalía y la Defensa, pero ambas están sesgadas en sus respectivos objetivos: acusar y defender, Por tanto, requiere de una opinión exterior que le aporte objetividad sobre el tema a debatir en el juicio. La especialista en peritaje es quien se encarga de realizar una evaluación de los hechos desde su campo de conocimiento y especialidad y aporta datos objetivos que pueden o no beneficiar a las partes implicadas. Las labores de la Perito Judicial son diversas y se adaptan continuamente a las necesidades particulares de cada caso:

- Realización de Informes Periciales y contrapericiales.
- Visitas a los laboratorios para examinar el material incautado y determinar el Peso Neto (cannabis apto para su consumo como estupefaciente).
- Toma de muestras y analíticas independientes para la obtención del perfil de cannabinoides (THC, CBD, y CBN) del material incautado.
- Exposición y defensa oral en el juicio, del informe realizado.
- Convención Única de 1961 sobre estupefacientes enmendada por protocolo de 1972.
- Convenio sobre sustancias psicotrópicas de 1971.
- Métodos recomendados para la identificación y análisis de Cannabis y productos de Cannabis.
- Determinar la cantidad neta o “útil” de Cannabis apto para consumo como estupefaciente del material vegetal incautado, conforme las definiciones contenidas en la normativa aplicable.

Una pericial o contrapericial “de Parte” se puede solicitar en cualquier momento de la fase del procedimiento judicial. Si hay un procedimiento, abierto, lo mejor es en fase de Instrucción. La Prueba Pericial generalmente se estructura en dos partes: 1. Un comentario crítico de las actuaciones donde se cometan los errores o falta de rigor científico (pesaje, muestreo, analíticas, valoraciones...) y, por otra

parte, 2. Se realiza una estimación o determinación de la cantidad de cannabis del material incautado. Los objetivos principales de un Informe Pericial son los siguientes: 1. Análisis de las Diligencias Previas (Actas de entrada y registro, exposición, analíticas laboratorios, valoraciones económicas, declaración imputados,) 2. Detectar posibles errores metodológicos y metrológicos, comprobar que se han seguido los protocolos de Naciones Unidas (UNODC) correctamente. 3. Determinar que en base a los datos aportados podemos afirmar con rigor científico que las sustancias intervenidas han sido analizadas correctamente y podemos sacar conclusiones firmes sobre la LEGISLACIÓN.. sustancia, su composición y naturaleza. 4. Determinar la cantidad neta de cannabis apto para consumo como estupefaciente del material incautado. Las irregularidades en las actuaciones policiales y del personal del propio laboratorio son comunes y más habituales de lo que deberían ser, pues está en juego la libertad de los imputados: • Irregularidades en la cadena de custodia. • Incumplir los protocolos de actuación de las Naciones Unidas en materia de muestreo y partes fiscalizadas (st/nar/40). • Falta de rigor científico en las analíticas realizadas y presentación de los resultados. • Errores en la determinación del Peso neto (sumidades floridas y secas) del material incautado. • Valoraciones económicas sobredimensionadas o desorbitadas, realizadas a partir de pesos erróneos. Perito especialista en cannabis La función del Perito Cannábico es explicar las características agrícolas del cannabis, y los factores importantes en estos casos generalmente, que parte de la planta se consume como estupefaciente. Que cantidad de cogollos se obtiene de la planta una vez seca y “manicurada”, así como diferentes factores que determinan el cultivo, producción y psicoactividad de la planta y sus derivados. “Por cannabis se entiende las sumidades, floridas o con fruto, de la planta de la cannabis (a excepción de la semilla y las hojas no unidas a las sumidades de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe)”. Artículo 1; Convención Única sobre Estupefacientes, 1961. En la mayor parte de las incautaciones de plantas de cannabis, se cometan varios errores, tanto de protocolo como de estimación de la cantidad de cannabis apto para su consumo como estupefaciente. Es común que simplemente se corten las raíces y parte baja del tallo principal y el resto se contabilice como si fuesen cogollos listos para su consumo, aunque se trate, en muchos casos, de plantas en crecimiento que todavía no han desarrollado flores. En casos más extremos, se pesan las plantas enteras, con raíces y cepellón de tierra incluidos <https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico>

<https://www.infopericiales.com>

Solicita tu Prueba Legal, el Informe Pericial Médico Cannábico, Pacientes con uso de Cannabis Medicinal y/o Terapéutico.

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

Compartir esta página

•
En Infopericiales.com estamos comprometidos en proporcionar servicios de peritajes de cannabis.

Nuestro objetivo es proporcionarte pruebas legales sólidas a través de informes periciales médicos cannábicos. Y brindar información complementaria a las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español en relación a los pacientes de cannabis y cannabinoides, que apriori se puedan ver involucrados en posibles multas administrativas y/o procedimientos judiciales.

Contamos con un equipo de peritos expertos en la materia, quienes se encargan de analizar y evaluar cada caso con rigor y profesionalismo, para ofrecer unos análisis detallados y precisos, lo que nos permite colaborar de manera eficiente en la resolución de casos relacionados con esta sustancia y obtener los datos e informes necesarios en cada situación.

¡Contáctanos para obtener asesoramiento especializado y soluciones personalizadas!

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

Informes Periciales Judiciales Médico Cannábicos.

En Pacientes Medicinales y/o Terapéuticos.

La figura del Informe Pericial Médico Cannábinico en casos relacionados con Informes de Cannabis Medicinal se convierte en una línea fundamental para el Archivo de la posible Multa Administrativa o Procedimiento Judicial e influye muy Positivamente en la determinación de Jueces,

Fiscales, Abogados y Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado Español.

INFORMES PERICIALES.

-Dictámenes Judiciales.

- Informes de Parte para Pacientes Medicinales.

-Informes Periciales a Clubs Sociales de Cannabis.

-Pacientes Medicinales y Colectivos Terapéuticos.

-Programas de autoabastecimiento de Cannabis.

-Retiradas de Cannabis para el consumo y su Transporte Personal de Pacientes Medicinales Terapéuticos.

[ADSCRIPCIÓN - PRUEBA LEGAL](#)

PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

En INFOPERICIALES nos especializamos en ofrecer servicios de peritaciones de cannabis. Contamos con un equipo de experto en el análisis y estudio de evidencias relacionadas con el cannabis, brindando informes objetivos y precisos para respaldar procesos legales y judiciales.

Nuestra pasión por la justicia y nuestro compromiso con la integridad nos distinguen. ¡Pronto estará disponible nuestra página web completa y detallada con toda la información que necesitas! Permanece atento a nuestras actualizaciones. PÁGINA EN CONSTRUCCIÓN..!!

[Pub Med - Información para Pacientes Medicinales.](#)

Medicina complementaria y alternativa para pacientes.

La medicina complementaria y alternativa (MCA) es cualquier sistema de cuidados para la salud y médicos, así como prácticas o productos, que se considera no pertenecen a la atención convencional.

- Los tratamientos convencionales tienen su base en la evidencia científica de estudios de investigación.
- La medicina complementaria se refiere a tratamientos que se usan junto con tratamientos médicos convencionales, como el uso de acupuntura para ayudar con los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.
- La medicina alternativa se usa en vez de los tratamientos médicos convencionales.
- La medicina integrativa es todo un método de atención que combina la medicina convencional con prácticas de las MCA que se hayan mostrado más prometedoras.
- <https://www.infopericiales.com/prueba-legal-informe-pericial-m-dico-cann-bico> **de Cannabis y Cannabinoides.** Hay muchos pacientes parecidos, pero todos los pacientes son diferentes. Este hecho, aparentemente intrascendente, es de capital importancia para entender la relación entre la investigación clínica y la práctica médica.

Ya Aristóteles señalaba que la observación de múltiples hechos particulares podría servir para extraer conclusiones generales. Este razonamiento, denominado inductivo, es uno de los pilares de la investigación biomédica.

A partir de la observación de muchos pacientes que presentan características comunes, se establecen conclusiones aplicables a futuros pacientes similares a los estudiados.

Pero todos los pacientes son diferentes. Aunque dos pacientes sufren la misma enfermedad, presentan los mismos signos y

síntomas, y sus pruebas de laboratorio sean idénticas, se tratará de dos pacientes distintos.

Porque un paciente es mucho más que su enfermedad: es la persona que sufre la enfermedad, sus circunstancias, sus creencias, sus valores, sus preferencias, sus objetivos, y todos aquellos elementos que hacen que, al igual que no hay dos seres humanos iguales, no haya dos pacientes iguales.

La existencia de diferencias es la base de la práctica clínica y constituye la esencia de la medicina.

https://media.licdn.com/dms/document/media/D4D1FAQGuuMLIdSW1LQ/feedshare-document-pdf-analyzed/0/1706894937010?e=1709164800&v=beta&t=kw-Yb5p5S5hO9VNf2JAIAMYCHLfGz8OYRZ7_0hrODHQhashtag5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

5. Documento judicial electrónico y su presentación en el que se presenta un nuevo concepto más amplio de documento judicial electrónico. Además, deberá contener metadatos que aseguren la interoperabilidad, así como llevar asociado un sello o firma electrónica, en el que quede constancia del órgano emisor, fecha y hora.

<https://www.farmaindustrial.com/articulos/la-figura-del-informe-pericial-cannabico-en-casos-relacionados-con-cannabis-pashw?fbclid=IwAR2WIOfepUyg2gWIPgWLK03-bW4UNg9v3Q9Bf5Q1TIIPgHHmnMfl0yRSmGA>

Muchas gracias por su atención espero que resulte de interés.

Quedo a su entera disposición.

Att.



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de

haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección



Ruth Pérez Sánchez

Perito Judicial especializada en Cannabis.

Toxicología Forense y Derecho Farmacéutico.

+34 627070245 [Enlace Directo Perito.](#)

Fax + 34 957782101.

eMail - vmaxruth75@gmail.com

eMail - ruthps@peritojudicial.pro

Este correo electrónico y, en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, contiene información de carácter confidencial exclusivamente dirigida a su destinatario o destinatarios.

Queda prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la previa autorización escrita de. Ruth Pérez Sánchez.

En el caso de

haber recibido este correo electrónico por error, se ruega notifíquese inmediatamente esta circunstancia mediante reenvío a la dirección

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Andrés Montero <andres.montero@medcann.com>
Enviado el: miércoles, 28 de febrero de 2024 11:08
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Comentarios a la Consulta Pública del Proyecto de Real Decreto
Datos adjuntos: Consulta Pública Previa 28Feb2024.pdf
Importancia: Alta

Estimados señores de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios,

Adjunto a este correo encontrarán los comentarios y observaciones de Medcann Europe S.L., representada por nuestro administrador único, D. Carlos Adolfo Guzmán, en relación con el proyecto de real decreto actualmente en consulta pública, el cual aborda las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Valoramos enormemente la posibilidad de aportar a este proceso consultivo y nos mantenemos a su completa disposición para cualquier requerimiento de aclaración o diálogo adicional que sea necesario. Agradecemos de antemano la atención prestada a nuestras observaciones.

Atentamente,



Director de Cumplimiento & É

www

Este mensaje y sus archivos adjuntos van dirigidos exclusivamente a su destinatario, pudiendo contener información confidencial sometida a secreto profesional. No está permitida su divulgación. Si usted no es el destinatario final, por favor, elimínelo e informenos por esta vía. En cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos, le informamos que los datos que en esta comunicación aparecen, así como los que mantiene de Vd. y/o de su organización, son tratados con la finalidad de mantener el contacto, así como realizar las gestiones necesarias para el correcto desarrollo del tratamiento. Los datos referentes a esta comunicación no se comunicarán a terceros no autorizados. Puede ejercer sus derechos sobre protección de datos a través de habeasdata@medcann.com o contactando directamente con nosotros.

This message and its attachments are addressed exclusively to the recipient and may contain confidential information subject to professional secrecy. It may not be copied or distributed to any other person. If you are not the intended recipient, please delete it and inform us by this means. As per the current legislation on data protection, MEDCANN EUROPE SL, is responsible for your personal data. The processing is for us to keep in touch with you or your organization and to carry out the actions required to fulfil the content of this email. The data related to this communication will be deleted once the purpose has been fulfilled. For more information on data protection visit our website or contact us.

Madrid, 28 de febrero de 2024

A la Atención de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
normativa.aemps@aemps.es

Asunto: Comentarios a la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen condiciones para la elaboración y dispensación de Fórmulas Magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis

Distinguidos miembros de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios,

Me dirijo a ustedes en mi calidad de Administrador Único de Medcann Europe S.L., empresa española filial del grupo empresarial Medcann Pharma -pionero en la industria de cannabis medicinal-, con el objetivo de participar en la consulta pública previa del Proyecto de Real Decreto mencionado en el asunto.

Agradecemos la oportunidad de contribuir a este proceso y reconocemos la importancia de establecer un marco regulatorio que garantice el acceso seguro y efectivo a tratamientos basados en el cannabis para los pacientes que lo necesitan. En este espíritu de colaboración presentamos nuestros comentarios, enfocados en promover el bienestar de los pacientes, la innovación en el sector y el acceso a tratamientos seguros y efectivos basados en el cannabis. Creemos firmemente que una regulación adecuada y alineada con los estándares internacionales es crucial para alcanzar estos objetivos.

1. Ampliación de las Indicaciones Médicas Permitidas para la Elaboración y Dispensación de Fórmulas Magistrales a Base de Preparados Estandarizados de Cannabis:

Resaltamos la importancia, basada siempre en la evolución de la evidencia científica, de ampliar las indicaciones médicas permitidas para incluir un espectro más amplio de condiciones dentro del marco de la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis. Esta propuesta no solo se basa en el reconocimiento de la utilidad del cannabis en tratamientos específicos, como la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple y ciertas formas de epilepsia, sino también en la continua evidencia científica emergente, que muestra beneficios potenciales en una gama cada vez más amplia de condiciones graves o incapacitantes.

Por ejemplo, las recientes recomendaciones contenidas en una revisión científica hecha por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.: “*Basis for the Recommendation to Reschedule Marijuana into Schedule III Of The Controlled Substances Act*”¹, identifican siete indicaciones médicas (anorexia, ansiedad, epilepsia, enfermedad inflamatoria intestinal -EII, náuseas y vómitos, dolor en general, y trastorno de estrés postraumático-TEPT) con evidencia suficiente de los beneficios del uso de cannabis. Esta revisión enfatiza la necesidad de considerar la ampliación de las indicaciones permitidas para el uso de cannabis medicinal en el contexto de las fórmulas magistrales, asegurando que los pacientes con estas condiciones puedan beneficiarse legalmente de estos tratamientos en España.

Para garantizar la seguridad y eficacia del uso medicinal del cannabis en estas nuevas indicaciones, es crucial basar la inclusión de nuevas indicaciones en un análisis beneficio-riesgo riguroso, apoyado por la mejor evidencia científica disponible. Por ello, sugerimos respetuosamente implementar un mecanismo de revisión continua que permita la actualización periódica de la lista de indicaciones médicas permitidas, en función de los avances científicos y las experiencias clínicas acumuladas.

2. Procedimientos de Evaluación de Calidad para la Elaboración y Dispensación de Fórmulas Magistrales a Base de Preparados Estandarizados de Cannabis:

Apoyamos firmemente la iniciativa de asegurar la calidad y seguridad de las preparaciones estandarizadas de cannabis destinadas a la elaboración de fórmulas magistrales. Creemos que es esencial revisar y simplificar los procedimientos de evaluación de calidad para no obstaculizar la innovación y la introducción de nuevos productos en el mercado.

Para lograr esto, proponemos una serie de ajustes específicos que contribuirán significativamente a este objetivo:

- **Claridad en los Requerimientos:** Los criterios de evaluación de calidad para los preparados estandarizados destinados a fórmulas magistrales deben ser claramente definidos y comunicados, para evitar ambigüedad que resulte en retrasos y costos innecesarios para las empresas. Es importante que estos criterios sean explícitos y accesibles, para facilitar así el proceso de cumplimiento por parte de los fabricantes.
- **Eficiencia en los Procesos de Evaluación:** Abogamos por el uso de tecnologías avanzadas y metodologías que optimicen la evaluación de la calidad sin comprometer los estándares de seguridad y eficacia. Esto incluye

¹ El texto de la recomendación del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. (HHS por sus siglas en inglés) se hizo público el 12 de enero de 2024. Véase New York Times, “Federal Scientists Recommend Easing Restrictions on Marijuana,” Christina Jewett y Noah Weiland, 12 de enero de 2024, <https://www.nytimes.com/2024/01/12/health/marijuana-fda-dea.html>.

considerar la aceptación de estudios comparativos y aprovechar los datos históricos relevantes, siempre que contribuyan a una evaluación rigurosa.

- **Apoyo a la Innovación:** La implementación de vías regulatorias aceleradas para la evaluación de productos que ofrecen beneficios clínicos significativos es crucial. Esto permitiría procesos de revisión más ágiles para productos innovadores que mejoren el acceso de los pacientes a terapias novedosas y potencialmente transformadoras.
- **Revisión y Actualización Continua:** Revisar regularmente los estándares y procedimientos de evaluación, para asegurar su alineación con los avances científicos y tecnológicos y evitar que se conviertan en barreras innecesarias para el desarrollo de nuevos productos.

Adaptar las regulaciones a los avances científicos y tecnológicos, en un entorno que equilibra rigurosidad con agilidad es fundamental para el futuro del uso medicinal del cannabis en España. Estas propuestas tienen como objetivo final mejorar el acceso de los pacientes a medicamentos seguros, efectivos y de calidad, al tiempo que se fomenta la innovación en el sector.

3. Inclusión de la Flor Seca de Cannabis y los Extractos de Cannabis en las Fórmulas Magistrales

Queremos destacar la importancia de considerar la inclusión de la flor seca de cannabis y los extractos de cannabis como una opción terapéutica viable en las fórmulas magistrales. Esta inclusión no solo cumple con la recomendación de garantizar el acceso a medicamentos a base de cannabis, manteniendo los estándares de calidad, seguridad, eficacia e información propios de los medicamentos, sino que también refleja una práctica establecida en otros países regulados, como Alemania.

En Alemania, el marco regulatorio permite la distribución del cannabis medicinal en forma de extractos, preparados estandarizados y flor seca, bajo la categoría de preparado medicinal magistral (*Rezepturartzneimittel*). Esto brinda a pacientes y profesionales de la salud una variedad de opciones terapéuticas y permite adaptar la dosificación a las necesidades individuales y preferencias de administración de manera más precisa.

Por lo tanto, solicitamos respetuosamente la habilitación expresa de la prescripción de la flor seca de cannabis y los extractos de cannabis como parte de las fórmulas magistrales en España. Esta inclusión enriquecería el abanico terapéutico disponible para los profesionales de la salud, al mismo tiempo que garantizaría a los pacientes el acceso a tratamientos personalizados y efectivos.

4. Alineación con los Estándares de la Farmacopea Europea para la Elaboración y Dispensación de Fórmulas Magistrales a Base de Preparados Estandarizados de Cannabis:

Es fundamental alinear estratégicamente nuestra normativa con los estándares de calidad internacionales, especialmente los definidos por la Farmacopea Europea, en particular la monografía “Cannabis flos” (3028).

Esta monografía establece requisitos de calidad detallados para la utilización de la flor de cannabis, tanto como materia prima para la producción de extractos, como para su uso directo en pacientes a través de administración oral o por inhalación. Estos estándares representan un consenso técnico y científico sobre los criterios de calidad esenciales para asegurar productos de cannabis medicinal seguros y eficaces.

La adopción de estos estándares en nuestra normativa no solo proporcionaría claridad y previsibilidad a los productores y distribuidores de cannabis medicinal en España, sino que también facilitaría el cumplimiento regulatorio y reforzaría la confianza en los sistemas de calidad establecidos. Más importante aún, garantizaría que los pacientes españoles tengan acceso a productos de cannabis medicinal que cumplen con los más altos estándares de calidad y seguridad, alineándose con las mejores prácticas internacionales.

Conclusión y Agradecimientos

Con el cierre de nuestros comentarios, deseamos expresar nuestro sincero agradecimiento por la oportunidad de participar en esta consulta pública. Confiamos en que nuestras aportaciones sean consideradas en un espíritu de diálogo constructivo.

Quedamos atentos y disponibles para profundizar en cualquier aspecto de nuestras aportaciones o proporcionar información adicional.

Agradeciéndoles su consideración,



Carlos Adolfo Guzmán Toro
Administrador Único
Medcann Europe S.L.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ivana Bermejo Mora <ivanabermejo@hotmail.com>
Enviado el: miércoles, 28 de febrero de 2024 15:01
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta pública del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Buenas tardes

Mi nombre es Ivana Bermejo, tengo 53 años y llevo 12 años conviviendo a diario con el dolor crónico. Acabo de leer vuestra convocatoria para la participación ciudadana y quería aportar mi opinión respecto del párrafo "En relación con las patologías que pudieran beneficiarse del empleo de preparados a base de cannabis medicinal, considerando el resto de medicamentos autorizados, es necesario valorar los datos disponibles y seleccionar aquellas en las que se considere que existe una relación beneficio riesgo favorable".

He sido profesora durante 20 años y mi seguro de salud es privado. Según lo que he leído en la prensa, parece que me quedaré fuera de la regulación sólo por el hecho de tener un seguro privado, pero quería contarles mi caso porque sé que no soy la única paciente de dolor crónico inframedicada por sus circunstancias, y es por eso precisamente por lo que considero de interés humanitario el que nos incluyan en la regulación. En mi caso se da la circunstancia de que los opioides me provocaron en su momento una grave obstrucción intestinal, por lo que los médicos me retiraron ese tipo de analgesia y la única que me siguen recetando actualmente es Paracetamol de 1 gramo. ¿Se hacen una idea? Con esta medicación me operaron de hernia discal cervical y no se imaginan el dolor que tuve que soportar en el postoperatorio. No sé lo que el futuro me deparará, pero seguro que saben que los pacientes con dolor crónico, aparte de nuestras crisis recurrentes, tenemos que someternos a distintos procedimientos más o menos invasivos, que nos proponen en las distintas Unidades del Dolor, ya sea en hospitales públicos o privados. Es por ello que les pido que los pacientes como yo seamos tenidos en cuenta en la regulación, no tanto por nuestra patología en sí sino por la inframedicación que soportamos.

Un saludo

Ivana Bermejo

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Consell <consell@ccfc.cat>
Enviado el: jueves, 29 de febrero de 2024 9:48
Para: Normativa AEMPS
CC: 'Consell'
Asunto: Consulta pública Proyecto RD por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de FM a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE PREPARADOS ESTANDARIZADOS D.docx
Marca de seguimiento: Seguimiento
Estado de marca: Marcado

Buenos días,

En relación con la consulta pública del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados, adjuntamos un documento en el que os hacemos llegar algunas alegaciones y/o consideraciones para que puedan ser tenidas en cuenta.

Cualquier aclaración al respecto, estamos a disposición.

Saludos cordiales,

Maria Perelló Casadó
Projectes Professionals i
Recerca
C/ Girona, 64-66, 1er pis
08009 Barcelona
T. 93 247 92 03

**CONSELL DE
COL·LEGIS FARMACÈUTICS
DE CATALUNYA** ■ ■ ■ ■

Aquest missatge i qualsevol document que porti associat, pot contenir informació confidencial i és només per al destinatari. Si vostè no és aquesta persona no té cap dret legal a fer-ne ús, lectura, retenció, difusió o còpia.

Abans d'imprimir aquest correu, assegureu-vos que és realment necessari.

**PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA
ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE
PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS**

ALEGACIONES

**PRIMERA. - BREVE REFERENCIA AL CONTENIDO DEL PROYECTO DE REAL DECRETO Y
VALORACIÓN SOBRE LA ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES
EN LA FARMACIA COMUNITARIA.**

1. Elaboración y dispensación de fórmulas magistrales en la farmacia comunitaria.

La Formulación Magistral (FM) es una respuesta plenamente racional y coste-efectiva a situaciones específicas que no pueden afrontarse desde el enfoque generalista de los medicamentos fabricados industrialmente. En este sentido, la elaboración de FM a partir de extractos o preparados estandarizados, regulado por el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad, determina las exigencias estructurales y funcionales para llevar a cabo esta actividad y permite al farmacéutico garantizar la calidad de sus preparaciones.

La farmacia comunitaria (FC), por otro lado, tiene un papel fundamental por su proximidad y accesibilidad para el paciente y la continuidad en la atención que le presta, y por ello la elaboración de FM en la FC proporciona opciones terapéuticas específicas, a la vez que contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente. También, en términos de adherencia al tratamiento y satisfacción del usuario, evita desplazamientos innecesarios, proporciona comodidad y amplitud de horarios y humaniza la atención al paciente.

La incorporación de nuevas formas galénicas hace necesario adoptar las oportunas medidas para que la actividad profesional relativa a la formulación magistral y las preparaciones oficiales se ajusten, con el necesario rigor, a pautas procedimentales estrictas y fielmente reproducibles. De esta manera, la elaboración de monografías que establezcan los modos de elaboración y control de las FM, las especificaciones técnicas y las condiciones de etiquetado o conservación, control de calidad e información que se suministre al profesional sanitario es imprescindible. En este sentido, ya se dispone de la monografía de Farmacopea Europea de las flores de *Cannabis sativa*.

**SEGUNDA. - CONSIDERACIONES Y SUGERENCIAS SOBRE LA CLASIFICACIÓN Y REGISTRO
DE LOS EXTRACTOS Y/O PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS.**

2. Clasificación de los extractos o preparados estandarizados

El *cannabis sativa* es considerado un estupefaciente en virtud de los tratados de control internacionales. En el momento actual existen algunos medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, dispensables con receta oficial de estupefacientes. Estos

medicamentos han sido autorizados por los procedimientos habituales aplicables a medicamentos de fabricación industrial.

La propuesta de elaboración de FM a partir de extractos o preparados estandarizados conlleva también procedimientos para evaluar y supervisar la calidad, cumpliendo las directrices técnicas correspondientes en cada etapa del proceso.

La composición de dichos extractos se debe establecer en relación con las patologías que pudieran beneficiarse con el fin de maximizar su seguridad y eficacia. En este sentido, se debe considerar la actividad farmacológica de los diferentes cannabinoides, así como sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas y valorar aquellos compuestos que no atraviesan la barrera hematoencefálica y por tanto no alcancen el cerebro.

En este caso, la disponibilidad de preparados libres de actividad psicoactiva debe exhortar a desarrollar un marco normativo más flexible en el que se prescinda de la consideración de estupefaciente. Todo ello con el fin de promover un procedimiento ágil, pertinente y eficaz.

TERCERA. - CONSIDERACIONES SOBRE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS A PARTIR DE EXTRACTOS O PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS.

3. Formas farmacéuticas: vía sublingual y vía tópica

La posibilidad de administrar cannabinoides con dosis controladas por distintas vías facilita su uso en función de la patología que vamos a tratar y de las características de cada paciente.

Concretamente, la administración de un fármaco por vía sublingual permite que el fármaco, tras disolverse en la saliva, llegue a la circulación sistémica evitando el efecto del primer paso hepático. Las principales ventajas son la facilidad en la administración, la velocidad de absorción y la biodisponibilidad y el rápido inicio de acción.

La vía sublingual es la preferida para el uso terapéutico porque garantiza una absorción e inicio de acción rápida y un efecto duradero, así como un adecuado control de la dosis administrada cuando se conoce su concentración.

Por otro lado, condiciones como el dolor muscular, articular o neuropático, lesiones asociadas con psoriasis o dermatitis, heridas o úlceras pueden beneficiarse de los efectos que el sistema endocannabinoide realiza sobre la piel a través de la aplicación de formulaciones de extractos de *cannabis sativa* para administración tópica.

Los productos tópicos ofrecen una alternativa para las personas que buscan un tratamiento diferente a las opciones terapéuticas actuales, no invasivo del dolor, la inflamación y diversas afecciones de la piel.

En este contexto, consideramos que se deben valorar principalmente estas dos vías de administración ya que permiten dar respuesta a una amplia variedad de situaciones que pueden ser tributarias de recibir el tratamiento con derivados cannabinoides.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Beatriz Git <bettywarriors@gmail.com>
Enviado el: viernes, 1 de marzo de 2024 12:24
Para: Normativa AEMPS
Asunto: CONSULTA PUBLICA USO FARMACEUTICO CANNABIS
Datos adjuntos: cannabis inf publica.docx_signed.csig

Adjunto escrito firmado p referente a la consulta pública para el desarrollo del Real Decreto para uso farmacéutico de derivados de cannabis.

Atentamente
Beatriz Guerrero Iñigo

Beatriz Guerrero Iñigo, con DNI 11791507M , domicilio en Avda del Mapa 3, 19160, Chiloeches (Guadalajara), tfno. 628803556, correo electrónico bettywarriors@gmail.com

EXPONE

- Que he tenido conocimiento de que se encuentra abierto el **periodo de consulta pública** del Ministerio de Sanidad para el Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base **de preparados estandarizados de cannabis** .
- Que desea personarse en dicha consulta pública por lo que al respecto

MANIFIESTA

- Que se encuentra afectada por una neuralgia de trigémino atípica, causada por una intervención quirúrgica de extracción dental , efectuada el 22 de mayo de 2020. Esto me provoca un dolor neuropático, continuo y creciente a lo largo del día, el dolor solo para cuando duermo, que ha ido empeorando desde su inicio, y me imposibilita la realización de una vida normal, actividades como hablar, masticar, lavarme los dientes, un roce en la piel, un beso o el viento en mi cara me causan dolor, no pudiendo estar al aire libre, ni hacer vida social, habiéndome llevado a perder mi empleo.
- Que dicha enfermedad es refractaria a la medicación habitual, habiendo fracasado diversos medicamentos como Carbomazepina, Lacosamida, Topamax, Tryptizol, Duloxetina Zebinix y Palexia. Actualmente estoy medicada con Omeprazol , Gabapentina, Arcoxia, Rivotril, Nortriptilina, Lorazepam ,Zolpidem y Versatis. El alivio que me produce toda esta medicación es muy limitado.
- Que además sufro una poliartropatía de espalda, miembros inferiores y superiores , escoliosis, prótesis de rodilla dolorosa y fibromialgía , con dolor articular diario, continuo y en aumento desde hace diecisésis años, xerostomía y Síndrome de Sjogren.
- Que he sido tratada en Unidad del dolor, llevándose a cabo tres radiofrecuencias sobre la tercera rama del nervio trigémino y el ganglio de Gasser, en las dos primeras ocasiones, hubo una mejoría de unas tres semanas y en la última ocasión ninguna mejoría. En unidad del dolor también me he sometido a un tratamiento de lidocaína y ketamina endovenosa, obteniendo una mejoría de unas tres semanas de duración.
- Que todo lo anteriormente expuesto puede ser acreditado mediante informes médicos.
- Que los derivados de cannabis son empleados ya en algunos países europeos para aliviar los dolores de tipo crónico.

SOLICITA

- **Se incluya el dolor crónico neuropático y explícitamente la neuralgia de trigémino, (tristemente conocida como la enfermedad del suicida) dentro de las indicaciones terapéuticas de los medicamentos desarrollados a partir del cannabis.** El dolor crónico neuropático es un trastorno muy incapacitante,que tiene un alto impacto en la calidad de vida de quien lo padece, interfiriendo de forma

negativa en las actividades diarias y es ineficaz en muchos casos, como tristemente es el mío, la medicación tradicional.

- Se acelere la ampliación de las indicaciones de los medicamentos ya existentes a otras patologías como la mía, ya que la situación de nuestra enfermedad es desesperada y el dolor no puede esperar.
- Se lleven a cabo ensayos para estudiar otras posibles formas de empleo de los derivados de cannabis y su aplicación a las diferentes patologías que podrían verse beneficiadas por esta nueva línea terapéutica, ya que las tradicionales, fracasan con frecuencia.
- Se me tenga en cuenta para posibles ensayos terapéuticos.

Chiloeches, 1 de marzo de 2024

-

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Pablo Sancho <pablo.sancho@medicalplants.es>
Enviado el: viernes, 1 de marzo de 2024 12:41
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta Pública del proyecto de RD sobre las condiciones de elaboración y dispensación de cannabis medicinal
Datos adjuntos: AECAME - Opiniones CPP_GMS.pdf

Marca de seguimiento: Seguimiento
Estado de marca: Marcado

Buenos días

De acuerdo con lo publicado en su nota de Consulta, le adjuntamos las opiniones del Asociación Empresarial del Cannabis Medicinal en España (AECAME).

Estamos a su entera disposición para cuantas aclaraciones o peticiones de más información estimen oportunas

Un saludo



ASOCIACIÓN EMPRESARIAL DEL CANNABIS MEDICINAL DE ESPAÑA

Pablo Sancho Martínez-Pardo
Presidente
+34 639217745
Av. Josep Tarradellas, 123, 9^a planta, 08029, Barcelona

Asunto: Opiniones de la Asociación Española de Empresas del Cannabis Medicinal (la “AECAME”) en relación con la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis (la “Consulta Pública”).

Buenos días,

La AECAME tiene como finalidad la representación, defensa y promoción de los intereses de las empresas del sector del cannabis medicinal de España.

Los asociados de la AECAME han sido o están en proceso de ser autorizados por la AEMPS para el cultivo de plantas de cannabis.

Detallamos a continuación nuestras opiniones y recomendaciones, revisando los distintos objetivos de la futura norma señalados en la Consulta Pública.

a) Establecimiento del procedimiento de evaluación de la calidad de los preparados estandarizados de cannabis como materiales de partida en la elaboración de fórmulas magistrales.

Sostenemos que el primer objetivo está ya definido en las Normas de Correcta Fabricación parte II, al tratarse de materiales de partida en la elaboración de fórmulas magistrales. Bastaría aplicar los mismos criterios que se aplican actualmente al material de partida destinado a la exportación desde España. Convendría hacer una definición lo más amplia posible de los formatos que podrían ser comercializados directamente desde el fabricante, en lotes grandes y con fecha de caducidad. Actualmente, en el mercado alemán las farmacias reciben un formato del material de partida muy similar, cuando no idéntico, al del producto final frascos de 10 gr en el caso de las flores estandarizadas, y frascos de 30 mL en el caso de los extractos estandarizados). La contribución del farmacéutico a la preparación de la fórmula magistral suele limitarse a una identificación cualitativa del principio activo (tetrahidrocannabinol, THC) y a un acondicionado primario o secundario. La norma debería acoger un escenario alineado con la dispensación hospitalaria pero que sea fácilmente implementable en la red de farmacias comunitarias, teniendo en cuenta las diferencias logísticas y económicas entre estas dos vías de distribución. Por tanto, la distribución en granel a la oficina de farmacia (típicamente 800 gramos de flor estandarizada o 25 litros de extracto estandarizado), habitual de los materiales de partida, podría no ser la opción más recomendable.

b) Establecimiento de las indicaciones en las que pueden utilizarse este tipo de medicamentos.

Consideramos que al tratarse de medicamentos no autorizados y no existir por tanto una guía clínica para su manejo, la valoración del riesgo-beneficio de una intervención con medicamentos derivados de cannabis para una patología determinada dependerá de la experiencia del médico prescriptor, la preferencia del paciente y la evidencia clínica disponible. Inicialmente, la normativa propone extender las indicaciones aprobadas para Sativex y Epidiolex a otras con evidencia científica robusta como son el uso paliativo en pacientes de cáncer (náuseas y vómitos, caquexia, dolor oncológico), el dolor crónico y la endometriosis (que no deja de ser un tipo de dolor crónico que requiere un diagnóstico por imagen).

La federación europea del dolor (EFIC), con la cual se alinea la sociedad española del dolor (SED), considera los derivados de cannabis como una opción de tercera línea en el caso del dolor neuropático, y como un experimento clínico individualizado en el resto de los supuestos de dolor crónico. El dolor crónico puede abarcar distintas patologías y presentar numerosas comorbilidades de tipo psiquiátrico como la disrupción del sueño, la ansiedad generalizada, el estrés, la rumiación, la catastrofización y la depresión. Los medicamentos derivados del cannabis podrían ser eficaces, añadidos en un régimen multidisciplinario, para paliar estos síntomas afectivos del dolor crónico. Por lo tanto, la norma debería definir no solo las indicaciones sino también los síntomas que se pueden tratar, ya que el objetivo del tratamiento con derivados de cannabis es el control sintomático.

Otro aspecto distinto para considerar es para qué indicaciones el coste del tratamiento debería estar cubierto. Probablemente esto haría que, como en el caso de Alemania, la mayoría de los pacientes recibiese tratamiento para aquellas indicaciones cubiertas y no para cualquiera de su elección, independientemente del grado de evidencia disponible. La norma debería valorar la posibilidad de subvencionar las investigaciones de empresas españolas sobre el tratamiento de indicaciones terapéuticas en este contexto.

c) Establecimiento de las condiciones de prescripción, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de cannabis.

Abogamos por que cualesquiera fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis (incluyendo sin limitación los extractos y las flores secas de cannabis cuando se consideren fórmulas magistrales o medicamentos en sí mismos), puedan dispensarse en todo tipo de farmacias, tras ser prescritos por médicos de atención primaria o especialistas en el marco de sus competencias. Queremos reincidir en la ventaja logística que supondría que el medicamento fuese fabricado y liberado en

origen en un formato apto para la dispensación al paciente en lugar de perpetuar argucias regulatorias que sólo complican la situación.

El seguimiento clínico del paciente se realizaría de manera más eficaz desde la atención primaria que desde las unidades de dolor, habida cuenta de las listas de espera de los especialistas de la sanidad pública. Además, la mayor parte de la evidencia de mundo real indica que el tratamiento con derivados de cannabis es relativamente seguro, ya que solo entre un 20 y un 30 por ciento de los pacientes experimentan efectos secundarios, por lo general de carácter leve como somnolencia, mareos o boca seca. Finalmente, la iniciación de un tratamiento con preparados de cannabis estandarizados, extracto o flor, requiere de un periodo de titulación antes de alcanzar la dosis de mantenimiento para cada paciente. Por lo tanto, la prescripción y seguimiento en la atención primaria, equivalente a la que se hace con familias de medicamentos potencialmente problemáticos como son opiáceos o benzodiacepinas, se adecúa mejor a la realidad clínica de los derivados de cannabis.

d) Limitación de la elaboración de fórmulas magistrales conteniendo cannabis a aquellas que cuentan con monografía en Formulario Nacional.

Independientemente del tipo de fórmulas magistrales que incluya el formulario nacional, todos los formatos de dosis cerrada (comprimidos, cápsulas o supositorios) demuestran un uso residual en los programas de acceso a medicamentos derivados de cannabis ya establecidos en otras jurisdicciones. El formato preferente para la administración oral es la solución líquida no estéril, en la que un extracto de cannabis se normaliza a una determinada concentración en un excipiente oleoso, típicamente MCT. Las soluciones orales presentan la ventaja frente a las capsulas de gelatina de reducir la variación intraindividual en la absorción del THC (marinol vs syndros) y de permitir un variado rango de concentraciones de THC y CBD. La otra vía de preferencia, la vía pulmonar, se puede explotar para uso terapéutico a través de la inhalación de cannabinoides evaporados directamente de la flor molida (trocisco) por medio de un vaporizador de grado medicinal. Los extractos y las flores secas de cannabis (cannabis flos) ya cuentan con sus monografías en la farmacopea europea que perfectamente podría utilizarse como referencia en esta normativa. Teniendo en cuenta que todos los países europeos que cuentan con programa de acceso a medicamentos derivados de cannabis incluyen el formato flor, resultaría paradójico que España no lo hiciese y decidiera inspirarse en normativas propias de países latinoamericanos como Colombia o Perú, donde el estigma del cannabis como droga de abuso prevalece. Creemos que los extractos y las flores secas de cannabis producidos de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación, deberían considerarse fórmulas magistrales o medicamentos en sí mismos y, por tanto, deberían contar con las correspondientes monografías en el Formulario Nacional.

Por tanto, y como sugerencia para alcanzar una *vía di mezzo*, que permita un encaje moderno de la normativa española en paradigmas médicos acordes con una visión progresista y reformista de la sanidad, sugerimos que se aproveche la oportunidad que ofrece el texto cuando habla de “permitir la flor en el caso de desarrollos experimentales” para:

1. Establecer la solución oral como la primera opción de dispensación. Prescripción en función del contenido de THC en unidad especializada (alto THC) o atención primaria (bajo THC). Seguimiento pautado a 4 meses para continuar tratamiento.
2. Establecer un piloto de investigación incluyendo, además de los extractos, la flor para inhalación. El texto de la subcomisión establece la creación de un registro centralizado de pacientes que puede dar el necesario acomodo normativo a esta propuesta. Este registro debería tener una dotación económica para establecer un plan de dispensación de flor para inhalación a pacientes i) que ya tengan tratamiento con solución oral y necesiten una vía rápida para dosificación de rescate, y ii) pacientes de otras indicaciones que presenten una necesidad médica no cubierta y una evaluación riesgo-beneficio favorable para la flor (migraine, fibromialgia, trastornos de ansiedad, estrés postraumático, trastornos de personalidad, sin historial de esquizofrenia o adicción...)
3. La dispensación de la flor estandarizada será molida, en trocisco o pre-dosificada en cápsulas de aluminio compatibles con el vaporizador herbal. El “cogollo” (flor) será considerado un material de partida y, por lo tanto, no será un formato autorizado para ser dispensado a pacientes.
4. El consumo fumado (por combustión) estará explícitamente prohibido en la normativa. El uso de un producto sanitario (vaporizador) será obligatorio y debería estar subvencionado.
5. Estas dos últimas sugerencias están dirigidas a mitigar el impacto mediático de la imagen de los “cogollos” y los “porros”, a facilitar la actuación de las fuerzas de seguridad del estado, y a evitar la desviación y el abuso de productos medicinales haciéndolos menos atractivos para el consumidor recreativo.

Como representantes de los profesionales del sector, confiamos en que nuestras aportaciones sean de utilidad y quedamos a su disposición para cualquier aclaración.

Sin otro particular, reciban un cordial saludo,



Pablo Sancho Martínez-Pardo,
presidente de la

AECAME

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Bentolila Benchimol, Sandra
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 16:54
Para: López Artetxe, Simón; Sánchez Calles, Laura
Asunto: RV: Cannabis, aportaciones Agricultura
Datos adjuntos: consideraciones a la consulta pública ministerio sanidad.docx

Me llega desde la Directora.

Le he dicho que lo envíen al correo habilitado para ello porque no vale de cualquier manera.

FYI

Stella Sandra Bentolila Benchimol

Jefa de Área de Asuntos Jurídicos / Head of Legal Affairs
Secretaría General / General Secretary

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

sbentolilab@aemps.es

(+34) 918225752

Calle Campezo 1 · Edificio 8 · E-28022 Madrid · España

www.aemps.gob.es



De: Bentolila Benchimol, Sandra

Enviado el: lunes, 04 de marzo de 2024 16:52

Para: SURIA <mjlamas@aemps.es>; Ibarra Lorente, Manuel <mibarra@aemps.es>

Asunto: RE: Cannabis, aportaciones Agricultura

Hola Chus,

Los comentarios a la CPP tienen que enviarlos a esta dirección de correo que es el buzón habilitado para ellos. Es que se necesita que queden registrados así para luego indicarlo en la MAIN y que haya una trazabilidad.

normativa.aemps@aemps.es

Stella Sandra Bentolila Benchimol

Jefa de Área de Asuntos Jurídicos / Head of Legal Affairs
Secretaría General / General Secretary

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

[Número de página]

sbentolilab@aemps.es

(+34) 918225752

Calle Campezo 1 · Edificio 8 · E-28022 Madrid · España

www.aemps.gob.es



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



De: sURIA <mjlamas@aemps.es>

Enviado el: lunes, 04 de marzo de 2024 16:41

Para: Bentolila Benchimol, Sandra <sbentolilab@aemps.es>; Ibarra Lorente, Manuel <mibarra@aemps.es>

Asunto: RV: Cannabis, aportaciones Agricultura

Buenas

Comentarios del MAPA a la consulta pública del RD preparados estandarizados de cannabis medicinal

María Jesús Lamas Díaz

Directora Ejecutiva / Executive Director

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

(+34) 918 225 362

Calle Campezo 1 · Edificio 8 · E-28022 Madrid · España

www.aemps.gob.es



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



De: Padilla Bernáldez. Javier <jpadilla@sanidad.gob.es>

Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 11:35

Para: Lamas Díaz, M^a Jesús <mjlamas@aemps.es>

Asunto: Cannabis, aportaciones Agricultura

Hola Chus,

No sé si lo van a registrar de otra manera, pero la SE de Agricultura me ha enviado por whatsapp este documento que te adjunto al respecto del cannabis con fines terapéuticos.

Un saludo.

Consideraciones a la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis

El Gobierno de España quiere regular la disposición de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, cuestión muy importante para los pacientes que utilizan estas terapias para aliviar el dolor y para indicaciones con evidencia científica suficiente, por lo que consideramos que es muy interesante la puesta en marcha de este Real Decreto que permita facilitar el comercio de los productos de cannabis medicinal y sus respectivos derivados de uso farmacéuticos.

Esta reglamentación la consideramos insuficiente, porque sólo considera los extractos o preparados estandarizados, dejando fuera otros formatos de medicamentos a base de cannabis pueden tener uso terapéutico, entre ellos, la flor como producto farmacéutico, ya regulado en otros países de la Unión Europea como Alemania y Portugal.

Por otra parte, el proyecto de Real Decreto no considera el origen de estos extractos o preparados estandarizados, por lo que no se está priorizando la trazabilidad de los productos medicinales que se producen en España.

Desde el punto de vista agrario, no se regula el cáñamo industrial, por lo que se está quedando sin regular este sector, que como se está demostrando desde Extremadura puede ser un gran cultivo para poder buscar complementos a plantas que se cultivan con fines industriales, como puede ser el tabaco, aparte de las propiedades regeneradoras del suelo, y la gran capacidad de captar CO₂.

Otra de las carencias de este Real Decreto es la no concreción sobre la utilización de la flor de cáñamo (industria de CBD y otros cannabinoides no psicoactivos), por lo que seguiría estando en un “limbo legal” el aprovechamiento integral de la planta, perdiendo el sector agrícola y transformador la oportunidad de rentabilizar el cultivo mediante el aprovechamiento industrial de sus principios activos no psicoactivos. Un ejemplo sería, la producción industrial de CBD para uso cosmético.

Por todo lo expuesto solicitamos que todos estos puntos sean tenidos en cuenta en la regulación que va a legislarse.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Pidevall, Ignasi <ipidevall@comb.cat>
Enviado el: viernes, 1 de marzo de 2024 13:42
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Obervaciones Consulta Pública Previa Proyecto RD fórmulas magistrales cannabis
Datos adjuntos: Aportaciones COMB RD cannabis 290224.pdf

En archivo adjunto remitimos, para su consideración, las observaciones y comentarios del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona en el trámite de *Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.*

Reciban un atento saludo,

Ignasi Pidevall Borrell
Director Asesoría Jurídica
93 567 88 80

Observaciones del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona en la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Está abierto al trámite de consulta pública previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, mediante el que se prevé

- a) establecer el procedimiento de evaluación de la calidad de los preparados estandarizados de cannabis, como materiales de partida en la elaboración de fórmulas magistrales.
- b) Establecer indicaciones en las que pueden utilizarse estos medicamentos
- c) Establecer las condiciones de prescripción, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de cannabis.
- d) Limitar la elaboración de fórmulas magistrales conteniendo cannabis a aquellas que cuentan con monografía en Formulario Nacional.

Queremos apoyar aquí cualquier iniciativa normativa tendente a regular –y restringir- el uso del cannabis en sus diversas formas, y la norma que se pretende promulgar avanza en este sentido.

Este Colegio ya se ha manifestado en diversas ocasiones trasladando su preocupación por las afectaciones en la salud mental y en el rendimiento cognitivo de los consumidores de cannabis, y de manera especial en los efectos entre los jóvenes y adolescentes al estar su cerebro en fase madurativa.

Asimismo, se ha posicionado ante la escasa evidencia de las supuestas mejoras de trastornos y síndromes que se atribuyen al uso terapéutico del cannabis, excepto en los casos de epilepsia, dolor crónico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal y en la utilización de cuidados paliativos.

También ha señalado el carácter adictivo que el consumo de esta sustancia produce en el cuerpo humano, que obliga a una supervisión y valoración individualizada por personal facultativo.

Esta corporación también ha expresado su preocupación ante la banalización y normalización del consumo de cannabis y ha alertado de la baja percepción social acerca de los daños causados por el cannabis.

En el siguiente vínculo puede consultarse el Decálogo sobre la salud y el cannabis que recientemente hemos publicado, y en el que se hace referencia a los posicionamientos de esta misma institución al respecto:

<https://www.comb.cat/Upload/Documents/1/0/10365.PDF>

<https://www.comb.cat/es/comunicacio/noticies/ya-disponible-el-video-de-la-sesion-la-salud-y-el-cannabis>

Así, si bien es importante establecer los procedimientos para la evaluación de la calidad de los preparados estandarizados de cannabis, apelamos a limitar las indicaciones de las futuras fórmulas magistrales a patologías, trastornos y síndromes en los que exista una sólida evidencia científica del uso terapéutico del cannabis.

Asimismo resultará imprescindible un estricto control de las condiciones de prescripción de las fórmulas magistrales con cannabis, a fin de minimizar la extensión de su acceso bajo un eventual abuso de las figuras de la prescripción en situaciones especiales, y que con ello se acreciente la baja percepción social de los daños causados en la salud de las personas consumidoras de cannabis.

También apelamos a otras actuaciones normativas de más amplio espectro, y a la promoción de campañas comunicativas de salud pública dirigidas a advertir y sensibilizar a la población sobre el uso inadecuado del cannabis y sus consecuencias, pero especialmente dirigidas a evitar el consumo de cannabis en adolescentes y jóvenes, así como en mujeres embarazadas y conductores.

Barcelona, 29 de febrero de 2024.

COLEGIO OFICIAL DE MEDICOS DE BARCELONA

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Mireia Martínez Escobedo <mireia.martinez@labiana.com>
Enviado el: viernes, 1 de marzo de 2024 14:17
Para: Normativa AEMPS
CC: Francisco Fernández Campos
Asunto: Comentarios a la CPP del Proyecto de Real Decreto sobre preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: Opinion Labiana Pharmaceuticals CPP Extractos Estandarizados.pdf; referencias.zip

Buenas tardes,

Adjunto se remiten los comentarios de la organización Labiana Pharmaceuticals SLU (CIF B63014856) sobre la consulta pública previa del *Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis*.

No duden en contactarnos en caso de aclaración o deficiencia alguna.

Atentamente,



Mireia Martínez Escobedo | Regulatory Affairs & Projects

Director | mireia.martinez@labiana.com | www.labiana.com

LABIANA PHARMACEUTICALS S.L.U. | Casanova, 27- 31 | Corbera de Llobregat (Barcelona),
08757 | tel: (+34) 93 688 29 00 | mov: (+34) 620 571 802

Go green - keep it on screen

Antes de imprimir este correo, considere su aportación a la conservación del Medio Ambiente. Apostamos por la reducción de consumo de papel, agua, energía eléctrica y recursos forestales.

Este mensaje y sus archivos adjuntos pueden contener información confidencial, no estando permitida su comunicación, reproducción o distribución. Si usted no es el destinatario final, elimínelo e infórmenos por esta vía. De conformidad con lo dispuesto en las normativas vigentes en protección de datos, le informamos que sus datos personales serán tratados bajo la responsabilidad de LABIANA LIFE SCIENCES, SAU para gestionar la relación que nos vincula, y se conservarán durante no más tiempo del necesario para mantener el fin del tratamiento. No se comunicarán datos a terceros salvo obligación legal. Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, portabilidad, supresión, limitación y oposición enviando un mensaje a datoslife@labiana.com, y si considera que el tratamiento no se ajusta a la normativa vigente, podrá presentar una reclamación ante la autoridad de control en www.aepd.es. En cumplimiento del principio de actualización de datos establecido en el RGPD y la LOPDGDD, solicitamos nos comuniquen a la mayor brevedad cualquier variación o cambio en los datos que figuran en nuestra base de datos a la dirección de correo datoslife@labiana.com.

This message and its attached files may contain confidential information. Communication, reproduction or distribution of this message is prohibited. If you are not the final recipient, please delete it and inform us via this channel. In accordance with the provisions of the current legislation on data protection, we inform you that your personal data will be processed under the responsibility of LABIANA LIFE SCIENCES, SAU to manage the relationship that binds us, and will be stored for no longer than is necessary in maintaining the purpose of processing. The data will not be transferred to third parties unless legally obliged to do so. You may exercise your rights of access, rectification, portability, erasure, restriction and opposition by sending an e-mail to datoslife@labiana.com, and if you consider that the processing does not comply with the current legislation, you may file a claim with the supervisory authority at www.aepd.es. In compliance with the principle of data accuracy established in GDPR and LOPDGDD we request you to communicate any variation or change in your personal data that figures in our database as soon as possible by using the e-mail address datoslife@labiana.com.

Asunto: opinión de la organización Labiana Pharmaceuticals S.L.U., laboratorio farmacéutico titular y fabricante de medicamentos, sito en C/Casanova 27-31, 08757 Corbera de Llobregat (Barcelona), CIF B63014856, sobre los aspectos planteados en el Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Respecto al objetivo de la norma punto a) *Establecer de los procedimientos de evaluación de la calidad de los preparados estandarizados de cannabis, como materiales de partida para la elaboración de fórmulas magistrales.*

La organización quisiera destacar que la monografía 0765 de la Farmacopea Europea sobre los extractos de drogas herbales indica los ensayos necesarios a hacer según la naturaleza del mismo (extracto sólido, tintura, extracto líquido, etc.):

- Contenido de droga (assay), por peso o volumen del extracto. El intervalo de tolerancia adecuado tiene que ser definido, por ejemplo, en función del método de extracción, de la riqueza inicial de la materia vegetal activa y de la concentración a la cual será formulada posteriormente en la fórmula magistral.

El cannabis tiene una serie de compuestos, entre los que se encuentran terpenos, compuestos fenólicos, alcaloides y cannabinoides entre otros. A excepción de los cannabinoides, el resto de los compuestos están ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Respecto a los cannabinoides se han descrito unos 125 compuestos¹, de los cuales el CBD y el Δ9 THC son los más ampliamente descritos y los más ampliamente usados a nivel terapéutico (sustancias activas de los medicamentos Epidyolex y Sativex). Por tanto, los extractos estandarizados deberían de ser titulados en ambos compuestos. De hecho, las materias primas vegetales (cannabis) se definen como CBD-dominante, THC-dominante o mixtas (aproximadamente a partes iguales ambos compuestos), tal y como recoge la monografía 3028 de la Farmacopea Europea sobre la flor de cannabis.

- Productos de degradación. Es necesaria la cuantificación de los productos de degradación de las sustancias activas CBD y el Δ9 THC, para verificar la correcta conservación, almacenamiento, transporte y caducidad de los extractos estandarizados. Por ejemplo, está descrita la sensibilidad de ambos compuestos a la temperatura, oxidación, luz².
- Contenido de agua residual. Ya que una de las potenciales vías de degradación de los cannabinoides es debido a la hidrólisis en el medio acuoso, es necesario determinar el

¹ Radwan, M.M.; Chandra, S.; Gul, S.; ElSohly, M.A. Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules* 2021, 26, 2774. <https://doi.org/10.3390/molecules26092774>

² A.I. Fraguas-Sánchez, A. Fernández-Carballido, C. Martín-Sabroso, A.I. Torres-Suárez, Stability characteristics of cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies, *Journal of Chromatography B*, Volume 1150, 2020, 122188, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122188>.

agua residual. Es recomendable usar una técnica como el Karl-Fisher, ya que la pérdida de calor por desecación (*loss on drying*) puede dar lugar a resultados erróneos, ya que a su vez elimina las diversas sustancias volátiles que tienen los extractos de cannabis. El límite de agua residual que pueden contener los extractos estandarizados dependerá de los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad llevados a cabo.

- Disolventes residuales. Si se usan disolventes como el etanol, metanol u otros en la extracción de los cannabinoides de la planta, estos tienen que ser cuantificados y los límites deben establecerse de acuerdo con la *ICH Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents* y con la monografía 5.4 de solventes residuales de la Farmacopea Europea.
- Pesticidas. Ya que gran parte de los pesticidas son lipófilos (como el CBD y el Δ9 THC) pueden ser extraídos junto con estos compuestos, es especialmente interesante la cuantificación de éstos, tanto en los extractos primarios que se usan para realizar el extracto estandarizado, como en el propio extracto estandarizado.
- Calidad microbiológica. Se deben determinar los niveles microbiológicos de acuerdo con la monografía 5.1.8 de la Farmacopea Europea.
- Metales pesados. Se debe disponer de información de metales pesados, especialmente, los definidos como de clase 1 (plomo, cadmio, mercurio y arsénico). Los principios del control de los mismos deberían de seguir las recomendaciones de la *ICH guideline Q3D (R2) on elemental Impurities*.

Por todo ello, la organización opina que, en primer lugar, es altamente recomendable que todos estos aspectos de calidad y control de los extractos, así como la descripción de las condiciones de fabricación y su estandarización estén recogidos en un *Drug Master File* del extracto de acuerdo a las directrices actuales que regulan los principios activos para medicamentos. De esta manera se podrá asegurar la calidad, trazabilidad y homogeneidad de los extractos.

Y, en segundo lugar, cabe mencionar que la monografía 3028 de la Farmacopea Europea para la flor de cannabis describe tres variedades: CBD-dominante, THC-dominante y mixtas. Ya que el médico prescriptor propondrá una determinada concentración de THC y CBD para la fórmula destinada a un paciente específico y el farmacéutico la elaborará, éste puede fabricarla mezclando las cantidades necesarias del extracto titulado en THC y del extracto titulado en CBD, por lo tanto, parece que no es necesario desarrollar el extracto mixto.

Review

Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of *Cannabis*

Mohamed M. Radwan ¹, Suman Chandra ¹, Shahbaz Gul ^{2,3} and Mahmoud A. ElSohly ^{1,3,4,*}

¹ National Center for Natural Products Research, School of Pharmacy, University of Mississippi, Oxford, MS 38677, USA; mradwan@olemiss.edu (M.M.R.); suman@olemiss.edu (S.C.)

² ElSohly Laboratories, Inc., 5 Industrial Park Drive, Oxford, MS 38655, USA; swgul@go.olemiss.edu

³ Sally McDonnell Barksdale Honors College, University of Mississippi, Oxford, MS 38677, USA

⁴ Department of Pharmaceutics and Drug Delivery, School of Pharmacy, University of Mississippi, Oxford, MS 38677, USA

* Correspondence: melsohly@olemiss.edu; Tel.: +1-662-915-5928; Fax: +1-662-915-5587

Abstract: *Cannabis sativa* is one of the oldest medicinal plants in the world. It was introduced into western medicine during the early 19th century. It contains a complex mixture of secondary metabolites, including cannabinoids and non-cannabinoid-type constituents. More than 500 compounds have been reported from *C. sativa*, of which 125 cannabinoids have been isolated and/or identified as cannabinoids. Cannabinoids are C₂₁ terpeno-phenolic compounds specific to *Cannabis*. The non-cannabinoid constituents include: non-cannabinoid phenols, flavonoids, terpenes, alkaloids and others. This review discusses the chemistry of the cannabinoids and major non-cannabinoid constituents (terpenes, non-cannabinoid phenolics, and alkaloids) with special emphasis on their chemical structures, methods of isolation, and identification.



Citation: Radwan, M.M.; Chandra, S.; Gul, S.; ElSohly, M.A.

Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of *Cannabis*. *Molecules* **2021**, *26*, 2774. <https://doi.org/10.3390/molecules26092774>

Academic Editors: İhsan Çalış, Horváth Györgyi and Agnieszka Ludwiczuk

Received: 22 March 2021

Accepted: 4 May 2021

Published: 8 May 2021

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



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

1. Introduction

Cannabis sativa L. belongs to the plant family Cannabaceae, which only has one genus (Cannabis) with only one highly variable species, *C. sativa*. This is one of the oldest plants grown for food, fiber, and medicine. It grows in all habitats, ranging from sea level to temperate to alpine foothills. The plant originated in Western Asia and introduced to western medicine during the early 19th century. Cannabis has a long history of being used as a medicine to treat a variety of ailments, including asthma, epilepsy, fatigue, glaucoma, insomnia, nausea, pain, and rheumatism [1].

Cannabis is primarily a dioecious plant (male and female flowers occur on individual plants); it is only occasionally found as a hermaphrodite (male and female flowers on the same plant). It flowers under a short photoperiod (below 12 h of light) and continues growing vegetatively during the longer photoperiod days.

The plant is a chemically complex species, due to its numerous natural constituents [2]. Cannabinoids, a specific chemical class found in cannabis, are produced in the glandular trichomes of the plant. Among the cannabinoid constituents of cannabis, Δ⁹-tetrahydrocannabinol (Δ⁹-THC), which is naturally present in the form of an acid (Δ⁹-tetrahydrocannabinolic acid, Δ⁹-THCA), is the main psychoactive constituent of the plant. Decarboxylation of the acid with age or heat is required to form the pharmacologically active Δ⁹-tetrahydrocannabinol [3]. Cannabidiol (CBD), another cannabinoid of current interest, is reported to be active as an antiepileptic agent, particularly for the treatment of intractable pediatric epilepsy [4,5].

Other than Δ⁹-THC and CBD, tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), and cannabichromene (CBC) are four other major cannabinoids also identified in *C. sativa*. Modern studies report that the pharmacological effects of phytocannabinoids result from their ability to interact with cannabinoid receptors and/or with other kinds of pharmacological targets, including non-cannabinoid receptors [6]. Thus far,

more than 500 constituents have been reported from Cannabis, out of which 125 are classified as cannabinoids. The non-cannabinoid constituents include non-cannabinoid phenols, flavonoids, terpenes, alkaloids and others.

The present review discusses the chemistry of all identified major Cannabis constituents including cannabinoid and non-cannabinoid constituents (non-cannabinoid phenols, flavonoids, terpenes, and alkaloids), with special emphasis on the chemical structures, methods of isolation, and identification. This review also updated the chemistry of 125 cannabinoids, 42 phenolics, 34 flavonoids, 120 terpenes and 2 alkaloids. The last review on cannabis chemistry was published by our group in 2017 as a chapter book which focused on the new constituents reported between 2005 and 2017 only but, in this review, we provided a chemical account on the chemistry of major constituents (323 compounds) of cannabis from 1940 up to now along with their structures. For the reader, this review should provide almost all the information of cannabinoids and non-cannabinoids, their methods of isolation, identification and structures in one place. In addition, these 323 compounds include 12 new compounds (five cannabinoids, one cannabispiran, three flavonoids, and three terpenes). The inclusion of all the 323 chemical structures along with all other details makes this review unique.

2. Cannabinoids: (125 Compounds)

Cannabinoids are a group of compounds with a characteristic C21 terpenophenolic backbone. This nomenclature can be applied to parent cannabinoids, cannabinoid derivatives, and transformation products. These cannabinoids can be further classified into 11 cannabinoid sub-classes, namely; cannabichromene (CBC), cannabidiol (CBD), cannabiol (CBE), cannabigerol (CBG), cannabicyclol (CBL), cannabinol (CBN), cannabinodiol (CBND), cannabitriol (CBT), $(-)\Delta^9\text{-trans-tetrahydrocannabinol}$ ($\Delta^9\text{-THC}$), $(-)\Delta^9\text{-trans-tetrahydrocannabinol}$ ($\Delta^9\text{-THC}$), and miscellaneous-type cannabinoids.

2.1. $(-)\Delta^9\text{-Trans-Tetrahydrocannabinol}$ ($\Delta^9\text{-THC}$) Type (25 Cannabinoids)

The isolation of pure $(-)\Delta^9\text{-trans-tetrahydrocannabinol}$ ($\Delta^9\text{-THC}$, **1**), from a hexane extract of hashish using column chromatography over florisil followed by alumina was reported by Goani and Mechoulam in 1964. A crystalline nitrophenylurethane derivative of THC was prepared, followed by a mild alkaline hydrolysis for further purification of THC. IR and NMR spectroscopic techniques were used to elucidate its chemical structure [7]. In 1967, $(-)\Delta^9\text{-trans-tetrahydrocannabinolic acid A}$ ($\Delta^9\text{-THCAA}$, **2**) was isolated using a cellulose powder column (eluted with a mixture of hexane and dimethylformamide), followed by preparative thin layer chromatography. The chemical structure of THCAA (**2**) was elucidated through a combination of UV, IR, and NMR spectroscopic analysis [8]. The isolation of $\Delta^9\text{-THCAA}$ (**2**) was also reported using an acid-base extraction procedure [9]. The methodology of obtaining both $\Delta^9\text{-THC}$ (**1**) and $\Delta^9\text{-THCAA}$ (**2**) from *C. sativa* plant material was optimized, using an enhanced extraction procedure, and the separation of $\Delta^9\text{-THC}$ (**1**) was further improved using fractional distillation. For extensive separation, different stationary phases, such as silica, alumina, and C₁₈ silica, were tested to obtain pure $\Delta^9\text{-THC}$ (**1**) with a high yield. Following these tests, an efficient, preparative C₁₈ HPLC method was developed for the purification of $\Delta^9\text{-THC}$ (**1**) from the distillate. These steps resulted in an overall reduced cost of production [10].

The isolation of $(-)\Delta^9\text{-trans-tetrahydrocannabinolic acid B}$ ($\Delta^9\text{-THCAB}$, **3**) was reported from a hashish sole, using a silicic acid column eluted with a mixture of diethyl ether in petroleum ether. The structure of **3** was established by comparing its physical properties (m.p., optical rotation, MS, UV, and IR) with those of THCAA (**2**) [11]. The crystal structure of $\Delta^9\text{-THCAB}$ (**3**) was determined in 1975 through slow evaporation of its chloroform solution [12]. The compounds $(-)\Delta^9\text{-trans-tetrahydrocannabinol-C}_4$ ($\Delta^9\text{-THC-C}_4$, **4**) and $(-)\Delta^9\text{-trans-tetrahydrocannabinolic acid A-C}_4$ ($\Delta^9\text{-THCAA-C}_4$, **5**) were identified and characterized through the analysis of ethyl acetate extracts of police confiscated cannabis resins, tinctures, and leaves using GC-MS [13]. In 1971, $(-)\Delta^9\text{-trans-tetrahydrocannabivarin}$

(Δ^9 -THCV, **6**) was isolated from a cannabis tincture of Pakistani origin, using the counter-current distribution technique to isolate the compound from a light petroleum ether extract and its chemical structure was determined by IR, NMR and MS spectroscopy, and was confirmed by synthesis [14]. The isolation of ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabivarinic acid (Δ^9 -THCVA, **7**) from fresh *C. sativa* leaves from South Africa was reported in 1973 [15]. The chemical structure of Δ^9 -THCVA (7) was determined in 1977 using IR, UV, and NMR spectral analysis; the structure was confirmed by via MS analysis of the methyl ester of the cannabinoid, yielding a characteristic fragmentation pattern with 28 mass units less [16]. In 1973, ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THCO or Δ^9 -THC₁, **8**) was identified from the analysis of a light petroleum ether extract of Brazilian marijuana [17]. The GC-MS analysis of different cannabis samples resulted in the identification of ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolic acid (Δ^9 -THCOAA, **9**) [13].

In 2015, ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC aldehyde, **10**) was isolated from a high potency variety of *C. sativa* by applying VLC (Vacuum Liquid Chromatography), silica gel column chromatography, and HPLC chromatographic techniques and identified by 1D and 2D NMR [18]. Eight cannabinoid esters (**11–17**) were isolated from the hexane extract of the same high potency variety of *C. sativa* seven years earlier, using various chromatographic techniques, such as vacuum liquid chromatography (VLC), C₁₈ semi-preparative HPLC, and chiral HPLC. The compounds were identified as β -fenchyl ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolate (**11**), α -fenchyl ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolate (**12**), *epi*-bornyl ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolate (**13**), bornyl ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolate (**14**), α -terpenyl ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolate (**15**), 4-terpenyl ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolate (**16**), α -cadinyl ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolate (**17**), and γ -eudesmyl ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolate (**18**) by spectroscopic analysis (¹H NMR, ¹³C NMR, 2D NMR) and GC-MS analysis [19]. Three additional cannabinoid-type compounds were isolated and identified in 2015, namely 8 α -hydroxy-($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinol (**19**), 8 β -hydroxy-($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydro cannabinol (**20**), and 11-acetoxy-($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinolic acid A (**21**) from high potency *C. sativa*. Multiple chromatographic techniques were used, including silica gel VLC, C₁₈-solid phase extraction (SPE), and HPLC [20]. The compound 8-oxo-($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinol (**22**) was also isolated from the same high potency *C. sativa* variety [18]. The chemical structures of compounds **19–20** were elucidated based on HRESIMS and NMR analysis [18,20].

Cannabisol (**23**) was isolated from a group of illicit cannabis samples received under the cannabis potency monitoring program, with a high CBG content using flash silica gel chromatography eluted with hexane/CHCl₃ (1:1). The structure of **23** was unambiguously deduced by HRESIMS, GCMS, and NMR spectroscopy. GC-MS analysis of these samples indicated the dimeric nature of the compound, displaying two molecular ion peaks at *m/z* 314 and *m/z* 328, corresponding to Δ^9 -THC and 2-methyl- Δ^9 -THC, respectively [21].

Two new heptyl and hexyl homologs of Δ^9 -THC namely, ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabiphorol (**24**) and ($-$)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabihexol (**25**) were recently isolated from the hexane extract of *C. sativa* inflorescences of an Italian origin (strain CIN-RO). The hexane extract was cooled at -20 °C for 48 h to remove waxes by precipitation. The dewaxed extract was subjected to semi-preparative liquid chromatography on a C18 stationary phase column to isolate compounds **24** and **25** after heating the corresponding acids at 120 °C for 2 h as clear oil. ¹H and ¹³C NMR, circular dichroism (CD) and UV absorption spectroscopy, along with LC-HRMS were used to determine their chemical structure. Both compounds were prepared synthetically using stereoselective synthesis to confirm their chemical structures [22,23]. All of the Δ^9 -THC type cannabinoids are shown in Figure 1.

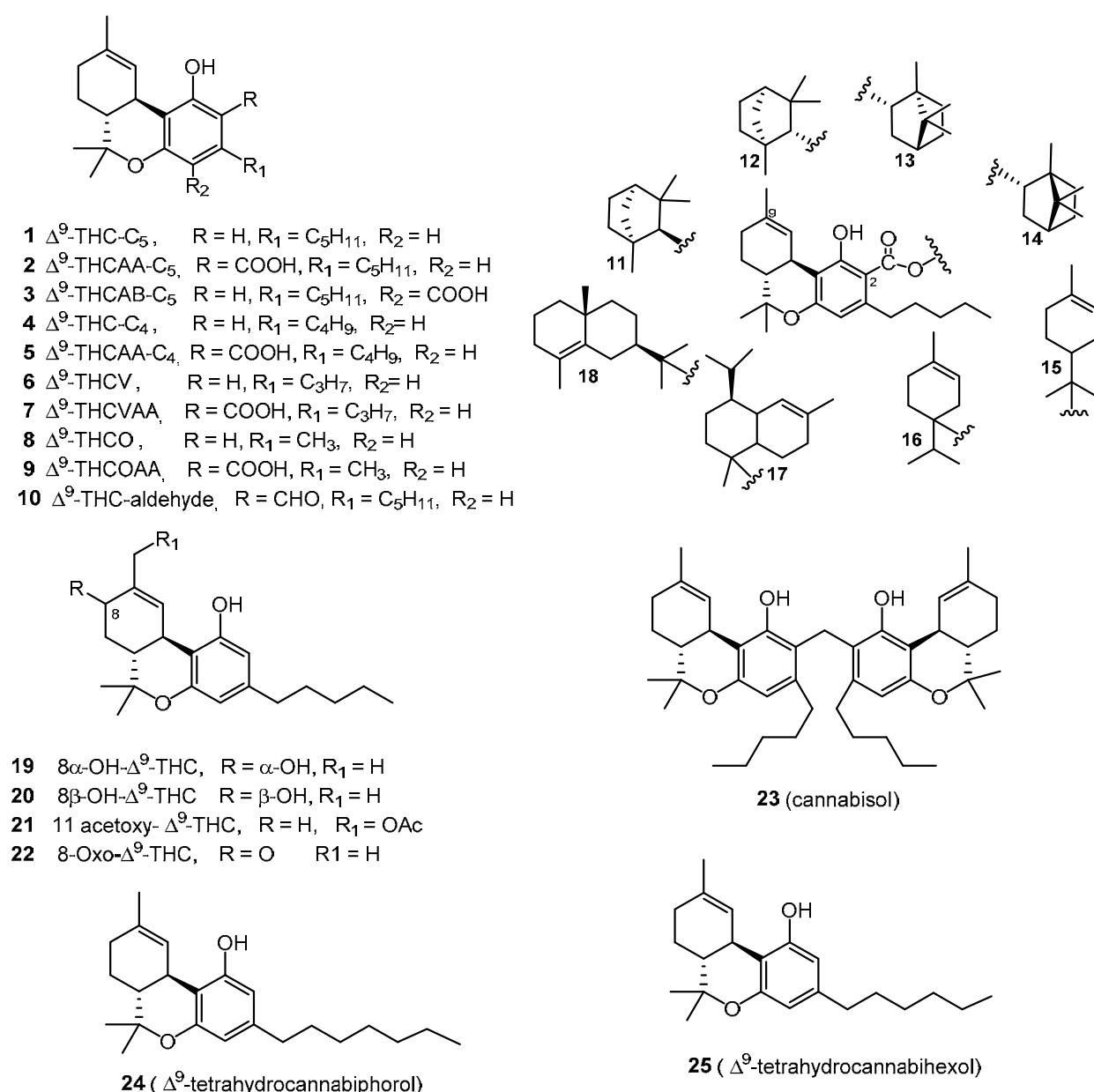
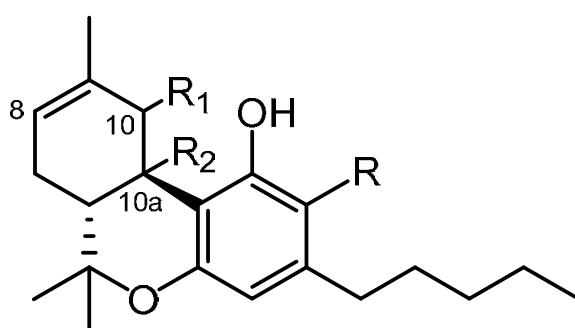


Figure 1. $\Delta^9\text{-THC}$ -Type Cannabinoids.

2.2. (−)- $\Delta^8\text{-trans-Tetrahydrocannabinol}$ ($\Delta^8\text{-THC}$) Type (Five Cannabinoids)

The cannabinoid (−)- $\Delta^8\text{-trans-tetrahydrocannabinol}$ ($\Delta^8\text{-THC}$, **26**) was isolated in 1966 from the leaves and flowers of Cannabis grown in Maryland. $\Delta^8\text{-THC}$ was purified from the petroleum ether extract through silicic acid column chromatography using benzene and an eluent [24]. Nine years later, its carboxylic acid, $\Delta^8\text{-trans-tetrahydrocannabinolic acid A}$ ($\Delta^8\text{-THCA}$, **27**) was isolated as the methyl ester from a Cannabis plant of Czechoslovakian origin (Figure 2) [25]. NMR analysis was used to determine the chemical structure of [26]. In 2015, three hydroxylated $\Delta^8\text{-THC}$ -type cannabinoids were isolated from high-potency *C. sativa*. The structural elucidation for 10α -hydroxy- $\Delta^8\text{-tetra-hydrocannabinol}$ (**28**), 10β -hydroxy- $\Delta^8\text{-tetra-hydrocannabinol}$ (**27**) and $10\alpha\text{-}\alpha$ -hydroxy- $10\text{-oxo-}\Delta^8\text{-tetrahydrocannabinol}$ (**30**) was carried out using 1D and 2D NMR spectra [18,20]. The $\Delta^8\text{-THC}$ type cannabinoids are shown in Figure 2.



- 26** Δ^8 -THC, R = H, R₁ = H, R₂ = H
27 Δ^8 -THCA, R = COOH, R₁ = H, R₂ = H
28 10 α -OH- Δ^8 -THC R = H, R₁ = α -OH, R₂ = H
29 10 β -OH- Δ^8 -THC R = H, R₁ = β -OH, R₂ = H
30 10 $\alpha\alpha$ -10-oxo-OH- Δ^8 -THC, R = H, R₁ = O, R₂ = OH

Figure 2. Δ^8 -THC-Type Cannabinoids.

2.3. Cannabigerol (CBG) Type (16 Cannabinoids)

Sixteen cannabinoids (31–46) were classified as CBG-type cannabinoids (Figure 3). In 1964, cannabigerol ((E)-CBG, 31) was isolated from cannabis resin, using florisil chromatography; the chemical structure of (E)-CBG (31) was confirmed through synthesis [7]. Cannabigerolic acid (CBGAA, 32) and the monomethyl ether of CBGAA (CBGAM, 34) were isolated in 1975, proving that CBGA (32) is the first cannabinoid synthesized in the biosynthetic pathway of Δ^9 -THCAA (2) [27]. The monomethyl ether of (E)-CBG (CBGM, 33) was isolated from a benzene extract of hemp by heating the extract with toluene for seven hours and purifying using column chromatography (silica-gel column) with benzene as the eluent [28]. Cannabigerovarin (CBGV, 35) and cannabigerovarinic acid (CBGVA, 36) were isolated from a benzene extract of “Meao variant” cannabis from Thailand; the chemical structures for CBGV (35) and CBGVA (36) were determined through IR, NMR, and UV spectroscopies [16,29]. In 1995, cannabinerolic acid ((Z)CBGA, 37) was isolated from an acetone extract of the leaves of a Mexican strain of *C. sativa*, using silica-gel column chromatography. The chemical structure of (Z)CBGA (37) was determined through FAB-MS and NMR spectroscopies and confirmed by the synthesis of the cannabinoid [30]. Another cannabinoid derivative, 5-acetyl-4-hydroxy-cannabigerol (38), was isolated from the buds of high potency *C. sativa* using normal phase HPLC of the polar fractions [31]. Two esters of CBGA (32), γ -eudesmyl-cannabigerolate (37) and α -cadinyl-cannabigerolate (38), were also isolated from high potency *C. sativa*, using chiral HPLC and their chemical structures were established by GC/MS, HRESIMS, 1D NMR, and 2D NMR [19]. In 2008, four epoxy cannabigerol derivatives, (\pm)-6,7-*trans*-epoxycannabigerolic acid (41), (\pm)-6,7-*cis*-epoxycannabigerolic acid (42), (\pm)-6,7-*cis*-epoxycannabigerol (43), and (\pm)-6,7-*trans*-epoxycannabigerol (44), were isolated from high potency *C. sativa* (grown in Mississippi) by the application of various chromatographic techniques (VLC, flash chromatography, and HPLC). The chemical structures of the four epoxy cannabigerol derivatives (41–44) based on NMR and HRESIMS spectroscopic analyses [32]. The polar dihydroxy-cannabigerol derivative (camagerol, 45) was isolated from the aerial parts of a *C. sativa* strain, Carma, using reverse-phase (C₁₈) silica-gel column chromatography, followed by normal-phase silica gel column chromatography and, finally, normal phase (NP)-HPLC. The wax of the aerial parts of the Carma strain was hydrolyzed and purified, using silica and alumina column chromatography, resulting in waxy and non-waxy fractions. The far-

nesyl prenylogue of cannabigerol (sesquicannabigerol, **46**) was isolated from one of the waxy fractions. Its structure was established on the basis of NMR spectroscopic analysis ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) and semisynthesis from cannabigerol (**31**) [33]. The CBG type cannabinoids are shown in Figure 3.

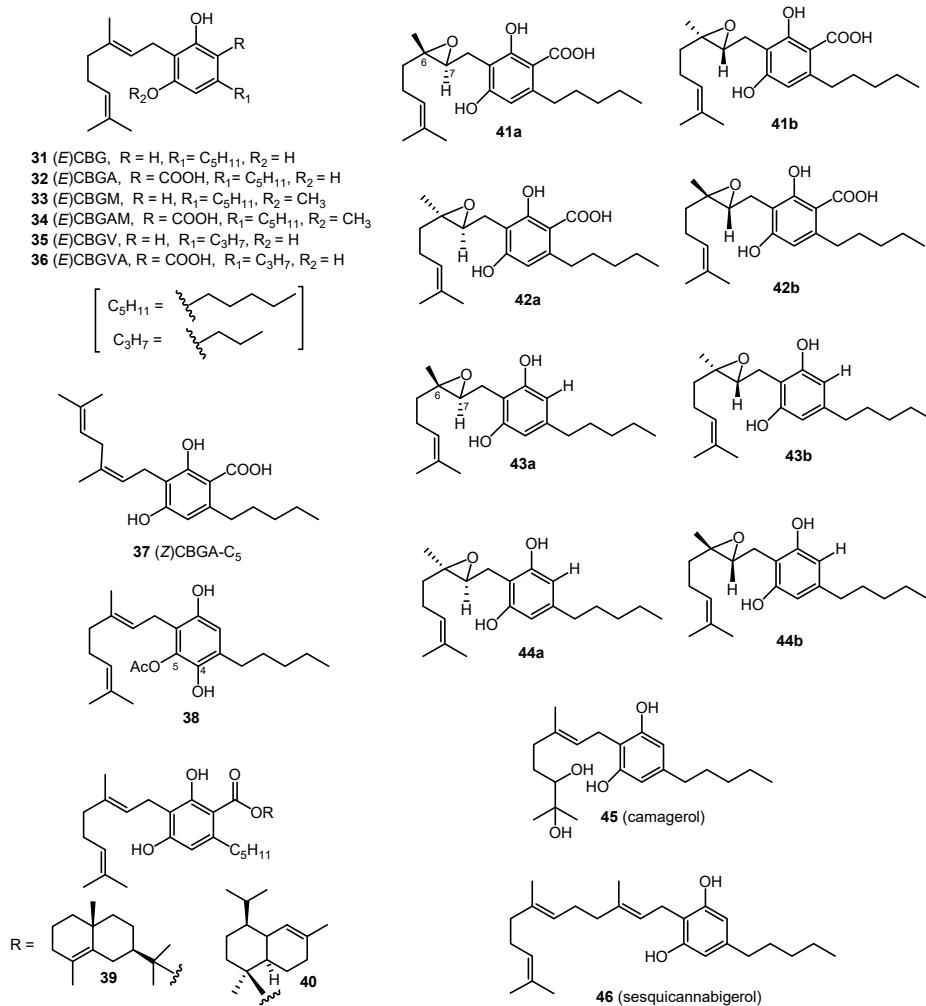


Figure 3. CBG-Type Cannabinoids.

2.4. Cannabidiol (CBD) Type (10 Cannabinoids)

Cannabidiol (CBD, **47**) was isolated from an ethanolic extract (red oil) of Minnesota wild hemp. It was purified as a bis-3,5-dinitrobenzoate crystalline derivative [34]. The absolute configuration of CBD (**47**), $(-)\text{-trans-}(1R,6R)$, was determined in 1969 through synthesis from $(+)-\text{cis-}$ and $(+)-\text{trans-}p\text{-menthadien-(2,8)-ol}$ and olivetol [35]. CBDA-C₅ (**48**) was isolated from the fresh tops and leaves of *C. sativa* after extraction with benzene and identified by comparing its UV spectrum with that of CBD derivatives [36]. Cannabidiol monomethylether (CBDM-C₅, **49**) was isolated from the decarboxylated ethanol extract of hemp leaves on using florisil and silica gel column chromatography. CBDM (**49**) was identified by comparing its physical properties with an authentic sample YA [37]. CBD-C₄ (**50**) was obtained from the ethyl acetate extract of cannabis resin and leaves after derivatization; it was characterized through GC-FID and GC-MS analyses [13]. Cannabidivarin (CBDV-C₃, **51**) was reported from hashish through silica gel chromatography and was identified by spectroscopic analysis (UV, IR, NMR and EIMS) [38].

Shoyama et al. isolated cannabidivarinic acid (CBDVA, **52**) from the benzene extract of Thai cannabis, which was chromatographed on a polyamide column eluted with $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (1:1–1:6). Its structure was elucidated using UV, IR, and ^1H NMR spectroscopic

analysis [16]. Cannabidiol (CBD-C₁, 53) was identified in the hexane extract of Lebanese hashish by combined gas chromatography–mass spectrometry [39].

Recently, two new CBD homologues with *n*-hexyl and *n*-heptyl side chain were isolated from the hexane extract of *C. sativa* and their chemical structures were assigned as cannabidiolhexol (CBDH, 54) and cannabidiphorol (CBDP, 55). The two compounds were purified using a semi-preparative C18 HPLC using a mixture of ACN/0.1 aqueous formic acid as a mobile phase. The fractions containing 52 and 53 were analyzed by HRESMS. The chemical structures of CBDH and CBDP were determined by HNMR, C-NMR, UV, and HR-ESI-MS and confirmed by stereoselective synthesis [22,23].

In 2020, a CBD dimer was isolated from the hexane extract of hemp and named Cannabitwinol, (CBDD, 56). The hexane extract was chromatographed on a Sigel column, which was eluted with hexane/CH₂Cl₂ followed by semi preparative C18-HPLC using a mixture of ACN/H₂O/formic acid (7:3:0.1) as the mobile phase. The chemical structure of CBDD (56) was determined by applying a plethora of 1D and 2D NMR at −30 °C and was confirmed by HRESIMS and MS/MS spectrometry. The authors confirmed the chemical structure of 56 as two units of CBD connected by a methylene bridge and suggested that the dimerization of CBD occurred as a result of enzymatic reaction mediated by a one-carbon donor enzyme like methylene tetrahydrofolate [40]. All of the CBD type cannabinoids are shown in Figure 4.

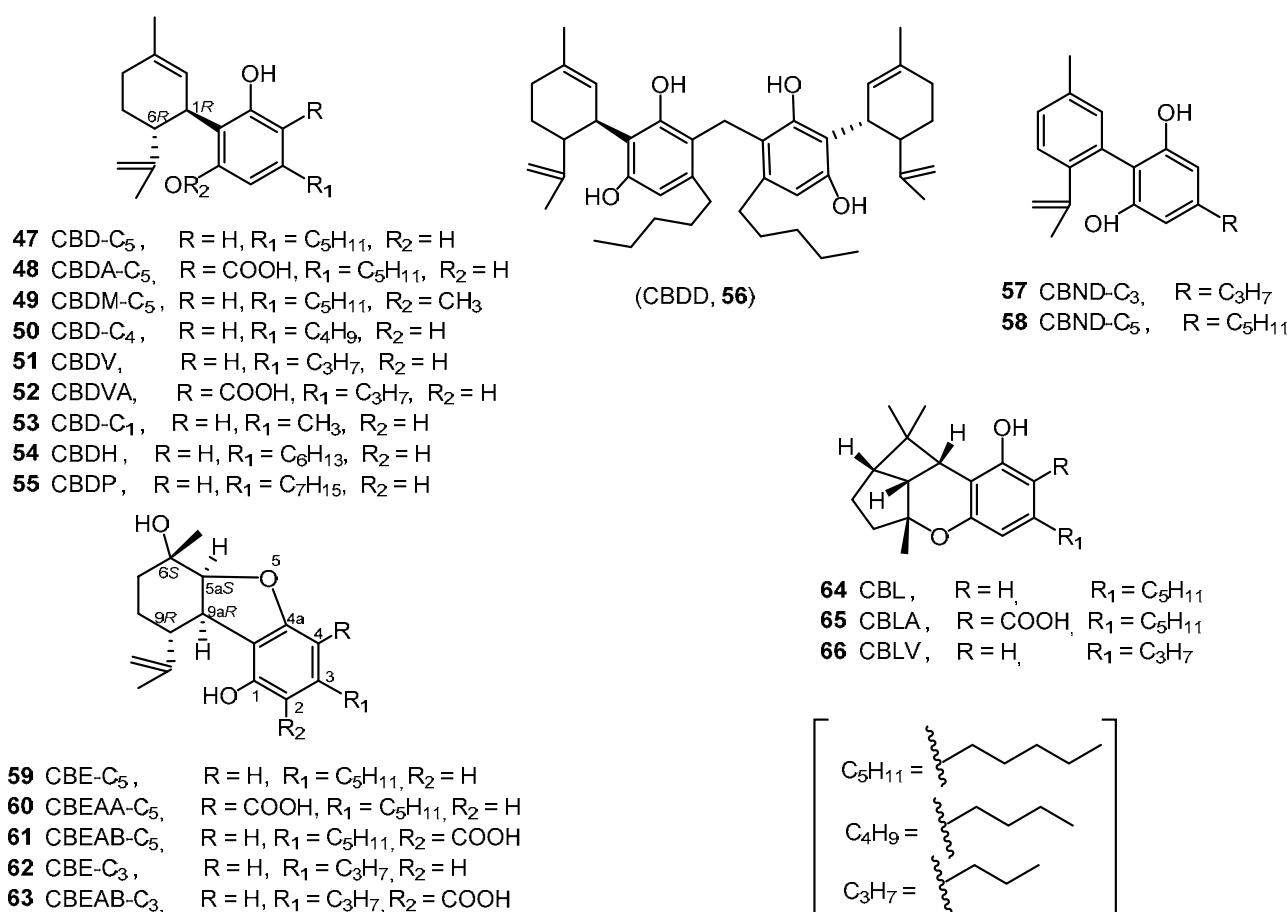


Figure 4. CBD, CBND, CBE and CBL-Type Cannabinoids.

2.5. Cannabinodiol (CBND) Type (Two Cannabinoids)

Only two cannabinodiol (CBND) type cannabinoids (57 and 58) have been reported (Figure 4). In 1972, cannabinodivirin (CBND-C₃, 57) was detected in hashish by GC-MS analysis [41]. In 1977, cannabinodiol (CBND-C₅, 58) was isolated from Lebanese

hashish, using silica-gel column chromatography. The structure of CBND-C₅ (**58**) was determined by ¹H-NMR and confirmed by the phytochemical transformation of cannabinol into cannabinodiol [42].

2.6. Cannabielsoin (CBE) Type (Five Compounds)

In 1973, cannabielsoin (CBE-C₅, **59**) was detected in the ethanolic extract of Lebanese hashish. The extract was subjected to counter current distribution followed by GCMS analysis [43]. In 1974, its configuration was determined to be 5aS, 6S, 9R, 9aR [44]. Both cannabielsoin acid A (CBEAA, **60**) and cannabielsoin acid B (CBEAB, **61**) were isolated from hashish; the structural elucidation was carried by NMR spectroscopy and chemical transformations [45]. Cannabielsoin-C₃ (CBE-C₃, **62**) and Cannabielsoic acid B-C₃ (CBEAB-C₃, **63**) were also reported from cannabis [2,46]. The structures of these five cannabinoids (**59–63**) can be found in Figure 4.

2.7. Cannabicyclol (CBL) Type Three3 Compounds

Krote and Sieper isolated cannabicyclol (CBL, **64**) from hashish by thin layer chromatography, but its structure was correctly elucidated by Mechoulam and Gaoni in 1967, based on spectral data [47,48]. The relative configuration of CBL (**64**) was determined by X-ray analysis in 1970 [49]. Cannabicyclic acid (CBLA, **65**) was obtained from the benzene extract of cannabis. The benzene extract was chromatographed on a polyamide column using methanol water as a mobile phase. CBLA was isolated as a methylated derivative and considered to be an artifact formed when CBCA is naturally irradiated during storage [50]. Cannabicyclovarin (CBLV, **66**) was detected in the ether extract of Congo marihuana and was identified by GLC and GCMS [51]. CBLA (**65**) was determined to be produced during the natural irradiation of cannabichromenic acid (CBCA, **68**), proving that CBLA is not a natural cannabinoid [50]. The chemical structures of CBL-type cannabinoids are shown in Figure 4.

2.8. Cannabichromene (CBC) Type (Nine Compounds)

Cannabichromene (CBC, **67**) was isolated from the hexane extract of hashish, using column chromatography (florisil column) in 1966 [52]. The carboxylic acid derivative of CBC (**67**), cannabichromenic acid (CBCA, **68**) was isolated from the benzene extract of hemp, using silica-gel column chromatography. The chemical structure of CBCA (**68**) was determined using IR, NMR, and UV spectroscopies [27]. Cannabivarichromene (\pm CBCV, **69**) was identified through GC-MS analysis, and both cannabichromevarin (+CBCV, **70**) and cannabichromevarinic acid (CBCVA, **71**) were isolated from a benzene extract of the “Meao” variant of cannabis from Thailand [27]. Three cannabichromene derivatives, (\pm)-4-acetoxycannabichromene (**72**), (\pm)-3"-hydroxy- Δ^4 "-cannabichromene (**73**) and (-)-7-hydroxycannabichromane (**74**), were isolated from high potency *C. sativa* using silica-gel VLC, normal-phase silica HPLC, and reverse-phase silica (C₁₈) HPLC. These derivatives (**72–74**) were chemically identified using 1D and 2D NMR spectroscopic techniques [31]. In 1984, the CBC-C₃ derivative (**75**) was reported, and using mass spectral analysis, the chemical structure of the CBC-C₃ derivative (**75**) was determined to be 2-methyl-2-(4-methyl-2-pentyl)-7-propyl-2H-1-benzopyran-5-ol [53]. The structures of these nine CBC-type cannabinoids (**67–75**) are shown in Figure 5.

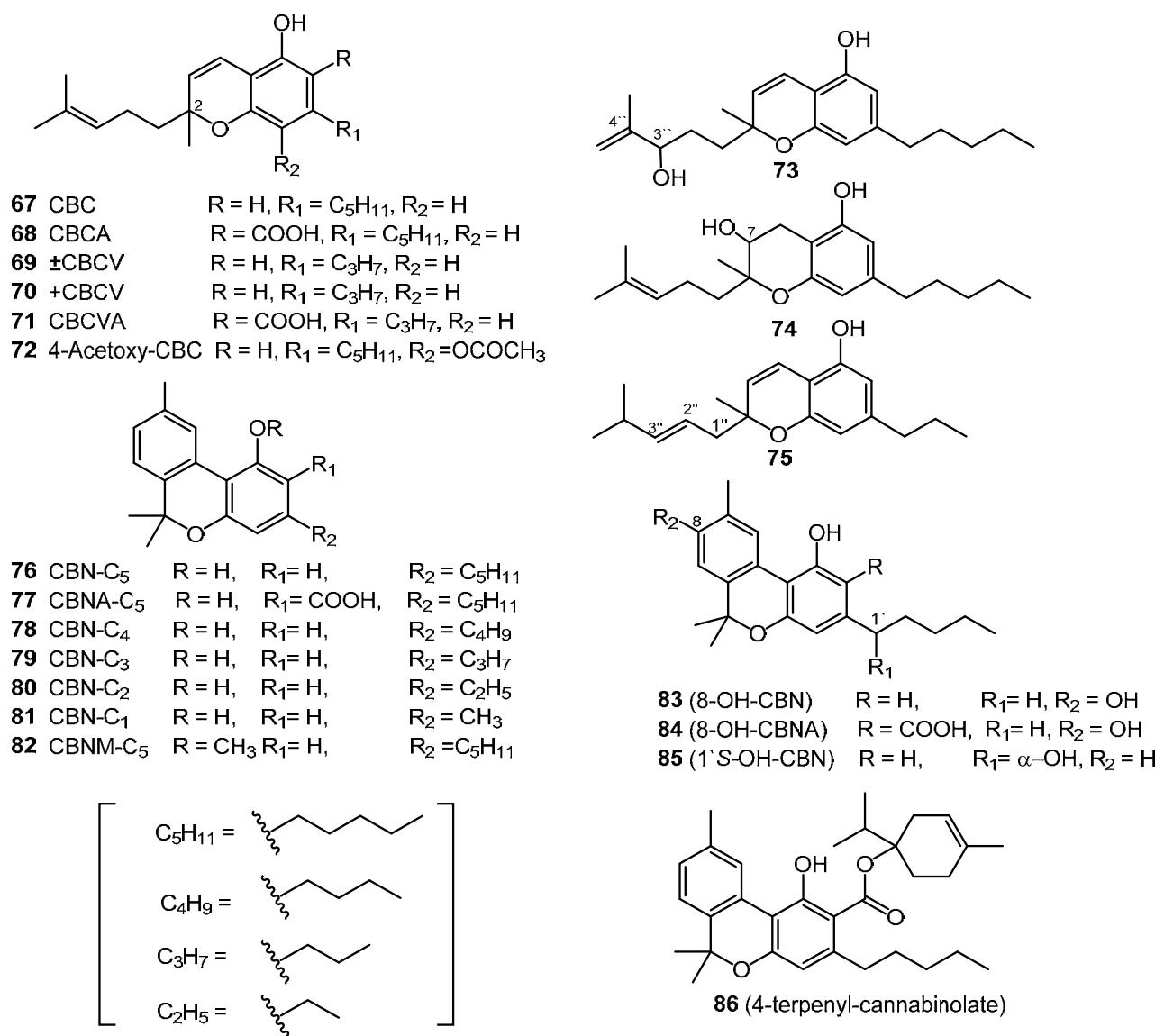


Figure 5. CBC and CBN-Type Cannabinoids.

2.9. Cannabinol (CBN) Type (Eleven Compounds)

The chemical structure and the isolation details of seven cannabinol derivatives (76–82, Figure 5) have been reported in 1980 [3]. Both 8-hydroxycannabinol (83) and 8-hydroxy cannabinolic acid A (84) were isolated from the high potency variety of *C. sativa* and chemically identified based on NMR and high-resolution mass (HR-MS) analysis in 2009 [31]. The compounds 1'S-hydroxy-cannabinol (85) and 4-terpenyl cannabinolate (86) were isolated from the same cannabis variety (high potency *C. sativa*), and their chemical structures were confirmed by GC-MS analysis [18].

2.10. Cannabidiol (CBT) Type (Nine Compounds)

Nine CBT-type cannabinoids, including (−)-*trans*-CBT-C₅ (87), (+)-*trans*-CBT-C₅ (88), (±)-*cis*-CBT-C₅ (89), (±)-*trans*-CBT-C₃ (90), CBT-C₃-homologue (91), (−)-*trans*-CBT-OEt-C₅ (92), (−)-*trans*-CBT-OEt-C₃ (93), 8,9-Di-OH-CBT-C₅ (94), and CBDA-C₅ 9-OH-CBT-C₅ ester (95) (Figure 6), have been isolated from cannabis. Cannabidiol (87) was originally reported in 1966 from Japanese hemp [28], but its chemical structure was elucidated in 1976 [54]. The configuration of this compound was later determined by X-ray analysis [55].

The compounds $(+)$ -*trans*-CBT-C₅ (**88**) and $(-)$ -*trans*-CBT-OEt-C₅ (**92**) were isolated by ElSohly et al. from the ethanolic extract of cannabis, which was chromatographed on a silica gel column [56] and identified by GCMS.

The two ethoxy cannabidiols (**92–93**) are most likely artifacts, since ethanol was used in their isolation from *Cannabis* [3,57].

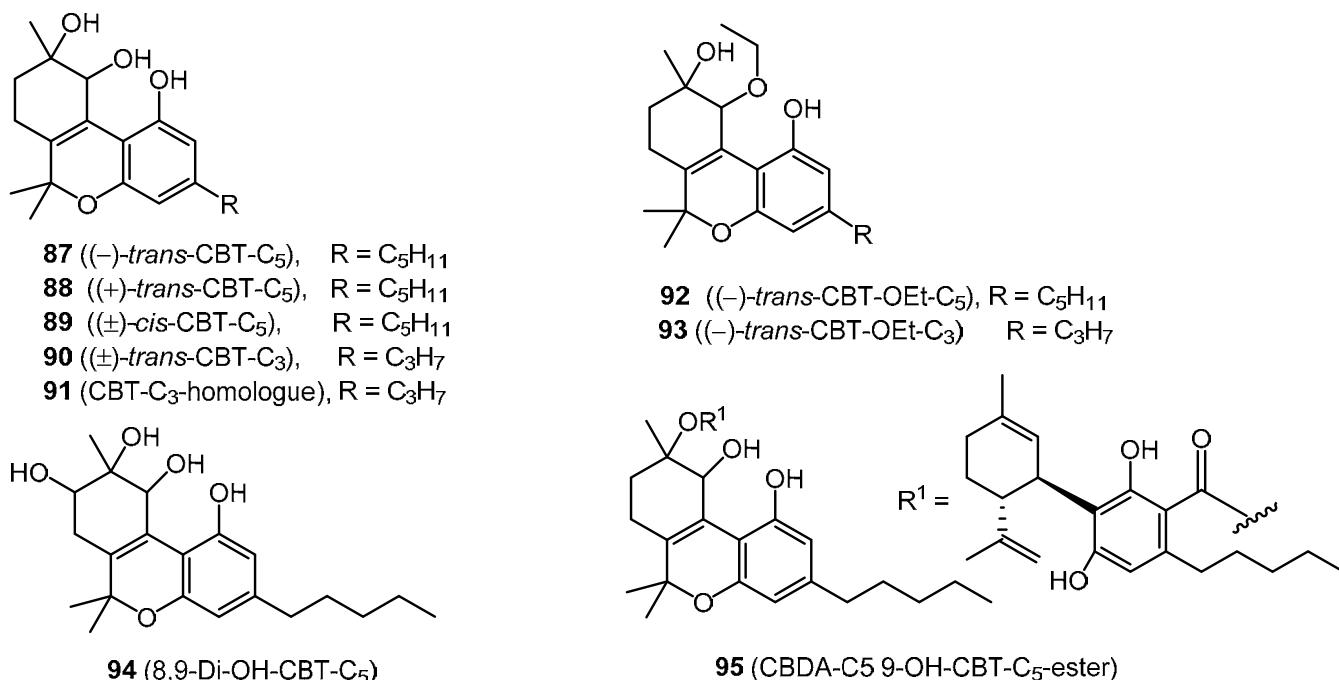


Figure 6. CBT-Type Cannabinoids.

2.11. Miscellaneous Types Cannabinoids (30 Compounds)

A total of thirty miscellaneous type cannabinoids (Figures 7 and 8) have been isolated from cannabis, including dehydrocannabifuran (DCBF-C₅, **96**), cannabifuran (CBF-C₅, **97**), 8-hydroxy-isohexahydrocannabivirin (OH-iso-HHCV-C₃, **98**), 10-oxo- $\Delta^{6a(10a)}$ -tetrahydrocannabinol (OTHC, **99**), cannabicitran (**100**), $(-)$ - Δ^9 -*cis*-(6aS,10aR)-tetrahydrocannabinol (*cis*- Δ^9 -THC, **101**), cannabichromarone (CBCON-C₅, **102**), cannabiripsol (CBR, **103**), cannabitetrol (CBTT, **104**), cannabichromanone-C₅ (CBCN-C₅, **105**), cannabichromanone-C₃ (CBCN-C₃, **106**), (\pm) - Δ^7 -*cis*-isotetrahydrocannabivarin-C₃ (*cis*-iso- Δ^7 -THCV, **107**), $(-)$ - Δ^7 -*trans*-(1R,3R,6R)-isotetrahydrocannabivarin-C₃ (*trans*-iso- Δ^7 -THCV, **108**), and $(-)$ - Δ^7 -*trans*-(1R,3R,6R)-isotetrahydrocannabinol-C₅ (*trans*-iso- Δ^7 -THC, **109**). The cyclohexane-methanol extract of Afghan hashish afforded dehydrocannabifuran (DCBF-C₅, **96**), cannabifuran (CBF-C₅, **97**), OTHC (**99**), and cannabichromanone-C₅ (CBCN-C₅, **105**) after micropreparative GC and TLC. Their chemical structures were determined by mass and NMR spectroscopic analysis [58]. Cannabicitran (CBT, **104**) was isolated from an ethanolic extract of Lebanese hashish. It was purified by counter-current distribution and silica gel chromatography. Its chemical structure was determined by GCMS, IR and ¹H NMR analyses [59]. The isolation of *cis*- Δ^9 -THC (**101**) was reported from a petroleum extract of marihuana by Smith and Kampfert in 1977. The extract was purified on a florsil column followed by preparative TLC [60].

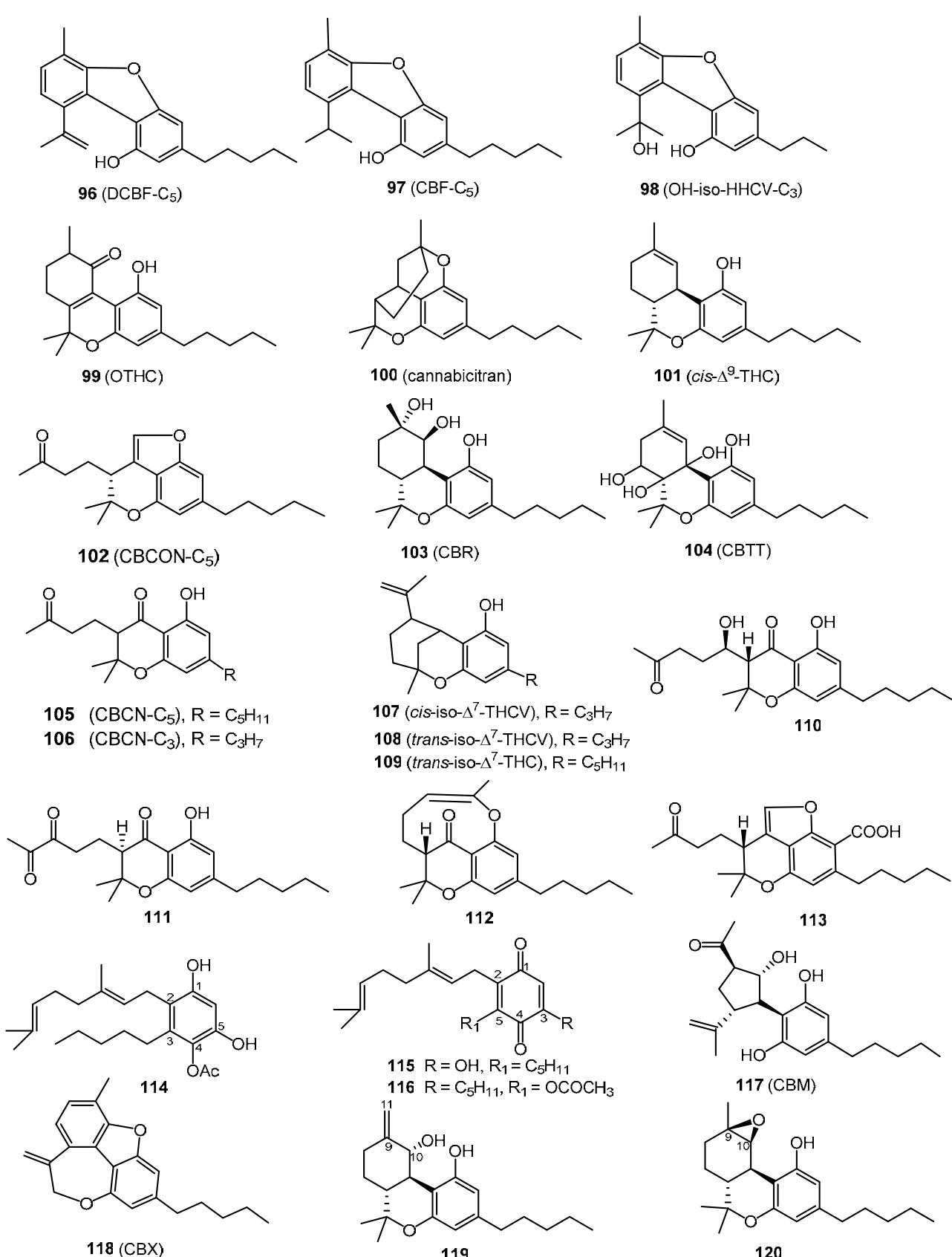


Figure 7. Miscellaneous-Type Cannabinoids.

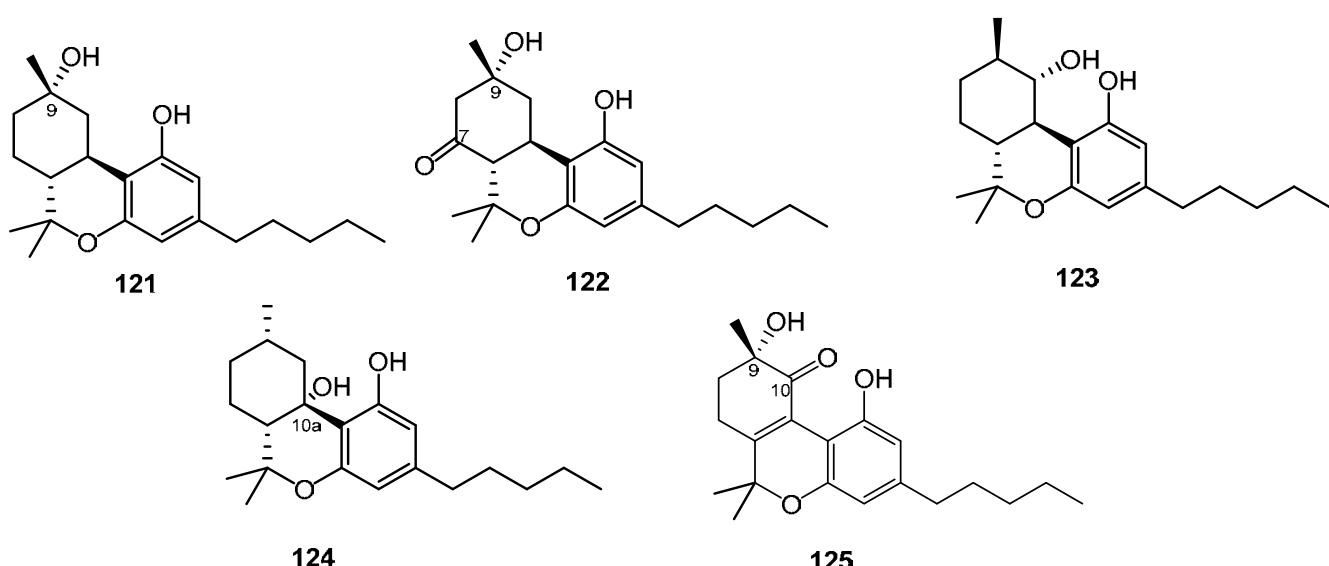


Figure 8. Miscellaneous-Type Cannabinoids (cont.).

Cannabiripsol (CBR, **103**) was isolated from a South African Cannabis variant after hexane extraction and chromatography on silica and polyamide columns. Its chemical structure was determined by spectral means (IR, GCMS, UV, ^1H NMR) and by synthesis [61]. Cannabitetrol (CBT, **104**) was obtained and identified from the hexane extract of Mexican marijuana grown in Mississippi using silica gel column chromatography [62]. ElSohly and Slade reported the details of the isolation and chemical identification of compounds **106–109** [2].

From a high potency variety of *C. sativa*, three cannabichromanones were isolated, namely cannabichromanone B (**110**), C (**111**), and D (**112**). The absolute configurations of these three cannabinoids were assigned on the basis of the Mosher ester and inspection of their circular dichroism spectra. The isolation of these compounds was performed using semi-preparative C_{18} HPLC [63]. Additionally, $(-)(7R)$ -cannabiceumaronic acid (**113**), 4-acetoxy-2-geranyl-5-hydroxy-3-*n*-pentylphenol (**114**), and 2-geranyl-5-hydroxy-3-*n*-pentyl-1,4-benzoquinone (**115**) were isolated from the buds and leaves of the same variety of cannabis (high potency *C. sativa*) using several chromatographic techniques, including silica-gel VLC, solid-phase extraction, reverse-phase columns (C_{18} SPE), and normal-phase HPLC. In addition, 5-acetoxy-6-geranyl-3-*n*-pentyl-1,4-benzoquinone (**116**) was isolated on silica gel column chromatography followed by normal-phase HPLC [32]. In 2010, a new cannabinoid named cannabimovone (CBM, **117**) was isolated from a non-psychotropic variety of *C. sativa*. This unusual metabolite is presumably formed from CBD and was isolated from a polar fraction of hemp by using flash chromatography over reverse-phase C_{18} silica gel followed by normal-phase HPLC. The chemical identity of CBM (**117**) was revealed by a combination of 1D and 2D NMR along with ESI-MS spectroscopic techniques [64]. A tetracyclic cannabinoid, cannabioxepane, (CBX, **118**) was isolated in 2011 from a cannabis variety called Carmagnola by applying many chromatographic techniques including RP-18 column, silica gel column chromatography, and NP-HPLC chromatography. Its chemical structure was established using MS and NMR data [65]. Seven more cannabinoids (**119–125**) were isolated from a high potency variety of *C. sativa* (Figures 7 and 8) and chemically elucidated by 1D and 2D NMR and HRMS analyses as 10α -hydroxy- $\Delta^{9,11}$ -hexahydrocannabinol (**119**), $9\beta,10\beta$ -epoxyhexahydrocannabinol (**120**), 9α -hydroxyhexahydrocannabinol (**121**), 7-oxo- 9α -hydroxyhexa-hydrocannabinol, (**122**) 10α -hydroxyhexahydrocannabinol (**123**), $10\alpha R$ -hydroxyhexahydrocannabinol (**124**), and 9α -hydroxy-10-oxo- $\Delta^{6a,10a}$ -THC (**125**) [18,20].

3. Non-Cannabinoids

In addition to cannabinoids, more than 400 non-cannabinoid constituents have been isolated and/or identified from the cannabis plant. These non-cannabinoids belong to various chemical classes [2,3,66]. The major non-cannabinoid constituents are classified into four major categories: non-cannabinoid phenols, flavonoids, terpenes, alkaloids.

3.1. Non-Cannabinoid Phenols (42 Compounds)

Non-cannabinoid phenols include many chemical classes, including spiro-indans, dihydrostilbenes, dihydrophenathrenes, and simple phenols.

3.1.1. Spiro-Indans (16 Compounds)

Sixteen spiro-indan type compounds were isolated from cannabis (126–141, Figure 9). Compound 126 was isolated in 1976 from an Indian cannabis variety using silica gel column chromatography and given the name cannabispiran [67]. In the same year, the compound was also isolated by another research group from a South African variety and named cannabispironone; cannabispirenone (127) was also identified from the South African cannabis variety [68]. Bercht et al. used NMR and mass spectrometric analysis to prove the chemical structures of 126 and 127, while Ottersen et al. used X-ray crystallography to confirm the chemical structure of 126 [67]. The cannabispirenone isomer (128), with interchangeable methoxy and hydroxyl groups, was isolated from Mexican marihuana, and its chemical structure was established by ¹H NMR and EIMS analysis, [69]. Cannabispiradienone (129) was isolated from Thai cannabis, and its chemical structure was elucidated based on ¹H NMR spectroscopy and confirmed by hydrogenation to give cannabispiran (126) [70]. Two spiro-indans named cannabispriol (130) and acetyl cannabispriol (131) were detected by Yukihiko and Nishioka in the benzene extract of the dried leaves of Japanese cannabis. The benzene extract was chromatographed on a polyamide column followed by silica gel chromatography to yield compounds 130 and 131 [71]. Compound 130 was also isolated from a South African variety of cannabis grown in Mississippi by Turner's group and named β -cannabispriol. The orientation of the hydroxyl group was determined by ¹H NMR analysis of 130 and its acetate derivative (131) [61]. Three spiro-indans were isolated from an ethanolic extract of a seized hashish sample from Saudi Arabia and were chemically identified as 5-hydroxy-7-methoxyindan-1-spiro-cyclohexane (132), 7-hydroxy-5-methoxyindan-1-spiro-cyclohexane (133), and 5,7-dihydroxyindan-1-spiro-cyclohexane (134) through a combination of spectral and chemical analysis. The methanolic fraction of hashish was subjected to flash chromatography and further purified through silica gel column chromatography to afford compounds 132–134 [72]. Isocannabispiran (135) has been isolated from a Panamanian variety of cannabis by repeated chromatography. The structure was chemically elucidated as 5'-hydroxy-7'-methoxy-spiro-(cyclohexane-1,1'-indan)-4-one by spectroscopic means as well as direct comparison with cannabispiran (126) [73]. Radwan et al. (2008) isolated 7-O-methyl-cannabispironone (136) from an extract of a high potency cannabis variety using normal phase chromatography followed by C₁₈-HPLC [32], while isocannabispiradienone (137) and α -cannabispiranone (138) were obtained from the dichloromethane extract of decarboxylated *C. sativa* hemp that was subjected to C₁₈ flash chromatography, followed by silica gel gravity column chromatography and HPLC. The chemical structures were established using HR-ESIMS and NMR (¹H, ¹³C, HSQC and HMBC) data [66]. Recently, three new cannabispirans (139–141) have been obtained from the leaves of *C. sativa*. Cannabispirketal (139) and the glycoside, α -cannabispiranol-4'-O- β -glucopyranose (140) were isolated from an ethanolic extract, and their chemical structures were determined by 1D NMR (¹H NMR, ¹³C NMR) and 2DNMR (COSY, HSQC, HMBC and ROESY) [74]. In 2018, Nalli et al. isolated prenylspirodienone (141) and proved its chemical structure by extensive NMR and ESI-MS analysis. Moreover, they proposed the bio-synthetic pathway from this compound [75].

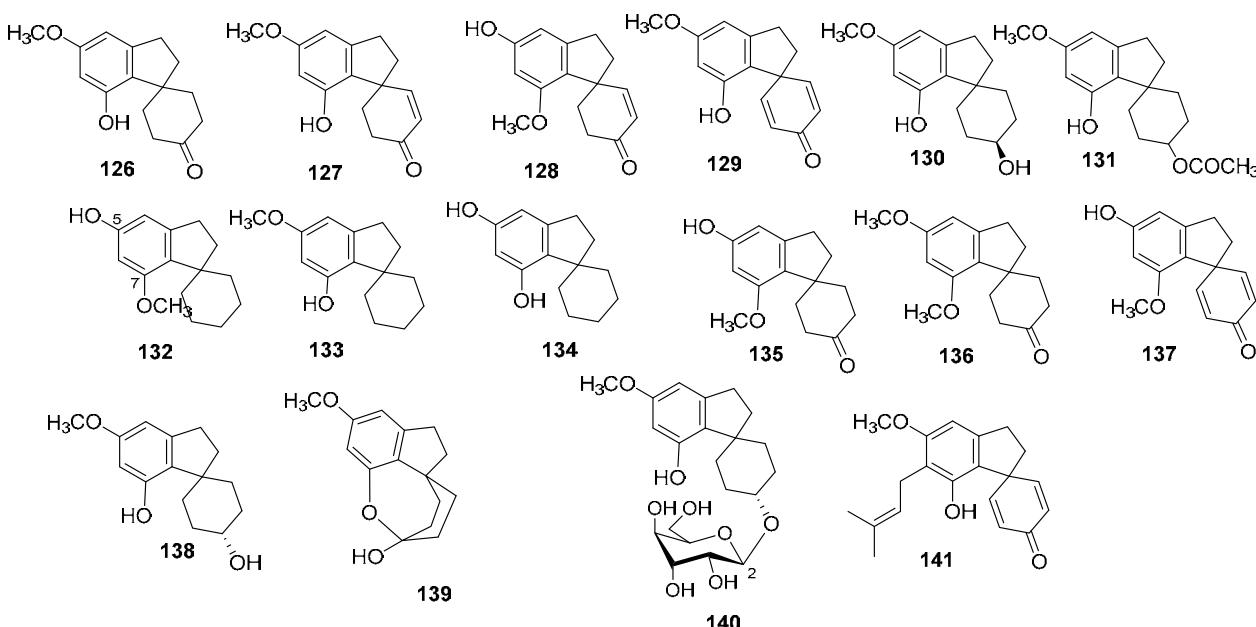


Figure 9. Chemical structure of Cannabis Spiro-Indans.

3.1.2. Dihydrostilbenes (12 Compounds)

Twelve dihydrostilbenes (**142–153**) were isolated and identified from *C. sativa* (Figure 10). Turner et al. reported four new dihydrostilbenes in his review [3]. These compounds are 3-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-5-methoxyphenol (**142**), 3-[2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethyl]-5-methoxyphenol (**143**), 3-[2-(3-isoprenyl-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)-ethyl]-5-methoxyphenol (**144**) and canniprene (**145**). Their chemical structures were determined by chemical and spectral analysis, while the chemical structure of **145** was confirmed by synthesis [71]. Two dihydrostilbenes, named cannabistilbene I (**146**) and cannabistilbene II (**147**), were isolated from the polar acidic fraction of a Panamanian variant of *C. sativa* grown at the University of Mississippi. The chemical structure of cannabistilbene I (**146**) was elucidated as 3,4'-dihydroxy-5-methoxy-3'(3-methylbut-2-enyl)-dihydrostilbene by ¹H NMR and mass spectral analysis and confirmed by total synthesis. The chemical structure of cannabistilbene II (**147**) was proposed as either **147A** or **147B** based on spectral analysis [76]. El-Ferally isolated 3,4',5-trihydroxy-dihydrostilbene (**148**) from the ethanol extract of a hashish sample. The chemical structure of **148** and its prepared triacetate were established by ¹H and ¹³C NMR spectroscopic analysis as well as total synthesis [77]. Recently, Guo et al. isolated three new prenylated stilbenes (**149–151**) and two other known stilbenes (**152–153**) from the leaves of *C. sativa* grown in Yunnan Province, China. The authors applied multiple chromatographic techniques in the isolation and purification of compounds **149–153**, such as column chromatography over silica gel cc, ODS C₁₈ Si gel column chromatography, Sephadex column chromatography, and preparative HPLC. Spectral techniques such as 1D and 2D NMR spectroscopy and HRESIMS were used to determine the chemical structures as α,α' -dihydro-3',4,5'-trihydroxy-4'-methoxy-3-isopentenylstilbene (**149**), α,α' -dihydro-3',4',5-trihydroxy-4-methoxy-2,6-diisopentenylstilbene (**150**), and α,α' -dihydro-3',4,5'-trihydroxy-4'-methoxy-2',3-diisopentenylstilbene (**151**), α,α' -dihydro-3,4',5-trihydroxy-4,5'-diisopentenylstilbene (**152**) and combretastatin B-2 (**153**) [78].

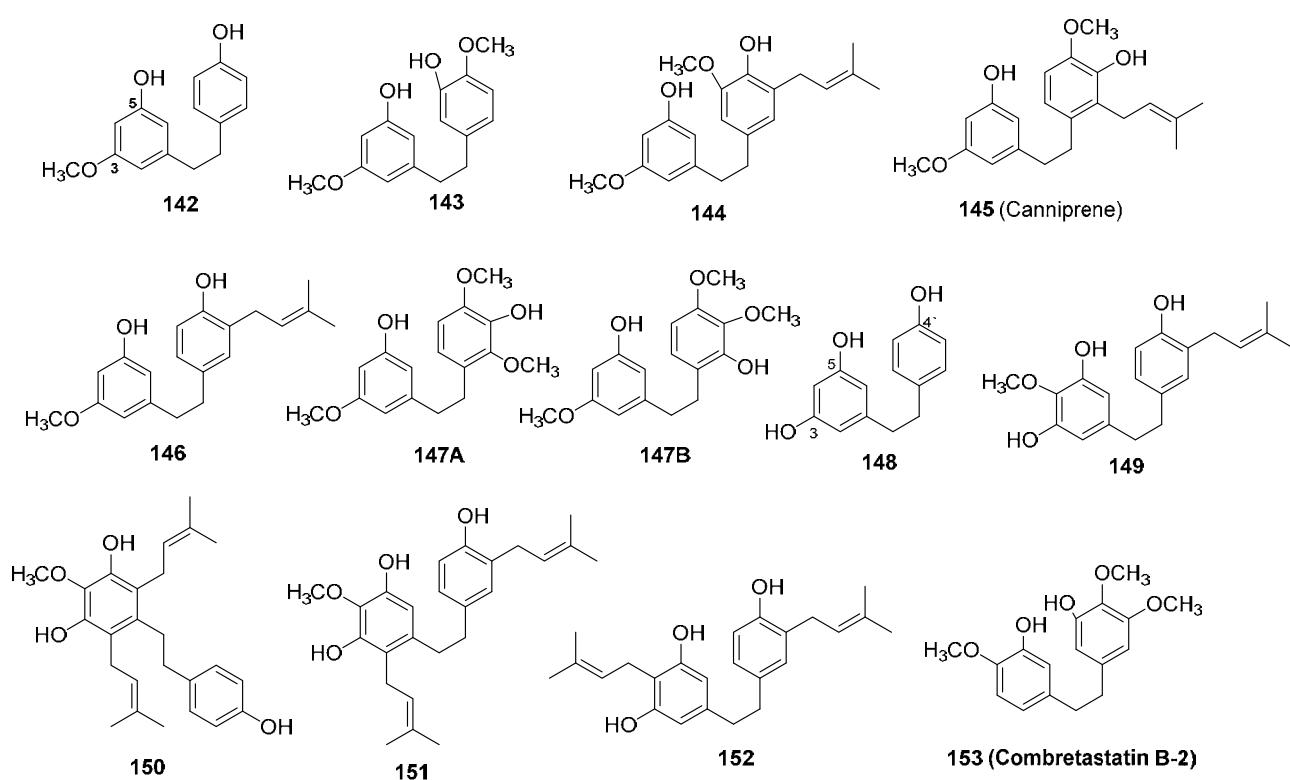


Figure 10. Chemical structure of Cannabis dihydrostilbenes.

3.1.3. Dihydrophenanthrenes (Seven Compounds)

Two dihydrophenenathrens, cannabidihydrophenanthrene (cannithrene 1) (**154**) and cannithrene 2 (**155**), were isolated from Thailand cannabis [71,79]. The chemical structure of cannithrene 2 was confirmed by X-ray crystallography of its diacetate derivative. The authors proposed that cannabidihydrophenanthrene (**154**) was biogenetically derived from cannabispiradienone (**129**) via a diene-phenol rearrangement [71]. Two dihydrophenanthrenes (**156–157**) and one phenethrene derivative (**158**) were isolated from an ethanolic extract of a high potency cannabis variety grown in Mississippi using a combination of normal and reversed phase chromatographic techniques and were identified as 4,5-dihydroxy-2,3,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (**156**), 4-hydroxy-2,3,6,7-tetramethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (**157**) and 4,7-dimethoxy-1,2,5-trihydroxyphenanthrene (**158**) [80]. In 2008, Sanchez-Duffhues isolated the known 1,4-phenanthrenequinone, denbinobin (**159**) from an acetone extract of *C. sativa* chemotype (CARMA) after fractionation and column chromatography. Denbinobin (**159**) was purified by crystallization from ether [81]. Another 1,4-phenanthrenequinone derivative was also isolated from the leaves and branches of *C. sativa*, its chemical structure was determined as 2,3,5,6-tetramethoxy 9,10-dihydrophenanthredione (**160**) using 1D and 2D NMR as well as ESI-MS [82]. The chemical structures of the reported dihydrophenanthrenes and phenanthrenes are presented in Figure 11.

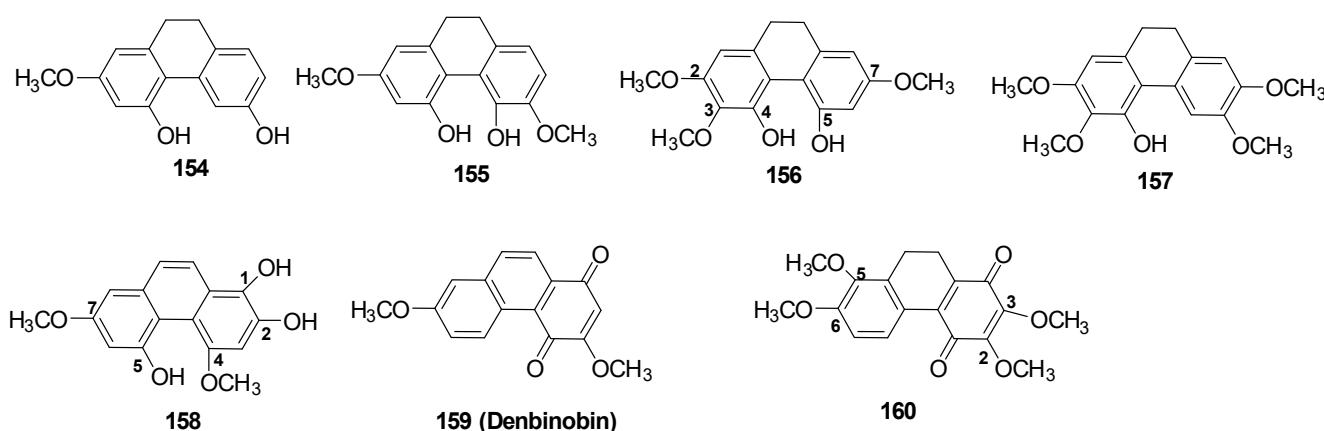


Figure 11. Chemical structure of Cannabis Dihydrophenanthrene Derivatives.

3.1.4. Simple Phenols (Seven Compounds)

Five simple phenols (161–167) were detected in the essential oil of Cannabis (Figure 12) and identified by GC/MS as eugenol (161), methyleugenol (162), iso-eugenol (163), trans-anethol (164) and *cis*-anethol (165) [3,83]. Vanillin (166) was isolated and identified from hemp pectin using silica gel column chromatography and identified via ^1H NMR, ^{13}C NMR, and ESI-MS spectroscopic methods [84]. Phloroglucinol β -D-glucoside (167) was identified from the stem exudate of greenhouse-grown *C. sativa* by TLC, but its aglycone (phloroglucinol) was isolated after acid hydrolysis of the exudate. Phloroglucinol was identified by ^1H NMR and GC/MS experiments [85].

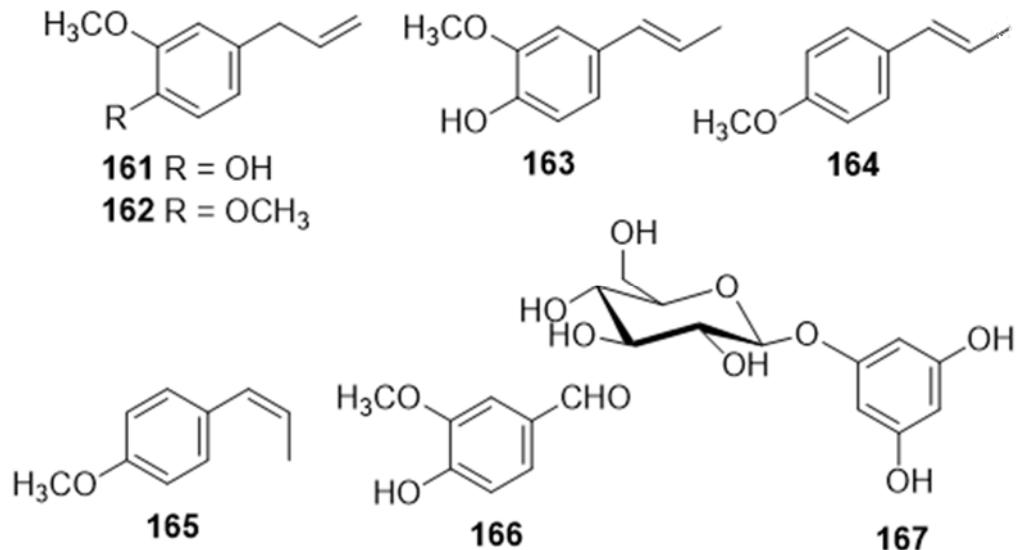


Figure 12. Chemical Structures of Cannabis Simple Phenols.

3.2. Flavonoids (34 Compounds)

Thirty-four flavonoids were isolated from *C. sativa* (**168–201**), which could be categorized into seven basic chemical skeletons that can be methylated, glycosylated (C or O glycosides), prenylated, or geranylated (Figure 13). The seven chemical structures of the flavonoid aglycones are orientin, vitexin, isovitexin, apigenin, luteolin, kaempferol and quercetin. The details of the isolation and chemical structures of 19 flavonoids (**168–171, 173–175, 178–184, 187–188**, and **193–195**) isolated from *C. sativa* were reviewed by turner et al. in 1980 [3]. The flavonoid glycosides, vitexin (**172**), cytisoside (**176**) and cytisoside glucoside (**177**), were identified from Canadian cannabis plants grown from seeds, where the authors used TLC, a hydrolytic test and UV spectroscopic analysis to determine their chemical structures [86]. Crombie et al. isolated two methylated isoprenoid flavones named Canniflavone 1 and Canniflavone 2 from a Thailand strain of cannabis [79]; four years later, Barrett et al. isolated the same two compounds and named them Canniflavin A (**189**, prenyl flavone) and Canniflavin B (**190**, geranyl flavone) from the ethanolic extract of *C. sativa*. The structures were elucidated by using UV, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopic techniques [87]. In 2008, Radwan el al isolated another methylated isoprenoid flavone, canniflavin C (**191**), along with 6-prenylapigenin (**185**) and chrysoeriol (**192**), from a high potency variety of *C. sativa* grown in Mississippi polar fractions by using combination of various chromatographic techniques, such as VLC, silica gel column chromatography, and RP-HPLC. The geranyl moiety in Canniflavin C (**191**) is attached to the C-8 instead of the C-6 as in Canniflavin B based on 1D and 2D NMR analysis [80]. The glycoside apigenin-6,8-di-C- β -D-glucopyranoside (**186**) was isolated from the methanolic extract of hemp [88]. Two flavonoid glycosides (**196–197**) were isolated from the pollen grains of the male plants of a Mexican variety of *C. sativa* that was cultivated at the University of Mississippi. Their chemical structures were identified as kaempferol-3-O-sophoroside (**196**) and quercetin-3-O-sophoroside (**197**) based on 1D and 2D NMR and UV experiments [89]. The flavonoid glycoside Rutin (**198**) was isolated for the first time from hemp pectin. The ethanolic extract was purified by macroreticular resin, silica gel column chromatography, and Sephadex-LH-20. Spectroscopic methods (ESI-MS, ¹H NMR, ¹³C NMR) were used for identification of its chemical structure [84].

The flavonoids Quercetin (**199**), Naringenin (**200**), and Naringin (**201**) were identified and quantified in the hydroalcoholic extract of hemp inflorescence from monoecious cultivars grown in Central Italy. Four cultivars (Ferimon, Uso-31, Felina 32 and Fedora) were analyzed at four stages of growth from flowering to ripening using HPLC-PDA. Naringenin (**200**) and its glycoside (Naringin, **201**) was detected only in Fedora 17 and Ferimon cultivars, respectively, while Quercetin (**199**) was present in the hydroalcoholic extract of the four cultivars [90,91]. Naringenin (**200**) was also detected and quantified in the industrial hemp of Futura 75 cultivar cultivated in Italy and the quantification was performed by HPLC-DAD-MS of the water extract [91].

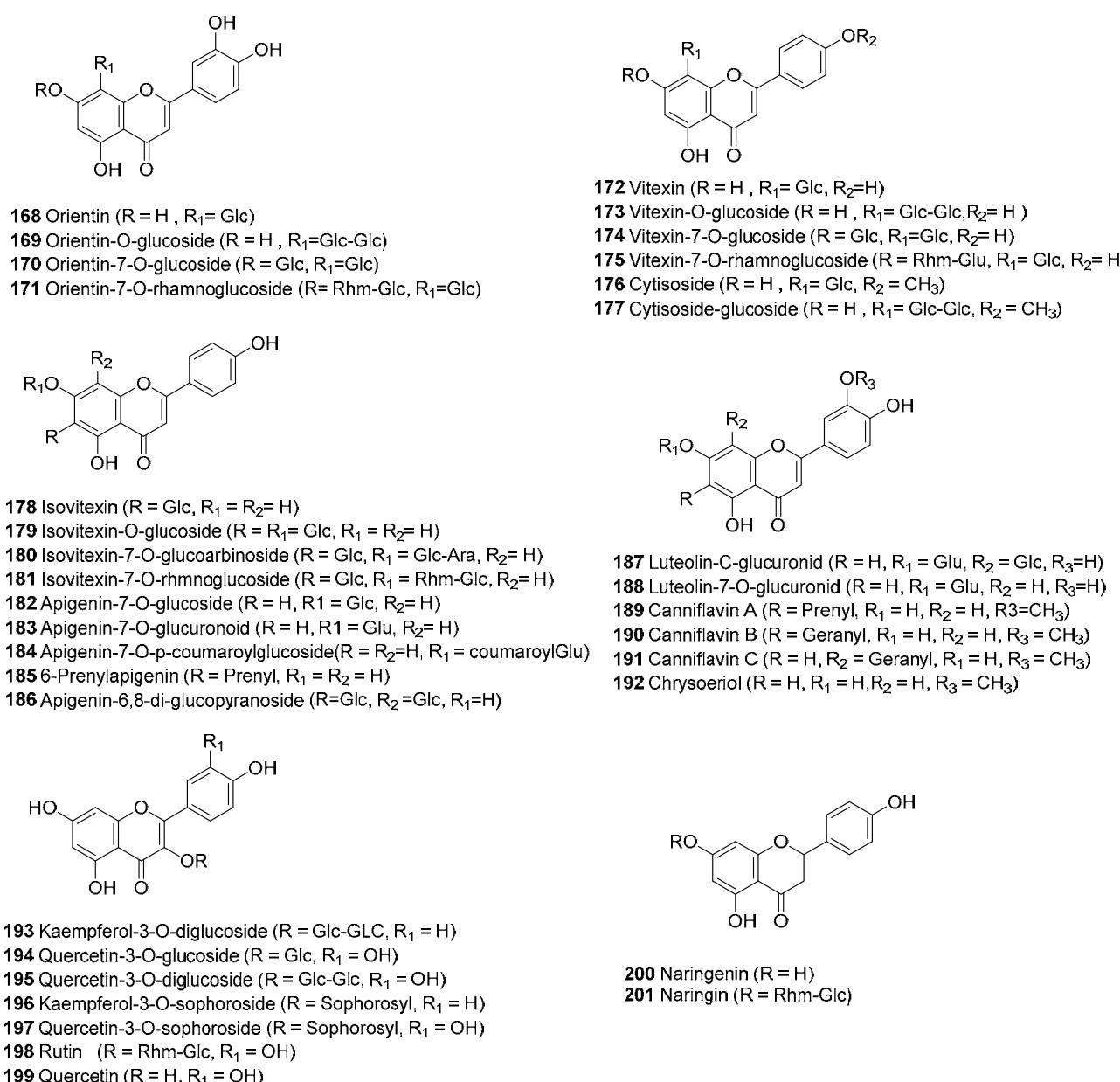


Figure 13. Chemical Structures of Cannabis Flavonoids.

3.3. Terpenes (120 Compounds)

Previous publications have reported 120 [2,92] or more [93,94] terpenes in cannabis. Our search for terpenes with the correct chemical structures yielded a total of 120 terpenes. Terpenes, or isoprenoids, consist of the second largest class of cannabis constituents. These compounds are responsible for the characteristic aroma of the plant. Terpenes can be classified into five main classes: monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes, triterpenes, and miscellaneous terpenes. Out of 120 terpenes, there are 61 monoterpenes (C_{10} skeleton), 51 sesquiterpenes (C_{15} skeleton), 2 diterpenes, (C_{20} skeleton), 2 triterpenes (C_{30} skeleton), and 4 miscellaneous compounds.

3.3.1. Monoterpenes (61 Compounds)

Sixty-one monoterpenes (202–262) have been reported from cannabis. They can be classified into two distinct classes: monoterpene hydrocarbons and oxygenated monoterpenes. Cannabis monoterpenes may be acyclic (linear), monocyclic or bicyclic (Figures 14 and 15).

In 1942, the low boiling point terpene fraction of Egyptian hashish contained two monoterpene hydrocarbons: *p*-cymene (205) and small quantities of 1-methyl-4-isopropenylbenzene or dehydro-*p*-cymene (208) [95]. Almost twenty years later, an acyclic monoterpene, myrcene (202) and the monocyclic monoterpene limonene (209), were identified in the essential oil of fresh, wild *C. sativa* from Canada [96].

Terpenoid-related compounds were detected from the hydrodistillation of freshly harvested *C. sativa* L. from India [97]. The essential oil obtained from the hydrodistillation underwent fractional distillation, yielding five fractions. Fraction 5 was further chromatographed over alumina using petroleum ether, benzene, ether, and alcohol successively as eluents. The fractions collected with petroleum ether were combined and named Fraction 5-A, while the fractions collected with benzene as the solvent system were combined and collectively known as Fraction 5-B. Upon GC-MS and physico-chemical analyses, twenty-four different metabolites were detected, out of which 12 monoterpenes were not reported previously, namely α -terpinene (207), β -phellandrene (208), γ -terpinene (209), α -terpinolene (210), α -pinene (214), β -pinene (215), camphene (216), linalool (221), α -terpineol (232), terpinene-4-ol (233), linalool oxide (243), and sabinene hydrate (249) [97].

In the early 1970s, Dutch and Turkish cannabis volatile oil samples were compared by capillary gas chromatography [98,99]. The volatile oils were prepared by two methods: hydrodistillation or through nitrogen extraction; the volatile oils were identified to contain 18 total monoterpenes, seven of which had not been identified previously: *cis*- β -ocimene (203), *trans*- β -ocimene (204), α -phellandrene (211), Δ^3 -carene (217), Δ^4 -carene (218), sabinene (219) and α -thujene (220). In 1976, the oxygenated monoterpene, *m*-mentha-1,8-(9)-dien-5-ol (229) was identified from the volatile oil of *Cannabis* [100].

As the aroma of *C. sativa* L. is of high importance for the detection of illicit marijuana trafficking, the composition of the emitted aroma constituents was investigated, using a direct gas chromatographic analysis of the headspace components. The marijuana standard was grown and harvested at the University of Mississippi, and real samples were obtained from Customs' seizures. The samples were prepared by weighing 1 g of each sample, placing it in a microvial, and heating the sample at 65 °C for 1 h. From the microvial, 5 mL of the headspace air was withdrawn using a gas-tight syringe and directly injected into the gas chromatograph. A total of 18 terpenic compounds were detected, out of which three compounds had not been previously reported, namely 2-methyl-2-heptene-6-one (227), fenchyl alcohol (254), and borneol (256), [101].

The volatile oil of *C. sativa* of Mexican origin was prepared, and a total of 17 monoterpenes were identified in the oil through GC-MS analysis. Six oxygenated monoterpenes had not been identified previously, namely nerol (223), geraniol (224), carvacrol (230), 1,8-cineol (250), 1,4-cineol (251), and camphor (258) [60]. Later that year, piperitenone (231) was detected and identified in the volatile oil of *Cannabis* through GC-MS analysis and retention time matching [102].

A total of 55 monoterpenes were identified by the Bos research group in both 1975 and 1978, with 24 being reported for the first time from cannabis including the monoterpene hydrocarbon, 3-phenyl-2-methyl-prop-1-ene (213), and 23 oxygenated hydrocarbons, namely citral B (222), citronellol (226), geranyl acetone (228), carvone (231), pulegone (235), dihydrocarvone (236), β -terpineol (237), dihydrocarveyl acetate (238), *p*-cymene-8-ol (239), β -cyclocitral (241), safranal (242), *cis*-linalool oxide (244), perillene (245), sabinol (246), thujyl alcohol (247), piperitone oxide (252), piperitenone oxide (253), fenchone (255), bornyl acetate (257), camphene hydrate (259), α -pinene oxide (260), pinocarveol (261), and pinocarvone (262), [83,103]. The chemical structure of the identified monoterpenes were shown in Figures 14 and 15.

Ross and ElSohly studied the composition of cannabis essential oil prepared by steam distillation of marijuana buds, by collecting the oil using the lighter-than-water volatile oil apparatus. The study included the preparation of volatile oil from fresh buds, as well as samples that were dried and stored at room temperature at three time points: 1 week, 1 month, and 3 months. The composition of the oils was then determined by GC-MS and GC-FID, where the percentage compositions of each component determined by the GC-FID method, and the presence of the terpenes was identified by GC-MS. There was a total of 68 components identified in the study, with 57 identified as monoterpenes, sesquiterpenes, and other compounds, such as ketones and esters. The fresh buds' oil was determined to have the greatest composition of monoterpenes, at approximately 92.48%. Sesquiterpenes represented 6.84% of the total percent composition and other compounds represented only 0.68%. Analysis of the three-month samples showed a decrease in the percent composition of monoterpenes and an increase in the percent composition of sesquiterpenes and other compounds, where the monoterpenes represented 62.02% composition, the sesquiterpenes were 35.63%, and other compounds represented 2.35% of the volatile oil. Three new oxygenated monoterpenes were reported for the first time in this study, namely, ipsdienol (225), *cis*-carveol (240) and *cis*-sabinene hydrate (248) [104].

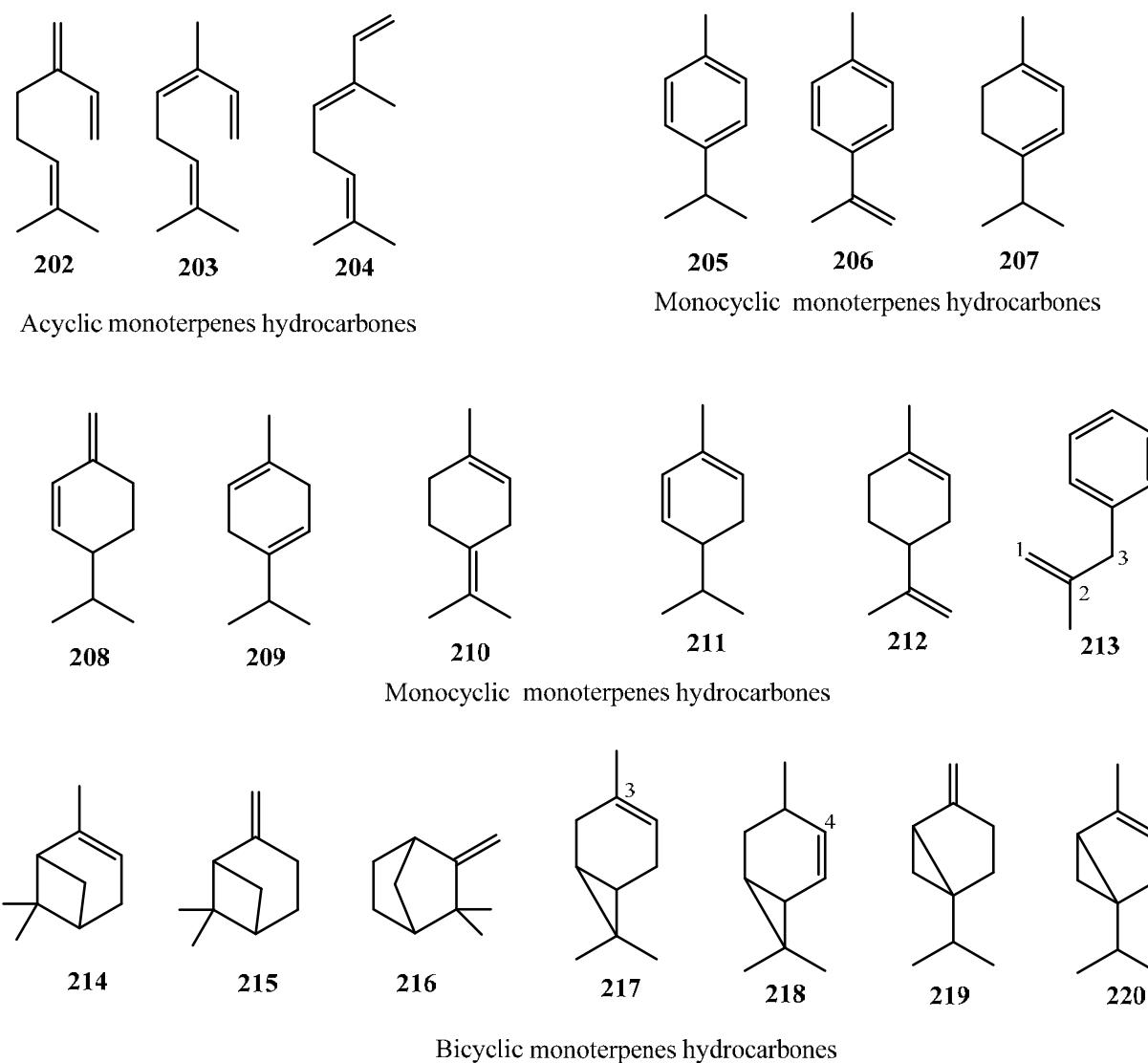


Figure 14. Chemical Structure of Cannabis Monoterpenes (hydrocarbon derivatives).

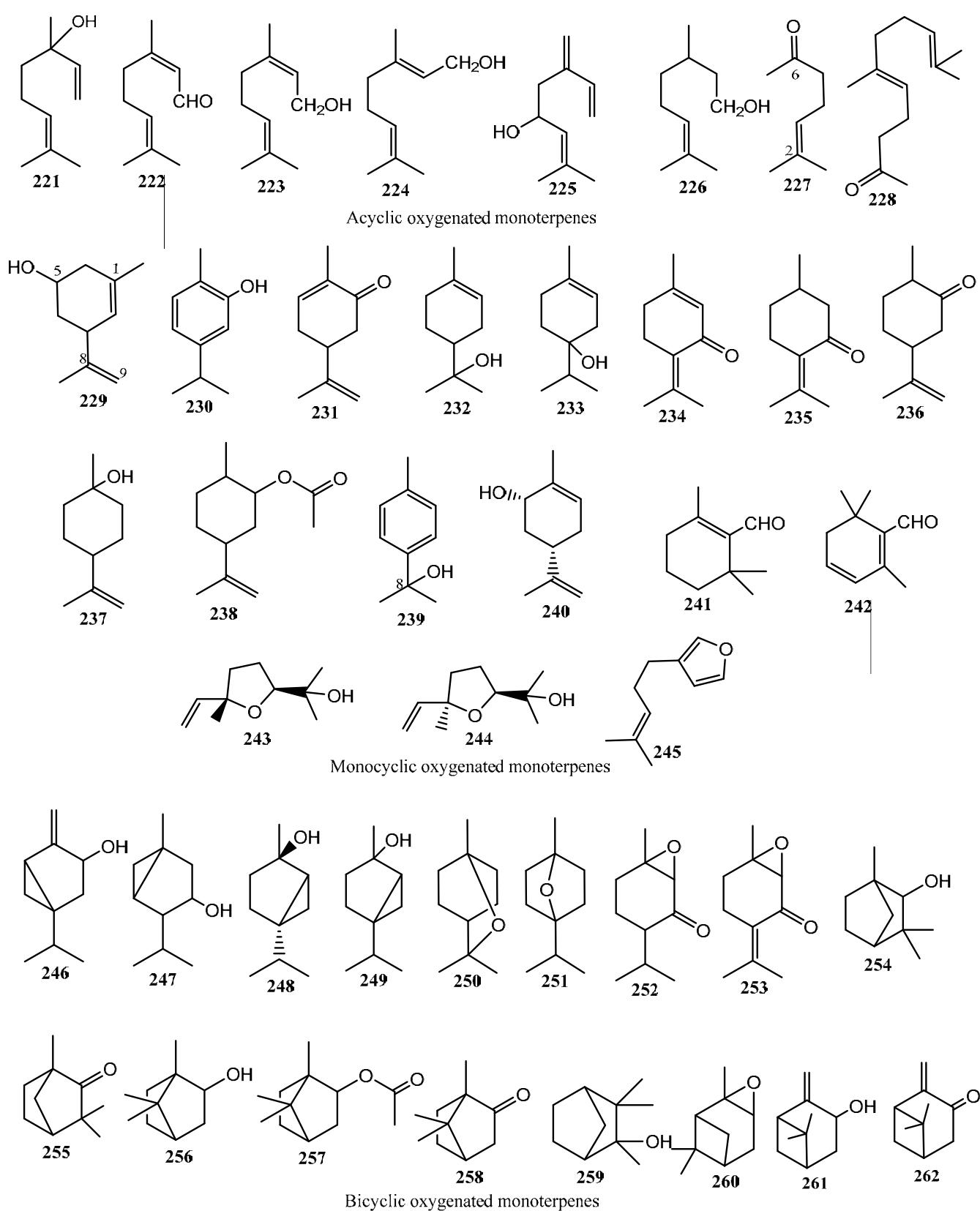


Figure 15. Chemical Structure of Cannabis Oxygenated Monoterpenes (acyclic, monocyclic and bicyclic).

3.3.2. Sesquiterpenes (51 Compounds)

In 1942, a study was conducted for the analysis of the higher boiling point fraction of Egyptian hashish, resulting in the identification of one sesquiterpene, α -caryophyllene (α -humulene) (263) [95]. This was the first sesquiterpene to be identified in cannabis. Around 20 years later, in addition to α -caryophyllene (263), β -caryophyllene (264) was identified in the volatile oil of fresh *C. sativa*, through GC analysis [105]. Five sesquiterpenes were identified in the volatile oil of Indian *C. sativa* in 1965. These sesquiterpenes were, namely, caryophyllene oxide (265), curcumene (266), α -trans-bergamotene (267), α -selinene (268), and β -farnesene (269), [97]. In 1973, four new sesquiterpenes were reported from the analysis of the volatile oil of *C. sativa*, namely longifolene (270), humulene epoxide I (271), humulene epoxide II (272), and caryophyllene alcohol (caryophyllenol) (273) [106]. The sesquiterpene β -bisabolene (274) has only been reported in one study, which included the analysis of headspace volatiles, volatile oil, and samples of marijuana from Customs' seizures [101]. Another three sesquiterpenes, allo-aromadendrene (275), calamenene (276), and α -copaene (277), were reported for the first time from the essential oil of *C. sativa* grown in Mexico in 1974. The compounds were identified using both GC/FID and GC/MS [102].

The volatile oil of *C. sativa* from Mexico was studied by Bercht and Paris in 1974, and a total of 17 monoterpenes were identified in the oil through GC-MS analysis. A sesquiterpene, nerolidol (278), was identified for the first time [60]. Using GC/MS and GC retention time, α -gurjunene (279) was detected for the first time in *C. sativa* resin [102].

In 1975, four sesquiterpenes were identified in the essential oil of *Cannabis*, namely iso-caryophyllene (280), β -selinene (281), selina-3,7(11)-diene (282), and selina-4(14),7(11)-diene (283) [103]. This sesquiterpene was confirmed by the same research group to be present in the essential oil of *C. sativa* in 1978 by GC and GC-MS analyses [83]. In addition to α -gurjunene (279), other sesquiterpenes were also reported for the first time in this study were: α -bisabolol (284), α -cedrene (285), α -cubebeene (286), δ -cadinene (287), epi- β -santalene (288), farnesol (289), γ -cadinene (290), γ -elemene (291), γ -eudesmol (292), guaiol (293), ledol (294), *trans-trans*- α -farnesene (295), (Z)- β -farnesene (296) and farnesyl acetone (297) [83]. In 1996, 14 new sesquiterpenes were identified, namely α -cadinene (298), α -*cis*-bergamotene (299), α -eudesmol (300), α -guaiene (301), α -longipinene (302), α -ylangene (303), β -elemene (304), β -eudesmol (305), epi- α -bisabolol (306), γ -*cis*-bisabolene (307), γ -curcumene (308), γ -muurolene (309), γ -*trans*-bisabolene (310), and viridiflorene (311) [104]. Recently, germacrene-B (312) was detected for the first time from hemp essential oil and was quantified by GC-MS, while clovandiol (313) was identified in organic extract of cannabis inflorescence of Ferimon and Uso-31 cultivars [90,107]. The chemical structures of the reported sesquiterpenes are shown in Figure 16.

3.3.3. Diterpenes

Phytol (314) and neophytadiene (315) are the only two triterpenes reported from *C. sativa* (Figure 17). They were identified by GC-MS [83,90].

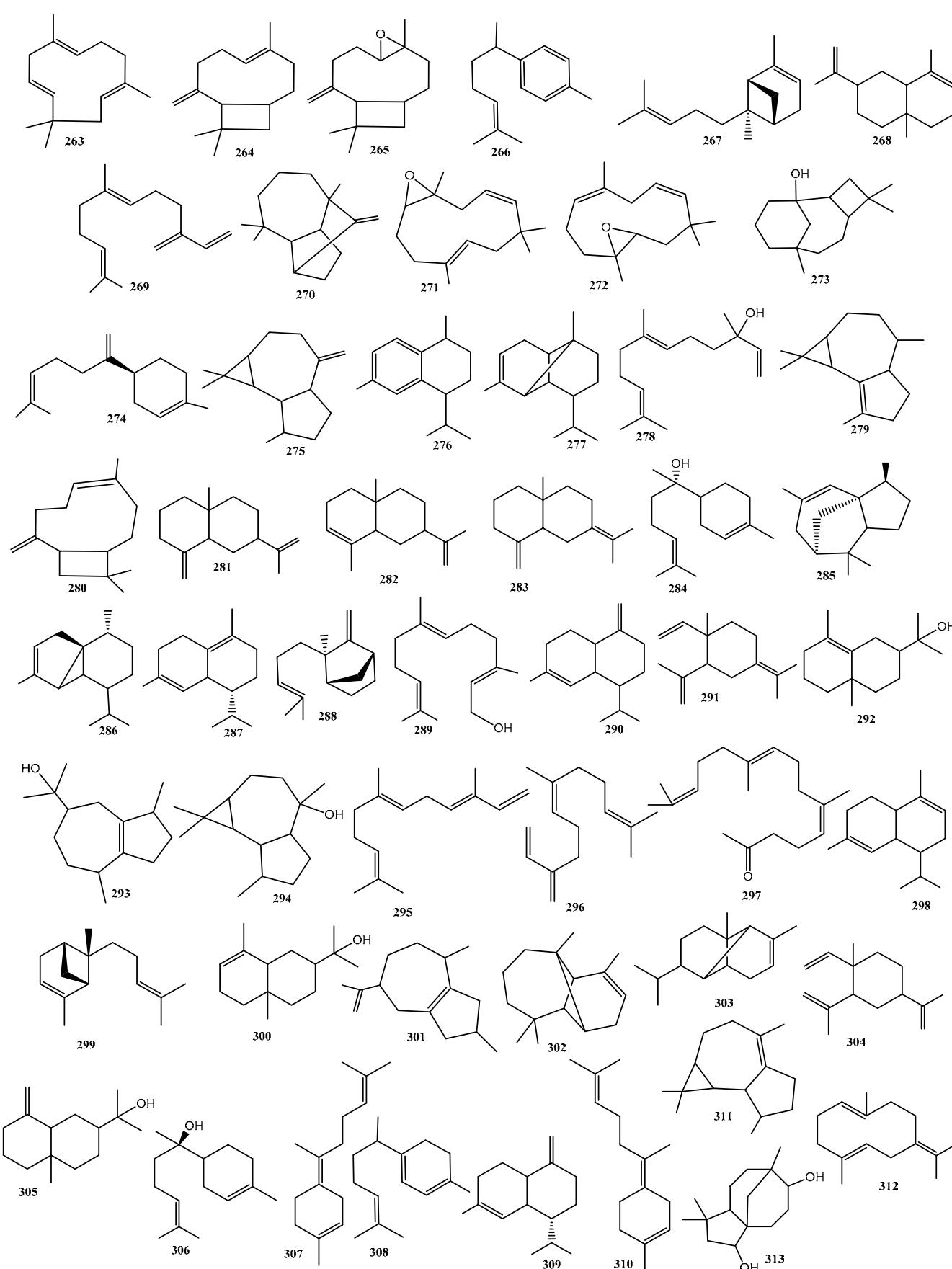


Figure 16. Chemical Structures of Cannabis Sesquiterpenes.

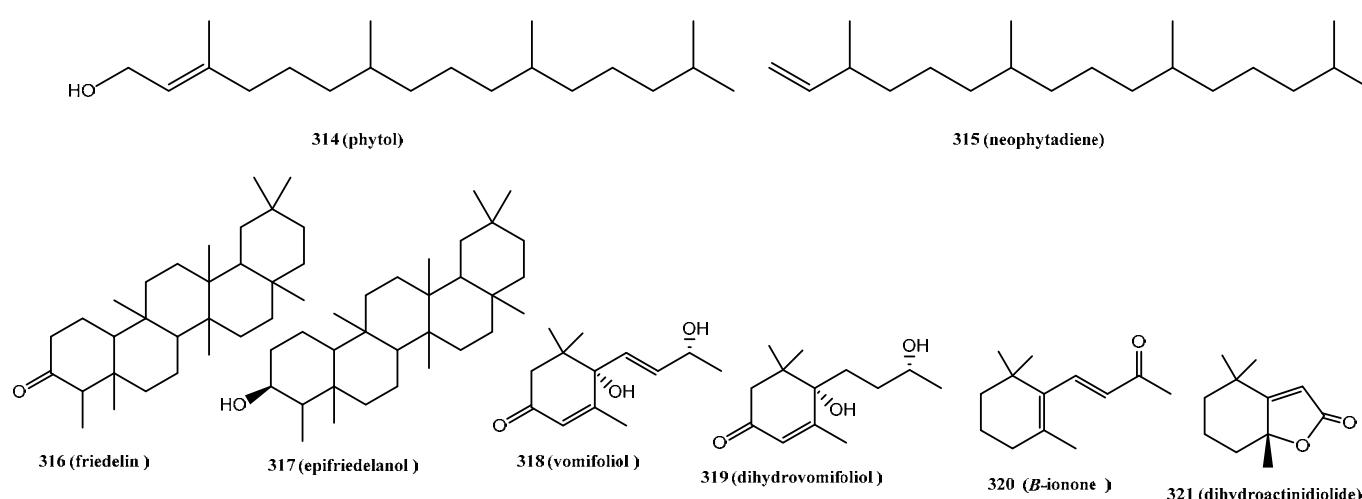


Figure 17. Chemical Structures of Cannabis Diterpenes, Triterpenes, and Miscellaneous Terpenes.

3.3.4. Triterpenes

Two triterpenes have been identified in cannabis (Figure 17). In 1971, analysis of the ethanolic extract of *Cannabis* roots resulted in the identification of two triterpenes, friedelin (friedelan-3-one, **316**) and epifriedelanol (**317**), via spectral data and comparison with authentic samples [108].

3.3.5. Miscellaneous Terpenes

A total of four miscellaneous terpenes have been identified in cannabis (Figure 17). Two of them, vomifoliol (**318**) and dihydrovomifoliol (**319**), are isophorone-type compounds and were isolated from Dutch hemp [60]. Both were identified from the stems and leaves of the plant through isolation, spectral data comparison, and synthesis from (+)- α -ionone. The other two miscellaneous-type compounds were identified from the volatile oil of *C. sativa*, namely β -ionone (**320**) and dihydroactinidiolide (**321**) [83].

3.4. Alkaloids

Only two spermidine alkaloids (**322–323**) have been identified in *C. sativa* (Figure 18). In 1975, the first spermidine alkaloid was isolated from a methanolic extract of cannabis roots from a Mexican variant grown in Mississippi, and it was identified as cannabisativine (**316**) by X-ray crystallography [109]. Later the same year, the same compound was isolated from an ethanolic extract of the dry leaves and small stems of a Thailand variant [110]. The ethanolic extract was extracted and acid–base partitioned, as well as subjected to column and thin-layer chromatography followed by crystallization of the alkaloid from acetone.

A year after cannabisativine was reported, the second spermidine alkaloid, namely anhydrocannabisativine (**323**), was isolated from the dry leaves and small stems of cannabis of the Mexican variety grown in Mississippi [111]. The compound was isolated through a series of acid–base extractions and silica-gel chromatography. The identity of the compound was proven by spectral data analysis and by the conversion of cannabisativine (**322**) to anhydrocannabisativine (**323**). In 1978, the spermidine alkaloid was isolated from the roots and leaves of a Mexican variant [112]. In 1977, the Mississippi group also identified anhydrocannabisativine (**322**) in 15 different *Cannabis* variants using TLC eluted with chloroform: acetone: ammonia (1:1:1) [113].

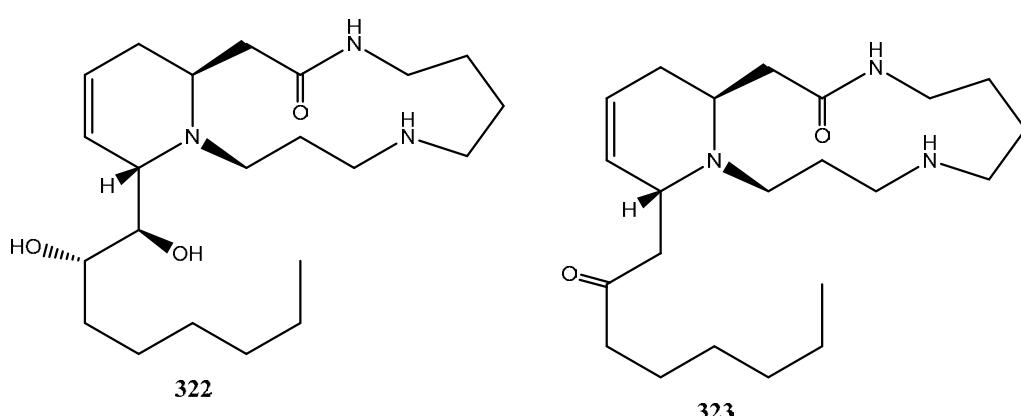


Figure 18. Chemical structure of Cannabis Alkaloids.

4. Conclusions

To date, there have been over 500 constituents of *Cannabis sativa* reported, out of which 125 are identified to belong to the cannabinoid-type compounds, with five new cannabinoids reported in the last 2 years. The other non-cannabinoid-type compounds are classified into various chemical classes, including alkaloids, flavonoids, non-cannabinoid phenols, and terpenes. This review discusses the chemistry, identification, isolation, and structural elucidation of these major classes of compounds, to provide an overview of their chemical structures and to better understand the complexity of the chemical profile of *C. sativa*.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Zuardi, A.W. History of cannabis as a medicine: A review. *Braz. J. Psychiatry* **2006**, *28*, 153–157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ElSohly, M.A.; Slade, D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* **2005**, *78*, 539–548. [[CrossRef](#)]
- Turner, C.E.; Elsohly, M.A.; Boeren, E.G. Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 169–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mechoulam, R.; Carlini, E.A. Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften* **1978**, *65*, 174–179. [[CrossRef](#)]
- Cunha, J.M.; Carlini, E.; Pereira, A.E.; Ramos, O.L.; Pimentel, C.; Gagliardi, R.; Sanvito, W.; Lander, N.; Mechoulam, R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* **1980**, *21*, 175–185. [[CrossRef](#)]
- Cascio, M.G.; Pertwee, R.G.; Marini, P. The pharmacology and therapeutic potential of plant cannabinoids. In *Cannabis Sativa L.-Botany and Biotechnology*; Springer: Cham, Switzerland, 2017; pp. 207–225.
- Gaoni, Y.; Mechoulam, R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646–1647. [[CrossRef](#)]
- Yamauchi, T.; Shoyama, Y.; Aramaki, H.; Azuma, T.; Nishioka, I. Tetrahydrocannabinolic acid, a genuine substance of tetrahydrocannabinol. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 1075–1076. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Verwey, A.; Witte, A. A rapid method of preparation of 1-THC by isolation of 1-THC acid from hashish. *Pharm. Weekbl.* **1972**, *107*, 415.
- Elsohly, M.A.; Ross, S.A. Method of Preparing Delta-9-Tetrahydrocannabinol. U.S. Patent US6365416B1, 2 April 2002.
- Mechoulam, R.; Ben-Zvi, Z.; Yagnitinsky, B.; Shani, A. A new tetrahydrocannabinolic acid. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2339–2341. [[CrossRef](#)]
- Rosenqvist, E.; Ottersen, T. The crystal and molecular structure of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid B. *Acta Chem. Scand. B* **1975**, *29*, 379–384. [[CrossRef](#)]
- Harvey, D.J. Characterization of the butyl homologs of Δ^1 -tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol in samples of cannabis by combined gas chromatography and mass spectrometry. *J. Pharm. Pharm.* **1976**, *28*, 280–285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Gill, E. Propyl homologue of tetrahydrocannabinol: Its isolation from Cannabis, properties, and synthesis. *J. Chem. Soc. C Org.* **1971**, *579–582*. [[CrossRef](#)]
15. Paris, M.; Ghirlanda, C.; Chaigneau, M.; Giry, L. Δ^1 -Tetrahydrocannabivarolic acid, new constituent of *Cannabis sativa*. *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1973**, *276*, 205–207.
16. Shoyama, Y.; Hirano, H.; Makino, H.; Umekita, N.; Nishioka, I. Cannabis. X. The isolation and structures of four new propyl cannabinoid acids, tetrahydrocannabivarinic acid, cannabidivarinic acid, cannabichromevarinic acid and cannabigerovarinic acid, from Thai Cannabis, ‘Meao variant’. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2306–2311. [[CrossRef](#)]
17. Turner, C.E.; Hadley, K.W.; Fetterman, P.S.; Doorenbos, N.J.; Quimby, M.W.; Waller, C. Constituents of *Cannabis sativa* L. IV: Stability of cannabinoids in stored plant material. *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 1601–1605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Ahmed, S.A.; Ross, S.A.; Slade, D.; Radwan, M.M.; Khan, I.A.; ElSohly, M.A. Minor oxygenated cannabinoids from high potency *Cannabis sativa* L. *Phytochemistry* **2015**, *117*, 194–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ahmed, S.A.; Ross, S.A.; Slade, D.; Radwan, M.M.; Zulfiqar, F.; ElSohly, M.A. Cannabinoid Ester Constituents from High-Potency *Cannabis sativa*. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 536–542. [[CrossRef](#)]
20. Radwan, M.M.; ElSohly, M.A.; El-Alfy, A.T.; Ahmed, S.A.; Slade, D.; Husni, A.S.; Manly, S.P.; Wilson, L.; Seale, S.; Cutler, S.J.; et al. Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1271–1276. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Zulfiqar, F.; Ross, S.A.; Slade, D.; Ahmed, S.A.; Radwan, M.M.; Ali, Z.; Khan, I.A.; ElSohly, M.A. Cannabisol, a novel Δ^9 -THC dimer possessing a unique methylene bridge, isolated from *Cannabis sativa*. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3560–3562. [[CrossRef](#)]
22. Citti, C.; Linciano, P.; Russo, F.; Luongo, L.; Iannotta, M.; Maione, S.; Laganà, A.; Capriotti, A.L.; Forni, F.; Vandelli, M.A.; et al. A novel phytocannabinoid isolated from *Cannabis sativa* L. with an in vivo cannabimimetic activity higher than Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Δ^9 -Tetrahydrocannabiphorol. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Linciano, P.; Citti, C.; Russo, F.; Tolomeo, F.; Laganà, A.; Capriotti, A.L.; Luongo, L.; Iannotta, M.; Belardo, C.; Maione, S.; et al. Identification of a new cannabidiol n-hexyl homolog in a medicinal cannabis variety with an antinociceptive activity in mice: Cannabidihexol. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–11. [[CrossRef](#)]
24. Hively, R.; Mosher, W.; Hoffman, F. Isolation of trans-delta-6-THC from mari huana. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1832. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Krejci, Z.; Šantavý, F. Isolation of two new cannabinoid acids from *Cannabis sativa* L. of Czechoslovak origin. *Acta Univ. Olomuc Fac. Med.* **1975**, *74*, 161–166.
26. Archer, R.A.; Boyd, D.B.; Demarco, P.V.; Tyminski, I.J.; Allinger, N.L. Structural studies of cannabinoids. Theoretical and proton magnetic resonance analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5200–5206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Shoyama, Y.; Yagi, M.; Nishioka, I.; Yamauchi, T. Biosynthesis of cannabinoid acids. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2189–2192. [[CrossRef](#)]
28. Obata, Y.; Ishikawa, Y. Studies on the constituents of hemp plant (*Cannabis sativa* L.) Part III. Isolation of a gibbs-positive compound from Japanese hemp. *Agric. Biol. Chem.* **1966**, *30*, 619–620.
29. Shoyama, Y.; Hirano, H.; Oda, M.; Somehara, T.; Nishioka, I. Cannabichromevarin and cannabigerovarin, two new propyl homologues of cannabichromene and cannabigerol. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1894–1895. [[CrossRef](#)]
30. Taura, F.; Morimoto, S.; Shoyama, Y. Cannabinerolic acid, a cannabinoid from *Cannabis sativa*. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 457–458. [[CrossRef](#)]
31. Radwan, M.M.; ElSohly, M.A.; Slade, D.; Ahmed, S.A.; Khan, I.A.; Ross, S.A. Biologically active cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 906–911. [[CrossRef](#)]
32. Radwan, M.M.; Ross, S.A.; Slade, D.; Ahmed, S.A.; Zulfiqar, F.; ElSohly, M.A. Isolation and characterization of new cannabis constituents from a high potency variety. *Planta Med.* **2008**, *74*, 267. [[CrossRef](#)]
33. Appendino, G.; Giana, A.; Gibbons, S.; Maffei, M.; Gnavi, G.; Grassi, G.; Sterner, O. A polar cannabinoid from *Cannabis sativa* var. Carma. *Nat. Prod. Comm.* **2008**, *3*, 1977–1980. [[CrossRef](#)]
34. Adams, R.; Hunt, M.; Clark, J. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 196–200. [[CrossRef](#)]
35. Petrzilka, T.; Haefliger, W.; Sikemeier, C. Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1102–1134. [[CrossRef](#)]
36. Krejci, Z.; Santavy, F. Isolation of other substances from the leaves of Indian hemp. *Acta Univ. Palacki Olomuc* **1955**, *59*, 66.
37. Shoyama, Y.; Kuboe, K.; Nishioka, I.; Yamauchi, T. Cannabidiol monomethyl ether. A new neutral cannabinoid. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 2072. [[CrossRef](#)]
38. Vollner, L.; Bieniek, D.; Korte, F. Hashish. XX. Cannabidivarin, a new hashish constituent. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *3*, 145–147. [[CrossRef](#)]
39. Vree, T.; Breimer, D.; Van Ginneken, C.; Van Rossum, J. Identification in hashish of tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol analogues with a methyl side-chain. *J. Pharm. Pharm.* **1972**, *24*, 7–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Chianese, G.; Lopatriello, A.; Schiano-Moriello, A.; Caprioglio, D.; Mattoteia, D.; Benetti, E.; Ciceri, D.; Arnoldi, L.; De Combarieu, E.; Vitale, R.M.; et al. Cannabitwinol, a dimeric phytocannabinoid from hemp, *Cannabis sativa* L.; is a selective thermo-TRP modulator. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2727–2736. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

41. Van Ginneken, C.; Vree, T.; Breimer, D.; Thijssen, H.; Van Rossum, J. Cannabinodiol, a new hashish constituent, identified by gaschromatography-mass spectrometry. In Proceedings of the International Symposium on Gas Chromatography-Mass Spectrometry Isle of Elba, San Marino, Italy, 17–19 May 1972; pp. 110–129.
42. Ch, L.R.J.; Bercht, C.L.; van Ooyen, R.; Spronck, H.J. Cannabinodiol: Conclusive identification and synthesis of a new cannabinoid from *Cannabis Sativa*. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 595–597.
43. Bercht, C.; Lousberg, R.; Küppers, F.; Salemink, C.; Vree, T.; Van Rossum, J. Cannabis: VII. Identification of cannabinol methyl ether from hashish. *J. Chromatogr. A* **1973**, *81*, 163–166. [[CrossRef](#)]
44. Uliss, D.B.; Razdan, R.K.; Dalzell, H.C. Stereospecific intramolecular epoxide cleavage by phenolate anion. Synthesis of novel and biologically active cannabinoids. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7372–7374. [[CrossRef](#)]
45. Shani, A.; Mechoulam, R. Cannabielsoids acids: Isolation and synthesis by a novel oxidative cyclization. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2437–2446. [[CrossRef](#)]
46. Grote, H.; Spiteller, G. Neue cannabinoide—III: Die struktur des cannabicumaronons und analoger verbindungen. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3207–3213. [[CrossRef](#)]
47. Korte, F.; Sieper, H. Zur chemischen klassifizierung von pflanzen: XXIV. Untersuchung von Haschisch-Inhaltsstoffen durch Dünnschichtchromatographie. *J. Chromatogr. A* **1964**, *13*, 90–98. [[CrossRef](#)]
48. Mechoulam, R.; Mechoulam, R.; Gaoni, Y.; Gaoni, Y. Recent advances in the chemistry of hashish. In *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Springer Science and Business Media LLC: Wien, Austria, 1967; pp. 175–213.
49. Begley, M.; Clarke, D.; Crombie, L.; Whiting, D. The X-ray structure of dibromocannabicyclol: Structure of bicyclomahanimbine. *J. Chem. Soc. D Chem. Comm.* **1970**, *22*, 1547–1548. [[CrossRef](#)]
50. Shoyama, Y.; Yamauchi, T.; Oku, R.; Nishioka, I. Cannabis. VI. Cannabicyclic acid. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1927–1930. [[CrossRef](#)]
51. Vree, T.; Breimer, D.; Van Ginneken, C.; Van Rossum, J. Identification of cannabicyclol with a pentyl or propyl side-chain by means of combined as chromatography—Mass spectrometry. *J. Chromatogr.* **1972**, *74*, 124–127. [[CrossRef](#)]
52. Gaoni, Y.; Mechoulam, R. Cannabichromene, a new active principle in hashish. *Chem. Comm.* **1966**, *1*, 20–21. [[CrossRef](#)]
53. Morita, M.; Ando, H. Analysis of hashish oil by gas chromatography/mass spectrometry. *Kagaku Keisatsu Kenkyusho Hokoku Hokagaku Hen* **1984**, *37*, 137–140.
54. Chan, W.; Magnus, K.; Watson, H. The structure of cannabitriol. *Experientia* **1976**, *32*, 283–284. [[CrossRef](#)]
55. McPhail, A.T.; ElSohly, H.N.; Turner, C.E.; ElSohly, M.A. Stereochemical assignments for the two enantiomeric pairs of 9,10-dihydroxy-Δ6a(10a)-tetrahydrocannabinols. X-Ray crystal structure analysis of (±) trans-cannabitriol. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 138–142. [[CrossRef](#)]
56. ElSohly, M.; El-Feraly, F.; Turner, C. Isolation and characterization of (+) cannabitriol and (-)-10 ethoxy 9 hydroxy delta 6a tetrahydrocannabinol: Two new cannabinoids from *Cannabis sativa* L. extract. *Lloydia* **1977**, 275–280.
57. Harvey, D. *Examination of a 140 Year Old Ethanolic Extract of Cannabis: Identification of New Cannabitriol Homologues and the Ethyl Homologue of Cannabinol, Marijuana'84*; Harvey, D.J., Paton, W., Nahas, G.G., Eds.; IRL Press: Oxford, UK, 1985.
58. Friedrich-Fiecht, J.; Spiteller, G. Neue cannabinoide—1. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 479–487. [[CrossRef](#)]
59. Bercht, C.A.L.; Paris, M.R. Oil of *Cannabis sativa*. *Bull. Tech. Gattefosse Sfpa* **1974**, *68*, 87–90.
60. Smith, R.M.; Kempfert, K.D. Delta1-3, 4-cis-tetrahydrocannabinol in *Cannabis sativa*. *Phytochemistry* **1977**, 1088–1089. [[CrossRef](#)]
61. Boeren, E.; Elsohly, M.; Turner, C.; Salemink, C. β-Cannabispiranol: A new non-cannabinoid phenol from *Cannabis sativa* L. *Experientia* **1977**, *33*, 848. [[CrossRef](#)]
62. ElSohly, H.N.; Boeren, E.G.; Turner, C.E.; ElSohly, M.A. *Constituents of Cannabis sativa L. XXIII: Cannabitetrol, a New Polyhydroxylated Cannabinoid*; Academic Press Inc.: Orlando, FL, USA, 1984.
63. Ahmed, S.A.; Ross, S.A.; Slade, D.; Radwan, M.M.; Khan, I.A.; ElSohly, M.A. Structure determination and absolute configuration of cannabichromanone derivatives from high potency *Cannabis sativa*. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6050–6053. [[CrossRef](#)]
64. Taglialatela-Scafati, O.; Pagani, A.; Scala, F.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V.; Grassi, G.; Appendino, G. Cannabimovone, a cannabinoid with a rearranged terpenoid skeleton from hemp. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *11*, 2023. [[CrossRef](#)]
65. Pagani, A.; Scala, F.; Chianese, G.; Grassi, G.; Appendino, G.; Taglialatela-Scafati, O. Cannabioxepane, a novel tetracyclic cannabinoid from hemp, *Cannabis sativa* L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3369–3373. [[CrossRef](#)]
66. Ross, S.; ElSohly, M. Constituents of *Cannabis sativa* L. XXVIII—A review of the natural constituents: 1980–1994. *Zagazig J. Pharm. Sci.* **1995**, *4*, 1–10.
67. Ottersen, T.; Aasen, A.; El-Feraly, F.S.; Turner, C.E. X-ray structure of cannabispiran: A novel cannabis constituent. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *15*, 580–581. [[CrossRef](#)]
68. Bercht, C.; Van Dongen, J.; Heerma, W.; Lousberg, R.C.F.; Küppers, F. Cannabispirone and cannabispirenone, two naturally occurring spiro-compounds. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2939–2943. [[CrossRef](#)]
69. Kettenes-van den Bosch, J.; Salemink, C. Cannabis XIX. Oxygenated 1, 2-Diphenylethanes from Marihuana. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, *97*, 221–222. [[CrossRef](#)]
70. Cromble, L.; Mary, W.; Crombie, L.; Jamieson, S.V. Isolation of cannabispiradienone and cannabidiolphenanthrene. Biosynthetic relationships between the spirans and dihydrostilbenes of Thailand Cannabis. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 661–664. [[CrossRef](#)]

71. Shoyama, Y.; Nishioka, I. Cannabis. XIII. Two new spiro-compounds, cannabispriol and acetyl cannabispriol. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3641–3646. [[CrossRef](#)]
72. El-Feraly, F.S.; El-Sherei, M.M.; Al-Muhtadi, F.J. Spiro-indans from *Cannabis sativa*. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1992–1994. [[CrossRef](#)]
73. ElSohly, H.N.; Turner, C. Iso-cannabispiran, a new spiro compound isolated from Panamenian variant of *Cannabis sativa* L. *Experientia* **1982**, *38*, 229. [[CrossRef](#)]
74. Guo, T.-T.; Zhang, J.-C.; Zhang, H.; Liu, Q.-C.; Zhao, Y.; Hou, Y.-F.; Bai, L.; Zhang, L.; Liu, X.-Q.; Liu, X.-Y. Bioactive spirans and other constituents from the leaves of *Cannabis sativa* f. sativa. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2017**, *19*, 793–802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Nalli, Y.; Arora, P.; Riyaz-Ul-Hassan, S.; Ali, A. Chemical investigation of *Cannabis sativa* leading to the discovery of a prenyl-spirodinone with anti-microbial potential. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2470–2472. [[CrossRef](#)]
76. ElSohly, H.N.; Ma, G.-E.; Turner, C.E.; ElSohly, M.A. Constituents of *Cannabis sativa*, XXV. Isolation of two new dihydrostilbenes from a Panamanian variant. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 445–452. [[CrossRef](#)]
77. El-Feraly, F.S. Isolation, Characterization, and Synthesis of 3, 5, 4'-Trihydroxybibenzyl from *Cannabis Sativa*. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 89–92. [[CrossRef](#)]
78. Guo, T.; Liu, Q.; Hou, P.; Li, F.; Guo, S.; Song, W.; Zhang, H.; Liu, X.; Zhang, S.; Zhang, J. Stilbenoids and cannabinoids from the leaves of *Cannabis sativa* f. sativa with potential reverse cholesterol transport activity. *Food Funct.* **2018**, *9*, 6608–6617. [[CrossRef](#)]
79. Crombie, L.; Crombie, W.M.L. Natural products of Thailand high Δ 1-THC-strain Cannabis. The bibenzyl-spiran-dihydrophenanthrene group: Relations with canna binoids and canniflavones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1982**, *1*, 1455–1466. [[CrossRef](#)]
80. Radwan, M.M.; ElSohly, M.A.; Slade, D.; Ahmed, S.A.; Wilson, L.; El-Alfy, A.T.; Khan, I.A.; Ross, S.A. Non-cannabinoid constituents from a high potency *Cannabis sativa* variety. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2627–2633. [[CrossRef](#)]
81. Sanchez-Duffhues, G.; Calzado, M.A.; de Vinuesa, A.G.; Caballero, F.J.; Ech-Chahad, A.; Appendino, G.; Krohn, K.; Fiebich, B.L.; Munoz, E. Denbinobin, a naturally occurring 1,4-phenanthrenequinone, inhibits HIV-1 replication through an NF-κB-dependent pathway. *Biochem. Pharm.* **2008**, *76*, 1240–1250. [[CrossRef](#)]
82. Cheng, L.; Kong, D.; Hu, G.; Li, H. A new 9,10-dihydrophenanthrenedione from *Cannabis sativa*. *Chem. Nat. Compd.* **2010**, *46*, 710–712. [[CrossRef](#)]
83. Hendriks, H.; Malingre, T.M.; Batterman, S.; Bos, R. The essential oil of *Cannabis sativa* L. *Pharm. Weekbl.* **1978**, *113*, 413–424.
84. Chen, B.; Cai, G.; Yuan, Y.; Li, T.; He, Q.; He, J. Chemical constituents in hemp pectin. *Zhongguo Shiyan Fangjixue Zazhi* **2012**, *18*, 98–100.
85. Hammond, C.T.; Mahlberg, P.G. Phloroglucinol glucoside as a natural constituent of *Cannabis sativa*. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 755–756. [[CrossRef](#)]
86. Clark, M.N.; Bohm, B.A. Flavonoid variation in Cannabis. *Bot. J. Linn. Soc.* **1979**, *79*, 249–257. [[CrossRef](#)]
87. Barrett, M.; Scutt, A.; Evans, F. Cannflavin A and B, prenylated flavones from *Cannabis sativa* L. *Experientia* **1986**, *42*, 452–453. [[CrossRef](#)]
88. Cheng, L.; Kong, D.; Hu, G.; Hemp, I. Chemical constituents from petroleum ether and n-butanol portions of methanol extract. *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* **2008**, *39*, 18–21.
89. Ross, S.A.; ElSohly, M.A.; Sultana, G.N. Mehmedic, Z.; Hossain, C.F.; Chandra, S. Flavonoid glycosides and cannabinoids from the pollen of *Cannabis sativa* L. *Phytochem. Anal.* **2005**, *16*, 45–48. [[CrossRef](#)]
90. Ingallina, C.; Sobolev, A.P.; Circi, S.; Spano, M.; Fraschetti, C.; Filippi, A.; Di Sotto, A.; Di Giacomo, S.; Mazzocanti, G.; Gasparini, F. *Cannabis sativa* L. inflorescences from monoecious cultivars grown in central Italy: An untargeted chemical characterization from early flowering to ripening. *Molecules* **2020**, *25*, 1908. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. di Giacomo, V.; Recinella, L.; Chiavaroli, A.; Orlando, G.; Cataldi, A.; Rapino, M.; Di Valerio, V.; Politi, M.; Antolini, M.D.; Acquaviva, A.; et al. Metabolomic profile and antioxidant/anti-inflammatory effects of industrial hemp water extract in fibroblasts, keratinocytes and isolated mouse skin specimens. *Antioxidants* **2021**, *10*, 44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Flores-Sanchez, I.J.; Verpoorte, R. Secondary metabolism in cannabis. *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 615–639. [[CrossRef](#)]
93. Russo, E.B. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharm.* **2011**, *163*, 1344–1364. [[CrossRef](#)]
94. Brenneisen, R. Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other Cannabis constituents. In *Marijuana and the Cannabinoids*; Humana Press Inc.: Totowa, NJ, USA, 2007; pp. 17–49.
95. Simonsen, J.L.; Todd, A.R. 32. Cannabis indica. Part X. The essential oil from Egyptian hashish. *J. Chem. Soc.* **1942**, 188–191. [[CrossRef](#)]
96. El-Feraly, F.; Elsohly, M.; Boeren, E.; Turner, C.; Ottersen, T.; Aasen, A. Crystal and molecular structure of cannabispiran and its correlation to dehydrocannabispiran: Two novel cannabis constituents. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2373–2378. [[CrossRef](#)]
97. Nigam, M.; Handa, K.; Nigam, I.; Levi, L. Essential oils and their constituents XXIX. The essential oil of marihuana: Composition of genuine indian *Cannabis sativa* L. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 3372–3376. [[CrossRef](#)]
98. Lousberg, R.; Salemink, C. Some aspects of cannabis research. *Pharm. Weekbl.* **1973**, *108*, 1.
99. Bercht, C.; Kuppers, F.; Lousberg, R. *Volatile Constituents of Cannabis sativa L.*; UN Secretariat Document; ST/SUA/SER. 5/29, 22 July 1971; UN Secretariat: New York, NY, USA, 1971.
100. Strömberg, L. Minor components of cannabis resin: VI. Mass spectrometric data and gas chromatographic retention times of components eluted after cannabinol. *J. Chromatogr. A* **1976**, *121*, 313–322. [[CrossRef](#)]

101. Hood, L.; Dames, M.; Barry, G. Headspace volatiles of marijuana. *Nature* **1973**, *242*, 402. [[CrossRef](#)]
102. Stromberg, L. Minor components of cannabis resin. IV. Mass spectrometric data and gas chromatographic retention times of terpenic components with retention times shorter than that of cannabidiol. *J. Chromatogr.* **1974**, *96*, 99–114. [[PubMed](#)]
103. Hendriks, H.; Malingré, T.M.; Batterman, S.; Bos, R. Mono-and sesqui-terpene hydrocarbons of the essential oil of *Cannabis sativa*. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 814–815. [[CrossRef](#)]
104. Ross, S.A.; ElSohly, M.A. The volatile oil composition of fresh and air-dried buds of *Cannabis sativa*. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 49–51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Martin, L.; Smith, D.M.; Farmilo, C. Essential oil from fresh *Cannabis sativa* and its use in identification. *Nature* **1961**, *191*, 774. [[CrossRef](#)]
106. Stahl, E.; Kunde, R. Neue inhaltsstoffe aus dem ätherischen öl von *Cannabis sativa*. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2841–2844. [[CrossRef](#)]
107. Menghini, L.; Ferrante, C.; Carradori, S.; D'Antonio, M.; Orlando, G.; Cairone, F.; Cesa, S.; Filippi, A.; Fraschetti, C.; Zengin, G.; et al. Chemical and bioinformatics analyses of the anti-leishmanial and anti-oxidant activities of hemp essential oil. *Biomolecules* **2021**, *11*, 272. [[CrossRef](#)]
108. Slatkin, D.J.; Doorenbos, N.J.; Harris, L.S.; Masoud, A.N.; Quimby, M.W.; Schiff, P.L. Chemical constituents of *Cannabis sativa* L. root. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1891–1892. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Latter, H.L.; Abraham, D.J.; Turner, C.E.; Knapp, J.E.; Schiff Jr, P.L.; Slatkin, D.J. Cannabisativine, a new alkaloid from *Cannabis sativa* L. root. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2815–2818. [[CrossRef](#)]
110. El Feraly, F.S.; Turner, C.E. Alkaloids of *Cannabis sativa* leaves. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2304. [[CrossRef](#)]
111. Turner, C.; Elsohly, M. Anhydrocannabisativine, a new alkaloid from *Cannabis sativa*. *J. Nat. Prod.* **1976**, *39*, 474.
112. Elsohly, M.A.; Turner, C.E.; Phoebe Jr, C.H.; Knapp, J.E.; Schiff Jr, P.L.; Slatkin, D.J. Anhydrocannabisativine, a new alkaloid from *Cannabis sativa* L. *J. Pharm. Sci.* **1978**, *67*, 124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Elsohly, M.; Turner, C. Screening of Cannabis Grown from Seed of Various Geographical Origins for the Alkaloids Hordenine, Cannabisativine and Anhydrocannabisativine; UN Secretariat ST/SOA/SER: New York, NY, USA, 1977.

Journal Pre-proofs

Stability characteristics of Cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies

A.I. Fraguas-Sánchez, A. Fernández-Carballedo, C. Martín-Sabroso Sofware,
A.I. Torres-Suárez

PII: S1570-0232(20)30123-9

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122188>

Reference: CHROMB 122188



To appear in: *Journal of Chromatography B*

Received Date: 23 January 2020

Revised Date: 9 May 2020

Accepted Date: 20 May 2020

Please cite this article as: A.I. Fraguas-Sánchez, A. Fernández-Carballedo, C. Martín-Sabroso Sofware, A.I. Torres-Suárez, Stability characteristics of Cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies, *Journal of Chromatography B* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122188>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

**Stability characteristics of Cannabidiol for the design of pharmacological,
biochemical and pharmaceutical studies**

A.I. Fraguas-Sánchez¹; A.Fernández-Carballido^{1, 2}; C Martín-Sabroso¹, A.I. Torres-Suárez^{1,2}

¹ Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, Complutense University of Madrid, Pl Ramón y Cajal s/n., 28040 Madrid, Spain.

² Institute of Industrial Pharmacy, School of Pharmacy, Complutense University of Madrid, Pl Ramón y Cajal s/n. Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain.

* Corresponding author:

Ana Isabel Torres Suárez

e-mail: galaaaa@ucm.es

Tel: +34 913941735

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) is one of the most promising cannabinoids in therapeutics. Nevertheless, the reported stability testing has been carried out with plant extracts and not with CBD as a drug substance. The aim of this work was to evaluate the stability of CBD in solution. A High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) analytical method, with CBD in ethanol, was previously validated for these stability studies. The resulting method was linear and proportional in a range of concentrations from 1-150 µg CBD/mL, as well as precise. It was also considered suitable to quantify CBD in aqueous medium as reported in accuracy studies. The stability of CBD was influenced by multiple factors. Temperature was one of the most critical parameters, with an activation energy of 92.19KJ/mol. At room temperature, CBD was highly unstable ($t_{95}=117.13$ days). However, at 5°C it was stable for at least 12 months. CBD was also sensitive to oxidation, with a short t_{95} of 1.77 days in oxidizing environments, as well as to light. The photolytic reaction seems to be oxidative. The solvent influences CBD stability, and the latter is more stable in ethanol than in aqueous medium. In fact, in simulated physiological conditions (pH 7.4 and 37°C) 10% of CBD was degraded within 24 hours. These studies indicate that CBD is highly unstable, and this should be taken into account in the development of *in vitro* and *in vivo* studies of CBD activity and in the pharmaceutical development of dosage forms.

Keywords: Cannabidiol, Degradation, HPLC, Shelf-life, Stability, Oxidation.

1. Introduction

Stability studies provide information about the environmental conditions that could trigger drug degradation and the mechanisms responsible for these processes. These studies are conducted in accordance with the shelf life of a formulation in the best storage conditions. However, stability studies are also essential during the pharmaceutical development of a new drug, to guarantee its proper handling and formulation, and to avoid mistakes in the evaluation, both *in vitro* and *in vivo*, of the activity or bioavailability due to dosing problems or drug instability in physiological conditions [1].

In the past decades, cannabinoids, the active compounds of the “Cannabis plant”, have attracted a great deal of interest as potential new therapeutic agents for the treatment of different pathological conditions, including neurodegenerative disorders (e.g. multiple sclerosis and epilepsy), pain, nausea, vomiting, anxiety or cancer [2-6]. Currently, some formulations (tablets, capsules, oromucosal spray and creams) are available for the management of several conditions including loss of appetite, nausea and vomiting related to chemotherapy, convulsions, and pain [7]. Among all cannabinoids, cannabidiol (CBD) is one of the most promising candidates.

Regarding cannabinoid stability, these compounds have generally shown high instability. Most of the studies have been focused on Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), the main cannabis constituent and the primary psychoactive compound of cannabis plant preparations and have been performed with cannabis extracts obtained from cannabis flowers and not with isolated cannabinoids. Δ^9 -THC has been shown to be thermolabile [8], sensitive to oxidation [9], unstable in acid solutions [10] and photolabile [11]. In respect of CBD, it has been reported that, while methanolic extracts stored at 5°C showed a high stability [12], aqueous preparations were highly unstable after 7 days of storage even at 5°C, with a CBD loss of around 60%. Oil preparations stored in the same conditions were also unstable, although a lower CBD degradation was detected [13]. Nevertheless, a more recent study demonstrated that cannabis oil preparations showed a high thermal stability with a slight (although significant) loss of CBD content of around 12% after one year of storage in darkness at 4°C [14].

Therefore, the aim of this work was to evaluate the stability of CBD in solution. The effect of temperature, oxygen, radiations and physiological conditions on CBD solutions were evaluated. Previously, a HPLC analytical method was validated for these stability studies.

2. Materials and methods

2.1. Reagents and chemicals

Cannabidiol (CBD) and Δ^9 -THC were purchased from THC-Pharma (Frankfort, Germany). The analytical reference standard solution of CBD in methanol (1mg/mL) was supplied by Sigma-Aldrich (Supelco, Missouri, USA). Methanol and acetonitrile HPLC grade were obtained from Fisher Scientific (Madrid, Spain); hydrochloric acid, sodium hydroxide, ethanol absolute and Tween[®]-80 were provided by Panreac (Barcelona Spain). Hydrogen peroxide (H_2O_2) was supplied by Acros Organics (Fisher Scientific, Spain). Laboratory generated demineralized Milli-Q[®] water (Millipore, Spain) was used.

In order to avoid cannabidiol glass and plastic binding, all material was pre-treated with Sigmacote[®] (Sigma, Missouri, USA).

2.2. Instruments and equipment

An Agilent 1200 series Liquid Chromatography system (Agilent technologies, California, USA) equipped with a quaternary pump (G1311 Agilent 1200 series), a 1200 series Autosampler (G1329, Agilent 1200 series), a vacuum degasser, a thermostatted Column Compartment (G1316 Agilent 1200 series) and a Diode Array Detector (G1315 Agilent 1200 series) was used. The data were processed using the Agilent Chemstation software (Agilent technologies, California, USA).

Temperature and oxygen-dependent stability studies were performed in thermostatic stability chambers (Memmert UN30, Germany) and photo-stability studies in a photo-stability chamber (CCI: Xenoterm 1500-RF, CCI, Barcelona, Spain) equipped with a D65/ID65 xenon lamp. Stability studies in simulated physiological conditions were conducted using a thermostatic shaking bath (Nuve ST30, Herderson Biomedical, London, UK).

2.3. Analytical method

The chromatographic conditions used were based on the analytical method described by Munjal et. al [8]. The analytical column was a Mediterranea®-Sea C18 (150 x 4.6mm i.d., 5µm) (Teknokroma, Barcelona, Spain). The mobile phase consisted of a mixture of methanol, acetonitrile and water (52:30:18 v/v) adjusted to a pH of 4.5 with acetic acid, and filtered through a Millipore® membrane filter (47mm membrane, 0.45µm pore size, nylon) and degassed in an ultrasonic bath before use. An isocratic analysis at a flow rate of 1.8mL/min was performed at room temperature. The injection volume was 20µL and the detection wavelength was set at 228nm. The quantification of CBD was performed by measuring the peak area count compared to the analytical reference standard solution of CBD in methanol at a concentration of 100µg/mL.

CBD stock solutions in ethanol (1mg/mL) were prepared and stored at -20°C. Validation characteristics were determined according to the ICH Q2 (R1) guidelines [15].

Linearity was evaluated using three freshly prepared calibration curves (1-150µg/mL) prepared from three CBD stock solutions (1mg/mL).

The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) were determined using the following equations [16]:

$$\text{LOD} = 3.3\text{SD}/b \text{ and } \text{LOQ} = 10 \text{ SD}/b$$

where SD and b are, the standard deviation of the response (γ -intercept standard deviation was used) and the slope of a calibration curve performed with 5 concentrations close to LOQ (1-10µg/mL) respectively.

The precision of the method was evaluated as intraday variability (repeatability) and interday variability (intermediate precision). Repeatability was determined by measuring CBD concentrations of 5, 50 and 100µg/mL (standard solution), 3 replicates of each on the same day. Interday precision was determined by measuring three replicates of the CBD concentrations (5, 50 and 100µg/mL) on three consecutive days. The mean values and variation coefficient (CV) were calculated in both cases.

Accuracy was determined from the analysis of three concentrations of CBD (25, 50 and 100µg/mL) in demineralized water with Tween 80 at 0.5% (v/v) (as a CBD solubilizing agent), 3 replicates of each, prepared from three stock solutions (1mg/mL) in the same solvent.

Specificity was determined from the analysis of the chromatograms of the samples of the different stability studies covering degradation products from light, heat and oxidation. Purity of the peak corresponding to CBD was determined with a diode array. Moreover, the ability of this analytical method to quantify CBD in the presence of Δ^9 -THC was also evaluated. Briefly, the stock solutions of CBD and Δ^9 -THC in methanol (1mg/mL) were prepared, mixed and diluted to a solution of CBD and Δ^9 -THC 100 μ g/mL.

System suitability was evaluated to confirm that the equipment was adequate for the analysis to be performed. This test was carried out by replicate injections of the standard solution (100 μ g/mL of CBD) and determining retention time, column efficiency as a number of theoretical plates (N) and symmetry factor.

2.4. Temperature-dependent stability

Briefly, a standard solution of CBD in ethanol (100 μ g/mL) was prepared and stored in glass ampoules at 5±3°C and at 25, 40, 50, 60 and 70±2°C. All samples were maintained in darkness. At predetermined time intervals, ampoules of each condition (n=4) were analyzed by HPLC. The degradation rate constant (K) was calculated for each storage temperature and the relationship between K and the temperature (T) was established by means of the Arrhenius equation:

$$\ln K = \ln A - E_a/RT$$

where E_a is the activation energy, A and R are the frequency factor and gas constant, respectively, and T the absolute temperature (°K).

The time interval required for the degradation of 5% of the drug in the solution (t_{95}) was extrapolated at 5 and 25°C from the Arrhenius equation obtained with data at 25, 40, 50 and 60°C. These values were compared with those calculated based on data from the stability study at both temperatures.

2.5. Oxygen-dependent stability

Some authors have reported that by oxidation reactions, monomeric and dimeric hydroxyquinones or cannabesoic acid compounds can be formed from CBD [17, 18]. For this reason, the stability of CBD against oxidation was also evaluated. Briefly, three CBD solutions (100 μ g/mL) were prepared and the following was used as vehicle: i)

demineralized water with Tween 80 at 0.5% (v/v) (samples O±), ii) demineralized water with Tween 80 at 0.5% (v/v) and H₂O₂ at 3% (v/v) (samples O+), and iii) demineralized water with Tween 80 at 0.5% (v/v) and flushing with nitrogen to displace the dissolved oxygen (samples O-).

CBD solutions were deposited into glass ampoules and placed in a stability chamber at 25°C±2°C. At predetermined time intervals, four samples (n=4) of each solution were analyzed by HPLC.

2.6. Photo-stability studies

Some authors have reported that cannabis oil preparations are unstable when stored at light [19]. For this reason, photo-stability studies were performed according to ICHQ1B guidelines. A standard solution of CBD in ethanol (100µg/mL) was prepared in glass ampoules that were closed and placed in the photo-stability chamber for 72 hours in order to obtain an overall illumination greater than 1.2 million of lux/h and an integrated energy near ultraviolet (above 320nm) greater than 200Wh/m² [20]. Ampoules covered with aluminum foil and stored in the same chamber were used as controls. At each time point (12, 24, 36, 48 and 72 hours), 4 ampoules were analyzed by HPLC. These studies were undertaken at 5 and 25°C.

Due to the influence of oxygen on CBD stability, nitrogen flushed solutions were also analyzed in order to determine the participation of oxygen in light instability of CBD. In photo-oxidative reactions, singlet oxygen can react with the unsaturated bonds present in polynuclear aromatic rings of the drug structure, as is the case of CBD [21]. For this study, ampoules were flushed with nitrogen before closing and stored in the photo-stability chamber at 5°C±3°C. Ampoules stored at 25°C were not analyzed due to the high degradation of CBD detected in the thermo-stability study at 25°C.

2.7. Stability in simulated physiological conditions

To simulate physiological conditions, a CBD solution (100µg/mL) was prepared in a phosphate buffer solution (pH 7.4). Due the high lipophilicity of this compound ($\log P=6.33$) Tween 80 at 0.5% (w/v) was added as a surfactant. This solution was degassed in an ultrasonic bath for 40 minutes to eliminate the oxygen, placed in glass ampoules and incubated at 37°C±0.5°C in a thermostatic sacking bath (agitation of 100rpm) for 10 days. At predetermined time points (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10 days), samples were

extracted, filtered and analyzed by HPLC. Four samples ($n=4$) were analyzed at each time point.

2.8. Data analysis

All the data are presented as the mean \pm standard deviation. Stability profile fitting was carried out based on the least squares method so that the slope of the curves directly corresponds to the degradation rate constant. A statistical analysis was performed using Statgraphics Centurion XVIII (Statgraphics Technologies, Virginia, USA). All graphs were drawn using Origin 2017 software (Origin lab, Massachusetts, USA).

3. Results

3.1. Analytical method

As illustrated in Figure 1A, the chromatogram of the standard CBD solution showed a large sharp peak separated from the solvent front with a retention time of 4.72 minutes.

The assay was linear from 1-150 μ g/mL with a determination coefficient of 0.999 (Table 1, Figure 1B). The F-lack of fit ANOVA ($p > 0.05$) showed that the two variables (peak area and concentration) fitted a linear model. Moreover, the analytical method was proportional, with a p value >0.05 in the t-test for the intercept. The LOD and LOQ were estimated to be 0.2 μ g/mL and 0.7 μ g/mL, respectively.

Regarding precision, the CV values obtained for intraday and interday variability were $<2\%$ (Table 2).

Table 3 shows the results obtained in the accuracy study carried out on samples of CBD dissolved in water with 0.5% Tween 80, using the calibration curve in ethanol. Recovery percentages were in the interval of 99.2-101.6%, with a mean recovery of 100.4 \pm 1.20%. Plotting of calculated concentration versus actual value was linear with a slope of 0.997 ± 0.028 and an intercept of -0.003 ± 1.898 (Figure 2).

This analytical method was also suitable for quantifying CBD in the presence of Δ^9 -THC, the main constituent of cannabis sativa, showing separate peaks that appeared at 4.7 and 11.34 minutes, respectively.

The system suitability parameters of the HPLC system are shown in Figure 1C. The number of theoretical plates was around 16000, and the symmetry factor was 0.892, in accordance with FDA limits ($N > 2000$ and $T < 2$) [22].

3.2. Temperature-dependent stability

Temperature is one of the critical factors that compromise cannabinoid stability. In this work, the effect of temperature was evaluated by storing CBD solutions in ethanol at different temperatures in the range of 5-70°C. As shown in Figures 3A and 3B, the higher the temperature the higher the degradation rate of CBD, except at 70°C where no differences were observed in comparison with 60°C. The values of the remaining % of CBD vs. time for each storage temperature were fitted to first-order kinetics, obtaining the parameters shown in Table 4. A statistically significant correlation between both those variables was detected for all temperatures except 5°C. The t_{95} at 25°C was 117 ± 18 days.

Statistically significant differences were observed among degradation rate constants (K) obtained at 25, 40, 50 and 60°C. Therefore, all the K values obtained at these temperatures were fitted to the Arrhenius equation obtaining the parameters shown in Table 5. A high correlation between the $\ln K$ and each corresponding absolute temperature (°K) ($r=-0.998$) and a good fit to the proposed model ($F_{\text{Lack of fit}}=1.34$; $p=0.318$) were observed. From the slope of the curve, a value of $E_a=92.19\text{KJ/mol}$ was calculated.

When the value of t_{95} at 25°C was extrapolated from the parameters of the Arrhenius equation, 119 days were obtained. Finally, the value of t_{95} at 5°C was also extrapolated from the Arrhenius equation, which was 4.8 years. Due to this high stability at 5 °C, CBD solutions should be stored in a refrigerator.

As shown in Figure 3C, numerous peaks corresponding to CBD degradation products can be observed in the chromatograms of degraded samples as compared to Figure 1A. As detailed in section 3. 6, the peaks that appeared around 2.8 and 5.6 minutes are the most representative.

3.3. Oxygen-dependent stability

The results of the stability study of CBD against oxygen are shown in Figure 4A. In all cases, CBD degradation was more intensive when H_2O_2 was incorporated in the

CBD solution (samples O+), especially in the first days of the assay (20% of drug degradation was detected after 10 days of storage), and less intensive in samples flushed with nitrogen (O-). These data were fitted to first order kinetics, obtaining the parameter shown in Table 6. For the three CBD solutions, statistically significant correlation between drug concentration and storage time was demonstrated. The values of the degradation rate constant (K) allowed us to calculate the values of t_{95} included in the Table 5. While t_{95} of the drug in an oxidizing environment was less than 2 days ($t_{95}=1.8$ days), in an oxygen-free solution it was much higher ($t_{95}=19.7$ days). The t_{95} of demineralized water with Tween at 0.5% (samples O+/-) showed an intermediate value of 7.6 days.

As shown in the chromatogram in Figure 4C, the main degradation products of CBD appeared around 2.9 and 5.8 minutes. In the N₂-flushed solution (Figure 4B), these degradation products were also detected, although their percentage in the sample was significantly lower than in non-oxygen-free solutions.

3.4. Photo-stability studies

While CBD solutions stored in darkness remained stable during the whole experiment, samples exposed to light showed CBD degradation. It was significantly more intensive at 25°C compared to 5°C, with a loss of 25 and 18% of the drug, respectively (Figure 5A). No correlation between CBD concentration and storage time higher than 25% was found in samples stored in darkness, while in samples irradiated, correlation was higher than 87% (Figure 5D).

. As shown in Figure 5B, no CBD degradation was found in nitrogen flushed light-exposed samples within the 72 hours of the study and, as a consequence, no statistically significant correlation was found between CBD concentration and exposure time.

3.5. Stability in physiological conditions

The CBD solution incubated in simulated physiological conditions (pH 7.4 and 37±0.5°C) was highly unstable, and 10% of the drug was degraded within the first day of the study. The degradation profile followed first-order kinetics (Figure 6A).

The main degradation products appeared around 2.9 and 5.8 minutes as illustrated in (Figure 6B).

3.6 Degradation products

As shown in Table 7, several CBD degradation products have been detected in our study. The peak that appeared at 5.4-5.8 minutes constituted the main degradation product of CBD. It appeared in all stability studies (temperature, light and oxygen) and showed the highest ratio with the CBD peak area (5-35%). The peak detected at 2.6-2.8 minutes also appeared in all experimental conditions, being the second degradation product, except in samples with H₂O₂. These two peaks, at 5.4-5.8 and 2.6-2.8 minutes, could be related to thermal decomposition of CBD. In thermo-stability studies, their ratio (with the area of CBD peak) significantly increased with the rise in temperature. The peak detected at 4.1-4.2 minutes only appeared in thermo-stability samples. In samples with H₂O₂, a peak at 3.2 minutes was also detected. It is exclusive for this experimental condition and could consequently be related to the degradation of CBD in highly oxidizing environments, representing the second major degradation product in this experimental condition. This peak at 3.2 minutes could be related to the formation of the monomeric and dimeric hydroxyquinones or cannabesoic acid compounds described by other authors.

4. Discussion

In this work, we validated an isocratic reverse phase HPLC method to evaluate the stability of CBD in solution against different factors (temperature, oxygen and light). This method provided an efficient separation of CBD from its main degradation products, and THC. The retention time of CBD (4.72 minutes) allowed rapid analysis of a large number of samples. The method was lineal and proportional in a range of 1-150µg CBD/mL ethanol, so that a standard instead of a complete calibration curve was sufficient to quantify the CBD content in problem samples. Interday and intraday variability were <2% along the CBD concentration range of 5-100µg/mL, indicating adequate precision of the analytical method for detecting a CBD degradation of up to 95% in the stability studies. Three determinations are enough to research a result with a precision of ±2%. The method was suitable for quantifying CBD in aqueous solution with 0.5% of Tween 80, showing an accuracy according to USP specifications (a slope close to 1 and an intercept statistically equal to 0 for estimated curve concentrations vs. actual values), which discarded proportional and constant errors.

The reported results showed that CBD stability is influenced by multiple factors, such as temperature, light and oxygen. Temperature is one of the most important factors, since CBD degradation was detected in the study carried out on this drug in ethanol solution stored at 25, 40, 50, 60 and 70°C. The higher the storage temperature, the higher the degradation rate constant (K), except at 70°C, probably due to a change in the degradation pathway. For this reason, the K_{70} value was discarded in the application of the Arrhenius equation to evaluate the effect of temperature on the degradation rate constant. The Ea value obtained (92.19KJ/mol) is characteristic of the degradation of drugs in solution (usually between 40 and 125KJ/mol) and reflects a high sensitivity of CBD against temperature changes. Using the K_{25} value extrapolated from the Arrhenius equation, a t_{95} value (time at 25°C for the degradation of 5% of CBD) of 119 days was calculated. This value was statistically equal to that interpolated from real time data from the study at 25°C (117±18 days), which validates the Arrhenius equation to estimate the stability of the CBD in solution at different temperatures. The high instability of the solutions of CBD at room temperature (25°C) requires its storage in a refrigerator. Since in the stability study at 5°C no significant degradation was detected after 12 months of storage (the correlation between the variables CBD concentration vs. storage time was not statistically significant), the shelf life (t_{95}) of CBD solutions stored in a refrigerator was estimated from the Arrhenius equation, obtaining a value of 4.8 years, which allows the storage of solutions of CBD in ethanol in these conditions.

Our study also showed that CBD is more unstable in aqueous solvents than in ethanol, with a t_{95} value of 7 days at 25°C when water with 0.5% Tween 80 was used as a solvent. This instability was partly due to the presence of dissolved oxygen, more reactive than atmospheric oxygen. Therefore, when the aqueous solution of CBD was saturated with an inert gas such as nitrogen, which displaced the oxygen, the stability of CBD increased, obtaining a t_{95} value of 16.7 days. However, it is still a value far removed from that obtained when ethanol was used as a solvent. On the other hand, when H_2O_2 was incorporated into the aqueous solution of CBD creating a strongly oxidizing environment, rapid degradation of CBD occurred (t_{95} of 1.8 days), confirming that it is an easily oxidizable substance.

Cannabinoid molecules have also showed to be sensitive to light, and must be stored in darkness. In our study, CBD has demonstrated to be sensitive to light when incubated at both 5 and 25°C in a photostability chamber according to ICH guidelines.

Due to the influence of oxygen on CBD stability, nitrogen flushed solutions were also analyzed at 5°C in order to determine its participation in the light instability of CBD. In this work, when the air of the ampoules containing CBD solution was replaced by an inert gas (nitrogen), the degradation of CBD exposed to light was avoided. This suggests that the photolytic reaction of CBD is oxidative.

Finally, in simulated physiological conditions (pH 7.4 and 37°C), CBD was highly unstable, with 10% of the drug degraded in 24h. When comparing CBD aqueous solution ($O\pm$) incubated at 25°C, a higher degradation was found. While at 25°C the estimated half-life (50% of degradation) was 19 days, the half-life estimated from data obtained at 37°C in PBS was 7 days. This difference could be attributed not only to the increase in the degradation rate with the incubation temperature but also to the contact with the air of the dissolution during the assay in physiological conditions.

5. Conclusions

The present study provides data on degradation kinetics of CBD in solution under different environmental conditions. The solvent used has an important influence on the stability of the CBD, so that ethanolic solutions are much more stable than aqueous ones. In spite of this, it is necessary to keep the ethanol solutions of CBD in the refrigerator in order to guarantee a shelf life of more than one year, since at room temperature the solutions remain stable for less than 4 months. The Arrhenius equation (with $E_a=92.19\text{KJ/mol}$ and $A=6.65\text{E}+12\text{d}^{-1}$) is a validated tool to estimate the stability of CBD alcoholic solutions at different temperatures. CBD is an easily oxidizable substance, and its aqueous solutions must be saturated with an inert gas like nitrogen in order to increase their stability from 7 to 19 days at room temperature. Light catalyzes the oxidation of CBD in solution, so all solutions must be protected against it. The use of antioxidants in CBD formulations should be considered. Finally, the instability of CBD in solution under the test conditions must be taken into account in the design of both in vitro studies simulating physiological conditions and in vivo studies.

Acknowledgements

This work was supported by the Complutense Research Fund (Ref. FEI16/83) and by the Santander-UCM research group “Formulation and bioavailability of new drug products” (Ref. UCM-910939). A.I. Fraguas-Sánchez have been granted with a research fellowship (Ref: FPU 14/06441) from the Spanish Ministry of Education.

REFERENCES

- [1] N. Jordan, J. Zakrajsek, S. Bohanec, R. Roskar, I. Grabnar, Applying the methodology of Design of Experiments to stability studies: a Partial Least Squares approach for evaluation of drug stability, *Drug development and industrial pharmacy*, 44 (2018) 778-786.
- [2] S. Pisanti, M. Bifulco, Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen, *Journal of cellular physiology*, 234 (2019) 8342-8351.
- [3] M.A. ElSohly, M.M. Radwan, W. Gul, S. Chandra, A. Galal, Phytochemistry of Cannabis sativa L, *Progress in the chemistry of organic natural products*, 103 (2017) 1-36.
- [4] E. Papaseit, C. Perez-Mana, A.P. Perez-Acevedo, O. Hladun, M.C. Torres-Moreno, R. Muga, M. Torrens, M. Farre, Cannabinoids: from pot to lab, *International journal of medical sciences*, 15 (2018) 1286-1295.
- [5] K. Cohen, A. Weizman, A. Weinstein, Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health, *Clinical pharmacology and therapeutics*, DOI 10.1002/cpt.1381(2019).
- [6] N. Maurya, B.K. Velmurugan, Therapeutic applications of cannabinoids, *Chemico-biological interactions*, 293 (2018) 77-88.
- [7] A.I. Fraguas-Sánchez, A.I. Torres-Suarez, Medical Use of Cannabinoids, *Drugs*, 78 (2018) 1665-1703.
- [8] M. Munjal, M.A. ElSohly, M.A. Repka, Chemical stabilization of a Delta(9)-tetrahydrocannabinol prodrug in polymeric matrix systems produced by a hot-melt method: Role of microenvironment pH, *AAPS PharmSciTech*, 7 (2006) E114-e125.
- [9] D.J. van Drooge, W.L. Hinrichs, K.A. Wegman, M.R. Visser, A.C. Eissens, H.W. Frijlink, Solid dispersions based on inulin for the stabilisation and formulation of delta 9-tetrahydrocannabinol, *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 21 (2004) 511-518.
- [10] F. Grotenhermen, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids, *Clinical pharmacokinetics*, 42 (2003) 327-360.
- [11] R. Mechoulam, Chemistry of Cannabis Handbook of Experimental Pharmacology 55 (1981) 119-134.
- [12] K.B. Scheidweiler, M. Andersson, M.J. Swortwood, C. Sempio, M.A. Huestis, Long-term stability of cannabinoids in oral fluid after controlled cannabis administration, *Drug testing and analysis*, 9 (2017) 143-147.
- [13] R. Pacifici, E. Marchei, F. Salvatore, L. Guandalini, F.P. Busardo, S. Pichini, Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 55 (2017) 1555-1563.
- [14] R. Pacifici, E. Marchei, F. Salvatore, L. Guandalini, F.P. Busardo, S. Pichini, Evaluation of long-term stability of cannabinoids in standardized preparations of cannabis flowering tops and cannabis oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 56 (2018) 94-96.
- [15] I. Q1A(R2), Stability testing of new drug substances and products. CPMP/ICH/2736/99, 2003.

- [16] P.W.N. Joachim Ermer Method Validation in Pharmaceutical Analysis: A Guide to Best Practice, 2nd Edition ed., Wiley2014.
- [17] N.M. Kogan, R. Rabinowitz, P. Levi, D. Gibson, P. Sandor, M. Schlesinger, R. Mechoulam, Synthesis and antitumor activity of quinonoid derivatives of cannabinoids, *J Med Chem*, 47 (2004) 3800-3806.
- [18] R. Mechoulam, L. Hanus, Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects, *Chem Phys Lipids*, 121 (2002) 35-43.
- [19] I. Trofin, G. Dabija, D.-I. Vaireanu, F. Laurentiu, Long - term Storage and Cannabis Oil Stability, *Revista da Chimie*, 53 (2012) 294.
- [20] ICHQ1B, Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products, 1996.
- [21] D. Raghuvanshi, G. Nkepang, A. Hussain, H. Yari, V. Awasthi, Stability study on an anti-cancer drug 4-(3,5-bis(2-chlorobenzylidene)-4-oxo-piperidine-1-yl)-4-oxo-2-butenoic acid (CLEFMA) using a stability-indicating HPLC method, *Journal of pharmaceutical analysis*, 7 (2017) 1-9.
- [22] FDA, FDA. Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Methods, DOI (1994).

Table 1: Linearity statistical parameters. * p value<0.05

Parameter	Result
Linearity range ($\mu\text{g/mL}$)	1-150
Correlation coefficient (r)	0.999
Determination coefficient (r^2)	0.998
Slope "b" ($\text{mUA} \cdot \text{mL} \cdot \mu\text{g}^{-1}$)	25.209
SD slope ($\text{mUA} \cdot \text{mL} \cdot \mu\text{g}^{-1}$)	0.193
Intercept (mUA)	-17.986
SD intercept (mUA)	13.167
"F" ANOVA test for regression (p)	17015.510 (0.0000)*
"F" ANOVA test for lineal model(p)	1.519 (0.2385)
"t" Student's test for proportionality (p)	-1.366 (0.1863)

Table 2: Precision data for HPLC method validation.

CBD concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Intra-day variability (CV, %)	Inter-day variability (CV, %)
5	0.8	1.3
50	1.7	1.8
100	1.3	1.7

Table 3: Statistical parameters of accuracy studies. * p value<0.05

PARAMETER	RESULT
Mean recovery (%)	100.4
CV (%)	1.2
Correlation coefficient (r)	0.993
Determination coefficient (r^2)	98.694
Slope "b" ± SD	0.997± 0.028
Intercept ± SD	-0.003± 1.898
" F " ANOVA test for regression (p)	1208.82 (0.000)*
" F " ANOVA test for lineal model (p)	0.16 (0.609)
“t” Student's test for proportionality (p)	-0,002 (0.998)

Table 4: Degradation rate constants of CBD at different temperatures after fitting the data to first order kinetic. *p >0.05

T (°C)	Temperature (°C)					
	5	25	40	50	60	70
Correlation coefficient (r)	0.3588	-0.807	-0.945	-0.951	-0.977	-0.989
Determination coefficient (r^2)(%)	12.88	65.12	89.35	90.39	95.49	97.71
F ANOVA regression	2.07*	31.74	76.62	123.17	165.57	382.96
Standard error	---	0.0359	0.1014	0.0500	0.117	0.079
K (day ⁻¹)	---	4.38E-4	2.682E-3	6.722E-3	0.023	0.022
Standard deviation of degradation rate constant (SD _K)	---	7.77E-5	4.14E-4	8.95E-4	2.093E-3	1.410 E-3
t ₉₅ (days)		117.±18				

Table 5: Parameters of Arrhenius equation.

Correlation coefficient (r)	-0.998	K₂₅extrap. (d⁻¹)	4.316E-4
Determination coefficient (%)	99.66	t₉₅ (25°C) (days)	118.85
Standard error (s)	0.118941	K₅extrap. (d⁻¹)	2.954E-05
Slope (b) (1/°K)	-11107.4	t₉₅ (5°C) (days)	1736.03
Standard deviation of the slope(SD_b)(1/°K)	455.311		
Activation energy (E_a) (kJ/mol)	92.191		
Intercept (a)	29.525		
Standard deviation of the intercept (SD_a)	1.441		
Frequency factor (A) (d⁻¹)	6.646E+12		
F ANOVA regression (p)	595.13 (0.002)		
F ANOVA lack of fit(p)	1.34 (0.318)		

Table 6: Parameters obtained from the oxygen dependent study fitting to a fist order kinetic.

	O+	O+/-	O-
Correlation coefficient (r)	-0.873	-0.816	-0.885
Determination coefficient (r^2) (%)	76.22	66.56	78.32
F ANOVA regression (p)	60.90 (0.00)	29.86 (0.0001)	72.26 (0.00)
F ANOVA lack of fit (p)	0.49 (0.8423)	3.50 (0.050)	1.90 (0.1505)
Standard error (s)	0.266	0.088	0.023
Degradation rate constant (K) (days⁻¹)	0.029	0.007	0.003
Standard deviation of degradation constant (SD_k) (days⁻¹)	0.004	0.001	0.0003
t₉₅ (days)	1.8	7.6	19.7

Table 7: Ratio (%) [area of degradation product]/[area of CBD peak], calculated when a CBD degradation around 30% was detected.

Experimental condition	Area Ratio of CBD degradation products: retention time (min)			
	2.6-2.8	3.2	4.1-4.2	5.4-5.8
40°C	8.21±0.52		1.85±0.92	11.54±2.53
50°C	10.6±1.10		4.59±0.12	15.94±7.04
60°C	21.1±1.41		14.23±1.04	34.55±4.14
Oxygen (O+)	1.89±0.12	9.41±1.94		15.41±1.48
Photo-stability (25°C)	2.72±0.81			4.95±0.41
PBS	5.13±0.92			6.50±1.31

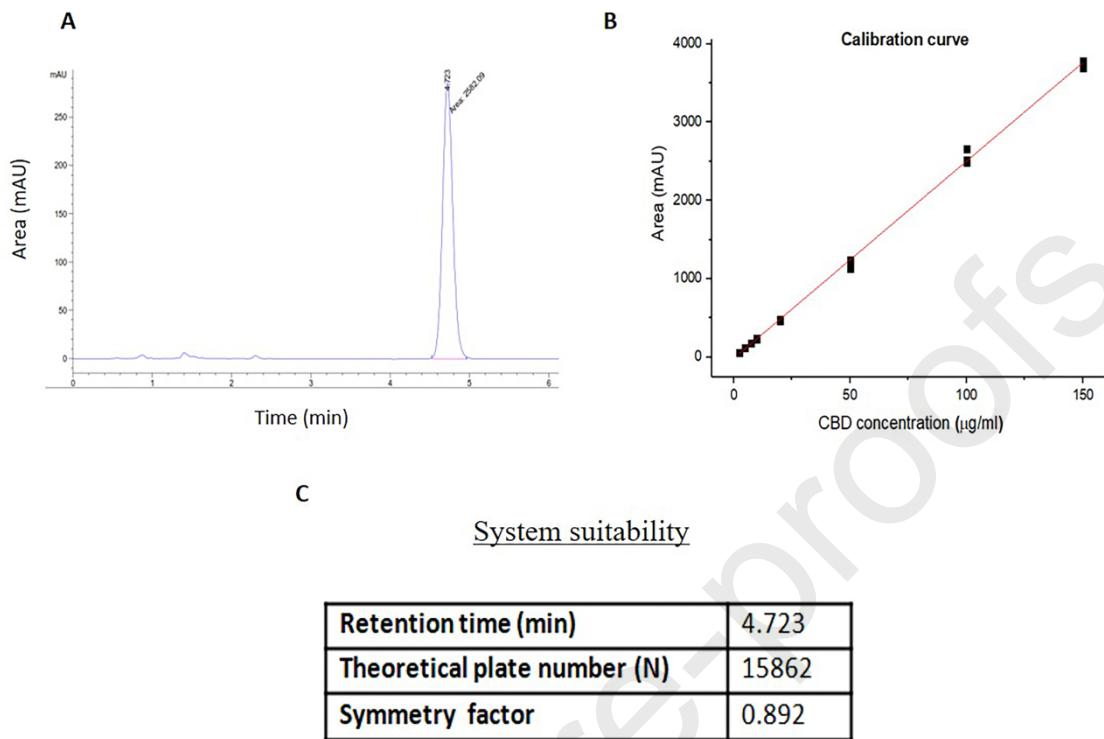
FIGURES

Figure 1: Chromatogram of a CBD solution of 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (A), calibration curve of CBD (1-150 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (B) and system suitability parameters (C).

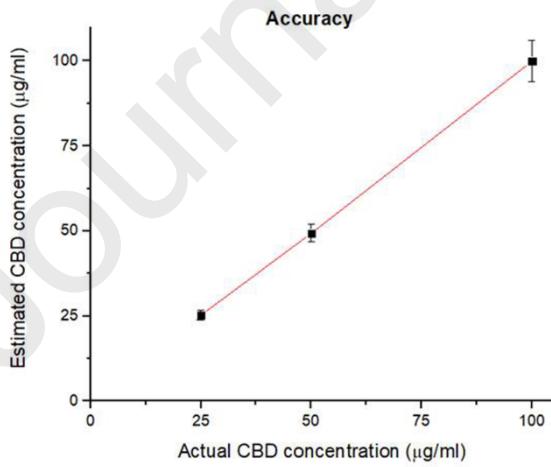


Figure 2: Graphical representation of actual drug concentration of CBD samples dissolved in water with Tween 80 (0.5%) versus the values obtained from calibration curve of linearity study.

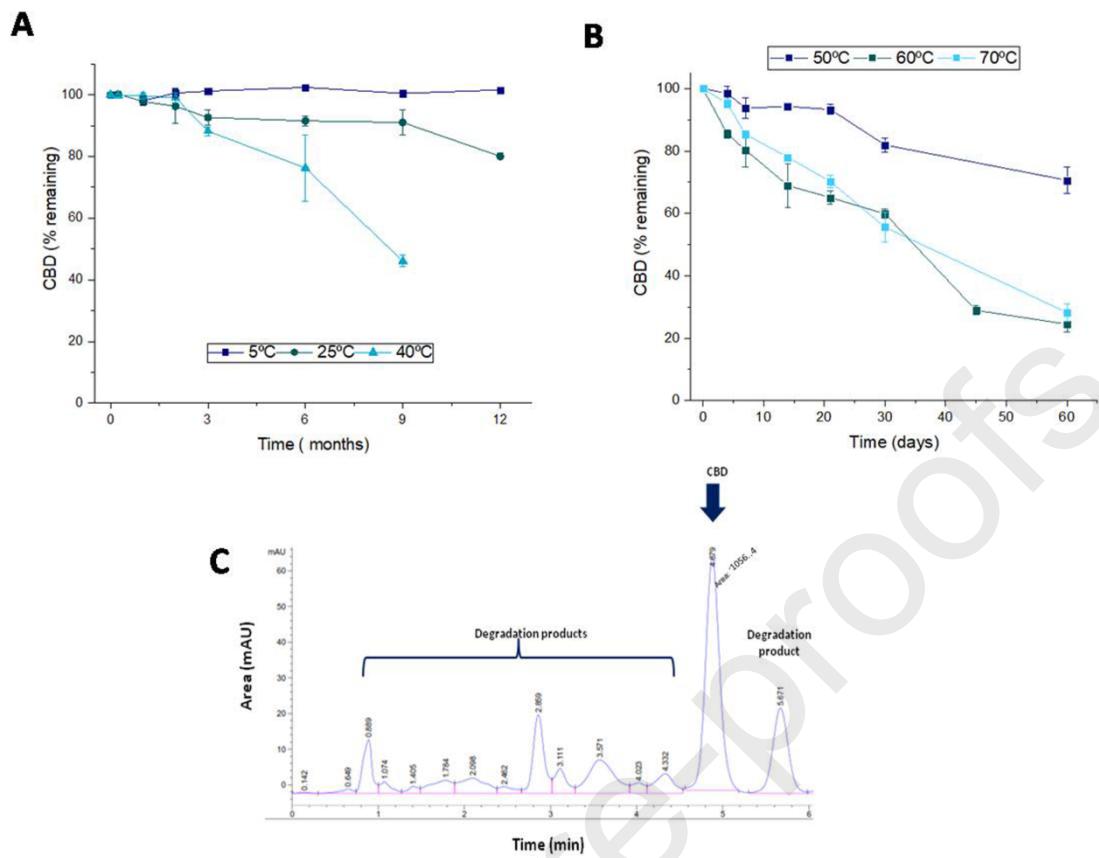


Figure 3: Stability studies of CBD in solution stored at 5, 25 and 40^aC (A) and 50, 70, and 60°C (B). Representative chromatogram of a CBD solution of 100µg/ml after exposed to 40°C for 12 months (C).

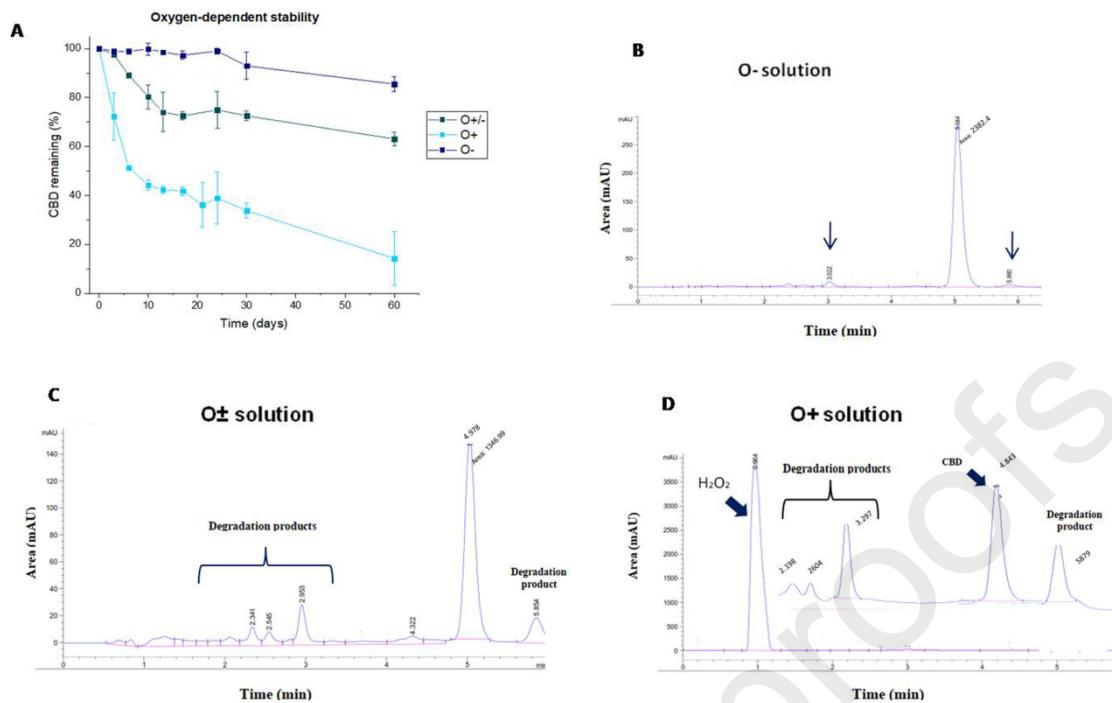


Figure 4: Oxygen dependent stability studies of CBD in solution (A). Representative chromatograms of CBD in solution (100 μ g/ml) from oxygen degradation studies (2 month samples) (B-D).

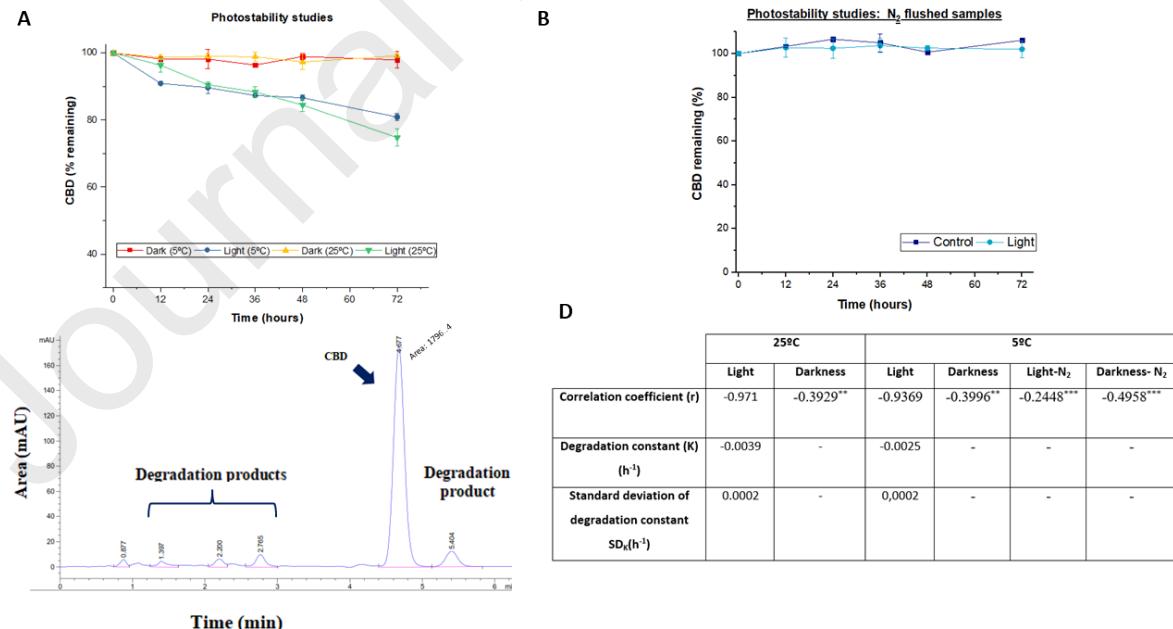


Figure 5: Photo-stability studies of CBD in solution: non-nitrogen flushed samples (A) and nitrogen flushed samples (B). Representative chromatogram of CBD in solution

exposed to light at 25°C for 72 hours (C). Statistical analysis of data (D). ** with the best fit (Y^2/\sqrt{X}), *** with the best fit ($1/Y - \sqrt{X}$).

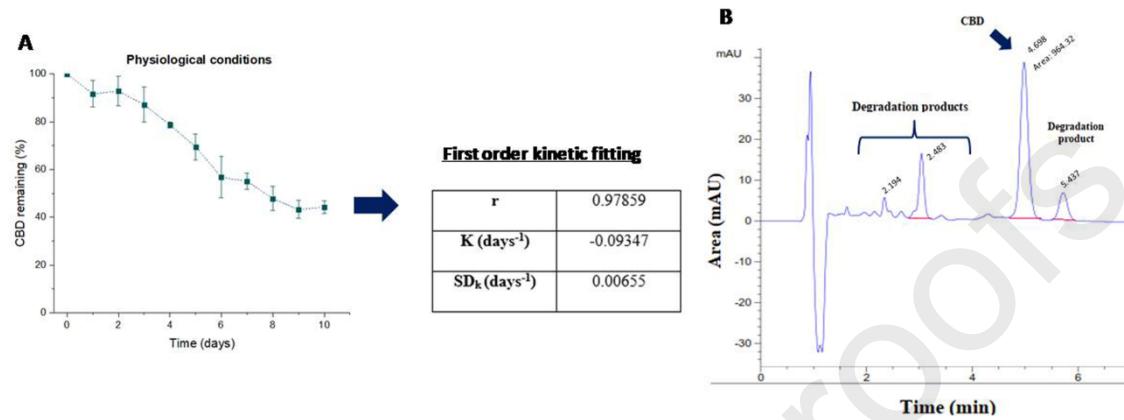


Figure 6: Stability of CBD in simulated physiological conditions and first order degradation kinetic fitting (A). Representative chromatogram of CBD in phosphate buffer solution (pH 7.4) incubated at 37°C for 10 days (B).

LABELLING

The label states:

- where applicable, the name according to the title of the individual monograph;
- where there is no individual Ph. Eur. monograph, the name of the essential oil, the scientific name of the herbal drug used and where applicable, the type of modification;
- where applicable, the type and/or the chemotype of the essential oil;
- where applicable, the name and concentration of any added antioxidant;
- where applicable, additional processing steps that are not specified in the Definition section of the monograph;
- the storage conditions.

04/2019:0765



HERBAL DRUG EXTRACTS

Plantarum medicinalium extracta

DEFINITION

Herbal drug extracts are liquid (liquid extraction preparations), semi-solid (soft extracts and oleoresins) or solid (dry extracts) preparations obtained from *Herbal drugs* (1433) using suitable solvents.

An extract is essentially defined by the quality of the herbal drug, by its production process (extraction solvent(s), method of processing, etc.) and by its specifications.

European Pharmacopoeia monographs for extracts cover the genuine (native) extract and, where present, excipients.

Different types of extract may be distinguished.

Standardised extracts are adjusted to a defined content of one or more constituents with known therapeutic activity. This is achieved by adjustment of the extract with inert excipients or by blending batches of the extract.

Quantified extracts are adjusted to one or more active markers, the content of which is controlled within a limited, specified range. Adjustments are made by blending batches of the extract.

Other extracts are not adjusted to a particular content of constituents. For control purposes, one or more constituents are used as analytical markers. The minimum content for these analytical markers is given in an individual monograph.

PRODUCTION

Herbal drugs, solvents and other materials used for the preparation of extracts are of suitable quality and where applicable comply with the requirements of any relevant monograph in the European Pharmacopoeia. Where justified, herbal drugs used for the production of extracts may exceed the limits for heavy metals specified in the monograph *Herbal drugs* (1433) provided that the resulting extract satisfies the requirements for heavy metals (see Tests).

Different batches of the herbal drug which are compliant with the relevant monograph, or in the absence of an individual monograph with other suitable specifications, may be combined prior to extraction, for example for the purpose of achieving the quantity of herbal drug required for the production process or, in the case of standardised and quantified extracts, to achieve a certain range of content for one or more constituents in the herbal drug to be extracted. The herbal drug may also undergo a preliminary treatment,

for example, grinding, inactivation of enzymes or defatting. In addition, unwanted constituents (e.g. toxic constituents) or unwanted matter (e.g. insoluble matter) may be removed at a suitable stage in the production process.

Where solvents are recovered from the production process, such recovered or recycled solvents may be used, provided that the recovery procedures are controlled and monitored to ensure that solvents meet appropriate standards before re-use or admixture with other approved materials. Water used for the production of extracts complies with the requirements of the monograph *Water for preparation of extracts* (2249).

Where applicable, miscella (extraction liquors) are concentrated to the intended consistency using suitable methods, usually under reduced pressure and at a temperature at which deterioration of the constituents is reduced to a minimum. Essential oils that have been separated during processing may be restored to the extracts at an appropriate stage in the production process. Suitable excipients may be added at various stages of the production process for technological reasons (for example, as part of the drying process or to improve the homogeneity or consistency of an extract). For standardised extracts, suitable inert excipients may also be added to adjust one or more constituents to a defined content. For quantified extracts and 'other' extracts, the addition of inert excipients to adjust the content of assayed constituents is not permitted. Excipients are included for technological reasons only, and the manufacturer must declare the content of such excipients as a fixed percentage. In some applications, an excipient may be added in a narrow percentage range (e.g. silicon dioxide between 0.1–0.5 per cent, to improve flowability of the extract). The proposed range must be justified by the manufacturer. Suitable stabilisers, antioxidants and antimicrobial preservatives may be added to extracts where justified and authorised.

Extraction with a given solvent leads to a typical content of selected constituents in the extracted dry matter; during production of standardised and quantified extracts, purification procedures may be applied that increase the content of these selected constituents with respect to the expected values; such extracts are referred to as 'refined'.

IDENTIFICATION

Extracts are identified using suitable methods.

TESTS

Where applicable, as a result of analysis of the herbal drug used for production and in view of the production process, tests for microbiological quality (5.1.4 or 5.1.8), heavy metals (2.4.27), aflatoxins (2.8.18), ochratoxin A (2.8.22) and pesticide residues (2.8.13) in the extracts may be necessary. Where a test for heavy metals is carried out, the same limits for heavy metals as those given in the monograph *Herbal drugs* (1433) are applicable to extracts unless otherwise stated in an individual extract monograph or unless otherwise justified and authorised.

ASSAY

Extracts are assayed by a suitable method, unless otherwise justified.

Standardised extracts. The Definition section of an individual monograph on a standardised extract states the content of the assayed constituents as either a defined single content or within a defined range of content.

Defined single content. For example, in the monograph *Ipecacuanha liquid extract, standardised* (1875), the content of assayed constituents is stated as 1.80 per cent to 2.20 per cent. In this case, the declaration is based on a defined single content of 2.0 per cent with a tolerance of ± 10 per cent. The acceptable tolerance is usually within the range ± 5 per cent to ± 10 per cent taking into account the nature of the extract and the method of assay.

Defined range of content. For example, in the monograph *Frangula bark dry extract, standardised* (1214), the content of assayed constituents is stated as 15.0 per cent to 30.0 per cent. In this case, it is intended that an extract will consistently be produced to a defined single content selected from within the defined range taking into account an acceptable tolerance. Where there is an individual monograph in the pharmacopoeia for a standardised extract with a defined range of content, the acceptable tolerance will be stated in the individual monograph (for example, for *Frangula bark dry extract, standardised* (1214), the acceptable tolerance is stated as ± 10 per cent relative to the declared content).

Quantified extracts. The content of assayed constituents must be within the values given in the Definition section of an individual monograph.

Other extracts. The content of assayed constituents must not be lower than the minimum value given in the Definition section of an individual monograph. Where justified and authorised, this does not preclude the selection of alternative constituents as a basis for assay using a corresponding validated analytical method, which may be more appropriate to the physical and/or chemical properties of the medicinal product into which the extract is to be incorporated. Where alternative constituents are selected for assay, a suitable minimum value for such constituents must be established.

LABELLING

The label states:

- the herbal drug used;
- where applicable, that fresh herbal drug has been used;
- the form of the extract (for example, liquid, tincture, soft, oleoresin or dry);
- where applicable, that the extract is standardised or quantified;
- for standardised extracts, the defined content of constituents with known therapeutic activity;
- for quantified extracts, the specified range of content of active markers;
- where applicable, that the extract is ‘refined’;
- the first solvent or solvents used for extraction (for example, ethanol 60 per cent V/V);
- the name and amount of any excipients present in the extract (for example, diluents, stabilisers, antimicrobial preservatives, antioxidants);
- for quantified extracts and ‘other’ extracts, the ratio of the quantity of herbal drug to the quantity of genuine (native) extract ($DER_{genuine}$) expressed on a mass/mass basis for soft extracts, oleoresins and dry extracts, and on either a mass/mass or a mass/volume basis for liquid extraction preparations;
- where applicable, the percentage of dry residue;
- the storage conditions.

Liquid extraction preparations - Praeparationes fluidae ab extractione

Liquid extraction preparations are liquid preparations consisting of a diverse range of products which are described by their extraction solvents, methods of production and drug solvent ratios or drug extract ratios. Included in this range are products obtained using ethanol, water, glycerol, propylene glycol and fatty oils as extraction solvents. Liquid (fluid) extracts and tinctures belong to this category and are described below.

LIQUID (FLUID) EXTRACTS – EXTRACTA FLUIDA

DEFINITION

Quantified liquid (fluid) extracts and ‘other’ liquid (fluid) extracts are liquid extraction preparations of which, in general, 1 part by mass or volume is equivalent to 1 part by mass of the dried herbal drug.

Standardised liquid (fluid) extracts are only defined by their content of constituents with known therapeutic activity.

PRODUCTION

Liquid extracts are prepared using ethanol of a suitable concentration and/or water together with, where necessary, other substances (e.g. glycerol or ammonia solution) to extract the herbal drug, or by dissolving a soft or dry extract of the herbal drug (which has been produced using the same extraction solvent as would be used to prepare the liquid extract by direct extraction) in either ethanol of the required concentration or water.

Where the liquid extract contains ethanol, it is tested for 2-propanol (2.9.11), with a maximum of 0.05 per cent V/V, unless assurance of compliance with this limit is provided by a detailed knowledge of the ethanol supply chain and the extract manufacturing process.

Except for standardised liquid extracts, liquid extracts produced from soft or dry extracts do not contain any excipients other than those that would be present in the liquid extract prepared by direct extraction. However, exceptions may be justified in certain cases such as when the soft extract used to produce the liquid extract contains stabilisers, antioxidants or antimicrobial preservatives that have been added to ensure its stability.

Liquid extracts are adjusted, if necessary, so that they satisfy the requirements for content of solvent. Liquid extracts may be filtered, if necessary.

A slight sediment may form on standing.

TESTS

Relative density (2.2.5). Where applicable, the liquid extract complies with the limits prescribed.

Ethanol (2.9.10). For ethanolic liquid extracts, carry out the determination of ethanol content. The ethanol content complies with the limits prescribed.

Methanol (2.9.11): maximum 0.05 per cent V/V for ethanolic liquid extracts, unless otherwise prescribed or justified and authorised.

Dry residue (2.8.16). Where applicable, the liquid extract complies with the limits prescribed.

STORAGE

Protected from light.

LABELLING

The label states in addition to the requirements listed above, the ethanol content in per cent V/V, where applicable.

TINCTURES – TINCTURAE

DEFINITION

Quantified tinctures and ‘other’ tinctures are liquid extraction preparations that are obtained using either 1 part by mass of herbal drug and 10 parts by mass or volume of extraction solvent, or 1 part by mass of herbal drug and 5 parts by mass or volume of extraction solvent. Alternatively, they may be obtained using either 1 part by mass of herbal drug and sufficient extraction solvent to produce 10 parts by mass or volume of tincture or 1 part by mass of herbal drug and sufficient extraction solvent to produce 5 parts by mass or volume of tincture. Other ratios of herbal drug to extraction solvent may be used.

Standardised tinctures are only defined by their content of constituents with known therapeutic activity.

PRODUCTION

Tinctures are usually prepared by either maceration or percolation, using ethanol of a suitable concentration to extract the herbal drug, or by dissolving a soft or dry extract of the herbal drug (which has been produced using the same extraction solvent as would be used to prepare the tincture by direct extraction) in ethanol of the required concentration. The tincture is tested for 2-propanol (2.9.11), with a maximum of 0.05 per cent V/V, unless assurance of compliance with this limit is provided by a detailed knowledge of the ethanol supply chain and the tincture manufacturing process.

Except for standardised tinctures, tinctures produced from soft or dry extracts do not contain any excipients other than those that would be present in the tincture prepared by direct extraction. However, exceptions may be justified in certain cases such as when the soft extract used to produce the tincture contains stabilisers, antioxidants or antimicrobial preservatives that have been added to ensure its stability.

Tinctures are adjusted, if necessary so that they satisfy the requirements for content of solvent. Tinctures may be filtered if necessary.

Tinctures are usually clear. A slight sediment may form on standing.

TESTS

Relative density (2.2.5). Where applicable, the tincture complies with the limits prescribed.

Ethanol (2.9.10). The ethanol content complies with the limits prescribed.

Methanol (2.9.11): maximum 0.05 per cent V/V, unless otherwise prescribed or justified and authorised.

Dry residue (2.8.16). Where applicable, the tincture complies with the limits prescribed.

STORAGE

Protected from light.

LABELLING

The label states, in addition to the requirements listed above, the ethanol content in per cent V/V.

Soft extracts – extracta spissa**DEFINITION**

Soft extracts are semi-solid preparations obtained by evaporation or partial evaporation of the solvent used for production.

TESTS

Dry residue (2.8.16). The soft extract complies with the limits prescribed.

Solvents. Residual solvents are controlled as described in chapter 5.4, unless otherwise prescribed or justified and authorised.

STORAGE

In an airtight container, protected from light.

Oleoresins – oleoresina**DEFINITION**

Oleoresins are semi-solid extracts composed of a resin in solution in an essential and/or fatty oil and are obtained by evaporation of the solvent(s) used for their production.

This monograph applies to oleoresins produced by extraction and not to natural oleoresins.

TESTS

Water (2.2.13). The oleoresin complies with the limits prescribed.

Solvents. Residual solvents are controlled as described in chapter 5.4, unless otherwise prescribed or justified and authorised.

STORAGE

In an airtight container, protected from light.

Dry extracts – extracta sicca**DEFINITION**

Dry extracts are solid preparations obtained by evaporation of the solvent used for their production.

Dry extracts usually have a loss on drying of not greater than 5 per cent m/m. Where justified and authorised, a loss on drying with a different limit or a test for water may be prescribed.

TESTS

Loss on drying (2.8.17). Where applicable, the dry extract complies with the limits prescribed.

Water (2.5.12). Where a test for loss on drying is not applicable, the dry extract complies with the limits prescribed.

Solvents. Residual solvents are controlled as described in chapter 5.4, unless otherwise prescribed or justified and authorised.

STORAGE

In an airtight container, protected from light.

Glossary - glossa

Constituents with known therapeutic activity. Chemically defined substances or groups of substances which are generally accepted to contribute substantially to the therapeutic activity of a herbal drug, a herbal drug preparation or a herbal medicinal product.

Drug extract ratio (DER). The ratio between the quantity of herbal drug used in the manufacture of an extract and the quantity of extract obtained. The number (given as the actual range) written before the colon is the relative quantity of the herbal drug; the number written after the colon is the relative quantity of the extract obtained. Two DERs can be differentiated:

- **Genuine (native) drug extract ratio (DER_{genuine})**. The ratio between the quantity of herbal drug used in the manufacture of an extract and the quantity of genuine (native) extract obtained.
- **Total drug extract ratio (DER_{total})**. The ratio between the quantity of herbal drug used in the manufacture of an extract and the quantity of whole extract (including excipients) obtained.

For example, DER_{genuine} 2.5-4.5:1 means that between 2.5 and 4.5 parts of herbal drug are required to produce 1 part of genuine (native) extract. Where processing aids are added to the genuine (native) extract to produce, for example, a dry extract, the DER_{total} and the DER_{genuine} will have different values; where a dry extract is produced without the need for any processing aids, the DER_{total} and the DER_{genuine} will be identical. Oleoresins are usually produced without the need to include processing aids, therefore the DER_{total} and the DER_{genuine} are usually identical. For soft extracts and liquid extraction preparations, where the genuine (native) extract does not exist without excipients and/or processing aids (e.g. usually 20-30 per cent of water in soft extracts, ethanolic extraction solvent in tinctures), the DER_{total} and the DER_{genuine} are identical.

Drug solvent ratio (DSR). The ratio between the quantity of herbal drug, expressed in mass, used in the manufacture of an extract and the quantity of the first extraction solvent, expressed in mass or volume.

Extraction solvents. Solvents which are used for the extraction process.

Genuine (native) herbal drug extract. Refers to the extract without excipients, even if for technological reasons the genuine extract is not available. However, for soft extracts and liquid extraction preparations the genuine extract may contain variable amounts of (extraction) solvent.

Markers. Chemically defined constituents or groups of constituents of a herbal drug, a herbal drug preparation or a herbal medicinal product which are of interest for control purposes independent of whether they have any therapeutic activity. Markers serve to calculate the quantity of herbal drug(s) or herbal drug preparation(s) in the herbal medicinal product if the marker has been quantitatively determined in the herbal drug or herbal drug preparation.

There are 2 categories of markers:

- *active markers* are constituents or groups of constituents which are generally accepted to contribute to the therapeutic activity;
- *analytical markers* are constituents or groups of constituents that serve solely for analytical purposes, irrespective of any pharmacological or therapeutic activity which they may be reported to possess.

Miscella (extraction liquor). Liquid obtained from the extraction process.

Production of tinctures by maceration. A process whereby, unless otherwise prescribed, the herbal drug to be extracted is reduced to pieces of suitable size, mixed thoroughly with the prescribed extraction solvent and allowed to stand in a closed container for an appropriate time, with agitation where required. The residue is separated from the extraction solvent and, if necessary, pressed out. If the residue is pressed, the 2 liquids are combined.

Production of tinctures by percolation. A process whereby, unless otherwise prescribed, the herbal drug to be extracted is reduced to pieces of suitable size and mixed thoroughly with a portion of the prescribed extraction solvent and allowed to stand for an appropriate time. The mixture is transferred to a percolator and more extraction solvent is added until the herbal drug is covered with a layer of extraction solvent. The percolate is allowed to flow slowly from the base of the percolator while extraction solvent is slowly added to the top of the percolator, ensuring that the herbal drug to be extracted is constantly covered with extraction solvent, until all the extraction solvent has been added. Percolation continues until the percolate is recovered. If the residue is pressed, the 2 liquids are combined.

07/2010:1434



HERBAL DRUG PREPARATIONS

Plantae medicinales praeparatae

DEFINITION

Herbal drug preparations are homogeneous products obtained by subjecting herbal drugs to treatments such as extraction, distillation, expression, fractionation, purification, concentration or fermentation.

Herbal drug preparations include, for example, extracts, essential oils, expressed juices, processed exudates, and herbal drugs that have been subjected to size reduction for specific applications, for example herbal drugs cut for herbal teas or powdered for encapsulation.

Herbal teas comply with the monograph *Herbal teas (1435)*.

NOTE: the term *commminuted* used in European Community legislation on herbal medicinal products describes a herbal drug that has been either cut or powdered.

The term *herbal drug preparation* is synonymous with the term *herbal preparation* used in European Community legislation on herbal medicinal products.

07/2017:1433



HERBAL DRUGS

Plantae medicinales

DEFINITION

Herbal drugs are mainly whole, fragmented or broken plants or parts of plants in an unprocessed state, usually in dried form but sometimes fresh. In this general monograph, the word 'plant' is used in the broader sense to also include algae, fungi and lichens. Certain exudates that have not been subjected to a specific treatment are also considered to be herbal drugs. Herbal drugs are precisely defined by the botanical scientific name according to the binomial system (genus, species, variety and author).

Whole describes a herbal drug that has not been reduced in size and is presented, dried or undried, as harvested; for example: dog rose, bitter fennel or sweet fennel, Roman chamomile flower.

Fragmented describes a herbal drug that has been reduced in size after harvesting to permit ease of handling, drying and/or packaging; for example: cinchona bark, rhubarb, passion flower.

Broken describes a herbal drug in which the more-fragile parts of the plant have broken during drying, packaging or transportation; for example: belladonna leaf, matricaria flower, hop strobile.

Cut describes a herbal drug that has been reduced in size, other than by powdering, to the extent that the macroscopic description in the monograph of the herbal drug can no longer be applied. When a herbal drug is cut for a specific purpose that results in the cut herbal drug being homogeneous, for example when cut for herbal teas, it is a herbal drug preparation. Certain cut herbal drugs processed in this way may be the subject of an individual monograph.

A herbal drug that complies with its monograph and is subsequently cut for extraction shall comply in its cut form, except for its macroscopic description, with the monograph for that herbal drug, unless otherwise justified.

The term *herbal drug* is synonymous with the term *herbal substance* used in European Community legislation on herbal medicinal products.

DRIED HERBAL DRUGS

PRODUCTION

Dried herbal drugs are obtained from cultivated or wild plants. Suitable collection, cultivation, harvesting, drying, fragmentation and storage conditions are essential to guarantee their quality.

Dried herbal drugs are, as far as possible, free from impurities such as soil, dust, dirt and other contaminants such as fungal, insect and other animal contaminations. They are not rotten.

If a decontaminating treatment has been used, it is necessary to demonstrate that the constituents of the herbal drug are not affected and that no harmful residues remain. The use of ethylene oxide is prohibited for the decontamination of herbal drugs.

	Time (min)	Temperature (°C)
Column	0 - 60	60 → 210
Injection port		230
Detector		250

Detection: flame ionisation.

Injection: 1 µL.

Identification of peaks: use the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peaks due to camphor and bornyl acetate.

Relative retention with reference to camphor (retention time = about 26 min): bornyl acetate = about 1.1.

System suitability: reference solution (a):

- *resolution:* minimum 5.0 between the peaks due to camphor and bornyl acetate.

Calculate the percentage content of bornyl acetate. Disregard any peak due to the solvent or with an area less than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

LABELLING

The label states the species present.

07/2024:3028



CANNABIS FLOWER

Cannabis flos

DEFINITION

Dried, whole or fragmented, fully developed female inflorescence of *Cannabis sativa* L.

Content: if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product, the measured contents of total tetrahydrocannabinol and total cannabidiol, respectively, do not deviate from the values stated on the label by more than ± 10 per cent.

THC-dominant type:

- *total tetrahydrocannabinol, expressed as Δ⁹-tetrahydrocannabinol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): minimum 5.0 per cent (dried drug);*
- *total cannabidiol, expressed as cannabidiol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): maximum 1.0 per cent (dried drug).*

THC/CBD-intermediate type:

- *total tetrahydrocannabinol, expressed as Δ⁹-tetrahydrocannabinol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): minimum 1.0 per cent (dried drug);*
- *total cannabidiol, expressed as cannabidiol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): minimum 1.0 per cent (dried drug);*
- *total tetrahydrocannabinol / total cannabidiol ratio: 0.2 to 5.0 (dried drug).*

CBD-dominant type:

- *total tetrahydrocannabinol, expressed as Δ⁹-tetrahydrocannabinol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): maximum 1.0 per cent (dried drug);*
- *total cannabidiol, expressed as cannabidiol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): minimum 5.0 per cent (dried drug).*

PRODUCTION

If the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product, the inflorescence is cut at the base with minimal rachis remaining.

IDENTIFICATION

A. Depending on the variety, the colour of the herbal drug varies from dark green to pale yellow or from light brown to reddish-brown. The whole female inflorescence is a dense or more or less lax panicle, comprising sessile or almost sessile, elongated bracts (about 10 mm long) with dentate margins, intermingled with the flowers. The fragmented inflorescence, comprises parts of the axis of the inflorescence, the bracts and panicle, together with individual flowers or floral organs. The female flowers are very small (about 2 mm) with a short pedicel. The perianth is monosepalous and apetalous. The sepal, often referred to as the bracteole, is wrapped around the unilocular ovary which bears two styles, each terminating in a fine, orange-brown stigma that is longer than the calyx. The inflorescence is more or less densely pilose, with covering trichomes and glandular trichomes that produce a sticky resin with an aromatic odour.

B. Microscopic examination (2.8.23), on the milled or ground herbal drug (not sieved). The colour varies from dark green to yellowish-green or from light brown to reddish-brown. Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The milled or ground herbal drug shows the following diagnostic characters (Figure 3028.-1): very numerous glandular or covering trichomes, free or attached to epidermis, of different types: a) whole glandular trichomes, with a multiseriate, multicellular stalk and a multicellular head covered by a domed cuticle (transverse section [E]), or fragments of these trichomes comprising the stalk or head [A] only; some have a very short stalk [Ha], others are sessile; some still have the domed cuticle over the glandular cells (surface view [Da], transverse section [Ea]) while others no longer have it [A]; b) small glandular trichomes with a uni- or biserrate stalk and a uni-, bi- or quadricellular head containing orange-yellow droplets (surface view [Bc, Ca, J], side view [Cb, La, Lb]); c) cystolithic [Fa, Ka] and non-cystolithic unicellular covering trichomes; the conical, cystolithic covering trichomes have either thickened walls, a broad base and a curved, pointed end, with a clearly visible, lumpy, globular calcium carbonate deposit (surface view [Ba], transverse section [Ka]), or a narrower base and markedly pitted walls [Fa]; the non-cystolithic covering trichomes are more elongated and have thickened, smooth walls [Hb]; fragments of the upper epidermis of the bracts (surface view [B, F, L]) sometimes covered by a fine, striated cuticle composed of polygonal cells with rigid walls [Bb], cystolithic covering trichomes [Ba, Fa] and small glandular trichomes (surface view [Bc], side view [La, Lb]); the upper epidermis is usually associated with palisade parenchyma with some cells containing small cluster crystals of calcium oxalate [Bd]; fragments of the lower epidermis of the bracts [D] comprising cells with slightly sinuous walls [Db], anomocytic stomata (2.8.3) [Dc], small glandular trichomes [Dd] and glandular trichomes with a multicellular stalk and a multicellular head [Da]; fragments of the lamina of the bracts (transverse section [K]) comprising the upper epidermis covered by a cuticle [Kb], with rectangular cells and cystolithic covering trichomes [Ka], and the palisade parenchyma layer with some cells containing a small cluster crystal of calcium oxalate [Kc]; fragments of the lower epidermis of the bracteoles [H] with slightly wavy cells [Hc], glandular trichomes with a short stalk [Ha], anomocytic stomata [Hd], non-cystolithic covering trichomes [Hb] and small glandular trichomes [He]; small cluster crystals of the underlying mesophyll are clearly visible in the fragments of the bracteole epidermises [Hf]; fragments of the orange-brown stigmas showing epidermal cells with very fine, faintly visible walls, terminating in large papillae with a rounded end [G]; fragments of the axis of the inflorescence [N] comprising cellulose fibres, spiral [Na] or annular vessels, and cells of the pith with

reticulate walls [Nb], some of which contain cluster crystals of calcium oxalate of about 30 µm in diameter; free cluster crystals of calcium oxalate [M].

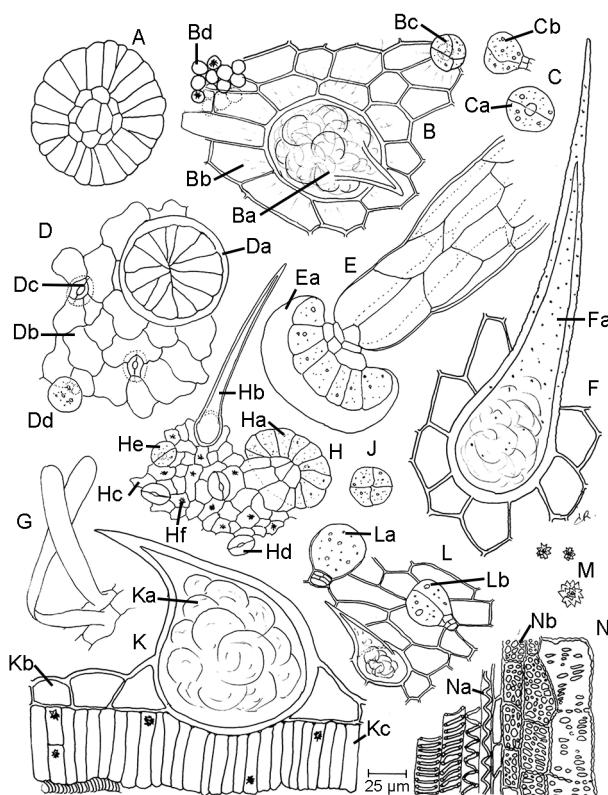


Figure 3028.-1. – Illustration for identification test B of milled or ground herbal drug of cannabis flower

C. High-performance thin-layer chromatography (2.8.25).

Test solution. Introduce 0.5 g of the cut or milled herbal drug (not sieved) into a test tube and add 5.0 mL of methanol R. Stopper the tube and mix using a vortex mixer for 10 s. Sonicate for 5 min, then mix using a vortex mixer for 10 s. Repeat this operation twice. Centrifuge and use the supernatant.

Reference solution (a). Dissolve 5.0 mg of cannabidiol R in 1.0 mL of Δ^9 -tetrahydrocannabinol solution R.

Reference solution (b). Dilute 0.25 mL of reference solution (a) to 1.0 mL with methanol R.

Reference solution (c). Dissolve 1 mg of cannabidiol R and 1 mg of cannabidiolic acid R in methanol R and dilute to 1 mL with the same solvent.

Intensity marker: reference solutions (a) and (b):

– Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

Plate: TLC octadecylsilyl silica gel F₂₅₄ plate R (2–10 µm).

Mobile phase: water R, glacial acetic acid R, methanol R (10:10:80 V/V/V).

Application: 2.0 µL, as bands of 8 mm.

Development: 70 mm from the lower edge of the plate.

Drying: in a current of air at room temperature for 5 min.

Detection: treat with vanillin reagent R, heat at 100 °C for 3 min and then allow to cool for 3 min; examine in daylight.

System suitability: reference solution (c):

- the chromatogram shows in the middle third 2 distinct zones, which may be touching; the lower zone (cannabidiolic acid) and the upper zone (cannabidiol) are grey to reddish-violet.

Results: see below the sequence of zones present in the chromatograms obtained with reference solution (a) and the test solution. Furthermore, in the chromatogram obtained with the test solution, other very faint zones may be present.

If present, the zone due to Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid is more intense than the zone due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol. If present, the zone due to cannabidiolic acid is more intense than the zone due to cannabidiol.

Top of the plate			
Reference solution (a)	Test solution (THC-dominant type)	Test solution (THC/CBD-intermediate type)	Test solution (CBD-dominant type)
Cannabidiol: a reddish-violet zone	A reddish-violet zone, faint to very faint (cannabidiol) A reddish-violet zone, intense (cannabidiolic acid)	A reddish-violet zone, faint to very faint (cannabidiol) A reddish-violet zone, intense (cannabidiolic acid)	A reddish-violet zone, faint to very faint (cannabidiol) A reddish-violet zone, intense (cannabidiolic acid)
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol: a reddish-violet zone	A reddish-violet zone, faint to equivalent (Δ^9 -tetrahydrocannabinol)	A reddish-violet zone, faint (Δ^9 -tetrahydrocannabinol)	A grey to reddish-violet zone, very faint, may be absent (Δ^9 -tetrahydrocannabinol)
	A reddish-violet zone, intense (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid)	A reddish-violet zone (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid)	A reddish-violet zone, very faint (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid)

TESTS

Total CBN. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution (a). To 0.50 g of the cut or milled herbal drug (not sieved) in a suitable centrifuge tube fitted with a screw cap, add 40 mL of ethanol (96 per cent) R and shake for 15 min. Centrifuge at about 1700 g and transfer the clear supernatant into a flask. Repeat the extraction twice with 25 mL of ethanol (96 per cent) R. Combine the supernatants and dilute to 100.0 mL with ethanol (96 per cent) R. Filter through a membrane filter (nominal pore size 0.22 µm).

Test solution (b). Dilute 1.0 mL of test solution (a) to 10.0 mL with methanol R.

Reference solution (a). Dissolve 20.0 mg of cannabidiol for cannabis CRS in methanol R and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Reference solution (b). Dilute 5.0 mL of reference solution (a) to 20.0 mL with methanol R.

Reference solution (c). Dilute 10.0 mL of reference solution (a) to 25.0 mL with methanol R.

Reference solution (d). To 50 mg of cannabis flower for system suitability HRS in a suitable centrifuge tube fitted with a screw cap, add 4 mL of ethanol (96 per cent) R and shake for 15 min. Centrifuge the solution at about 1700 g and transfer the clear supernatant into a flask. Repeat the extraction twice with 2.5 mL of ethanol (96 per cent) R. Combine the supernatants and dilute to 10 mL with ethanol (96 per cent) R. Filter through a membrane filter (nominal pore size 0.22 µm).

Reference solution (e). Dilute 1 mL of reference solution (d) to 10 mL with methanol R.

Column:

- size: $l = 0.15 \text{ m}$, $\varnothing = 4.6 \text{ mm}$;
- stationary phase: end-capped solid core polar-embedded octadecylsilyl silica gel for chromatography R ($2.7 \mu\text{m}$);
- temperature: 35°C .

Mobile phase: 0.1 per cent V/V solution of *trifluoroacetic acid* R, *acetonitrile* for chromatography R (41:59 V/V).

Flow rate: 2.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 228 nm.

Injection: 5 μL of test solution (a) and reference solutions (b) and (d).

Run time: 5.0 times the retention time of cannabidiol.

Identification of peaks: use the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peak due to cannabidiol; use the chromatogram supplied with *cannabis flower for system suitability HRS* and the chromatogram obtained with reference solution (d) to identify the peaks due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid, cannabidiolic acid, cannabinol, cannabinolic acid, cannabichromene, cannabigerol and cannabigerolic acid.

Relative retention with reference to cannabidiol (retention time = about 6.9 min): cannabidiolic acid = about 1.10; cannabigerol = about 1.17; cannabinol = about 1.48; cannabigerolic acid = about 1.63; Δ^9 -tetrahydrocannabinol = about 1.76; cannabinolic acid = about 2.38; cannabichromene = about 2.48; Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid = about 2.78.

System suitability: reference solution (d):

- **resolution:** minimum 2.0 between the peaks due to cannabigerolic acid and Δ^9 -tetrahydrocannabinol;
- **peak-to-valley ratio:** minimum 1.5, where H_p = height above the baseline of the peak due to cannabigerol and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to cannabidiolic acid; minimum 5.0, where H_p = height above the baseline of the peak due to cannabinolic acid and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to cannabichromene.

Calculate the percentage content of total CBN, using the following expression:

$$\frac{((A_1 \times 0.405) + (A_3 \times 0.901 \times 0.876)) \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1 \times 4}$$

- A_1 = area of the peak due to cannabinol in the chromatogram obtained with test solution (a);
 A_2 = area of the peak due to cannabidiol in the chromatogram obtained with reference solution (b);
 A_3 = area of the peak due to cannabinolic acid in the chromatogram obtained with test solution (a);
 m_1 = mass of the herbal drug to be examined used to prepare test solution (a), in grams;
 m_2 = mass of *cannabidiol for cannabis CRS* used to prepare reference solution (a), in grams;
 p = percentage content of cannabidiol in *cannabidiol for cannabis CRS*;
0.405 = correction factor of cannabinol with reference to cannabidiol;
0.901 = correction factor of cannabinolic acid with reference to cannabidiol;
0.876 = ratio of the molecular mass of cannabinol to that of cannabinolic acid.

Limit:

- **total CBN:** maximum 1.0 per cent.

Foreign matter (2.8.2): maximum 2 per cent; if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product, it does not contain any seeds and the whole herbal drug does not contain any leaves more than 1.0 cm in length.

Carry out the determination using 25–50 g.

Loss on drying (2.2.32): maximum 12.0 per cent, determined on 1.000 g of the cut or milled herbal drug (not sieved) by drying over about 100 g of *molecular sieve R* at a pressure between 1.5 kPa and 2.5 kPa at 40°C for 24 h.

Arsenic (2.4.27): maximum 0.2 ppm if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product.

Cadmium (2.4.27): maximum 1.0 ppm, or maximum 0.3 ppm if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product.

Lead (2.4.27): maximum 5.0 ppm, or maximum 0.5 ppm if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product.

Mercury (2.4.27): maximum 0.1 ppm.

ASSAY

This procedure has been validated for an analytical range of 0.2 per cent to 32.0 per cent of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid, cannabidiol and cannabidiolic acid respectively.

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for total CBN, with the following modifications.

Injection: test solution (b) and reference solutions (c) and (e).

System suitability: reference solution (e):

- **resolution:** minimum 2.0 between the peaks due to cannabidiol and cannabidiolic acid.

Calculate the percentage content of total tetrahydrocannabinol, expressed as Δ^9 -tetrahydrocannabinol, using the following expression:

$$\frac{((A_1 \times 1.097) + (A_3 \times 0.691 \times 0.877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1}$$

- A_1 = area of the peak due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the chromatogram obtained with test solution (b);
 A_2 = area of the peak due to cannabidiol in the chromatogram obtained with reference solution (c);
 A_3 = area of the peak due to Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid in the chromatogram obtained with test solution (b);
 m_1 = mass of the herbal drug to be examined used to prepare test solution (a), in grams;
 m_2 = mass of *cannabidiol for cannabis CRS* used to prepare reference solution (a), in grams;
 p = percentage content of cannabidiol in *cannabidiol for cannabis CRS*;
1.097 = correction factor of Δ^9 -tetrahydrocannabinol with reference to cannabidiol;
0.691 = correction factor of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid with reference to cannabidiol;
0.877 = ratio of the molecular mass of Δ^9 -tetrahydrocannabinol to that of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid.

Calculate the percentage content of total cannabidiol, expressed as cannabidiol, using the following expression:

$$\frac{(A_1 + (A_3 \times 0.596 \times 0.877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1}$$

- A_1 = area of the peak due to cannabidiol in the chromatogram obtained with test solution (b);
- A_2 = area of the peak due to cannabidiol in the chromatogram obtained with reference solution (c);
- A_3 = area of the peak due to cannabidiolic acid in the chromatogram obtained with test solution (b);
- m_1 = mass of the herbal drug to be examined used to prepare test solution (a), in grams;
- m_2 = mass of *cannabidiol for cannabis CRS* used to prepare reference solution (a), in grams;
- p = percentage content of cannabidiol in *cannabidiol for cannabis CRS*;
- 0.596 = correction factor of cannabidiolic acid with reference to cannabidiol;
- 0.877 = ratio of the molecular mass of cannabidiol to that of cannabidiolic acid.

STORAGE

In an airtight container.

LABELLING

The label states the percentage contents of total tetrahydrocannabinol and total cannabidiol.

In addition, the label states if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product.

07/2024:1301



CENTAURY

Centaurii herba

DEFINITION

Whole or fragmented dried flowering aerial parts of *Centaurium erythraea* Rafn s.l. (syn. *Centaurium umbellatum* Gilib.; *Erythraea centaurium* Pers.).

CHARACTERS

Bitter taste.

IDENTIFICATION

- A. The hollow cylindrical, light green to dark brown stem has longitudinal ridges, and is branched only in its upper part. The sessile leaves are entire, decussately arranged, and have an ovate to lanceolate lamina, up to about 3 cm long. Both surfaces are glabrous and green to brownish-green. The inflorescence is diaxially branched. The tubular calyx is green and has 5 lanceolate, acuminate teeth. The corolla consists of a whitish tube divided into 5 elongated lanceolate pink to reddish lobes, about 5–8 mm long. 5 stamens are present attached to the top of the corolla tube. The ovary is superior and has a short style, a broad bifid stigma and numerous ovules. Cylindrical capsules, about 7–10 mm long, with small brown markedly rough seeds are frequently present.
- B. Microscopic examination (2.8.23). The powder is greenish-yellow or brownish. Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The powder shows the following diagnostic characters (Figure 1301.-1): fragments of the stem consisting of groups of lignified fibres [D] or

diverse elements in groups [A] composed of fibres [Ac], tracheids [Ab], occasional vessels with spiral thickening [Aa] and pitted parenchymatous cells [Ad] of the pith and of the medullary rays; fragments of leaf lamina with sinuous epidermal cells [B] and a striated cuticle, especially over the margins and surrounding the stomata, numerous stomata, mainly anisocytic (2.8.3) [Ba], and fragments of the palisade mesophyll, each cell containing a prism crystal of calcium oxalate [Bb] or, less frequently, a cluster crystal of calcium oxalate [Bc]; fragments of calyx [E] with an epidermis consisting of straight-walled cells and stomata and covered by a finely striated cuticle; fragments of corolla [C], whose inner epidermis shows obtuse papillae and a radially striated cuticle; parts of the endothecium [F] with reticulate or ridge-shaped wall thickenings; triangular, rounded or elliptical, yellow pollen grains [G], about 30 µm in diameter, with a distinctly pitted exine and 3 germinal pores; fragments of the wall of the fruit capsule [H] composed of crossed layers of fusiform cells; oil droplets from the seeds; ovoid seeds or fragments of seeds whose epidermis shows large, wavy, brown reticulations and a pitted surface [J]; numerous single, small prisms of calcium oxalate [K].

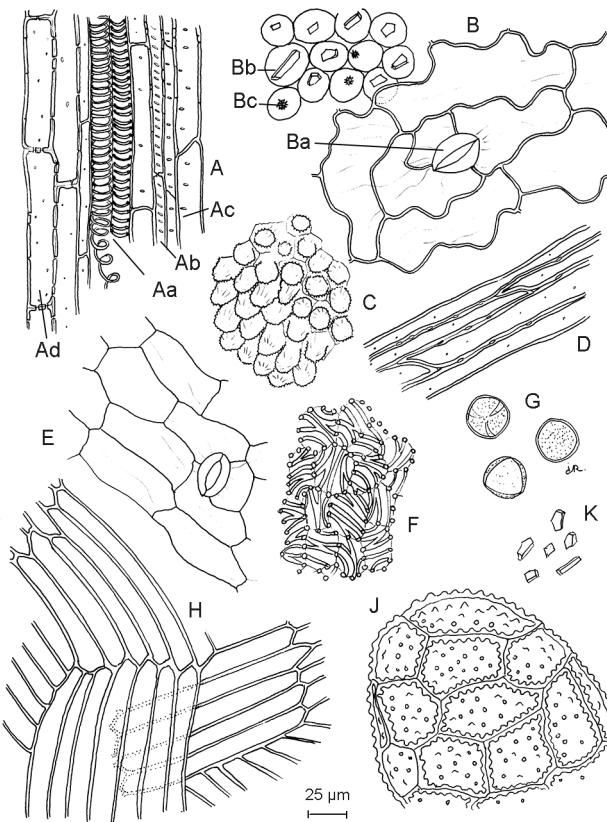


Figure 1301.-1. – Illustration for identification test B of powdered herbal drug of centaury

- C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. To 1.0 g of the powdered herbal drug (355) (2.9.12) add 25 mL of *methanol R*, shake for 15 min and filter. Evaporate the filtrate to dryness under reduced pressure and at a temperature not exceeding 50 °C. Take up the residue with small quantities of *methanol R* so as to obtain 5 mL of solution, which may contain a sediment.

Reference solution. Dissolve 1 mg of *rutoside trihydrate R* and 1 mg of *swertiamarin R* in *methanol R* and dilute to 1 mL with the same solvent.

Plate: TLC silica gel F_{254} plate R (5–40 µm) [or TLC silica gel F_{254} plate R (2–10 µm)].

Mobile phase: water R, formic acid R, ethyl formate R (4:8:88 V/V/V).

The principle of the risk assessment is to consider various factors that may influence the potential level of infectious particles in the medicinal product and factors related to the use of the medicinal product that determine or influence the viral risk to the recipients.

The risk assessment takes into consideration relevant factors, for example:

- the species of origin;
- the organ, tissue, fluid of origin;
- the potential contaminants in view of the origin of the raw material and the history of the donor(s), preferably including epidemiological data;
- the potential contaminants from the manufacturing process (for example, from risk materials used during manufacture);
- the infectivity and pathogenicity of the potential contaminants for the intended recipients of the medicinal product, taking account of the route of administration of the medicinal product;
- the amount of material used to produce a dose of medicinal product;
- controls carried out on the donor(s), on the raw material, during production and on the final product;
- the manufacturing process of the product and its capacity to remove and/or inactivate viruses.

The risk assessment can be based mainly on the manufacturing conditions if these include rigorous inactivation steps (for example, for gelatin etc., and products terminally sterilised by steam or dry heat as described in the general texts on sterility (5.1)).

04/2019:50108



5.1.8. MICROBIOLOGICAL QUALITY OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS FOR ORAL USE AND EXTRACTS USED IN THEIR PREPARATION

This general chapter presents recommended acceptance criteria for the microbiological quality of both herbal medicinal products for oral use and the extracts that are used in their preparation.

Microbial examination of non-sterile products is performed according to the methods given in general chapters 2.6.12, 2.6.13 and 2.6.31. Acceptance criteria based upon the total aerobic microbial count (TAMC) and the total combined yeasts/moulds count (TYMC) are given below.

Acceptance criteria are based on individual results or on the average of replicate counts when replicate counts are performed (e.g. direct plating methods).

A list of specified micro-organisms for which acceptance criteria are set can be found below. The list is not necessarily exhaustive and for a given preparation it may be necessary to test for other micro-organisms depending on the nature of the starting materials, the manufacturing process and the intended use.

Medicinal products containing live yeasts (live biotherapeutic products) are not within the scope of this general chapter.

HERBAL MEDICINAL PRODUCTS

A. Herbal medicinal products containing herbal drugs, with or without excipients, intended for the preparation of infusions and decoctions using boiling water (for example herbal teas, with or without added flavourings)

TAMC (2.6.12)	Acceptance criterion: 10^7 CFU/g Maximum acceptable count: 50 000 000 CFU/g
TYMC (2.6.12)	Acceptance criterion: 10^5 CFU/g Maximum acceptable count: 500 000 CFU/g
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Acceptance criterion: 10^3 CFU/g
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Absence (25 g)

B. Herbal medicinal products containing, for example, extracts and/or herbal drugs, with or without excipients, where the method of processing (for example, extraction) or, where appropriate, in the case of herbal drugs, of pre-treatment reduces the levels of organisms to below those stated for this category

TAMC (2.6.12)	Acceptance criterion: 10^4 CFU/g or CFU/mL Maximum acceptable count: 50 000 CFU/g or CFU/mL
TYMC (2.6.12)	Acceptance criterion: 10^3 CFU/g or CFU/mL Maximum acceptable count: 500 CFU/g or CFU/mL
Bile-tolerant gram-negative bacteria (2.6.31)	Acceptance criterion: 10^2 CFU/g or CFU/mL
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Absence (1 g or 1 mL)
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Absence (25 g or 25 mL)

C. Herbal medicinal products containing, for example, extracts and/or herbal drugs, with or without excipients, where it can be demonstrated that the method of processing (for example, extraction with low-strength ethanol or water that is not boiling, or low-temperature concentration) or, in the case of herbal drugs, of pre-treatment, would not reduce the level of organisms sufficiently to reach the criteria required under B

TAMC (2.6.12)	Acceptance criterion: 10^5 CFU/g or CFU/mL Maximum acceptable count: 500 000 CFU/g or CFU/mL
TYMC (2.6.12)	Acceptance criterion: 10^4 CFU/g or CFU/mL Maximum acceptable count: 50 000 CFU/g or CFU/mL
Bile-tolerant gram-negative bacteria (2.6.31)	Acceptance criterion: 10^4 CFU/g or CFU/mL
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Absence (1 g or 1 mL)
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Absence (25 g or 25 mL)

EXTRACTS

Extracts should fulfill the acceptance criteria for category B herbal medicinal products. However, where it can be demonstrated that the method of processing would not reduce the level of micro-organisms sufficiently to reach the category B criteria, the extracts shall meet the requirements for category C herbal medicinal products.

The recommended acceptance criteria apply to extracts that are to be incorporated into herbal medicinal products for oral use. More-stringent acceptance criteria may be required for extracts that are to be incorporated into pharmaceutical preparations to be administered by other routes in order to satisfy the acceptance criteria for the intended route of administration (5.1.4).

It is recognised that for some herbal medicinal products and extracts used in their preparation the criteria given above for TAMC, TYMC and bile-tolerant gram-negative bacteria cannot be met because of the typical level of microbial contamination.

Less-stringent acceptance criteria may be applied on the basis of a risk assessment that takes account of qualitative and quantitative characterisation of the microbial contamination and the intended use of the herbal medicinal product or extract. If it has been shown that none of the prescribed tests for a herbal medicinal product or extract will allow valid enumeration of micro-organisms at the level prescribed, a validated method with a limit of detection as close as possible to the indicated acceptance criterion is used.



01/2009:50109

5.1.9. GUIDELINES FOR USING THE TEST FOR STERILITY

The purpose of the test for sterility (2.6.1), as that of all pharmacopoeial tests, is to provide an independent control analyst with the means of verifying that a particular material meets the requirements of the European Pharmacopoeia. A manufacturer is neither obliged to carry out such tests nor precluded from using modifications of, or alternatives to, the stated method, provided he is satisfied that, if tested by the official method, the material in question would comply with the requirements of the European Pharmacopoeia.

PRECAUTIONS AGAINST MICROBIAL CONTAMINATION

Aseptic conditions for performance of the test can be achieved using, for example, a class A laminar-air-flow cabinet located within a class B clean room, or an isolator.

GUIDANCE TO MANUFACTURERS

The level of assurance provided by a satisfactory result of a test for sterility (the absence of contaminated units in the sample) as applied to the quality of the batch is a function of the homogeneity of the batch, the conditions of manufacture and the efficiency of the adopted sampling plan. Hence for the purpose of this text a batch is defined as a homogeneous collection of sealed containers prepared in such a manner that the risk of contamination is the same for each of the units contained therein.

In the case of terminally sterilised products, physical proofs, biologically based and automatically documented, showing correct treatment throughout the batch during sterilisation are of greater assurance than the sterility test. The circumstances in which parametric release may be considered appropriate are described under 5.1.1. *Methods of preparation of sterile products*. The method of media-fill runs may be used to evaluate the process of aseptic production. Apart from that, the sterility test is the only analytical method available for products prepared under aseptic conditions and furthermore it is, in all cases, the only analytical method available to the authorities who have to examine a specimen of a product for sterility.

The probability of detecting micro-organisms by the test for sterility increases with their number present in the sample tested and varies according to the readiness of growth of micro-organism present. The probability of detecting very low levels of contamination even when it is homogenous throughout the batch is very low. The interpretation of the results of the test for sterility rests on the assumption that the contents of every container in the batch, had they been tested, would have given the same result. Since it is manifest that every container cannot be tested, an appropriate sampling plan should be adopted. In the case of aseptic production, it is recommended to include samples filled at the beginning and at the end of the batch and after significant intervention.

OBSERVATION AND INTERPRETATION OF RESULTS

Conventional microbiological/biochemical techniques are generally satisfactory for identification of micro-organisms recovered from a sterility test. However, if a manufacturer wishes to use condition (d) as the sole criterion for invalidating a sterility test, it may be necessary to employ sensitive typing techniques to demonstrate that a micro-organism isolated from the product test is identical to a micro-organism isolated from the test materials and/or the testing environment. While routine microbiological/biochemical identification techniques can demonstrate that 2 isolates are not identical, these methods may not be sufficiently sensitive or reliable enough to provide unequivocal evidence that 2 isolates are from the same source. More sensitive tests, for example molecular typing with RNA/DNA homology, may be necessary to determine that micro-organisms are clonally related and have a common origin.

01/2021:50110



5.1.10. GUIDELINES FOR USING THE TEST FOR BACTERIAL ENDOTOXINS

1. INTRODUCTION

Endotoxins from gram-negative bacteria are the most common cause of toxic reactions resulting from contamination of pharmaceutical products with pyrogens; their common pyrogenic activity is much higher than that of other known pyrogenic substances. These endotoxins are lipopolysaccharides. Although there are a small number of pyrogens that possess a different structure, the conclusion is generally justified that the absence of bacterial endotoxins in a substance or product implies the absence of pyrogenic components, provided the presence of non-endotoxin pyrogenic substances can be ruled out. The monocyte-activation test (2.6.30) is a suitable method to use to rule out the presence of non-endotoxin pyrogens in substances or products.

The presence of endotoxins in a substance or product may be masked by factors interfering with the reaction between the endotoxins, the test reagents and the amoebocyte lysate. Also, the ability to detect endotoxins may be affected by storage conditions or storage time. Hence, the analyst who wishes to implement a test for bacterial endotoxins or to replace the pyrogen test by a test for bacterial endotoxins has to demonstrate that a valid test can be carried out on the substance or product concerned; this may entail a procedure for removing interference.

As indicated in general chapter 2.6.14. *Bacterial endotoxins*, information must be available on the following 2 aspects before a test on a sample can be regarded as valid.

- The suitability of the material to be used for the test has to be established. The absence of endotoxins in the water for BET (water for bacterial endotoxins test) and in the other reagents and consumables must be assured and the sensitivity of the amoebocyte lysate must be checked to confirm the sensitivity declared by the manufacturer.
- As the substance or product to be examined may interfere with the test, the sensitivity of the amoebocyte lysate is determined in the presence and in the absence of the substance or product to be examined. There must be no difference between the 2 sensitivity values.

General chapter 2.6.14. *Bacterial endotoxins* indicates methods for removing interfering factors; in the case of interference, another test must be carried out after such a method has been applied to check whether the interference has indeed been neutralised or removed.

04/2022:50400
corrected 11.4

5.4. RESIDUAL SOLVENTS

LIMITING RESIDUAL SOLVENT LEVELS IN ACTIVE SUBSTANCES, EXCIPIENTS AND MEDICINAL PRODUCTS

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) has adopted Impurities Guidelines for Residual Solvents which prescribes limits for the content of solvents which may remain in active substances, excipients and medicinal products after processing. This guideline, the text of which is reproduced below, excludes existing marketed products. The European Pharmacopoeia is, however, applying the same principles enshrined in the guideline to existing active substances, excipients and medicinal products whether or not they are the subject of a monograph of the Pharmacopoeia. All substances and products are to be tested for the content of solvents likely to be present in a substance or product.

Where the limits to be applied comply with those given below, tests for residual solvents are not generally mentioned in specific monographs since the solvents employed may vary from one manufacturer to another and the requirements of this general chapter are applied via the general monograph on *Substances for Pharmaceutical Use* (2034). The competent authority is to be informed of the solvents employed during the production process. This information is also given in the dossier submitted for a certificate of suitability of the monographs of the European Pharmacopoeia and is mentioned on the certificate.

Where only Class 3 solvents are used, a test for loss on drying may be applied or a specific determination of the solvent may be made. If for a Class 3 solvent a justified and authorised limit higher than 0.5 per cent is applied, a specific determination of the solvent is required.

When Class 1 residual solvents or Class 2 residual solvents (or Class 3 residual solvents which exceed the 0.5 per cent) are used, the methodology described in the general method (2.4.24) is to be applied wherever possible. Otherwise an appropriate validated method is to be employed.

When a quantitative determination of a residual solvent is carried out, the result is taken into account for the calculation of the content of the substance except where a test for drying is carried out.

IMPURITIES: GUIDELINES FOR RESIDUAL SOLVENTS (CHMP/ICH/82260/2006)

1. INTRODUCTION
2. SCOPE OF THE GUIDELINE
3. GENERAL PRINCIPLES
 - 3.1. CLASSIFICATION OF RESIDUAL SOLVENTS BY RISK ASSESSMENT
 - 3.2. METHODS FOR ESTABLISHING EXPOSURE LIMITS
 - 3.3. OPTIONS FOR DESCRIBING LIMITS OF CLASS 2 SOLVENTS
 - 3.4. ANALYTICAL PROCEDURES
 - 3.5. REPORTING LEVELS OF RESIDUAL SOLVENTS
4. LIMITS OF RESIDUAL SOLVENTS
 - 4.1. SOLVENTS TO BE AVOIDED
 - 4.2. SOLVENTS TO BE LIMITED
 - 4.3. SOLVENTS WITH LOW TOXIC POTENTIAL
 - 4.4. SOLVENTS FOR WHICH NO ADEQUATE TOXICOLOGICAL DATA WAS FOUND

GLOSSARY

APPENDIX 1. LIST OF SOLVENTS INCLUDED IN THE GUIDELINE

APPENDIX 2. ADDITIONAL BACKGROUND

A2.1. ENVIRONMENTAL REGULATION OF ORGANIC VOLATILE SOLVENTS

A2.2. RESIDUAL SOLVENTS IN PHARMACEUTICALS

APPENDIX 3. METHODS FOR ESTABLISHING EXPOSURE LIMITS

1. INTRODUCTION

The objective of this guideline is to recommend acceptable amounts of residual solvents in pharmaceuticals for the safety of the patient. The guideline recommends the use of less toxic solvents and describes levels considered to be toxicologically acceptable for some residual solvents.

Residual solvents in pharmaceuticals are defined here as organic volatile chemicals that are used or produced in the manufacture of active substances or excipients, or in the preparation of medicinal products. The solvents are not completely removed by practical manufacturing techniques. Appropriate selection of the solvent for the synthesis of active substance may enhance the yield, or determine characteristics such as crystal form, purity, and solubility. Therefore, the solvent may sometimes be a critical parameter in the synthetic process. This guideline does not address solvents deliberately used as excipients nor does it address solvates. However, the content of solvents in such products should be evaluated and justified.

Since there is no therapeutic benefit from residual solvents, all residual solvents should be removed to the extent possible to meet product specifications, good manufacturing practices, or other quality-based requirements. Medicinal products should contain no higher levels of residual solvents than can be supported by safety data. Some solvents that are known to cause unacceptable toxicities (Class 1, Table 1) should be avoided in the production of active substances, excipients, or medicinal products unless their use can be strongly justified in a risk-benefit assessment. Some solvents associated with less severe toxicity (Class 2, Table 2) should be limited in order to protect patients from potential adverse effects. Ideally, less toxic solvents (Class 3, Table 3) should be used where practical. The complete list of solvents included in this guideline is given in Appendix 1.

The lists are not exhaustive and other solvents can be used and later added to the lists. Recommended limits of Class 1 and 2 solvents or classification of solvents may change as new safety data becomes available. Supporting safety data in a marketing application for a new medicinal product containing a new solvent may be based on concepts in this guideline or the concept of qualification of impurities as expressed in the guideline for active substances (Q3A, Impurities in New Active Substances) or medicinal products (Q3B, Impurities in New Medicinal Products), or all three guidelines.

2. SCOPE OF THE GUIDELINE

Residual solvents in active substances, excipients, and in medicinal products are within the scope of this guideline. Therefore, testing should be performed for residual solvents when production or purification processes are known to result in the presence of such solvents. It is only necessary to test for solvents that are used or produced in the manufacture or purification of active substances, excipients, or medicinal product. Although manufacturers may choose to test the medicinal product, a cumulative method may be used to calculate the residual solvent levels in the medicinal product from the levels in the ingredients used to produce the medicinal product. If the calculation results in a level equal to or below that recommended in this guideline, no testing of the medicinal product for residual solvents need be considered. If however, the calculated level is above the recommended level, the medicinal product should be tested to ascertain whether the formulation process has reduced the relevant solvent level to within the acceptable amount. Medicinal product should also be tested if a solvent is used during its manufacture.

This guideline does not apply to potential new active substances, excipients, or medicinal products used during the clinical research stages of development, nor does it apply to existing marketed medicinal products.

The guideline applies to all dosage forms and routes of administration. Higher levels of residual solvents may be acceptable in certain cases such as short term (30 days or less) or topical application. Justification for these levels should be made on a case by case basis.

See Appendix 2 for additional background information related to residual solvents.

3. GENERAL PRINCIPLES

3.1. CLASSIFICATION OF RESIDUAL SOLVENTS BY RISK ASSESSMENT

The term "tolerable daily intake" (TDI) is used by the International Program on Chemical Safety (IPCS) to describe exposure limits of toxic chemicals and "acceptable daily intake" (ADI) is used by the World Health Organization (WHO) and other national and international health authorities and institutes. The new term "permitted daily exposure" (PDE) is defined in the present guideline as a pharmaceutically acceptable intake of residual solvents to avoid confusion of differing values for ADI's of the same substance.

Residual solvents assessed in this guideline are listed in Appendix 1 by common names and structures. They were evaluated for their possible risk to human health and placed into one of three classes as follows:

Class 1 solvents: solvents to be avoided

Known human carcinogens, strongly suspected human carcinogens, and environmental hazards.

Class 2 solvents: solvents to be limited

Non-genotoxic animal carcinogens or possible causative agents of other irreversible toxicity such as neurotoxicity or teratogenicity.

Solvents suspected of other significant but reversible toxicities.

Class 3 solvents: solvents with low toxic potential

Solvents with low toxic potential to man; no health-based exposure limit is needed. Class 3 solvents have PDEs of 50 mg or more per day.

3.2. METHODS FOR ESTABLISHING EXPOSURE LIMITS

The method used to establish permitted daily exposures for residual solvents is presented in Appendix 3. Summaries of the toxicity data that were used to establish limits are published in *Pharneuropa*, Vol. 9, No. 1, Supplement April 1997.

3.3. OPTIONS FOR DESCRIBING LIMITS OF CLASS 2 SOLVENTS

Two options are available when setting limits for Class 2 solvents.

Option 1: the concentration limits in parts per million stated in Table 2 can be used. They were calculated using equation (1) below by assuming a product mass of 10 g administered daily.

$$\text{Concentration (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{dose}} \quad (1)$$

Here, PDE is given in terms of mg/day and dose is given in g/day.

These limits are considered acceptable for all substances, excipients, or products. Therefore this option may be applied if the daily dose is not known or fixed. If all excipients and active substances in a formulation meet the limits given in Option 1, then these components may be used in any proportion. No further calculation is necessary provided the daily dose does not exceed 10 g. Products that are administered in doses greater than 10 g per day should be considered under Option 2.

Option 2: it is not considered necessary for each component of the medicinal product to comply with the limits given in Option 1. The PDE in terms of mg/day as stated in Table 2 can be used with the known maximum daily dose and equation (1) above to determine the concentration of residual solvent allowed in a medicinal product. Such limits are considered acceptable provided that it has been demonstrated that the residual solvent has been reduced to the practical minimum. The limits should be realistic in relation to the performance of the analytical procedure, manufacturing capability, reasonable variation in the manufacturing process, and the limits should reflect contemporary manufacturing standards.

Option 2 may be applied by adding the amounts of a residual solvent present in each of the components of the medicinal product. The sum of the amounts of solvent per day should be less than that given by the PDE.

Consider an example of the use of Option 1 and Option 2 applied to acetonitrile in a medicinal product. The permitted daily exposure to acetonitrile is 4.1 mg per day; thus, the Option 1 limit is 410 ppm. The maximum administered daily mass of a medicinal product is 5.0 g, and the medicinal product contains two excipients. The composition of the medicinal product and the calculated maximum content of residual acetonitrile are given in the following table.

Component	Amount in formulation	Acetonitrile content	Daily exposure
Active substance	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
Excipient 1	0.9 g	400 ppm	0.36 mg
Excipient 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
Medicinal product	5.0 g	728 ppm	3.64 mg

Excipient 1 meets the Option 1 limit, but the active substance, excipient 2, and medicinal product do not meet the Option 1 limit. Nevertheless, the product meets the Option 2 limit of 4.1 mg per day and thus conforms to the recommendations in this guideline.

Consider another example using acetonitrile as residual solvent. The maximum administered daily mass of a medicinal product is 5.0 g, and the medicinal product contains two excipients. The composition of the medicinal product and the calculated maximum content of residual acetonitrile is given in the following table.

Component	Amount in formulation	Acetonitrile content	Daily exposure
Active substance	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
Excipient 1	0.9 g	2000 ppm	1.80 mg
Excipient 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
Medicinal product	5.0 g	1016 ppm	5.08 mg

In this example, the product meets neither the Option 1 nor the Option 2 limit according to this summation. The manufacturer could test the medicinal product to determine if the formulation process reduced the level of acetonitrile. If the level of acetonitrile was not reduced during formulation to the allowed limit, then the manufacturer of the medicinal product should take other steps to reduce the amount of acetonitrile in the medicinal product. If all of these steps fail to reduce the level of residual solvent, in exceptional cases the manufacturer could provide a summary of efforts made to reduce the solvent level to meet the guideline value, and provide a risk-benefit analysis to support allowing the product to be utilised containing residual solvent at a higher level.

3.4. ANALYTICAL PROCEDURES

Residual solvents are typically determined using chromatographic techniques such as gas chromatography. Any harmonised procedures for determining levels of residual solvents as described in the pharmacopoeias should be used, if feasible. Otherwise, manufacturers would be free to select the most appropriate validated analytical procedure for a particular application. If only Class 3 solvents are present, a non-specific method such as loss on drying may be used.

Validation of methods for residual solvents should conform to ICH guidelines "Text on Validation of Analytical Procedures" and "Extension of the ICH Text on Validation of Analytical Procedures".

3.5. REPORTING LEVELS OF RESIDUAL SOLVENTS

Manufacturers of pharmaceutical products need certain information about the content of residual solvents in excipients or active substances in order to meet the criteria of this guideline. The following statements are given as acceptable examples of the information that could be provided from a supplier of excipients or active substances to a pharmaceutical manufacturer. The supplier might choose one of the following as appropriate:

- only Class 3 solvents are likely to be present. Loss on drying is less than 0.5 per cent;
- only Class 2 solvents X, Y, ... are likely to be present. All are below the Option 1 limit;
(Here the supplier would name the Class 2 solvents represented by X, Y, ...)
- only Class 2 solvents X, Y, ... and Class 3 solvents are likely to be present. Residual Class 2 solvents are below the Option 1 limit and residual Class 3 solvents are below 0.5 per cent.

If Class 1 solvents are likely to be present, they should be identified and quantified. "Likely to be present" refers to the solvent used in the final manufacturing step and to solvents that are used in earlier manufacturing steps and not removed consistently by a validated process.

If solvents of Class 2 or Class 3 are present at greater than their Option 1 limits or 0.5 per cent, respectively, they should be identified and quantified.

4. LIMITS OF RESIDUAL SOLVENTS

4.1. SOLVENTS TO BE AVOIDED

Solvents in Class 1 should not be employed in the manufacture of active substances, excipients, and medicinal products because of their unacceptable toxicity or their deleterious environmental effect. However, if their use is unavoidable in order to produce a medicinal product with a significant therapeutic advance, then their levels should be restricted as shown in Table 1, unless otherwise justified. 1,1,1-Trichloroethane is included in Table 1 because it is an environmental hazard. The stated limit of 1500 ppm is based on a review of the safety data.

Table 1. – *Class 1 solvents in pharmaceutical products (solvents that should be avoided)*

Solvent	Concentration limit (ppm)	Concern
Benzene	2	Carcinogen
Carbon tetrachloride	4	Toxic and environmental hazard
1,2-Dichloroethane	5	Toxic
1,1-Dichloroethene	8	Toxic
1,1,1-Trichloroethane	1500	Environmental hazard

4.2. SOLVENTS TO BE LIMITED

Solvents in Table 2 should be limited in pharmaceutical products because of their inherent toxicity. PDEs are given to the nearest 0.1 mg/day, and concentrations are given to the nearest 10 ppm. The stated values do not reflect the necessary performance of the analytical procedure of determination. The performance should be determined as part of the validation of the method.

Table 2. – *Class 2 solvents in pharmaceutical products*

Solvent	PDE (mg/day)	Concentration limit (ppm)
Acetonitrile	4.1	410
Chlorobenzene	3.6	360
Chloroform	0.6	60
Cumene	0.7	70
Cyclohexane	38.8	3880
Cyclopentyl methyl ether	15.0	1500
1,2-Dichloroethene	18.7	1870
Dichloromethane	6.0	600
1,2-Dimethoxyethane	1.0	100
N,N-Dimethylacetamide	10.9	1090
N,N-Dimethylformamide	8.8	880
1,4-Dioxane	3.8	380
2-Ethoxyethanol	1.6	160
Ethyleneglycol	6.2	620
Formamide	2.2	220
Hexane	2.9	290
Methanol	30.0	3000
2-Methoxyethanol	0.5	50
Methylbutylketone	0.5	50
Methylcyclohexane	11.8	1180
Methylisobutylketone	45.0	4500
N-Methylpyrrolidone	5.3	530
Nitromethane	0.5	50
Pyridine	2.0	200

Solvent	PDE (mg/day)	Concentration limit (ppm)
Sulfolane	1.6	160
Tertiary-butyl alcohol	35.0	3500
Tetrahydrofuran	7.2	720
Tetralin	1.0	100
Toluene	8.9	890
1,1,2-Trichloroethene	0.8	80
Xylene*	21.7	2170

*usually 60 per cent *m*-xylene, 14 per cent *p*-xylene, 9 per cent *o*-xylene with 17 per cent ethyl benzene.

4.3. SOLVENTS WITH LOW TOXIC POTENTIAL

Solvents in Class 3 (shown in Table 3) may be regarded as less toxic and of lower risk to human health. Class 3 includes no solvent known as a human health hazard at levels normally accepted in pharmaceuticals. However, there are no long-term toxicity or carcinogenicity studies for many of the solvents in Class 3. Available data indicate that they are less toxic in acute or short-term studies and negative in genotoxicity studies. It is considered that amounts of these residual solvents of 50 mg per day or less (corresponding to 5000 ppm or 0.5 per cent under Option I) would be acceptable without justification. Higher amounts may also be acceptable provided they are realistic in relation to manufacturing capability and good manufacturing practice.

Table 3. – *Class 3 solvents which should be limited by GMP or other quality-based requirements*

Acetic acid	Heptane
Acetone	Isobutyl acetate
Anisole	Isopropyl acetate
1-Butanol	Methyl acetate
2-Butanol	3-Methyl-1-butanol
Butyl acetate	Methylethylketone
<i>tert</i> -Butylmethyl ether	2-Methyl-1-propanol
	2-Methyltetrahydrofuran
Dimethyl sulfoxide	Pentane
Ethanol	1-Pentanol
Ethyl acetate	1-Propanol
Ethyl ether	2-Propanol
Ethyl formate	Propyl acetate
Formic acid	Triethylamine

4.4. SOLVENTS FOR WHICH NO ADEQUATE TOXICOLOGICAL DATA WAS FOUND

The following solvents (Table 4) may also be of interest to manufacturers of excipients, active substances, or medicinal products. However, no adequate toxicological data on which to base a PDE was found. Manufacturers should supply justification for residual levels of these solvents in pharmaceutical products.

Table 4. – *Solvents for which no adequate toxicological data was found*

1,1-Diethoxypropane	Methylisopropylketone
1,1-Dimethoxymethane	
2,2-Dimethoxypropane	Petroleum ether
Isooctane	Trichloroacetic acid
Isopropyl ether	Trifluoroacetic acid

GLOSSARY

Genotoxic carcinogens: carcinogens which produce cancer by affecting genes or chromosomes.

LOEL: abbreviation for *lowest-observed effect level*.

Lowest-observed effect level: the lowest dose of substance in a study or group of studies that produces biologically significant increases in frequency or severity of any effects in the exposed humans or animals.

Modifying factor: a factor determined by professional judgement of a toxicologist and applied to bioassay data to relate that data safely to humans.

Neurotoxicity: the ability of a substance to cause adverse effects on the nervous system.

NOEL: abbreviation for *no-observed-effect level*.

No-observed-effect level: the highest dose of substance at which there are no biologically significant increases in frequency or severity of any effects in the exposed humans or animals.

PDE: abbreviation for *permitted daily exposure*.

Permitted daily exposure: the maximum acceptable intake per day of residual solvent in pharmaceutical products.

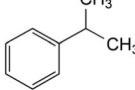
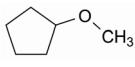
Reversible toxicity: the occurrence of harmful effects that are caused by a substance and which disappear after exposure to the substance ends.

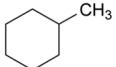
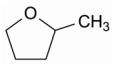
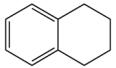
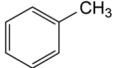
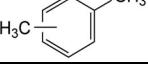
Strongly suspected human carcinogen: a substance for which there is no epidemiological evidence of carcinogenesis but there are positive genotoxicity data and clear evidence of carcinogenesis in rodents.

Teratogenicity: the occurrence of structural malformations in a developing foetus when a substance is administered during pregnancy.

APPENDIX 1. LIST OF SOLVENTS INCLUDED IN THE GUIDELINE

Solvent	Other Names	Structure	Class
Acetic acid	Ethanoic acid	CH ₃ COOH	Class 3
Acetone	2-Propanone Propan-2-one	CH ₃ COCH ₃	Class 3
Acetonitrile		CH ₃ CN	Class 2
Anisole	Methoxybenzene		Class 3
Benzene	Benzol		Class 1
1-Butanol	<i>n</i> -Butyl alcohol Butan-1-ol	CH ₃ [CH ₂] ₃ OH	Class 3
2-Butanol	<i>sec</i> -Butyl alcohol Butan-2-ol	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Class 3
Butyl acetate	Acetic acid butyl ester	CH ₃ COO[CH ₂] ₃ CH ₃	Class 3

Solvent	Other Names	Structure	Class
tert-Butylmethyl ether	2-Methoxy-2-methylpropane	(CH ₃) ₃ COCH ₃	Class 3
Carbon tetrachloride	Tetrachloromethane	CCl ₄	Class 1
Chlorobenzene			Class 2
Chloroform	Trichloromethane	CHCl ₃	Class 2
Cumene	Isopropylbenzene (1-Methylethyl)benzene		Class 2
Cyclohexane	Hexamethylene		Class 2
Cyclopentyl methyl ether	CPME		Class 2
1,2-Dichloroethane	sym-Dichloroethane Ethylene dichloride Ethylene chloride	CH ₂ ClCH ₂ Cl	Class 1
1,1-Dichloroethene	1,1-Dichloroethylene Vinylidene chloride	H ₂ C=CCl ₂	Class 1
1,2-Dichloroethene	1,2-Dichloroethylene Acetylene dichloride	ClHC=CHCl	Class 2
Dichloromethane	Methylene chloride	CH ₂ Cl ₂	Class 2
1,2-Dimethoxyethane	Ethyleneglycol dimethyl ether Monoglyme Dimethyl cellosolve	H ₃ COCH ₂ CH ₂ OCH ₃	Class 2
N,N-Dimethylacetamide	DMA	CH ₃ CON(CH ₃) ₂	Class 2
N,N-Dimethylformamide	DMF	HCON(CH ₃) ₂	Class 2
Dimethyl sulfoxide	Methylsulfinylmethane Methyl sulfoxide DMSO	(CH ₃) ₂ SO	Class 3
1,4-Dioxane	p-Dioxane [1,4]Dioxane		Class 2
Ethanol	Ethyl alcohol	CH ₃ CH ₂ OH	Class 3
2-Ethoxyethanol	Cellosolve	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	Class 2
Ethyl acetate	Acetic acid ethyl ester	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	Class 3
Ethyleneglycol	1,2-Dihydroxyethane 1,2-Ethanediol	HOCH ₂ CH ₂ OH	Class 2
Ethyl ether	Diethyl ether Ethoxyethane 1,1'-Oxybisethane	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	Class 3
Ethyl formate	Formic acid ethyl ester	HCOOCH ₂ CH ₃	Class 3
Formamide	Methanamide	HCONH ₂	Class 2
Formic acid		HCOOH	Class 3
Heptane	n-Heptane	CH ₃ [CH ₂] ₅ CH ₃	Class 3
Hexane	n-Hexane	CH ₃ [CH ₂] ₄ CH ₃	Class 2
Isobutyl acetate	Acetic acid isobutyl ester	CH ₃ COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Class 3
Isopropyl acetate	Acetic acid isopropyl ester	CH ₃ COOCH(CH ₃) ₂	Class 3
Methanol	Methyl alcohol	CH ₃ OH	Class 2
2-Methoxyethanol	Methyl cellosolve	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OH	Class 2
Methyl acetate	Acetic acid methyl ester	CH ₃ COOCH ₃	Class 3
3-Methyl-1-butanol	Isoamyl alcohol Isopentyl alcohol 3-Methylbutan-1-ol	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ OH	Class 3
Methylbutylketone	2-Hexanone Hexan-2-one	CH ₃ [CH ₂] ₃ COCH ₃	Class 2

Solvent	Other Names	Structure	Class
Methylcyclohexane	Cyclohexylmethane		Class 2
Methylethylketone	2-Butanone MEK Butan-2-one	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	Class 3
Methylisobutylketone	4-Methylpentan-2-one 4-Methyl-2-pentanone MIBK	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Class 2
2-Methyl-1-propanol	Isobutyl alcohol 2-Methylpropan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	Class 3
<i>N</i> -Methylpyrrolidone	1-Methylpyrrolidin-2-one 1-Methyl-2-pyrrolidinone		Class 2
2-Methyltetrahydrofuran	2-MTHF 2-Methyloxolane Tetrahydrosylvan Tetrahydro-2-methylfuran		Class 3
Nitromethane		CH_3NO_2	Class 2
Pentane	<i>n</i> -Pentane	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_3$	Class 3
1-Pentanol	Amyl alcohol Pantan-1-ol Pentyl alcohol	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2\text{OH}$	Class 3
1-Propanol	Propan-1-ol Propyl alcohol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Class 3
2-Propanol	Propan-2-ol Isopropyl alcohol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	Class 3
Propyl acetate	Acetic acid propyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Class 3
Pyridine			Class 2
Sulfonane	Tetrahydrothiophene 1,1-dioxide		Class 2
Tertiary-butyl alcohol	<i>t</i> -Butyl alcohol <i>tert</i> -butanol TBA	$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	Class 2
Tetrahydrofuran	Tetramethylene oxide Oxacyclopentane		Class 2
Tetralin	1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene		Class 2
Toluene	Methylbenzene		Class 2
1,1,1-Trichloroethane	Methylchloroform	CH_3CCl_3	Class 1
1,1,2-Trichloroethene	Trichloroethene	HCIC=CCl_2	Class 2
Triethylamine	<i>N,N</i> -Diethylethanamine	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$	Class 3
Xylene*	Dimethylbenzene Xylol		Class 2

*usually 60 per cent *m*-xylene, 14 per cent *p*-xylene, 9 per cent *o*-xylene with 17 per cent ethyl benzene.

APPENDIX 2. ADDITIONAL BACKGROUND

A2.1. ENVIRONMENTAL REGULATION OF ORGANIC VOLATILE SOLVENTS

Several of the residual solvents frequently used in the production of pharmaceuticals are listed as toxic chemicals in Environmental Health Criteria (EHC) monographs and the Integrated Risk Information System (IRIS). The objectives of such groups as the International Programme on Chemical

Safety (IPCS), the United States Environmental Protection Agency (USEPA) and the United States Food and Drug Administration (USFDA) include the determination of acceptable exposure levels. The goal is protection of human health and maintenance of environmental integrity against the possible deleterious effects of chemicals resulting from long-term environmental exposure. The methods involved in the estimation of maximum safe exposure limits are usually

based on long-term studies. When long-term study data are unavailable, shorter term study data can be used with modification of the approach such as use of larger safety factors. The approach described therein relates primarily to long-term or life-time exposure of the general population in the ambient environment, i.e. ambient air, food, drinking water and other media.

A2.2. RESIDUAL SOLVENTS IN PHARMACEUTICALS

Exposure limits in this guideline are established by referring to methodologies and toxicity data described in EHC and IRIS monographs. However, some specific assumptions about residual solvents to be used in the synthesis and formulation of pharmaceutical products should be taken into account in establishing exposure limits. They are:

- 1) Patients (not the general population) use pharmaceuticals to treat their diseases or for prophylaxis to prevent infection or disease.
- 2) The assumption of life-time patient exposure is not necessary for most pharmaceutical products but may be appropriate as a working hypothesis to reduce risk to human health.
- 3) Residual solvents are unavoidable components in pharmaceutical production and will often be a part of medicinal products.
- 4) Residual solvents should not exceed recommended levels except in exceptional circumstances.
- 5) Data from toxicological studies that are used to determine acceptable levels for residual solvents should have been generated using appropriate protocols such as those described for example, by OECD, EPA, and the FDA Red Book.

APPENDIX 3. METHODS FOR ESTABLISHING EXPOSURE LIMITS

The Gaylor-Kodell method of risk assessment (Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. *J. Environ. Pathology*, 4, 305, 1980) is appropriate for Class 1 carcinogenic solvents. Only in cases where reliable carcinogenicity data are available should extrapolation by the use of mathematical models be applied to setting exposure limits. Exposure limits for Class 1 solvents could be determined with the use of a large safety factor (i.e., 10 000 to 100 000) with respect to the no-observed-effect level (NOEL). Detection and quantification of these solvents should be by state-of-the-art analytical techniques.

Acceptable exposure levels in this guideline for Class 2 solvents were established by calculation of PDE values according to the procedures for setting exposure limits in pharmaceuticals (*Pharmacopeial Forum*, Nov-Dec 1989), and the method adopted by IPCS for Assessing Human Health Risk of Chemicals (*Environmental Health Criteria 170*, WHO, 1994). These methods are similar to those used by the USEPA (IRIS) and the USFDA (*Red Book*) and others. The method is outlined here to give a better understanding of the origin of the PDE values. It is not necessary to perform these calculations in order to use the PDE values tabulated in Section 4 of this document.

PDE is derived from the no-observed-effect level (NOEL), or the lowest-observed effect level (LOEL), in the most relevant animal study as follows:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

The PDE is derived preferably from a NOEL. If no NOEL is obtained, the LOEL may be used. Modifying factors proposed here, for relating the data to humans, are the same

kind of "uncertainty factors" used in Environmental Health Criteria (*Environmental Health Criteria 170*, World Health Organization, Geneva, 1994), and "modifying factors" or "safety factors" in *Pharmacopeial Forum*. The assumption of 100 per cent systemic exposure is used in all calculations regardless of route of administration.

The modifying factors are as follows:

F1 = a factor to account for extrapolation between species:

- F1 = 2 for extrapolation from dogs to humans;
- F1 = 2.5 for extrapolation from rabbits to humans;
- F1 = 3 for extrapolation from monkeys to humans;
- F1 = 5 for extrapolation from rats to humans;
- F1 = 10 for extrapolation from other animals to humans;
- F1 = 12 for extrapolation from mice to humans.

F1 takes into account the comparative surface area: body weight ratios for the species concerned and for man. Surface area (S) is calculated as:

$$S = km^{0.67}$$

in which m = body mass, and the constant k has been taken to be 10. The body weight used in the equation are those shown below in Table A3.-1.

Table A3.-1. – Values used in the calculations in this document

Rat body weight	425 g
Pregnant rat body weight	330 g
Mouse body weight	28 g
Pregnant mouse body weight	30 g
Guinea-pig body weight	500 g
Rhesus monkey body weight	2.5 kg
Rabbit body weight (pregnant or not)	4 kg
Beagle dog body weight	11.5 kg
Rat respiratory volume	290 L/day
Mouse respiratory volume	43 L/day
Rabbit respiratory volume	1440 L/day
Guinea-pig respiratory volume	430 L/day
Human respiratory volume	28800 L/day
Dog respiratory volume	9000 L/day
Monkey respiratory volume	1150 L/day
Mouse water consumption	5 mL/day
Rat water consumption	30 mL/day
Rat food consumption	30 g/day

F2 = a factor of 10 to account for variability between individuals.

A factor of 10 is generally given for all organic solvents, and 10 is used consistently in this guideline.

F3 = a variable factor to account for toxicity studies of short-term exposure:

- F3 = 1 for studies that last at least one half-lifetime (1 year for rodents or rabbits; 7 years for cats, dogs and monkeys);
- F3 = 1 for reproductive studies in which the whole period of organogenesis is covered;
- F3 = 2 for a 6 month study in rodents, or a 3.5 year study in non-rodents;
- F3 = 5 for a 3 month study in rodents, or a 2 year study in non-rodents;
- F3 = 10 for studies of a shorter duration.

In all cases, the higher factor has been used for study durations between the time points, e.g. a factor of 2 for a 9 month rodent study.

F4 = a factor that may be applied in cases of severe toxicity, e.g. non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity.

In studies of reproductive toxicity, the following factors are used:

- F4 = 1 for foetal toxicity associated with maternal toxicity;
- F4 = 5 for foetal toxicity without maternal toxicity;
- F4 = 5 for a teratogenic effect with maternal toxicity;
- F4 = 10 for a teratogenic effect without maternal toxicity.

F5 = a variable factor that may be applied if the no-effect level was not established.

When only a LOEL is available, a factor of up to 10 can be used depending on the severity of the toxicity.

The weight adjustment assumes an arbitrary adult human body weight for either sex of 50 kg. This relatively low weight provides an additional safety factor against the standard weights of 60 kg or 70 kg that are often used in this type of

calculation. It is recognised that some adult patients weigh less than 50 kg; these patients are considered to be accommodated by the built-in safety factors used to determine a PDE. If the solvent was present in a formulation specifically intended for paediatric use, an adjustment for a lower body weight would be appropriate.

As an example of the application of this equation, consider the toxicity study of acetonitrile in mice that is summarised in *Pharmeuropa*, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997, page S24. The NOEL is calculated to be 50.7 mg kg⁻¹ day⁻¹. The PDE for acetonitrile in this study is calculated as follows:

$$\text{PDE} = \frac{50.7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1} \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg day}^{-1}$$

In this example,

- F1 = 12 to account for the extrapolation from mice to humans;
- F2 = 10 to account for differences between individual humans;
- F3 = 5 because the duration of the study was only 13 weeks;
- F4 = 1 because no severe toxicity was encountered;
- F5 = 1 because the no-effect level was determined.

The equation for an ideal gas, $PV = nRT$, is used to convert concentrations of gases used in inhalation studies from units of ppm to units of mg/L or mg/m³. Consider as an example the rat reproductive toxicity study by inhalation of carbon tetrachloride (molecular weight 153.84) summarised in *Pharmeuropa*, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997, page S9.

$$\begin{aligned} n &= \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153\,840 \text{ mg mol}^{-1}}{0.082 \text{ L atm K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298 \text{ K}} \\ &= \frac{46.15 \text{ mg}}{24.45 \text{ L}} = 1.89 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

The relationship 1000 L = 1 m³ is used to convert to mg/m³.



25 November 2022
 EMA/CHMP/ICH/82260/2006 Corr.*
 Committee for Medicinal Products for Human Use

ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents

Step 5

Transmission to CHMP	30 April 2020
Adoption by CHMP	30 April 2020
Release for public consultation	4 May 2020
Deadline for comments	30 July 2020
Final adoption by CHMP	20 May 2021
Date for coming into effect	20 November 2021



Document History

Code	History	Date
-------------	----------------	-------------

Parent Guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents

Q3C	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	6 November 1996
Q3C	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	17 July 1997

Revision of the PDE information for THF contained in the Parent Guideline

Q3C(R1) Note: Prior to adding the revision to the parent Guideline in November 2005, the code was Q3C(M) for THF.	Permissible Daily Exposure (PDE) for Tetrahydrofuran (THF): revision of PDE based on new toxicological data. Approval by the Steering Committee of the new PDE for THF under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	20 July 2000
Q3C(R1) Note: Prior to adding the revision to the parent Guideline in November 2005, the code was Q3C(M) for THF.	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	12 September 2002

Revision of PDE information for NMP contained in the Parent Guideline

Q3C(R2) Note: Prior to adding the revision to the parent Guideline in November 2005, the code was Q3C(M) for NMP.	Permissible Daily Exposure (PDE) for N-Methylpyrrolidone (NMP): revision of PDE based on new toxicological data. Approval by the Steering Committee of the Revision under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	20 July 2000
Q3C(R2) Note: Prior to adding the revision to the parent Guideline in November 2005, the code was Q3C(M) for NMP.	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	12 September 2002
Q3C(R3) Note: Prior to adding the corrigendum to the parent Guideline in November 2005, the code was Q3C(M) for NMP.	Corrigendum to calculation formula approved by the Steering Committee.	28 October 2002
Q3C(R3)	The parent Guideline is now renamed Q3C(R3) as the two updates (PDE for N-Methylpyrrolidone and PDE for Tetrahydrofuran) and the corrigendum of the update for NMP have been added to the parent Guideline.	November 2005

Parent Guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents

Q3C(R4)	Update of Table 2, Table 3 and Appendix 1 to reflect the revision of the PDEs for N-Methylpyrrolidone and Tetrahydrofuran.	February 2009
---------	--	---------------

Revision of PDE information for Cumene contained in the Parent Guideline

Q3C(R5)	Permissible Daily Exposure (PDE) for Cumene: revision of PDE based on new toxicological data. Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	26 March 2010
Q3C(R5)	Approval of the PDE for Cumene by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies. The PDE for Cumene document has been integrated as part IV in the core Q3C(R4) Guideline which was then renamed Q3C(R5). The Table 2, Table 3 and Appendix 1 have been updated to reflect the revision of the PDE for Cumene.	4 February 2011

Revision of PDE information for Methylisobutylketone contained in the Parent Guideline and to include a PDE for Triethylamine

Q3C(R6)	Permissible Daily Exposure (PDE) for Triethylamine and Methylisobutylketone: revision of PDE based on new toxicological data. Approval by the Assembly under Step 2 and release for public consultation.	9 November 2016
Q3C(R6)	Approval of the PDE for Triethylamine and Methylisobutylketone by the Assembly under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies. The PDE for Triethylamine and Methylisobutylketone document has been integrated as part V in the core Q3C(R5) Guideline which was then renamed Q3C(R6). The Table 2, Table 3 and Appendix 1 have been updated to reflect the revision of the PDE for Triethylamine and Methylisobutylketone.	9 November 2016

Correction of the PDE for Ethyleneglycol

Q3C(R7)	Correction for the PDE and concentration limit for Ethyleneglycol on Table 2 page 6, as per the correct value calculated in Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997 S36.	15 October 2018
Q3C(R6)	Further to archival searches related to the Permissible Daily Exposure (PDE) for ethyleneglycol, the Q3C(R7) Guideline was reverted back to the Q3C(R6) Guideline. Further information is provided in the cover statement dated 22 July 2019.	4 October 2019

Addition of PDE for 2-Methyltetrahydrofuran (2-MTHF), Cyclopentyl Methyl Ether (CPME), and Tertiary Butyl Alcohol (TBA)

Q3C(R8)	Endorsement of Part VI of Q3C(R8) (PDEs for 2-MTHF, CPME, TBA) by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and released for public consultation.	25 March 2020
Q3C(R8)	Adoption of Part VI of Q3C(R8) (PDEs for 2-MTHF, CPME, TBA) by the Regulatory Members of the ICH Assembly under <i>Step 4</i>	22 April 2021
Q3C(R8)*	Editorial corrections approved by the Q3C(R8) Topic Leaders within the core text (deletion of "Methyltetrahydrofuran" from Table 4 on page 13).	16 August 2022

Q3C (R8): Impurities: guideline for residual solvents

Table of contents

Part I	7
1. Introduction.....	7
2. Scope of the guideline.....	7
3. General principles.....	8
3.1. Classification of residual solvents by risk assessment.....	8
3.2. Methods for establishing exposure limits	8
3.3. Options for describing limits of class 2 solvents.....	8
3.4. Analytical procedures	10
3.5. Reporting levels of residual solvents.....	10
4. Limits of residual solvents	10
4.1. Solvents to be avoided	10
4.2. Solvents to be limited.....	11
4.3. Solvents with low toxic potential	12
4.4. Solvents for which no adequate toxicological data was found.....	13
Glossary.....	14
Appendix 1. List of solvents included in the guideline	15
Appendix 2. Additional background.....	20
A2.1 Environmental regulation of organic volatile solvents	20
A2.2 Residual solvents in pharmaceuticals	20
Appendix 3. Methods for establishing exposure limits.....	21
Part II: PDE for Tetrahydrofuran.....	24
Part III: PDE for N-Methylpyrrolidone (NMP).....	26
Part IV: PDE for Cumene.....	28
Part V: PDE for Triethylamine and PDE of Methylisobutylketone.....	32
Part VI: PDE for 2-Methyltetrahydrofuran, Cyclopentyl Methyl Ether, and Tertiary-Butyl Alcohol.....	41

Part I

1. Introduction

The objective of this guideline is to recommend acceptable amounts for residual solvents in pharmaceuticals for the safety of the patient. The guideline recommends use of less toxic solvents and describes levels considered to be toxicologically acceptable for some residual solvents.

Residual solvents in pharmaceuticals are defined here as organic volatile chemicals that are used or produced in the manufacture of drug substances or excipients, or in the preparation of drug products. The solvents are not completely removed by practical manufacturing techniques. Appropriate selection of the solvent for the synthesis of drug substance may enhance the yield, or determine characteristics such as crystal form, purity, and solubility. Therefore, the solvent may sometimes be a critical parameter in the synthetic process. This guideline does not address solvents deliberately used as excipients nor does it address solvates. However, the content of solvents in such products should be evaluated and justified.

Since there is no therapeutic benefit from residual solvents, all residual solvents should be removed to the extent possible to meet product specifications, good manufacturing practices, or other quality-based requirements. Drug products should contain no higher levels of residual solvents than can be supported by safety data. Some solvents that are known to cause unacceptable toxicities (*Class 1, Table 1*) should be avoided in the production of drug substances, excipients, or drug products unless their use can be strongly justified in a risk-benefit assessment. Some solvents associated with less severe toxicity (*Class 2, Table 2*) should be limited in order to protect patients from potential adverse effects. Ideally, less toxic solvents (*Class 3, Table 3*) should be used where practical. The complete list of solvents included in this guideline is given in *Appendix 1*.

The lists are not exhaustive and other solvents can be used and later added to the lists. Recommended limits of Class 1 and 2 solvents or classification of solvents may change as new safety data becomes available. Supporting safety data in a marketing application for a new drug product containing a new solvent may be based on concepts in this guideline or the concept of qualification of impurities as expressed in the guideline for drug substance (Q3A, *Impurities in New Drug Substances*) or drug product (Q3B, *Impurities in New Drug Products*), or all three guidelines.

2. Scope of the guideline

Residual solvents in drug substances, excipients, and in drug products are within the scope of this guideline. Therefore, testing should be performed for residual solvents when production or purification processes are known to result in the presence of such solvents. It is only necessary to test for solvents that are used or produced in the manufacture or purification of drug substances, excipients, or drug product. Although manufacturers may choose to test the drug product, a cumulative method may be used to calculate the residual solvent levels in the drug product from the levels in the ingredients used to produce the drug product. If the calculation results in a level equal to or below that recommended in this guideline, no testing of the drug product for residual solvents need be considered. If, however, the calculated level is above the recommended level, the drug product should be tested to ascertain whether the formulation process has reduced the relevant solvent level to within the acceptable amount. Drug product should also be tested if a solvent is used during its manufacture.

This guideline does not apply to potential new drug substances, excipients, or drug products used during the clinical research stages of development, nor does it apply to existing marketed drug products.

The guideline applies to all dosage forms and routes of administration. Higher levels of residual solvents may be acceptable in certain cases such as short term (30 days or less) or topical application. Justification for these levels should be made on a case by case basis.

See Appendix 2 for additional background information related to residual solvents.

3. General principles

3.1. Classification of residual solvents by risk assessment

The term "tolerable daily intake" (TDI) is used by the International Program on Chemical Safety (IPCS) to describe exposure limits of toxic chemicals and "acceptable daily intake" (ADI) is used by the World Health Organization (WHO) and other national and international health authorities and institutes. The new term "permitted daily exposure" (PDE) is defined in the present guideline as a pharmaceutically acceptable intake of residual solvents to avoid confusion of differing values for ADI's of the same substance.

Residual solvents assessed in this guideline are listed in Appendix 1 by common names and structures. They were evaluated for their possible risk to human health and placed into one of three classes as follows:

Class 1 solvents: Solvents to be avoided

Known human carcinogens, strongly suspected human carcinogens, and environmental hazards.

Class 2 solvents: Solvents to be limited

Non-genotoxic animal carcinogens or possible causative agents of other irreversible toxicity such as neurotoxicity or teratogenicity.

Solvents suspected of other significant but reversible toxicities.

Class 3 solvents: Solvents with low toxic potential

Solvents with low toxic potential to man; no health-based exposure limit is needed. Class 3 solvents have PDEs of 50 mg or more per day.

3.2. Methods for establishing exposure limits

The method used to establish permitted daily exposures for residual solvents is presented in Appendix 3. Summaries of the toxicity data that were used to establish limits are published in Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997.

3.3. Options for describing limits of class 2 solvents

Two options are available when setting limits for Class 2 solvents.

Option 1: The concentration limits in ppm stated in Table 2 can be used. They were calculated using equation (1) below by assuming a product mass of 10 g administered daily.

$$\text{Concentration (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{dose}} \quad (1)$$

Here, PDE is given in terms of mg/day and dose is given in g/day.

These limits are considered acceptable for all substances, excipients, or products. Therefore this option may be applied if the daily dose is not known or fixed. If all excipients and drug substances in a formulation meet the limits given in Option 1, then these components may be used in any proportion. No further calculation is necessary provided the daily dose does not exceed 10 g. Products that are administered in doses greater than 10 g per day should be considered under Option 2.

Option 2: It is not considered necessary for each component of the drug product to comply with the limits given in Option 1. The PDE in terms of mg/day as stated in Table 2 can be used with the known maximum daily dose and equation (1) above to determine the concentration of residual solvent allowed in drug product. Such limits are considered acceptable provided that it has been demonstrated that the residual solvent has been reduced to the practical minimum. The limits should be realistic in relation to analytical precision, manufacturing capability, reasonable variation in the manufacturing process, and the limits should reflect contemporary manufacturing standards.

Option 2 may be applied by adding the amounts of a residual solvent present in each of the components of the drug product. The sum of the amounts of solvent per day should be less than that given by the PDE.

Consider an example of the use of Option 1 and Option 2 applied to acetonitrile in a drug product. The permitted daily exposure to acetonitrile is 4.1 mg per day; thus, the Option 1 limit is 410 ppm. The maximum administered daily mass of a drug product is 5.0 g, and the drug product contains two excipients. The composition of the drug product and the calculated maximum content of residual acetonitrile are given in the following table.

<i>Component</i>	<i>Amount in formulation</i>	<i>Acetonitrile content</i>	<i>Daily exposure</i>
Drug substance	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
Excipient 1	0.9 g	400 ppm	0.36 mg
Excipient 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
Drug Product	5.0 g	728 ppm	3.64 mg

Excipient 1 meets the Option 1 limit, but the drug substance, excipient 2, and drug product do not meet the Option 1 limit. Nevertheless, the product meets the Option 2 limit of 4.1 mg per day and thus conforms to the recommendations in this guideline.

Consider another example using acetonitrile as residual solvent. The maximum administered daily mass of a drug product is 5.0 g, and the drug product contains two excipients. The composition of the drug product and the calculated maximum content of residual acetonitrile are given in the following table.

<i>Component</i>	<i>Amount in formulation</i>	<i>Acetonitrile content</i>	<i>Daily exposure</i>
Drug substance	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
Excipient 1	0.9 g	2000 ppm	1.80 mg
Excipient 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
Drug Product	5.0 g	1016 ppm	5.08 mg

In this example, the product meets neither the Option 1 nor the Option 2 limit according to this summation. The manufacturer could test the drug product to determine if the formulation process reduced the level of acetonitrile. If the level of acetonitrile was not reduced during formulation to the allowed limit, then the manufacturer of the drug product should take other steps to reduce the amount of acetonitrile in the drug product. If all of these steps fail to reduce the level of residual solvent, in exceptional cases the manufacturer could provide a summary of efforts made to reduce the solvent level to meet the guideline value, and provide a risk-benefit analysis to support allowing the product to be utilised with residual solvent at a higher level.

3.4. Analytical procedures

Residual solvents are typically determined using chromatographic techniques such as gas chromatography. Any harmonised procedures for determining levels of residual solvents as described in the pharmacopoeias should be used, if feasible. Otherwise, manufacturers would be free to select the most appropriate validated analytical procedure for a particular application. If only Class 3 solvents are present, a non-specific method such as loss on drying may be used.

Validation of methods for residual solvents should conform to ICH guidelines *Text on Validation of Analytical Procedures* and *Extension of the ICH Text on Validation of Analytical Procedures*.

3.5. Reporting levels of residual solvents

Manufacturers of pharmaceutical products need certain information about the content of residual solvents in excipients or drug substances in order to meet the criteria of this guideline. The following statements are given as acceptable examples of the information that could be provided from a supplier of excipients or drug substances to a pharmaceutical manufacturer. The supplier might choose one of the following as appropriate:

- Only Class 3 solvents are likely to be present. Loss on drying is less than 0.5%.
- Only Class 2 solvents X, Y, ... are likely to be present. All are below the Option 1 limit. (Here the supplier would name the Class 2 solvents represented by X, Y, ...)
- Only Class 2 solvents X, Y, ... and Class 3 solvents are likely to be present. Residual Class 2 solvents are below the Option 1 limit and residual Class 3 solvents are below 0.5%.

If Class 1 solvents are likely to be present, they should be identified and quantified.

"Likely to be present" refers to the solvent used in the final manufacturing step and to solvents that are used in earlier manufacturing steps and not removed consistently by a validated process.

If solvents of Class 2 or Class 3 are present at greater than their Option 1 limits or 0.5%, respectively, they should be identified and quantified.

4. Limits of residual solvents

4.1. Solvents to be avoided

Solvents in Class 1 should not be employed in the manufacture of drug substances, excipients, and drug products because of their unacceptable toxicity or their deleterious environmental effect. However, if their use is unavoidable in order to produce a drug product with a significant therapeutic advance, then their levels should be restricted as shown in Table 1, unless otherwise justified. 1,1,1-

Trichloroethane is included in Table 1 because it is an environmental hazard. The stated limit of 1500 ppm is based on a review of the safety data.

Table 1. Class 1 solvents in pharmaceutical products (solvents that should be avoided).

Solvent	Concentration limit (ppm)	Concern
Benzene	2	Carcinogen
Carbon tetrachloride	4	Toxic and environmental hazard
1,2-Dichloroethane	5	Toxic
1,1-Dichloroethene	8	Toxic
1,1,1-Trichloroethane	1500	Environmental hazard

4.2. Solvents to be limited

Solvents in Table 2 should be limited in pharmaceutical products because of their inherent toxicity. PDEs are given to the nearest 0.1 mg/day, and concentrations are given to the nearest 10 ppm. The stated values do not reflect the necessary analytical precision of determination. Precision should be determined as part of the validation of the method.

Table 2. Class 2 solvents in pharmaceutical products.

Solvent	PDE (mg/day)	Concentration limit (ppm)
Acetonitrile	4.1	410
Chlorobenzene	3.6	360
Chloroform	0.6	60
Cumene ¹	0.7	70
Cyclohexane	38.8	3880
Cyclopentyl methyl ether ²	15.0	1500
1,2-Dichloroethene	18.7	1870
Dichloromethane	6.0	600
1,2-Dimethoxyethane	1.0	100
N,N-Dimethylacetamide	10.9	1090
N,N-Dimethylformamide	8.8	880
1,4-Dioxane	3.8	380
2-Ethoxyethanol	1.6	160
Ethyleneglycol	6.2	620
Formamide	2.2	220
Hexane	2.9	290
Methanol	30.0	3000

¹ The information included for Cumene reflects that included in the *Revision of PDE Information for Cumene* which reached Step 4 in February 2011 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part IV (pages 22-25).

² The information included for Cyclopentyl Methyl Ether reflects that included in the *Revision of PDE Information for 2-MTHF, CPME, and TBA* which reached Step 4 in April 2021 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part VI (pages 35-45).

2-Methoxyethanol	0.5	50
Methylbutyl ketone	0.5	50
Methylcyclohexane	11.8	1180
Methylisobutylketone ³	45	4500
N-Methylpyrrolidone ⁴	5.3	530
Nitromethane	0.5	50
Pyridine	2.0	200
Sulfolane	1.6	160
Tertiary-butyl alcohol ⁵	35	3500
Tetrahydrofuran ⁶	7.2	720
Tetralin	1.0	100
Toluene	8.9	890
1,1,2-Trichloroethene	0.8	80
Xylene*	21.7	2170

* usually 60% m-xylene, 14% p-xylene, 9% o-xylene with 17% ethyl benzene

4.3. Solvents with low toxic potential

Solvents in Class 3 (*shown in Table 3*) may be regarded as less toxic and of lower risk to human health. Class 3 includes no solvent known as a human health hazard at levels normally accepted in pharmaceuticals. However, there are no long-term toxicity or carcinogenicity studies for many of the solvents in Class 3. Available data indicate that they are less toxic in acute or short-term studies and negative in genotoxicity studies. It is considered that amounts of these residual solvents of 50 mg per day or less (corresponding to 5000 ppm or 0.5% under Option 1) would be acceptable without justification. Higher amounts may also be acceptable provided they are realistic in relation to manufacturing capability and good manufacturing practice.

Table 3. Class 3 solvents which should be limited by GMP or other quality-based requirements.

Acetic acid	Heptane
Acetone	Isobutyl acetate
Anisole	Isopropyl acetate
1-Butanol	Methyl acetate
2-Butanol	3-Methyl-1-butanol
Butyl acetate	Methylethyl ketone
tert-Butylmethyl ether	2-Methyl-1-propanol

³ The information included for Methylisobutylketone reflects that included in the *Revision of PDE Information for Methylisobutylketone* which reached Step 4 in November 2016 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part V (pages 26-34).

⁴ The information included for N-Methylpyrrolidone reflects that included in the *Revision of PDE Information for NMP* which reached Step 4 in September 2002 (two mistyping corrections made in October 2002), and was incorporated into the core guideline in November 2005. See Part III (pages 20-21).

⁵ The information included for Tertiary-butyl Alcohol reflects that included in the *Revision of PDE Information for 2-MTHF, CPME, and TBA* which reached Step 4 in April 2021 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part VI (pages 35-45).

⁶ The information included for Tetrahydrofuran reflects that included in the *Revision of PDE Information for THF* which reached Step 4 in September 2002, and was incorporated into the core guideline in November 2005. See Part II (pages 18-19).

Dimethyl sulfoxide	2-Methyltetrahydrofuran ⁷
Ethanol	Pentane
Ethyl acetate	1-Pentanol
Ethyl ether	1-Propanol
Ethyl formate	2-Propanol
Formic acid	Propyl acetate
	Triethylamine ⁸

4.4. Solvents for which no adequate toxicological data was found

The following solvents (*Table 4*) may also be of interest to manufacturers of excipients, drug substances, or drug products. However, no adequate toxicological data on which to base a PDE was found. Manufacturers should supply justification for residual levels of these solvents in pharmaceutical products.

Table 4. Solvents for which no adequate toxicological data was found.

1,1-Diethoxypropane	Methylisopropyl ketone
1,1-Dimethoxymethane	Petroleum ether
2,2-Dimethoxypropane	Trichloroacetic acid
Isooctane	Trifluoroacetic acid
Isopropyl ether	

⁷ The information included for 2-Methyltetrahydrofuran reflects that included in the Revision of PDE Information for 2-MTHF, CPME, and TBA which reached *Step 4* in April 2021 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part VI (pages 35-45).

⁸ The information included for Triethylamine reflects that included in the *Revision of PDE Information for Triethylamine* which reached *Step 4* in November 2016 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part V (pages 28-34).

Glossary

Genotoxic Carcinogens:

Carcinogens which produce cancer by affecting genes or chromosomes.

LOEL:

Abbreviation for lowest-observed effect level.

Lowest-Observed Effect Level:

The lowest dose of substance in a study or group of studies that produces biologically significant increases in frequency or severity of any effects in the exposed humans or animals.

Modifying Factor:

A factor determined by professional judgment of a toxicologist and applied to bioassay data to relate that data safely to humans.

Neurotoxicity:

The ability of a substance to cause adverse effects on the nervous system.

NOEL:

Abbreviation for no-observed-effect level.

No-Observed-Effect Level:

The highest dose of substance at which there are no biologically significant increases in frequency or severity of any effects in the exposed humans or animals.

PDE:

Abbreviation for permitted daily exposure.

Permitted Daily Exposure:

The maximum acceptable intake per day of residual solvent in pharmaceutical products.

Reversible Toxicity:

The occurrence of harmful effects that are caused by a substance and which disappear after exposure to the substance ends.

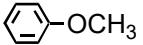
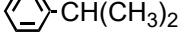
Strongly Suspected Human Carcinogen:

A substance for which there is no epidemiological evidence of carcinogenesis but there are positive genotoxicity data and clear evidence of carcinogenesis in rodents.

Teratogenicity:

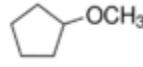
The occurrence of structural malformations in a developing fetus when a substance is administered during pregnancy.

Appendix 1. List of solvents included in the guideline

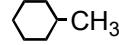
Solvent	Other Names	Structure	Class
Acetic acid	Ethanoic acid	CH ₃ COOH	Class 3
Acetone	2-Propanone Propan-2-one	CH ₃ COCH ₃	Class 3
Acetonitrile		CH ₃ CN	Class 2
Anisole	Methoxybenzene		Class 3
Benzene	Benzol		Class 1
1-Butanol	<i>n</i> -Butyl alcohol Butan-1-ol	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	Class 3
2-Butanol	<i>sec</i> -Butyl alcohol Butan-2-ol	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Class 3
Butyl acetate	Acetic acid butyl ester	CH ₃ COO(CH ₂) ₃ CH ₃	Class 3
<i>tert</i> -Butylmethyl ether	2-Methoxy-2-methyl-propane	(CH ₃) ₃ COCH ₃	Class 3
Tertiary-butyl alcohol ⁹	<i>t</i> -Butyl alcohol <i>tert</i> -butanol	(CH ₃) ₃ COH	Class 2
Carbon tetrachloride	Tetrachloromethane	CCl ₄	Class 1
Chlorobenzene			Class 2
Chloroform	Trichloromethane	CHCl ₃	Class 2
Cumene ¹⁰	Isopropylbenzene (1-Methyl)ethylbenzene		Class 2
Cyclohexane	Hexamethylene		Class 2

⁹ The information included for Tertiary-butyl alcohol reflects that included in the Revision of PDE Information for 2-MTHF, CPME, and TBA which reached Step 4 in April 2021 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part VI (pages 35-45).

¹⁰ The information included for Cumene reflects that included in the Revision of PDE Information for Cumene which reached Step 4 in February 2011 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part IV (pages 24-27).

Solvent	Other Names	Structure	Class
Cyclopentyl methyl ether ¹¹	CPME		Class 2
1,2-Dichloroethane	<i>sym</i> -Dichloroethane Ethylene dichloride Ethylene chloride	CH2ClCH2Cl	Class 1
1,1-Dichloroethylene	1,1-Dichloroethylene Vinylidene chloride	H2C=CCl2	Class 1
1,2-Dichloroethylene	1,2-Dichloroethylene Acetylene dichloride	CIHC=CHCl	Class 2
Dichloromethane	Methylene chloride	CH2Cl2	Class 2
1,2-Dimethoxyethane	Ethyleneglycol dimethyl ether Monoglyme Dimethyl Cellosolve	H3COCH2CH2OCH3	Class 2
N,N-Dimethylacetamide	DMA	CH3CON(CH3)2	Class 2
N,N-Dimethylformamide	DMF	HCON(CH3)2	Class 2
Dimethyl sulfoxide	Methylsulfinylmethane Methyl sulfoxide DMSO	(CH3)2SO	Class 3
1,4-Dioxane	p-Dioxane [1,4]Dioxane		Class 2
Ethanol	Ethyl alcohol	CH3CH2OH	Class 3
2-Ethoxyethanol	Cellosolve	CH3CH2OCH2CH2OH	Class 2
Ethyl acetate	Acetic acid ethyl ester	CH3COOCH2CH3	Class 3

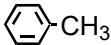
¹¹ The information included for Cyclopentyl methyl ether reflects that included in the Revision of PDE Information for 2-MTHF, CPME, and TBA which reached Step 4 in April 2021 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part VI (pages 35-45).

Solvent	Other Names	Structure	Class
Ethyleneglycol	1,2-Dihydroxyethane 1,2-Ethanediol	HOCH2CH2OH	Class 2
Ethyl ether	Diethyl ether Ethoxyethane 1,1'-Oxybisethane	CH3CH2OCH2CH3	Class 3
Ethyl formate	Formic acid ethyl ester	HCOOCH2CH3	Class 3
Formamide	Methanamide	HCONH2	Class 2
Formic acid		HCOOH	Class 3
Heptane	n-Heptane	CH3(CH2)5CH3	Class 3
Hexane	n-Hexane	CH3(CH2)4CH3	Class 2
Isobutyl acetate	Acetic acid isobutyl ester	CH3COOCH2CH(CH3)2	Class 3
Isopropyl acetate	Acetic acid isopropyl ester	CH3COOCH(CH3)2	Class 3
Methanol	Methyl alcohol	CH3OH	Class 2
2-Methoxyethanol	Methyl Cellosolve	CH3OCH2CH2OH	Class 2
Methyl acetate	Acetic acid methyl ester	CH3COOCH3	Class 3
3-Methyl-1-butanol	Isoamyl alcohol Isopentyl alcohol 3-Methylbutan-1-ol	(CH3)2CHCH2CH2OH	Class 3
Methylbutyl ketone	2-Hexanone Hexan-2-one	CH3(CH2)3COCH3	Class 2
Methylcyclohexane	Cyclohexylmethane		Class 2
Methylethyl ketone	2-Butanone MEK Butan-2-one	CH3CH2COCH3	Class 3

Solvent	Other Names	Structure	Class
Methylisobutyl ketone	4-Methylpentan-2-one 4-Methyl-2-pentanone MIBK	CH ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Class 2
2-Methyl-1-propanol	Isobutyl alcohol 2-Methylpropan-1-ol	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH	Class 3
N-Methylpyrrolidone	1-Methylpyrrolidin-2-one 1-Methyl-2-pyrrolidinone		Class 2
2-Methyltetrahydrofuran ¹²	2-methyloxolane tetrahydrosylvan		Class 3
Nitromethane		CH ₃ NO ₂	Class 2
Pentane	n-Pentane	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	Class 3
1-Pentanol	Amyl alcohol Pantan-1-ol Pentyl alcohol	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ OH	Class 3
1-Propanol	Propan-1-ol Propyl alcohol	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	Class 3
2-Propanol	Propan-2-ol Isopropyl alcohol	(CH ₃) ₂ CHOH	Class 3
Propyl acetate	Acetic acid propyl ester	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ CH ₃	Class 3
Pyridine			Class 2
Sulfolane	Tetrahydrothiophene 1,1-dioxide		Class 2
Tetrahydrofuran ¹³	Tetramethylene oxide Oxacyclopentane		Class 2

¹² The information included for 2-methyltetrahydrofuran reflects that included in the Revision of PDE Information for 2-MTHF, CPME, and TBA which reached Step 4 in April 2021 and was subsequently incorporated into the core Guideline. See Part VI (pages 35-45).

¹³ The information included for Tetrahydrofuran reflects that included in the Revision of PDE Information for THF which reached Step 4 in September 2002, and was incorporated into the core guideline in November 2005. See Part II (pages 18-19).

Solvent	Other Names	Structure	Class
Tetralin	1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalene		Class 2
Toluene	Methylbenzene		Class 2
1,1,1-Trichloroethane	Methylchloroform	CH ₃ CCl ₃	Class 1
1,1,2-Trichloroethene	Trichloroethene	HC ₂ Cl=CCl ₂	Class 2
Triethylamine	N,N-Diethylethanamine	N(CH ₂ CH ₃) ₃	Class 3
Xylene*	Dimethylbenzene Xylool		Class 2

*usually 60% m-xylene, 14% p-xylene, 9% o-xylene with 17% ethyl benzene

Appendix 2. Additional background

A2.1 Environmental regulation of organic volatile solvents

Several of the residual solvents frequently used in the production of pharmaceuticals are listed as toxic chemicals in Environmental Health Criteria (EHC) monographs and the Integrated Risk Information System (IRIS). The objectives of such groups as the International Programme on Chemical Safety (IPCS), the United States Environmental Protection Agency (USEPA), and the United States Food and Drug Administration (USFDA) include the determination of acceptable exposure levels. The goal is protection of human health and maintenance of environmental integrity against the possible deleterious effects of chemicals resulting from long-term environmental exposure. The methods involved in the estimation of maximum safe exposure limits are usually based on long-term studies. When long-term study data are unavailable, shorter term study data can be used with modification of the approach such as use of larger safety factors. The approach described therein relates primarily to long-term or *life-time exposure of the general population* in the ambient environment, i.e., ambient air, food, drinking water and other media.

A2.2 Residual solvents in pharmaceuticals

Exposure limits in this guideline are established by referring to methodologies and toxicity data described in EHC and IRIS monographs. However, some specific assumptions about residual solvents to be used in the synthesis and formulation of pharmaceutical products should be taken into account in establishing exposure limits. They are:

1. Patients (not the general population) use pharmaceuticals to treat their diseases or for prophylaxis to prevent infection or disease.
2. The assumption of life-time patient exposure is not necessary for most pharmaceutical products but may be appropriate as a working hypothesis to reduce risk to human health.
3. Residual solvents are unavoidable components in pharmaceutical production and will often be a part of drug products.
4. Residual solvents should not exceed recommended levels except in exceptional circumstances.
5. Data from toxicological studies that are used to determine acceptable levels for residual solvents should have been generated using appropriate protocols such as those described for example by OECD, EPA, and the FDA Red Book.

Appendix 3. Methods for establishing exposure limits

The Gaylor-Kodell method of risk assessment (Gaylor, D. W. and Kodell, R. L.: Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. *J Environ. Pathology*, 4, 305, 1980) is appropriate for Class 1 carcinogenic solvents. Only in cases where reliable carcinogenicity data are available should extrapolation by the use of mathematical models be applied to setting exposure limits. Exposure limits for Class 1 solvents could be determined with the use of a large safety factor (i.e., 10,000 to 100,000) with respect to the no-observed-effect level (NOEL). Detection and quantitation of these solvents should be by state-of-the-art analytical techniques.

Acceptable exposure levels in this guideline for Class 2 solvents were established by calculation of PDE values according to the procedures for setting exposure limits in pharmaceuticals (Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989), and the method adopted by IPCS for Assessing Human Health Risk of Chemicals (Environmental Health Criteria 170, WHO, 1994). These methods are similar to those used by the USEPA (IRIS) and the USFDA (Red Book) and others. The method is outlined here to give a better understanding of the origin of the PDE values. It is not necessary to perform these calculations in order to use the PDE values tabulated in Section 4 of this document.

PDE is derived from the no-observed-effect level (NOEL), or the lowest-observed effect level (LOEL) in the most relevant animal study as follows:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}} \quad (1)$$

The PDE is derived preferably from a NOEL. If no NOEL is obtained, the LOEL may be used. Modifying factors proposed here, for relating the data to humans, are the same kind of "uncertainty factors" used in Environmental Health Criteria (Environmental Health Criteria 170, World Health Organization, Geneva, 1994), and "modifying factors" or "safety factors" in Pharmacopeial Forum. The assumption of 100% systemic exposure is used in all calculations regardless of route of administration.

The modifying factors are as follows:

F1 = A factor to account for extrapolation between species

F1 = 5 for extrapolation from rats to humans

F1 = 12 for extrapolation from mice to humans

F1 = 2 for extrapolation from dogs to humans

F1 = 2.5 for extrapolation from rabbits to humans

F1 = 3 for extrapolation from monkeys to humans

F1 = 10 for extrapolation from other animals to humans

F1 takes into account the comparative surface area:body weight ratios for the species concerned and for man. Surface area (S) is calculated as:

$$S = kM^{0.67} \quad (2)$$

in which M = body mass, and the constant k has been taken to be 10. The body weights used in the equation are those shown below in *Table A3.1*.

F2 = A factor of 10 to account for variability between individuals

A factor of 10 is generally given for all organic solvents, and 10 is used consistently in this guideline.

F3 = A variable factor to account for toxicity studies of short-term exposure

F3 = 1 for studies that last at least one half lifetime (1 year for rodents or rabbits; 7 years for cats, dogs and monkeys).

F3 = 1 for reproductive studies in which the whole period of organogenesis is covered.

F3 = 2 for a 6-month study in rodents, or a 3.5-year study in non-rodents.

F3 = 5 for a 3-month study in rodents, or a 2-year study in non-rodents.

F3 = 10 for studies of a shorter duration.

In all cases, the higher factor has been used for study durations between the time points, e.g., a factor of 2 for a 9-month rodent study.

F4 = A factor that may be applied in cases of severe toxicity, e.g., non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity. In studies of reproductive toxicity, the following factors are used:

F4 = 1 for fetal toxicity associated with maternal toxicity

F4 = 5 for fetal toxicity without maternal toxicity

F4 = 5 for a teratogenic effect with maternal toxicity

F4 = 10 for a teratogenic effect without maternal toxicity

F5 = A variable factor that may be applied if the no-effect level was not established

When only an LOEL is available, a factor of up to 10 could be used depending on the severity of the toxicity.

The weight adjustment assumes an arbitrary adult human body weight for either sex of 50 kg. This relatively low weight provides an additional safety factor against the standard weights of 60 kg or 70 kg that are often used in this type of calculation. It is recognized that some adult patients weigh less than 50 kg; these patients are considered to be accommodated by the built-in safety factors used to determine a PDE. If the solvent was present in a formulation specifically intended for pediatric use, an adjustment for a lower body weight would be appropriate.

As an example of the application of this equation, consider a toxicity study of acetonitrile in mice that is summarized in Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997, page S24. The NOEL is calculated to be 50.7 mg kg⁻¹ day⁻¹. The PDE for acetonitrile in this study is calculated as follows:

$$\text{PDE} = \frac{50.7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1} \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg day}^{-1}$$

In this example,

F1 = 12 to account for the extrapolation from mice to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 5 because the duration of the study was only 13 weeks

F4 = 1 because no severe toxicity was encountered

F5 = 1 because the no effect level was determined

Table 5. Table A3.1. Values used in the calculations in this document.

rat body weight	425 g	mouse respiratory volume	43 L/day
pregnant rat body weight	330 g	rabbit respiratory volume	1440 L/day
mouse body weight	28 g	guinea pig respiratory volume	430 L/day
pregnant mouse body weight	30 g	human respiratory volume	28,800 L/day
guinea pig body weight	500 g	dog respiratory volume	9,000 L/day
Rhesus monkey body weight	2.5 kg	monkey respiratory volume	1,150 L/day
rabbit body weight (pregnant or not)	4 kg	mouse water consumption	5 mL/day
beagle dog body weight	11.5 kg	rat water consumption	30 mL/day
rat respiratory volume	290 L/day	rat food consumption	30 g/day

The equation for an ideal gas, $PV = nRT$, is used to convert concentrations of gases used in inhalation studies from units of ppm to units of mg/L or mg/m³. Consider as an example the rat reproductive toxicity study by inhalation of carbon tetrachloride (molecular weight 153.84) is summarized in Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997, page S9.

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153840 \text{ mg mol}^{-1}}{0.082 \text{ L atm K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298 \text{ K}} = \frac{46.15 \text{ mg}}{24.45 \text{ L}} = 1.89 \text{ mg / L}$$

The relationship 1000 L = 1 m³ is used to convert to mg/ m³.

Part II: PDE for Tetrahydrofuran

The ICH Q3C guidance reached *Step 5* in December of 1997. It had been agreed by the members of the Expert Working Group (EWG) that the permissible daily exposure (PDE) could be modified if reliable and more relevant toxicity data was brought to the attention of the group. In 1999, a maintenance agreement was instituted and a Maintenance EWG was formed. The agreement provided for the re-visitation of solvent PDEs and allowed for minor changes to the guidance that included the existing PDEs. It was also agreed that new solvents and PDEs could be added based upon adequate toxicity data.

The EWG visited new toxicity data for the solvent tetrahydrofuran (THF) late last year and earlier this year. The data in review was the information published by the U. S. National Toxicology Program (NTP) that consisted of data from several mutagenicity studies and two carcinogenicity studies in rodents via the inhalational route of administration. Information was sent to the members of the EWG for their analysis.

Animal toxicity

Genetic toxicology studies were conducted in *Salmonella typhimurium*, Chinese hamster ovary cells, *Drosophila melanogaster*, mouse bone marrow cells and mouse peripheral blood cells. The *in vitro* studies were conducted with and without exogenous metabolic activation from induced S9 liver enzymes. With the exception of an equivocal small increase above baseline in male mouse erythrocytes, no positive findings were found in any of the genetic toxicology studies.

Groups of 50 male and 50 female rats were exposed to 0, 200, 600, or 1,800 ppm tetrahydrofuran by inhalation, 6 hours per day, 5 days per week, for 105 weeks. Identical exposures were given to groups of 50 male and 50 female mice. Under the conditions of the studies, there was some evidence of carcinogenic activity of THF in male rats due to increased incidences of adenoma or carcinoma (combined) of the kidney. There was clear evidence of carcinogenic activity of THF in female mice due to increased incidences of hepatocellular adenomas and carcinomas. No evidence for carcinogenicity was found in female rats and male mice.

Using the lowest THF exposure in the most sensitive species, the male rat at 200 ppm was used for the PDE calculation.

$$200 \text{ ppm} = \frac{200 \times 72.10}{24.45} = 589.8 \text{ mg/m}^3 = 0.59 \text{ mg/L}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{0.59 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.105 \text{ mg/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.105 \times 290}{0.425} = 71.65 \text{ mg/kg}$$

$$\text{PDE} = \frac{71.65 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 7.165 \text{ mg/day} = \mathbf{7.2 \text{ mg/day}}$$

$$\text{Limit} = \frac{7.2 \times 1000}{10} = \mathbf{720 \text{ ppm}}$$

Conclusion:

The former PDE for this solvent was greater than 50 mg/day (121 mg/day) and THF was placed in Class 3. The newly calculated PDE for tetrahydrofuran based upon chronic toxicity/carcinogenicity data is 7.2 mg/day, therefore, **it is recommended that Tetrahydrofuran be placed into Class 2** in Table 2 in the ICH Impurities: Residual Solvents Guideline. This is also the appropriate Class for THF because this Class contains those solvents that are non-genotoxic carcinogens and THF has been demonstrated to be a non-genotoxic carcinogen in rodents.

Part III: PDE for N-Methylpyrrolidone (NMP)

The ICH Q3C guidance reached *Step 5* in December of 1997. It had been agreed by the members of the Expert Working Group (EWG) that the permissible daily exposure (PDE) could be modified if reliable and more relevant toxicity data was brought to the attention of the group. In 1999, a maintenance agreement was instituted and a Maintenance EWG was formed. The agreement provided for the re-visitation of solvent PDEs and allowed for minor changes to the guidance that included the existing PDEs. It was also agreed that new solvents and PDEs could be added based upon adequate toxicity data.

The EWG received new toxicity data for the solvent N-methylpyrrolidone late last year. It had been provided to the FDA by the NMP Producers Group. It was a 2-year chronic feeding study in rats performed by E.I. Dupont de Nemours & Co (unpublished data). The data was sent to the members of the EWG for their analysis. At the time, that data appeared to be the best available upon which to make a recommendation to the Steering Committee regarding a change in the status of NMP. At the last ICH meeting, February 28 to March 2, 2000, I briefed the Steering Committee on the results of the EWG's analysis and its consensus decision. The consensus was to remove NMP from Class 2 (PDE of 48.4 mg/day) and place it into Class 3 with a new PDE of 207 mg/day. Shortly thereafter, members of the EWG provided additional comment and data from which lower PDEs could be determined. The following paragraphs contain an analysis of an appropriate and more sensitive study from which to calculate a new PDE.

Animal Toxicity

The following paper was used for the calculation of the PDE for NMP:

"Effects Of Prenatal Exposure To N-Methylpyrrolidone On Postnatal Development And Behaviour In Rats", Hass U. et al., Neurotoxicol. Teratol.: 1994, 16, (3), 241-249.

Wistar rats were exposed by inhalation to 150ppm NMP for 6 hours/day, daily from days 7-20 of gestation and were then allowed to litter. No maternal toxicity was detected and litter size was unaffected by treatment. No physical abnormalities were described. The offspring were reduced in weight, the difference being statistically significant up to week 5 after birth. Pre-weaning development was impaired as was higher cognitive function related to solving of difficult tasks. Basal function of the CNS was normal and there were no effects on learning of low grade tasks. A NOEL was not established.

$$150 \text{ ppm} = \frac{150 \times 99.13}{24.45} = 608.16 \text{ mg/m}^3 = 0.608 \text{ mg/L}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{0.608 \times 6}{24} = 0.152 \text{ mg/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.152 \times 290}{0.33} = 133.58 \text{ mg/kg}$$

$$\text{PDE} = \frac{133.58 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 5 \times 5} = \mathbf{5.3 \text{ mg/day}}$$

$$\text{Limit} = \frac{5.3 \times 1000}{10} = \mathbf{530 \text{ ppm}}$$

Conclusion:

This study was chosen because of the toxicity endpoint that was seen, that is, the effect of the solvent on the function of the developing nervous system in utero. This is a potentially serious toxicity since we do not know if it is a permanent effect or if it is reversible. We are not sure if this delayed development could be due to the lower body weight of the pups. However, the EWG has decided to be cautious in its interpretation and in its safety decision.

The EWG members thus recommend that **N-methylpyrrolidone should be kept in Class 2** in Table 2 in the ICH Impurities: Residual Solvents Guideline. A new PDE and limit as described above should also be declared for this solvent. Class 2 contains those solvents that have significant toxicities such as neurotoxicity, non-genotoxic carcinogenicity, teratogenicity etc., and should be limited in their use up to the PDE limits listed in the table.

Part IV: PDE for Cumene

Introduction

Cumene [synonyms: Cumol; isopropylbenzene; isopropylbenzol; (1-methyl/ethyl)benzene; 2-phenylpropane] is listed in the ICH Q3C guideline in Class 3, i.e., as a solvent with low toxicity. A summary of the toxicity data used by the EWG to establish a Permitted Daily Exposure (PDE) value for cumene at the time when the ICH Q3C guideline was signed off at Step 2 in November 1996 is published in Connelly et al. (1).

According to this report from the EWG no data from carcinogenicity studies with cumene were available. Regarding genotoxicity data cumene was reported negative in an Ames test and in *Saccharomyces cerevisiae* and positive in *in vitro* UDS and cell transformation assays using mouse embryo cells. Calculation of a PDE value was based on a rat toxicity study published in 1956. Female Wistar rats were given cumene at doses of 154, 462 and 769 mg/kg by gavage 5 days/week for 6 months. No histopathological changes but slight increases in kidney weights at the two higher doses were observed suggesting a NOEL of 154 mg/kg. It was concluded that the PDE for cumene is 55.0 mg/day i.e., cumene is a solvent with low toxicity to be listed in Class 3. (1)

Meanwhile new toxicity data have been published including results from NTP 2-year inhalation studies showing that cumene is carcinogenic in rodents. (2) A reappraisal of the PDE value of cumene according to the maintenance agreement from 1999 is therefore initiated. For establishing a revised PDE value in this document the standard approaches (modifying factors, concentration conversion from ppm to mg/L, values for physiological factors) as described in detail in Connelly et al. (1) were used.

Genotoxicity

Cumene was not mutagenic in *S. typhimurium* strain TA97, TA98, TA100, or TA1535, when tested with and without liver S9 activation enzymes. Cumene induced small, but significant, increases in micronucleated polychromatic erythrocytes in bone marrow of male rats treated by intraperitoneal injection. In contrast, no increase in micronucleated erythrocytes was observed in peripheral blood of male (up to 1000 ppm) or female (up to 500 ppm) mice exposed to cumene by inhalation for 3 months. (2)

p53 and *K-ras* mutations were found in 52% and 87% of lung neoplasms in exposed mice compared to 0% and 14% in the chamber controls, respectively. This pattern of mutations identified in the lung tumors suggests that DNA damage and genomic instability may be contributing factors to the development of lung cancer in mice. (3) However, the overall genotoxic profile does not provide sufficient evidence for a direct mutagenic mode of action of cumene or its metabolites as the primary cause in tumorigenesis. (2)

Carcinogenicity

F344 rats were exposed to concentrations of 250, 500, or 1000 ppm of cumene in air by inhalation 6h/day, 5 days/week for 2 years. Increased incidences of respiratory epithelial adenoma in the nose and renal tubule adenoma or carcinoma (combined) in males at all dose levels. Increased incidences of respiratory epithelium adenoma in the nose in females at all dose levels. (2)

Molecular weight of cumene: 120.19

LOEL 250 ppm (a NOEL for carcinogenic effects was not established)

$$250 \text{ ppm} = \frac{250 \times 120.19}{24.45} = 1229 \text{ mg/m}^3 = 1.23 \text{ mg/l}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{1.23 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.22 \text{ mg/l}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.22 \text{ mg l}^{-1} \times 290 \text{ l day}^{-1}}{0.425 \text{ kg}} = 150 \text{ mg/kg/day}$$

Rat respiratory volume: 290 l day⁻¹

Rat body weight: 0.425 kg

$$PDE = \frac{150 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 10} = 1.50 \text{ mg/day}$$

F1 = 5 to account for extrapolation from rats to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 1 because long duration of treatment (105 weeks)

F4 = 10 because oncogenic effect was reported

F5 = 10 because a NOEL was not established

$$\text{Limit} = \frac{1.5 \times 1000}{10} = 150 \text{ ppm}$$

B6C3F1 mice were exposed to concentrations of 125, 250, or 500 ppm (females) or 250, 500, or 1000 ppm (males) of cumene in air by inhalation 6h/day, 5 days/week for 2 years. Increased incidences of alveolar/bronchiolar neoplasms in males and females at all dose levels. Incidences of hepatocellular adenoma or carcinoma (combined) showed a dose-related increase in female mice. (2)

LOEL 125 ppm (female mice)

$$125 \text{ ppm} = \frac{125 \times 120.19}{24.45} = 614 \text{ mg/m}^3 = 0.61 \text{ mg/l}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{0.61 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.11 \text{ mg/l}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.11 \text{ mg l}^{-1} \times 43 \text{ l day}^{-1}}{0.028 \text{ kg}} = 169 \text{ mg/kg/day}$$

Mouse respiratory volume: 43 l day⁻¹

Mouse body weight: 0.028 kg

$$PDE = \frac{169 \times 50}{12 \times 10 \times 1 \times 10 \times 10} = 0.70 \text{ mg/day}$$

F1 = 12 to account for extrapolation from mice to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 1 because long duration of treatment (105 weeks)

F4 = 10 because oncogenic effect was reported

F5 = 10 because a NOEL was not established

$$\text{Limit} = \frac{0.7 \times 1000}{10} = 70 \text{ ppm}$$

Conclusion

The main carcinogenic effects in the rodent studies can be related to the inhalation route of administration (respiratory and olfactory tissues) and may therefore not be relevant for a residual solvent in (mainly) orally applied pharmaceuticals. However, systemic carcinogenic effects were also reported (kidney in male rats, liver in female mice) and the use of the NTP study data for calculation of a PDE is therefore considered appropriate.

The former PDE for this solvent was greater than 50 mg/day (55 mg/day) and cumene was placed in Class 3. The newly calculated PDE for cumene based upon carcinogenicity data is 0.7 mg/day, therefore, **it is recommended that cumene be placed into Class 2** in Table 2 in the ICH Impurities: Residual Solvents Guideline.

References

- Connelly JC, Hasegawa R, McArdle JV, Tucker ML. ICH Guideline Residual Solvents. Pharmeuropa (Suppl) 1997;9:57.

2. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 2009;542;NIH 09-5885.
3. Hong HHL, Ton TVT, Kim Y, Wakamatsu N, Clayton NP, Chan PC et al. Genetic Alterations in K-ras and p53 Cancer Genes in Lung Neoplasms from B6C3F1 Mice Exposed to Cumene. Toxicol Pathol, 2008;36:720-6

Part V: PDE for Triethylamine and PDE of Methylisobutylketone

Triethylamine

Introduction

Triethylamine (TEA) is used as catalytic solvent in chemical synthesis (1,2). It is a colourless liquid that is soluble in water, ethanol, carbon tetrachloride, and ethyl ether, and very soluble in acetone, benzene, and chloroform. TEA has a vapour pressure of 54 mmHg (20°C), and has been reported to be irritating to the lung and nasal passage with strong ammoniac odour (2,3).

Data from human studies show that TEA is easily absorbed *via* the oral or inhalation route and is rapidly excreted, mainly in the urine, as the parent compound and/or its *N*-oxide (4-6).

In studies in human volunteers, exposures of more than 2.5 ppm (10 mg/m³) caused transient visual disturbance (4,7) due to a locally induced cornea swelling; no systemic effects were observed at the exposures which showed the cornea effect. The odour thresholds ranged from 0.0022 to 0.48 mg/m³ (8-10).

Genotoxicity

In an Ames test TEA did not induce mutations in standard *Salmonella* strains with or without metabolic activation (11). TEA did not induce sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells with or without metabolic activation (12). In an *in vivo* study, TEA induced aneuploidy but was not clastogenic in the bone marrow of rats exposed to 1 mg/m³ (0.25 ppm) and 10 mg/m³ (2.5 ppm) TEA *via* continuous inhalation for 30 or 90 days (13). The weak aneugenic effect was observed at the low dose and early time point only; due to study deficiencies the relevance of this finding is highly questionable. Overall, the available data do not provide evidence for a relevant genotoxic potential of TEA.

Carcinogenicity

No data available.

Reproductive toxicity

No reliable information about reproductive toxicity is available. A three-generation reproductive study in which rats (10/sex/group) were administered 0, 2, or 200 ppm (c.a. 0, 0.14 or 14 mg/kg/day) TEA in drinking water was cited in the United States Environmental Protection Agency (US EPA) Integrated Risk Information System assessment review (14). The high dose was increased to 500 ppm in the third generation due to a lack of observed symptoms. No apparent effects occurred at 200 ppm through two generations. However, due to deficiencies in end-points measured the study data were disregarded from determining a Permitted Daily Exposure (PDE).

Repeated dose toxicity

A sub-chronic inhalation study (similar to Organisation for Economic Cooperation and Development [OECD] Test Guideline 413 and OECD Test Guideline 452) in rats is considered to be the most relevant published animal study for deriving a PDE. F344 rats (50 rats/group/sex) were exposed by whole body inhalation at concentrations of 0, 25, or 247 ppm (0, 0.10 or 1.02 mg/L) for 6 hours/day, 5 days/week for 28 weeks (15). No statistically significant treatment-related systemic effects were observed at all

dose groups. Body weight gain was not statistically affected, although a slight dose-related decrease of body weight in male rats was observed. The No Observed Effect Level (NOEL) of this study was 247 ppm.

Molecular weight of TEA: 101.19 g/mol

NOEL 247 ppm

$$247 \text{ ppm} = \frac{247 \times 101.19}{24.45} = 1022.2 \text{ mg/m}^3 = 1.022 \text{ mg/L}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{1.022 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.183 \text{ mg/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.183 \text{ mg L}^{-1} \times 290 \text{ L day}^{-1}}{0.425 \text{ kg}} = 124.9 \text{ mg/kg/day}$$

Rat respiratory volume: 290 L day⁻¹

Rat body weight: 0.425 kg

$$PDE = \frac{124.9 \times 50}{5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1} = 62.5 \text{ mg/day}$$

F1 = 5 to account for extrapolation from rats to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 2 because long duration of treatment (28 weeks)

F4 = 1 because no severe effects were observed

F5 = 1 because a NOEL was established

$$\text{Limit} = \frac{62.5 \times 1000}{10} = 6250 \text{ ppm}$$

Due to obvious study deficiencies other published animal toxicity data were disregarded from determining a PDE.

Conclusion

The calculated PDE for TEA based upon the NOEL of the rat sub-chronic inhalation study is 62.5 mg/day. Since the proposed PDE is greater than 50 mg/day it is recommended that TEA be placed into Class 3 ("solvents with low toxic potential") in Table 3 in the ICH Impurities: Residual Solvents Guideline.

References

1. Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics 86th ed. Boca Raton, FL, CRC Press, Taylor & Francis; 2005, p. 3-498.
2. Lewis RJ. Sr. Hawley's Condensed Chemical Dictionary 14th ed. New York: John Wiley & Sons; 2001, p. 1125.
3. OECD SIDS Initial Assessment Profile: Tertiary Amines. CoCAM 2, [Online]. 2012 April 17; Available from: URL: <http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Default.aspx>
4. Akesson B, Skerfving S, Mattiasson L. Experimental study on the metabolism of triethylamine in man. Br J Ind Med 1988;45:262-8.
5. Akesson B, Vinge E, Skerfving S. Pharmacokinetics of triethylamine and triethylamine-N-oxide in man. Toxicol Appl Pharmacol 1989;100:529-38.
6. Akesson B, Skerfving S, Stahlbom B, Lundh T. Metabolism of triethylamine in polyurethane foam manufacturing workers. Am J Ind Med 1989;16:255-65.
7. Akesson B, Floren I, Skerfving S. Visual disturbances after experimental human exposure to triethylamine. Br J Ind Med 1985;42:848-50.
8. Amoore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J Appl Toxicol 1983;3:272-90.
9. Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. Am Ind Hyg Assoc J 1986;47:A142-A151.
10. Nagata Y. Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. In: The Ministry of the Environment of Japan: Odor measurement review, Booklet of international workshop on odor measurement 2003;118-27.
11. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ Mutagen 1987;9:1-110.
12. Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. Mut Res 1988;204:465-79.
13. Isakova GE, Ekshtat BY, Kerkis YY. On studies of the mutagenic properties of chemical substances in the establishment of hygienic standards. Hygiene Saint 1971;36:178-84.
14. U.S EPA Integrated Risk Information System: Triethylamine (CASRN 121-44-8) [Online]. 1991 January 4; Available from: URL: <http://www.epa.gov/iris/subst/0520.htm>

15. Lynch DW, Moorman WJ, Lewis TR, Stober P, Hamlin R, Schueler RL. Subchronic inhalation of triethylamine vapor in Fisher-344 rats: Organ system toxicity. *Toxicol Ind Health* 1990;6:403-14.

Methylisobutylketone

Introduction

Methylisobutylketone (MIBK) is listed in the ICH Q3C parent Guideline of 1997 in Class 3, i.e., as a solvent with low toxicity based on a review of toxicity data available at that time resulting in a Permitted Daily Exposure (PDE) value for MIBK of 100 mg/day (1). Due to new toxicity data including results from National Toxicology Program (NTP) 2-year rat and mouse inhalation carcinogenicity studies and published studies on reproductive and developmental toxicity the Expert Working Group has re-evaluated the PDE value of MIBK.

Genotoxicity

No additional information about genotoxicity has been reported, since the last assessment was conducted in 1997. The available data suggest that MIBK is not genotoxic.

Carcinogenicity

MIBK has been studied by NTP in 2-year rat and mouse inhalation studies. F344/N rats and B6C3F1 mice (50 animals/sex/group) were exposed to MIBK at concentrations of 0, 450, 900, or 1800 ppm by inhalation, 6 hours per day, 5 days per week for two years. Survival was decreased in male rats at 1800 ppm (4). Body weight gains were decreased in male rats at 900 and 1800 ppm and in female mice at 1800 ppm. The primary targets of MIBK toxicity and carcinogenicity were the kidney in rats and the liver in mice. The NTP Technical Report concluded that there was some evidence of carcinogenic activity of MIBK in rats and mice (4,5). Based on these NTP data, IARC has classified MIBK as a group 2B carcinogen ("possibly carcinogenic to humans") (6).

In the rat NTP study, MIBK caused an increase in Chronic Progressive Nephropathy (CPN) and a slight increase in the incidences of renal tubule adenoma and carcinomas in males at the highest dose. Further mechanistic studies provide clear evidence that the renal tubular tumors in male rats are most likely caused through the well-known male rat specific α 2u-nephropathy-mediated mode of action, which is considered to be without relevance to humans (7). Exacerbated CPN was also observed in female rats (increases in the incidence of CPN in all exposure concentrations and in the severity at 1800 ppm) the human relevance of which is currently unclear. Increases in mononuclear cell leukemias in male rats at 1800 ppm and the occurrence of two renal mesenchymal tumors (very rare tumor, not observed in NTP historical control animals) in female rats at 1800 ppm were findings with uncertain relationship to MIBK exposure (5).

From the results of the rat carcinogenicity study with MIBK, PDEs are calculated based on two different scenarios:

(i) tumor findings in male and female rats are not treatment-related and/or not relevant to humans and therefore the CPN in female rats observed at the lowest dose (LOEL⁷ = 450 ppm) is used for PDE calculation.

or

(ii) relationship to MIBK exposure and relevance of rat tumor findings at 1800 ppm in males (mononuclear cell leukemias) and/or females (renal mesenchymal tumors) to humans cannot be excluded; the NOEL for tumors of 900 ppm is used for PDE calculation.

⁷ Lowest Observed Effect Level

Molecular weight of MIBK: 100.16 g/mol

Scenario 1: LOEL(CPN) 450 ppm (rat)

$$450 \text{ ppm} = \frac{450 \times 100.16}{24.45} = 1843 \text{ mg/m}^3 = 1.843 \text{ mg/L}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{1.843 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.329 \text{ mg/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.329 \text{ mg L}^{-1} \times 290 \text{ L day}^{-1}}{0.425 \text{ kg}} = 225 \text{ mg/kg/day}$$

Rat respiratory volume: 290 L day⁻¹

Rat body weight: 0.425 kg

$$PDE = \frac{225 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 45 \text{ mg/day}$$

F1 = 5 to account for extrapolation from rats to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 1 because long duration of treatment (2 years)

F4 = 1 low severity of effect (CPN in females) with unclear relevance for humans

F5 = 5 because a NOEL for CPN was not established

$$\text{Limit} = \frac{45 \times 1000}{10} = 4500 \text{ ppm}$$

Scenario 2: NOEL(tumor) 900 ppm (rat)

$$900 \text{ ppm} = \frac{900 \times 100.16}{24.45} = 3687 \text{ mg/m}^3 = 3.687 \text{ mg/L}$$

$$\text{For continuous dosing} = \frac{3.687 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.658 \text{ mg/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.658 \text{ mg L}^{-1} \times 290 \text{ L day}^{-1}}{0.425 \text{ kg}} = 449 \text{ mg/kg/day}$$

Rat respiratory volume: 290 L day⁻¹

Rat body weight: 0.425 kg

$$PDE = \frac{449 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 44.9 \text{ mg/day}$$

F1 = 5 to account for extrapolation from rats to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 1 because long duration of treatment (2 years)

F4 = 10 severity of endpoint (cancer)

F5 = 1 because a NOEL was established

$$\text{Limit} = \frac{44.9 \times 1000}{10} = 4490 \text{ ppm}$$

In the mouse study, MIBK increased the incidence of hepatocellular adenomas, and adenoma or carcinoma (combined) in male and female mice exposed to 1800 ppm. Further mechanistic studies provide clear evidence for a constitutive androstane receptor (CAR)-mediated mode of action (MOA) for the mouse liver tumors (8). Since this MOA has been identified as not relevant for humans (9), no PDE calculation was done based on the mouse 2-year study data.

Reproductive and developmental toxicity

In a developmental toxicity study, pregnant F-344 rats were exposed to MIBK by inhalation at doses 0, 300, 1000, or 3000 ppm, 6 hours/day on gestational day 6 through 15. Some fetotoxicities (reduced fetal body weight and reductions in skeletal ossification) observed at 3000 ppm are considered to be secondary to maternal toxicities. There was no maternal, embryo, or fetal toxicity at 1000 ppm (2).

In a two-generation reproduction study, SD rats were exposed to MIBK via whole-body inhalation at concentrations of 0, 500, 1000, or 2000 ppm, 6 hours/day, for 70 days covering the period prior to mating of F0 generation through the lactation period of F2 generation. The NOEL for reproductive effects was 2000 ppm, the highest concentration tested; the NOEL for neonatal toxicity was 1000 ppm, based on acute Central Nervous System depressive effects (3).

Conclusion

The former PDE of MIBK was greater than 50 mg/day (100 mg/day) and the solvent was placed in Class 3. The newly calculated PDE of MIBK is based upon the NOEL for tumors in male and female rats and the LOEL for chronic progressive nephropathy in female rats from the NTP 2-year inhalation study; in both cases a PDE of 45 mg/day was calculated. Therefore, it is recommended that MIBK be placed into Class 2 in Table 2 in the ICH Impurities: Residual Solvents Guideline.

References

1. Connelly JC, Hasegawa R, McArdle JV, Tucker ML. ICH Guideline Residual Solvents. Pharmeuropa 1997;Suppl 9:57.
2. Tyl RW, France KA, Fisher LC, Pritts IM, Tyler TR, Phillips RD, et al. Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fisher 344 rats and CD-1 Mice. Fundam Appl Toxicol 1987;8:310-27.
3. Nemec MD, Pitt JA, Topping DC, Gingell R, Pavkov KL, Rauckman EJ, et al. Inhalation two-generation reproductive toxicity study of methyl isobutyl ketone in rats. Int J Toxicol 2004;23:127-43.
4. NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Isobutyl Ketone (CAS No. 108-10-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; Research Triangle Park, NC: 2007. Technical Report Series No. 538.
5. Stout MD, Herbert RA, Kissling GE, Suarez F, Roycroft JH, Chhabra RS et al. Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F1 mice following 2-year inhalation exposure. Toxicology 2008;244:209-19.
6. IARC. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. IARC Monographs 2012;101:305-24.
7. Borghoff SJ, Poet TS, Green S, Davis J, Hughes B, Mensing T, et al. Methyl isobutyl ketone exposure-related increases in specific measures of α 2u-globulin (α 2u) nephropathy in male rats along with in vitro evidence of reversible protein binding. Toxicology 2015;333:1-13.
8. Hughes BJ, Thomas J, Lynch AM, Borghoff SJ, Green S, Mensing T, et al. Methyl isobutyl ketone-induced hepatocellular carcinogenesis in B6C3F(1) mice: A constitutive androstane receptor (Car)-mediated mode of action. Regul Toxicol Pharmacol. 2016;doi:10.1016/j.yrtph.2016.09.024. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27664318.

9. Elcombe CR, Peffer RC, Wolf DC, Bailey J, Bars R, Bell D, et al. Mode of action and human relevance analysis for nuclear receptor-mediated liver toxicity: A case study with phenobarbital as a model constitutive androstane receptor (CAR) activator. Crit Rev Toxicol 2014;44:64-82.

Part VI: PDE for 2-Methyltetrahydrofuran, Cyclopentyl Methyl Ether, and Tertiary-Butyl Alcohol

Methyltetrahydrofuran

Introduction

2-Methyltetrahydrofuran (2-MTHF, synonyms: 2-methyloxolane, tetrahydrosylvan; tetrahydro-2-methylfuran; CAS Number 96-47-9) is a colourless, volatile liquid with ether-like odour. 2-MTHF is an organic solvent usually synthesized as a racemic mixture consisting of two enantiomeric forms ((S)+ and (R)-). Solubility in water is limited and decreases with increasing temperature. It has a vapour pressure of 102 millimeters of mercury (mmHg) (20°C) (1). For practical reasons, 2-MTHF is a racemic mixture when used as a solvent in synthetic processes.

2-MTHF is increasingly used as a catalytic solvent in exchange of tetrahydrofuran and is much less miscible with water compared to tetrahydrofuran.

Genotoxicity

2-MTHF was not mutagenic in the Ames bacterial reverse mutation assay with *Salmonella typhimurium* (3) and *Escherichia coli* WP2 *uvrA* (2). 2-MTHF was also tested *in vitro* in a L5178Y mouse lymphoma cell TK+/- assay (3), in a chromosome aberration assay in human peripheral blood lymphocytes (2), and *in vivo* in a bone marrow micronucleus test integrated into a 3-month oral repeated-dose toxicity study in rats (2). All test results were negative except for the mouse lymphoma assay in the presence of S9, which was considered inconclusive without further explanation (3). In conclusion, there is no evidence that 2-MTHF is genotoxic.

Carcinogenicity

No data for 2-MTHF are available.

Reproductive and developmental toxicity

2-MTHF was tested in a GLP-compliant prenatal developmental toxicity study according to OECD TG414 in rats with doses of 100, 300 and 1,000 milligrams per kilogram per day (mg/kg/day) (4). At 1,000 mg/kg/day, 2-MTHF caused slightly reduced maternal weight gain, slightly lower gravid uterus weight, and marginally reduced foetal body weight. Only slight effects on foetal growth were observed and overall foetal survival and development were considered unaffected at the highest dose. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was considered 1,000 mg/kg/day. However, as detailed toxicity information is not available, this study was not used to support the calculation of a permitted daily exposure (PDE). In an acute embryo toxicity and teratogenicity test in zebrafish, 2-MTHF was tested at concentrations ranging from 860 – 8,600 milligrams/liter (mg/L) (5). Acute embryo toxicity was observed for 2-MTHF at a nominal LC₅₀ value of 2,980 mg/L. Sublethal effects were also observed, such as an increase in oedema at nominal concentrations ≥ 1,720 mg/L, as well as an increased number of embryos without detectable blood circulation and insufficient pigmentation at a nominal concentration of 2,580 mg/L. Teratogenic effects were not observed with 2-MTHF in this assay.

Repeated-dose toxicity

Two 3-month oral repeated-dose toxicity studies in Crl:CD (SD) rats have been described with 2-MTHF racemate; one without a recovery period (2) and one with a 1-month recovery period (6). The top dose in the first study was 26 mg/kg/day (2), and in the second study 1,000 mg/kg/day (6). 2-MTHF treatment-related observations were not seen in the first study (2). In the second study, groups of 10 male and 10 female rats per dose group were treated with doses of 80, 250, 500, and 1,000 mg/kg/day (6). The 1-month treatment-free recovery period included 5 animals/sex for the control and the high-dose groups. Treatment-related observations were generally seen at doses \geq 500 mg/kg/day. Besides slight effects on kidney weights (increased at \geq 500 mg/kg/day), blood cholesterol (increased at 1,000 mg/kg/day) and prothrombin time (decreased at \geq 500 mg/kg/day), the only test article-related microscopic observation was hepatocellular centrilobular hypertrophy at 1,000 mg/kg/day. However, no effects were observed in the recovery group and the observed effects can therefore be regarded as completely reversible. The no-observed-effect level (NOEL) in the second study was considered 250 mg/kg/day.

The NOEL of 250 mg/kg/day was used in the PDE calculation:

$$PDE = \frac{250 \times 50}{5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 50 \text{ mg/day}$$

F1 = 5 to account for extrapolation from rats to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 5 for a 3-month study in rodents

F4 = 1 because no severe effects were observed

F5 = 1 because a NOEL was established

Conclusion

The calculated PDE for 2-MTHF is 50 milligrams per day (mg/day) based upon the NOEL of the rat sub-chronic oral study. Since the PDE is 50 mg/day, it is recommended that 2-MTHF be placed into class 3 "Solvents With Low Toxic Potential" in Table 3 in the International Council for Harmonisation (ICH) Q3C guideline on Impurities: Residual Solvents.

References

1. Aycock DF. Solvent applications of 2-methyltetrahydrofuran in organometallic and biphasic reactions. *Org. Process Res. Dev.* 2007;11:156-159.
2. Antonucci V, Coleman J, Ferry JB, Johnson N, Mathe M, Scott JP, et al. Toxicological assessment of 2-methyltetrahydrofuran and cyclopentyl methyl ether in support of their use in pharmaceutical chemical process development. *Org. Process Res. Dev.* 2011;15:939-41.
3. Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, Sanet RH. A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem Res Toxicol* 2006;19(5):627-44.
4. ECHA 2020. Tetrahydro-2-methylfuran. URL: <https://www.echa.europa.eu/de/web/quest/registration-dossier/-/registered-dossier/13699/7/9/1>. (last accessed 5 November 2020)

5. Bluhm K, Seiler TB, Anders N, Klankermayer J, Schaeffer A, Hollert H. Acute embryo toxicity and teratogenicity of three potential biofuels also used as flavor or solvent. *Sci Total Environ.* 2016;566-7:786-95.
6. Parris P, Duncan JN, Fleetwood A, Beierschmitt WP. Calculation of a permitted daily exposure value for the solvent 2-methyltetrahydrofuran. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;87:54-63.

Cyclopentyl Methyl Ether

Introduction

Cyclopentyl methyl ether (CPME: CAS Number 5614-37-9) is used in pharmaceutical chemical development as an alternative to its more common analogues, such as tetrahydrofuran and tert-butyl methyl ether (1,2).

The vapour pressure of CPME is 44.9 mmHg at 25°C, the Log Pow is 1.59, and the water solubility is 1.1 grams per 100 grams (23 °C) (3,4).

CPME is classified as an irritant to skin (H315) and eye (H319) in accordance with EC No 1272/2008, in the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals. CPME did not show the potential to induce skin sensitization in the local lymph node assay. In rats, LD₅₀ for acute oral exposure is 1,000–2,000 mg/kg, for dermal exposure it is greater than 2,000 mg/kg, and for inhalation exposure it is greater than 21.5 mg/L. No human toxicity data have been reported (2).

Genotoxicity

The results of genotoxicity tests have been reported (1,2). CPME was not mutagenic in the Ames bacterial reverse mutation assays in *S. typhimurium* test strains TA98, TA100, TA1535, TA1537 and *E. coli* WP2 *uvrA* with and without metabolic activation at concentrations up to 5,710 micrograms per plate (1) and 5,000 micrograms per plate (2). Negative results were also obtained in *in vitro* mammalian chromosome aberration tests in human lymphocytes at concentrations up to 1.1 milligrams per millilitre (mg/mL) and in Chinese hamster lung cells at concentrations up to 1.0 mg/mL (2). An *in vivo* rat micronucleus test integrated in a 3-month oral repeated-dose study up to a dose of 31 mg/kg/day (1) and an *in vivo* mammalian erythrocyte micronucleus test in CD-1 mice at single oral doses up to 2,000 mg/kg (2) also did not indicate any genotoxic potential. In conclusion, there is no evidence that CPME is genotoxic.

Carcinogenicity

No data are available.

Reproductive and developmental toxicity

In a two-generation reproductive toxicity study, CPME was administered to rats in drinking water at doses of 313, 1,250, or 5,000 mg/mL (5). Other than decreased body weights of pups in the F1 generation and F2 generation which were observed at the highest dose, no other significant changes in reproductive parameters were reported. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of this study was estimated to be 193.45 mg/kg/day (1,250 mg/L in drinking water). However, as detailed toxicity information from this study is not available, this study was not used to support the calculation of a PDE.

Repeated-dose toxicity

CPME was studied in two oral and one inhalation repeated-dose studies in rats.

In a 28-day study with a 14-day recovery period, Crj: Crl:CD(SD) rats were administered CPME by oral gavage at 15, 150, or 700 mg/kg/day in corn oil (2,6). Six unscheduled deaths occurred in males at 700 mg/kg/day between days 12 and 15 of treatment and were attributed to poor clinical conditions. Salivation was commonly observed in males and females at 700 mg/kg/day. Salivation occurred twice

in one male at 150 mg/kg/day; however, this finding was not considered adverse. Decreased motor activity, piloerection, abnormal gait, tremors, convulsion, hunched posture, fast respiration, and thin appearance were observed in males at 700 mg/kg/day. Decreased body weight gain was observed in females at 700 mg/kg/day. All clinical findings and changes in bodyweight gains resolved after the recovery period. There were no other toxicological effects of CPME in this study. The no-observed-effect level (NOEL) of this study was determined to be 150 mg/kg/day.

In a 90-day study, Sprague Dawley Crl:CD(SD) rats were administered up to 31 mg/kg/day CPME by oral gavage in corn oil (1). There were no CPME-related ante-mortem or post-mortem findings.

Detailed information on the experimental design and study results, such as clinical signs, haematology, and blood chemistry findings, were not publicly available, although the authors considered the NOEL of this study to be 31 mg/kg/day. In another 90-day study, Sprague Dawley rats were administered up to 500 mg/kg/day CPME by oral gavage in water (7). The NOAEL of this study was estimated to be 32 mg/kg/day. However, as detailed toxicity information from this study is not publicly available and this study was not conducted under GLP, this study was not used to support the calculation of a PDE.

In a 90-day study with a 28-day recovery period, Crj: CD (SD) IGS rats were exposed to gaseous CPME up to 4 mg/L (6 hours/day, 5 days/week) by whole-body inhalation exposure (2). Toxic effects occurred at 4 mg/L and included clinical findings of salivation and nasal discharge, decreased body weights, increased levels of alanine aminotransferase and potassium (in males), increased absolute and body weight-relative kidney weight (in males), hyaline droplets in the proximal tubular epithelium of the kidney, and simple hyperplasia of the mucosal epithelium of the urinary bladder. All adverse effects were reversible following the recovery period. The NOEL of this study was determined to be 0.84 mg/L.

The most appropriate and well-documented study for CPME toxicity was the 28-day oral rat study. The PDE was calculated based on the identified NOEL of 150 mg/kg/day from this study.

$$PDE = \frac{150 \times 50}{5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1} = 15 \text{ mg/day}$$

F1 = 5 to account for extrapolation from rats to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 10 because duration of treatment was less than 3 months

F4 = 1 because no severe effects were observed

F5 = 1 because a NOEL was established

$$\text{Limit} = (15 \times 1,000)/10 = 1,500 \text{ ppm}$$

Conclusion

The calculated PDE for CPME is 15 mg/day based upon the NOEL from the 28-day oral toxicity study. Therefore, it is recommended that CPME be placed into class 2 "Solvents To Be Limited" in Table 2 in ICH Q3C Guideline.

References

1. Antonucci V, Coleman J, Ferry JB, Johnson N, Mathe M, Scott JP et al. Toxicological assessment of 2-methyltetrahydrofuran and cyclopentyl methyl ether in support of their use in pharmaceutical chemical process development. *Org Process Res Dev* 2011;15: 939–41.
2. Watanabe K. The toxicological assessment of cyclopentyl methyl ether (CPME) as a green solvent. *Molecules*. 2013;18:3183-94.
3. CPME Material Safety Data Sheet: URL:
https://www.cdhfinechemical.com/images/product/msds/37_916070364_CyclopentylMethylEther-CASNO-5614-37-9-MSDS.pdf. (last accessed on 19 November 2019)
4. Watanabe K, Yamagiwa N, Torisawa Y. Cyclopentyl methyl ether as a new and alternative process solvent. *Org. Process Res. Dev.* 2007;11:251-58.
5. European Chemicals Agency (ECHA), 2020. Cyclopentyl methyl ether. CASRN 5614-37-9. URL: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/26626/7/9/2>. (last accessed on 15 November 2020)
6. Inoue K, Suzuki H, Yamada T. Comprehensive toxicity evaluation of cyclopentyl methyl ether (CPME) for establishing a permitted daily exposure level. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2019;6:145-65.
7. European Chemicals Agency (ECHA), 2020. Cyclopentyl methyl ether. CASRN 5614-37-9. URL: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/26626/7/6/2>. (last accessed on 15 November 2020)

Tertiary-Butyl Alcohol

Introduction

Tertiary-butyl alcohol (*t*-Butyl alcohol, tert-butanol; TBA: CAS Number 75-65-0) is a tertiary aliphatic alcohol and is used for a variety of purposes including as an alcohol denaturant, a dehydration agent, and a solvent (1). TBA is soluble in water and has a vapour pressure of 31 mm Hg (20°C). TBA is rapidly absorbed following inhalation or ingestion, but poorly absorbed through skin (2).

The rat oral LD₅₀ (lethal dose for 50% of animals, combined values for males and females) has been reported to be between 2,733 and 3,500 mg/kg body weight. The primary acute effects observed in animals are signs of alcoholic intoxication. Human clinical test data indicate that TBA is neither an irritant nor a sensitizer (3). Its potency for intoxication is approximately 1.5 times that of ethanol (4). Given its wide diversity of use, the potential for human exposure to TBA is high (5). The National Institute for Occupational Safety and Health indicates that TBA's use is widespread in the workplace (1). A Cosmetic Ingredient Review Expert Panel also concluded that TBA is safe as used in cosmetic products with concentrations ranging from 0.00001 to 0.3% (3).

Genotoxicity

TBA was not mutagenic in the Ames bacterial reverse mutation assay (6). The US National Toxicology Program (NTP) studies also showed TBA was not genotoxic *in vitro* with and without metabolic activation (S9) (mouse lymphoma cell mutation assay, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges). *In vivo*, no increases in micronucleated erythrocytes were observed in peripheral blood samples from mice administered up to 40000 parts per million (ppm) TBA in drinking water for 13 weeks or up to 625 mg/kg administered by intraperitoneal injection 3 times at 24-hour intervals (6). In conclusion, there is no evidence that TBA is genotoxic (2).

Carcinogenicity

TBA was investigated by the NTP in two drinking water studies, one in F344/N rats and one in B6C3F1 mice (1,6). Both studies included 3 treatment groups (60 animals/sex/group; 50 animals/sex/group completed the study): in rats, doses of 85, 195, and 420 mg/kg/day in males and 175, 330, and 650 mg/kg/day in females; and in mice, doses of 535, 1,035, and 2,065 mg/kg/day in males and 510, 1,015, and 2,105 mg/kg/day in females (1). Survival was decreased in high dose rats and high dose male mice. Final mean body weights were decreased in exposed male and high dose female rats and high dose female mice. The primary targets of TBA were the kidney (mineralization, hyperplasia, tumours) in male rats and the thyroid gland (follicular cell hyperplasia, tumours) and urinary bladder (inflammation and epithelial hyperplasia) in mice. The NTP Technical Report concluded that there was some evidence of carcinogenic activity in male rats based on increased incidences of renal tubule adenoma or carcinoma (combined) and in female mice based on increased incidences of follicular cell adenoma of the thyroid gland (6). There was no evidence of carcinogenicity in female rats and equivocal evidence in male mice.

In mice, the incidence of thyroid follicular cell adenoma was significantly increased in high dose females. These tumorigenic effects were associated with an increased incidence and severity of focal follicular cell hyperplasia of the thyroid gland in all TBA-treated groups of males and females (1,6). In contrast, no thyroid tumours were observed in an 18-month carcinogenicity study of methyl *tert*-butyl ether by the inhalation route in CD-1 mice (7). The systemic TBA exposure (as a metabolite of methyl *tert*-butyl ether) likely exceeded the exposure in the NTP study (2). However, differences in strain of mice (CD-1 versus B6C3F1) or route of administration may be responsible for the differences in

response. In the absence of evidence suggesting direct thyroid toxicity, it was hypothesized that TBA induced thyroid tumours in the drinking water study through increased liver metabolism of thyroid hormones, triggering a compensatory increase in thyroid stimulating hormone production and, thus, thyroid follicular cell proliferation and hyperplasia (2). Rodents are substantially more sensitive than humans to the development of thyroid follicular cell tumours in response to thyroid hormone imbalance. Thus, the dose response is non-linear, and tumours are not expected to occur in humans in the absence of altered thyroid hormone homeostasis (8,9). In partial agreement with the above hypothesis, TBA is an inducer of phase I and II liver enzymes following 14 days of oral exposure at doses less than or equal to those used in chronic studies, and TBA administration resulted in a small decrease in circulating thyroid hormones in B6C3F1 mice (10). However, no meaningful changes in thyroid stimulating hormone levels were observed in this study. A comprehensive review of the mouse carcinogenicity data concluded that, in the absence of meaningful effect on thyroid stimulating hormone and toxicity to the thyroid, the cause of the increase in either hyperplasia or adenoma incidence remains unclear (2). TBA administration also resulted in an increased incidence of chronic inflammation and hyperplasia of the transitional epithelium of the urinary bladder in high-dose males and females.

In rats, an increased incidence of renal tubule adenomas and carcinomas was observed in males exposed to TBA, but the increase was not dose-dependent. The evidence suggests that these tumours are due to a $\alpha 2\mu$ -globulin nephropathy-mediated mode of action. $\alpha 2\mu$ -Globulin nephropathy is a well-recognized sex- and species-specific mechanism of toxicity without relevance to humans (11,12). Foci of linear mineralization in the renal medulla, a lesion consistently reported as a long-term consequence of $\alpha 2\mu$ -globulin nephropathy, were observed in the high dose male rats (1,6). Further, TBA was shown to interact with $\alpha 2\mu$, which explains the accumulation of $\alpha 2\mu$ in the male rat kidney (5). Although no significant neoplastic findings were observed in female rats, a dose-dependent increase in severity of nephropathy was observed at all TBA doses compared to control animals (average severity of 1.6, 1.9, 2.3, and 2.9; scale of 0–4); incidence ranged from 47–48 out of 50 animals in all groups. An increased incidence of transitional epithelial hyperplasia and suppurative inflammation at the two highest doses and renal tubule hyperplasia in a single high dose animal were also observed. The human relevance of the renal findings in female rats is currently unclear.

The 2-year carcinogenicity studies were considered the most relevant for calculation of the PDE for TBA. From the results of the rat and mouse carcinogenicity studies, PDEs were calculated based on two different scenarios:

(1) Renal lesions and tumour findings in male rats are not relevant to humans and, therefore, the increased severity in nephropathy observed in female rats at the lowest dose (lowest-observed-effect level (LOEL) = 175 mg/kg/day) is used for the PDE calculation.

or

(2) Increased incidence of follicular cell hyperplasia in the thyroid of female mice at the lowest TBA dose (LOEL = 510 mg/kg/day) is used for the PDE calculation.

Scenario 1 (rat): LOEL(nephropathy) 175 mg/kg/day

$$PDE = \frac{175 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 35 \text{ mg/day}$$

F1 = 5 to account for extrapolation from rats to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 1 because long duration of treatment (2 years)

F4 = 1 due to similar severity of effect (nephropathy in females) at the low dose compared to control animals

F5 = 5 because a no-observed-effect level (NOEL) for nephropathy was not established

Limit = $(35 \times 1,000)/10 = 3,500 \text{ ppm}$

Scenario 2 (mouse): LOEL_(follicular cell hyperplasia) 510 mg/kg/day

$$PDE = \frac{510 \times 50}{12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 42.5 \text{ mg/day}$$

F1 = 12 to account for extrapolation from mice to humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 1 because long duration of treatment (2 years)

F4 = 1 because hyperplasia response was of minimal to mild average severity at all doses and thyroid tumours were not observed at the low dose

F5 = 5 because a NOEL for hyperplasia was not established

Limit = $(42.5 \times 1000)/10 = 4250 \text{ ppm}$

The ultimate PDE for TBA, calculated based on the identified LOEL of 175 mg/kg/day from the 2-year rat study, is 35 mg/day.

Reproductive and developmental toxicity

TBA has not been associated with induction of skeletal or visceral malformations in rats or mice but did induce developmental delays and intrauterine or prenatal mortality at doses of 1,000 mg/kg/day or greater (2).

In a reproduction/developmental toxicity screening study, TBA was administered to Sprague-Dawley rats (12/sex/group) by oral gavage at dose levels of 0, 64, 160, 400, and 1,000 mg/kg/day for up to 63 days in males and from 4 weeks before mating until postnatal day 20 in females (13). There were no adverse effects on any reproductive parameters, including mating index, fertility index, pregnancy

index, or gestation index. For dams receiving 1,000 mg/kg/day TBA through gestation and lactation, there was a significant reduction in mean litter size, a decrease in the number of live born per pregnancy, an increase in the number of stillborn pups, increased pup mortality up to postnatal day 4, and a decrease in mean pup body weight at birth, which continued to weaning. Parental toxicity (transient central nervous system effects, reduced body weight and food consumption) was observed at doses of 400 mg/kg or greater. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for developmental/reproductive effects was identified as 400 mg/kg/day.

At a dose of 1,000 mg/kg/day, mild to moderate transient systemic toxicity was observed in both sexes in the parental generation including reversible central nervous system effects such as lethargy and ataxia, and reduced food consumption and weight gain. At 400 mg/kg/day, an increased incidence of transient mild lethargy/ataxia in females was observed. The NOEL for parental toxicity was 160 mg/kg/day.

Repeated-dose toxicity

In a sub-chronic toxicity study, TBA was administered to F344/N rats (10/sex/dose) *ad libitum* in drinking water at dose levels of 0, 2.5, 5, 10, 20, and 40 mg/mL for 13 weeks (equivalent to 176, 353, 706, 1,412 and 2,824 mg/kg/day) (6). All high dose males and six high dose females died during the study. Nephropathy was the most sensitive effect observed in the study. An increase in severity of nephropathy was observed in the lower four dose groups in males when compared to control animals, as was the accumulation of hyaline droplets in the kidney at doses of 353, 706, and 1,412 mg/kg/day. The incidence of nephropathy in females at the highest three doses was significantly greater than that in the controls. Transitional epithelial hyperplasia and inflammation of the urinary bladder were observed at the two highest doses in males and in high dose females. Based on the nephropathy in male rats at the lowest dose, 176 mg/kg/day was considered the LOEL. As noted above, $\alpha_2\mu$ -globulin nephropathy is a well-recognized sex- and species-specific mechanism of toxicity without relevance to humans (11,12).

TBA was also administered to B6C3F1 mice (10/sex/dose) in drinking water for 13 weeks at the same concentrations provided to rats (doses equivalent to 446, 893, 1,786, 3,571, and 7,143 mg/kg/day) (6). Two high dose males and one high dose female died. The final mean body weights in males at the two highest doses and in females at the high dose were significantly lower than that in the control animals. Transitional epithelial hyperplasia and inflammation were observed in the urinary bladder of the same groups. A NOEL of 1,786 mg/kg/day was identified (6).

Conclusion

The calculated PDE for TBA is 35 mg/day based upon the LOEL for nephropathy in females from the 2-year rat carcinogenicity study. It is recommended that TBA be placed into class 2, "Solvents To Be Limited" in Table 2 in ICH Q3C Guideline.

References

1. Cirvello JD, Radovsky A, Heath JE, Farnell DR, Lindamood C. Toxicity and carcinogenicity of tert-butyl alcohol in rats and mice following chronic exposure in drinking water. *Toxicol Ind Health.* 1995;11(2):151-65.
2. McGregor D. Tertiary-Butanol: a toxicological review. *Crit Rev Toxicol.* 2010;40(8):697-727.
3. Cosmetic Ingredient Review. Amended Final Report of the Safety Assessment of t-Butyl Alcohol as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology.* 2005; 24(2):1-20.

4. Environmental Health Criteria 65. World Health Organization International Programme on Chemical Safety Butanols: four isomers 1-Butanol, 2-Butanol, tert-Butanol, Isobutanol. 1987; URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc65.htm>
5. Williams TM, Borghoff, SJ. Characterization of tert-butyl alcohol binding to alpha_{2u}-globulin in F-344 rats. *Toxicological Sciences*. 2001;62:228-235.
6. United States National Toxicology Program (NTP), Toxicology and carcinogenesis studies of tert-butyl alcohol (CAS No. 75-65-0), 1995; Number 436; NIH Publication No. 95-3167. URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr436.pdf. (last accessed 22 December 2020)
7. Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J Appl Toxicol*. 1997;17:45-55.
8. Hill RN, Crisp TM, Hurley PM, Rosenthal SL, Singh DV. Risk assessment of thyroid follicular cell tumours. *Environ Health Perspect*. 1998;106(8):447-57.
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some Thyrotropic Agents. 2001;vol. 79.
10. Blanck O, Fowles J, Schorsch F, Pallen C, Espinasse-Lormeau H, Schulte-Koerne E, et al. Tertiary butyl alcohol in drinking water induces phase I and II liver enzymes with consequent effects on thyroid hormone homeostasis in the B6C3F1 female mouse. *J Appl Toxicol*. 2010;30(2):125-32.
11. McGregor D, Hard GC. Renal tubule tumour induction by tertiary-butyl alcohol. *Toxicol Sci*. 2001;61(1):1-3.
12. Swenberg, JA, 1993. Alpha 2u-globulin nephropathy: Review of the cellular and molecular mechanisms involved and their implications for human risk assessment. *Environ Health Perspect*. 1993;101(6):39-44.
13. European Chemicals Agency (ECHA), 2019. 2-Methylpropan-2-ol. CASRN 75-65-0. URL: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14112/1>. (Last accessed 22 December 2020)



02 May 2022
 EMA/CHMP/ICH/353369/2013
 Committee for Medicinal Products for Human Use

ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities

Step 5

Transmission to CHMP	17 September 2020
Adoption by CHMP	17 September 2020
Release for public consultation	25 September 2020
End of consultation (deadline for comments)	25 December 2020
Final adoption by CHMP	24 March 2022
Date of coming into effect	24 September 2022



Q3D(R2) Document History

Code	History	Date
Q3D(R2)	Correction of PDEs for Gold, Silver and Nickel (Appendix 2); Correction of Gold and Silver monographs (Appendix 3); Addition of Appendix 5: Limits for Elemental Impurities by the Cutaneous and Transcutaneous Route; Addition of a reference to Appendix 5 in Section 3.2 Adoption by the Regulatory Members of the ICH Assembly under <i>Step 4</i>	26 April 2022
Q3D(R2)	Editorial corrections approved by the MC within the core text post publication, including addition of brackets around the denominator in PDE's formulas.	13 April 2022
Q3D(R2)	Correction of PDEs for Gold, Silver and Nickel (Appendix 2); Correction of Gold and Silver monographs (Appendix 3); Addition of Appendix 5: Limits for Elemental Impurities by the Cutaneous and Transcutaneous Route Endorsement by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	25 September 2020
Q3D(R1)	Revision of the Cadmium Inhalation PDE Adoption by the Regulatory Members of the ICH Assembly under <i>Step 4</i> .	22 March 2019
Q3D(R1)	Revision of the Cadmium Inhalation PDE Endorsement by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	18 May 2018
Q3D	Corrigendum to correct: the modifying factor in the text of the safety assessment for Selenium (changed to 2 instead of 10 consistent with Section 3.1); and two references for consistency in the safety assessments for Barium (deleted reference) and Vanadium (revised reference).	16 December 2014
Q3D	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the ICH regulatory bodies.	12 November 2014
Q3D	Addition of line numbers to facilitate the provision of comments by stakeholders.	30 September 2013

Q3D	Post sign-off minor editorial corrections including: removal of references to Appendix 5 (pgs i & 13); deletion of redundant text (pg 4); change of Option 2 to Option 2a (pg 10); insertion of omitted text under Safety Limiting Toxicity (pg 35); removal of duplicated redundant text (pg 41); replacing references to "metals" in text and "metal" in Table A.4.7 title with "elementals" and "elements" (pg 73); and deletion of header Table A.4.10 (pg 75).	26 July 2013
Q3D	Post sign-off corrigendum in: <ul style="list-style-type: none">• Table 4.1 W and Al were removed from the list of included elemental impurities in Class 2B and 3 respectively.• Table A.2.1 the Class for Ni was changed to read 3 instead of 2.	14 June 2013
Q3D	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2b</i> and release for public consultation.	6 June 2013
Q3D	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2a</i> .	6 June 2013

ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities

Table of contents

1. Introduction	5
2. Scope.....	5
3. Safety Assessment of Potential Elemental Impurities	5
3.1. Principles of the Safety Assessment of Elemental Impurities for Oral, Parenteral and Inhalation Routes of Administration.....	5
3.2. Other Routes of Administration	7
3.3. Justification for Elemental Impurity Levels Higher than an Established PDE	7
3.4. Parenteral Products	8
4. Element Classification	8
5. Risk Assessment and Control of Elemental Impurities.....	9
5.1. General Principles.....	10
5.2. Potential Sources of Elemental Impurities.....	10
5.3. Identification of Potential Elemental Impurities.....	11
5.4. Recommendations for Elements to be Considered in the Risk Assessment	12
5.5. Evaluation	14
5.6. Summary of Risk Assessment Process.....	14
5.7. Special Considerations for Biotechnologically-Derived Products	15
6. Control of Elemental Impurities.....	16
7. Converting Between PDEs and Concentration Limits	16
8. Speciation and Other Considerations.....	18
9. Analytical Procedures	18
10. Lifecycle Management	19
Glossary	20
Appendix 1: Method for Establishing Exposure Limits	25
Appendix 2: Established PDEs for Elemental Impurities	28
Appendix 3: Individual Safety Assessments	30
Appendix 4: Illustrative Examples.....	82
Appendix 5: Limits for Elemental Impurities by the Cutaneous and Transcutaneous Route.....	91

1. Introduction

Elemental impurities in drug products may arise from several sources; they may be residual catalysts that were added intentionally in synthesis or may be present as impurities (e.g., through interactions with processing equipment or container/closure systems or by being present in components of the drug product). Because elemental impurities do not provide any therapeutic benefit to the patient, their levels in the drug product should be controlled within acceptable limits. There are three parts of this guideline: the evaluation of the toxicity data for potential elemental impurities; the establishment of a Permitted Daily Exposure (PDE) for each element of toxicological concern; and application of a risk-based approach to control elemental impurities in drug products. An applicant is not expected to tighten the limits based on process capability, provided that the elemental impurities in drug products do not exceed the PDEs. The PDEs established in this guideline are considered to be protective of public health for all patient populations. In some cases, lower levels of elemental impurities may be warranted when levels below toxicity thresholds have been shown to have an impact on other quality attributes of the drug product (e.g., element catalyzed degradation of drug substances). In addition, for elements with high PDEs, other limits may have to be considered from a pharmaceutical quality perspective and other guidelines should be consulted (e.g., ICH Q3A).

This guideline presents a process to assess and control elemental impurities in the drug product using the principles of risk management as described in ICH Q9. This process provides a platform for developing a risk-based control strategy to limit elemental impurities in the drug product.

2. Scope

The guideline applies to new finished drug products (as defined in ICH Q6A and Q6B) and new drug products containing existing drug substances. The drug products containing purified proteins and polypeptides (including proteins and polypeptides produced from recombinant or non-recombinant origins), their derivatives, and products of which they are components (e.g., conjugates) are within the scope of this guideline, as are drug products containing synthetically produced polypeptides, polynucleotides, and oligosaccharides.

This guideline does not apply to herbal products, radiopharmaceuticals, vaccines, cell metabolites, DNA products, allergenic extracts, cells, whole blood, cellular blood components or blood derivatives including plasma and plasma derivatives, dialysate solutions not intended for systemic circulation, and elements that are intentionally included in the drug product for therapeutic benefit. This guideline does not apply to products based on genes (gene therapy), cells (cell therapy) and tissue (tissue engineering). In some regions, these products are known as advanced therapy medicinal products.

This guideline does not apply to drug products used during clinical research stages of development. As the commercial process is developed, the principles contained in this guideline can be useful in evaluating elemental impurities that may be present in a new drug product.

Application of Q3D to existing products is not expected prior to 36 months after publication of the guideline by ICH.

3. Safety assessment of potential elemental impurities

3.1. Principles of the safety assessment of elemental impurities for oral, parenteral and inhalation routes of administration

The method used for establishing the PDE for each elemental impurity is discussed in detail in Appendix 1. Elements evaluated in this guideline were assessed by reviewing the publicly available

data contained in scientific journals, government research reports and studies, international regulatory standards (applicable to drug products) and guidance, and regulatory authority research and assessment reports. This process follows the principles described in ICH Q3C: Residual Solvents. The available information was reviewed to establish the oral, parenteral and inhalation PDEs. For practical purposes, the PDEs to be applied to the drug product that are presented in Appendix 2 Table A.2.1 have been rounded to 1 or 2 significant figures.

A summary safety assessment identifying the critical study for setting a PDE for each element is included in Appendix 3. There are insufficient data to set PDEs by any route of administration for iridium, osmium, rhodium, and ruthenium. The PDEs for these elements were established on the basis of their similarity to palladium.

The factors considered in the safety assessment for establishing the PDE are listed below in approximate order of relevance:

- The likely oxidation state of the element in the drug product;
- Human exposure and safety data when it provided applicable information;
- The most relevant animal study;
- Route of administration;
- The relevant endpoint(s).

Standards for daily intake for some of the elemental impurities discussed in this guideline exist for food, water, air, and occupational exposure. Where appropriate, these standards were considered in the safety assessment and establishment of the PDEs.

The longest duration animal study was generally used to establish the PDE. When a shorter duration animal study was considered the most relevant, the rationale was provided in the individual safety assessment.

Inhalation studies using soluble salts (when available) were preferred over studies using particulates for inhalation safety assessment and derivation of inhalation PDEs. Depending on available data, inhalation PDEs were based on either local (respiratory system) or systemic toxicity. For PDEs established for inhalation (and oral or parenteral routes as applicable), doses were normalized to a 24-hour, 7-day exposure.

In the absence of data and/or where data are available but not considered sufficient for a safety assessment for the parenteral and or inhalation route of administration, modifying factors based on oral bioavailability were used to derive the PDE from the oral PDE:

- Oral bioavailability <1%: divide by a modifying factor of 100;
- Oral bioavailability ≥ 1% and <50%: divide by a modifying factor of 10;
- Oral bioavailability ≥50% and <90%: divide by a modifying factor of 2; and
- Oral bioavailability ≥ 90%: divide by a modifying factor of 1.

Where oral bioavailability data or occupational inhalation exposure limits were not available, a calculated PDE was used based on the oral PDE divided by a modifying factor of 100 (Ref. 1).

3.2. Other routes of administration

PDEs were established for oral, parenteral and inhalation routes of administration. In addition, PDEs for the cutaneous and transcutaneous route of administration are provided in Appendix 5. When PDEs are necessary for other routes of administration, the concepts described in this guideline may be used to derive PDEs. An assessment may either increase or decrease an established PDE. The process of derivation of the PDE for another route of administration may include the following:

- Consider the oral PDE in Appendix 3 as a starting point in developing a route-specific PDE. Based on a scientific evaluation, the parenteral and inhalation PDEs may be a more appropriate starting point.
- Assess if the elemental impurity is expected to have local effects when administered by the intended route of administration:
 - If local effects are expected, assess whether a modification to an established PDE is necessary.
 - Consider the doses/exposures at which these effects can be expected relative to the adverse effect that was used to set an established PDE.
 - If local effects are not expected, no adjustment to an established PDE is necessary.
- If available, evaluate the bioavailability of the element *via* the intended route of administration and compare this to the bioavailability of the element by the route with an established PDE:
 - When a difference is observed, a correction factor may be applied to an established PDE. For example, when no local effects are expected, if the oral bioavailability of an element is 50% and the bioavailability of an element by the intended route is 10%, a correction factor of 5 may be applied.
- If a PDE proposed for the new route is increased relative to an established PDE, quality attributes may need to be considered.

3.3. Justification for elemental impurity levels higher than an established PDE

Levels of elemental impurities higher than an established PDE (see Table A.2.1) may be acceptable in certain cases. These cases could include, but are not limited to, the following situations:

- Intermittent dosing;
- Short term dosing (i.e., 30 days or less);
- Specific indications (e.g., life-threatening, unmet medical needs, rare diseases).

Examples of justifying an increased level of an elemental impurity using a subfactor approach of a modifying factor (Ref. 2,3) are provided below. Other approaches may also be used to justify an increased level. Any proposed level higher than an established PDE should be justified on a case-by-case basis.

Example 1: element X is present in an oral drug product. From the element X monograph in Appendix 3, a No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) of 1.1 mg/kg/day was identified. Modifying factors F1-F5 have been established as 5, 10, 5, 1 and 1, respectively. Using the standard approach for modifying factors as described in Appendix 1, the PDE is calculated as follows:

$$\text{PDE} = 1.1 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 220 \mu\text{g/day}$$

Modifying factor F2 (default = 10) can be subdivided into two subfactors, one for toxicokinetics (TK) and one for toxicodynamics, each with a range from 1 to 3.16. Using the plasma half-life of 5 days, the TK adjustment factor could be decreased to 1.58 for once weekly administration (~1 half-life), and to 1 for administration once a month (~5 half-lives). Using the subfactor approach for F2, the proposed level for element X administered once weekly can be calculated as follows:

$$\text{Proposed level} = 1.1 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times (1.6 \times 3.16) \times 5 \times 1 \times 1) = 440 \mu\text{g/day}$$

For practical purposes, this value is rounded to 400 $\mu\text{g/day}$.

Example 2: The TK adjustment factor approach may also be appropriate for elemental impurities that were not developed using the modifying factor approach. For element Z, a Minimal Risk Level (MRL) of 0.02 mg/kg/day was used to derive the oral PDE. From literature sources, the plasma half-life was reported to be 4 days. This element is an impurity in an oral drug product administered once every 3 weeks (~ 5 half-lives). Using first-order kinetics, the established PDE of 1000 $\mu\text{g/day}$ is modified as follows:

$$\text{Proposed level} = 0.02 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (1/3.16) = 3.16 \text{ mg/day}$$

For practical purposes, this value is rounded to 3000 $\mu\text{g/day}$.

3.4. Parenteral products

Parenteral drug products with maximum daily volumes up to 2 liters may use the maximum daily volume to calculate permissible concentrations from PDEs. For products whose daily volumes, as specified by labeling and/or established by clinical practice, may exceed 2 liters (e.g., saline, dextrose, total parenteral nutrition, solutions for irrigation), a 2-liter volume may be used to calculate permissible concentrations from PDEs. (Ref. 4)

4. Element classification

The elements included in this guideline have been placed into three classes based on their toxicity (PDE) and likelihood of occurrence in the drug product. The likelihood of occurrence is derived from several factors including: probability of use in pharmaceutical processes, probability of being a co-isolated impurity with other elemental impurities in materials used in pharmaceutical processes, and the observed natural abundance and environmental distribution of the element. For the purposes of this guideline, an element with low natural abundance refers to an element with a reported natural abundance of ≤ 1 atom/ 10^6 atoms of silicon (Ref. 5). The classification scheme is intended to focus the risk assessment on those elements that are the most toxic but also have a reasonable probability of inclusion in the drug product (see Table 5.1). The elemental impurity classes are:

Class 1: The elements, As, Cd, Hg, and Pb, are human toxicants that have limited or no use in the manufacture of pharmaceuticals. Their presence in drug products typically comes from commonly used materials (e.g., mined excipients). Because of their unique nature, these four elements require evaluation during the risk assessment, across all potential sources of elemental impurities and routes of administration. The outcome of the risk assessment will determine those components that may require additional controls which may in some cases include testing for Class 1 elements. It is not expected that all components will require testing for Class 1 elemental impurities; testing should only be applied when the risk assessment identifies it as the appropriate control to ensure that the PDE will be met.

Class 2: Elements in this class are generally considered as route-dependent human toxicants. Class 2 elements are further divided in sub-classes 2A and 2B based on their relative likelihood of occurrence in the drug product.

- **Class 2A** elements have relatively high probability of occurrence in the drug product and thus require risk assessment across all potential sources of elemental impurities and routes of administration (as indicated). The class 2A elements are: Co, Ni and V.
- **Class 2B** elements have a reduced probability of occurrence in the drug product related to their low abundance and low potential to be co-isolated with other materials. As a result, they may be excluded from the risk assessment unless they are intentionally added during the manufacture of drug substances, excipients or other components of the drug product. The elemental impurities in class 2B include: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se and Tl.

Class 3: The elements in this class have relatively low toxicities by the oral route of administration (high PDEs, generally > 500 µg/day) but may require consideration in the risk assessment for inhalation and parenteral routes. For oral routes of administration, unless these elements are intentionally added, they do not need to be considered during the risk assessment. For parenteral and inhalation products, the potential for inclusion of these elemental impurities should be evaluated during the risk assessment, unless the route specific PDE is above 500 µg/day. The elements in this class include: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, and Sn.

Other elements: Some elemental impurities for which PDEs have not been established due to their low inherent toxicity and/or differences in regional regulations are not addressed in this guideline. If these elemental impurities are present or included in the drug product they are addressed by other guidelines and/or regional regulations and practices that may be applicable for particular elements (e.g., Al for compromised renal function; Mn and Zn for patients with compromised hepatic function), or quality considerations (e.g., presence of W impurities in therapeutic proteins) for the final drug product. Some of the elements considered include: Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W and Zn.

5. Risk assessment and control of elemental impurities

In developing controls for elemental impurities in drug products, the principles of quality risk management, described in ICH Q9, should be considered. The risk assessment should be based on scientific knowledge and principles. It should link to safety considerations for patients with an understanding of the product and its manufacturing process (ICH Q8 and Q11). In the case of elemental impurities, the product risk assessment would therefore be focused on assessing the levels of elemental impurities in a drug product in relation to the PDEs presented in this guidance.

Information for this risk assessment includes but is not limited to: data generated by the applicant, information supplied by drug substance and/or excipient manufacturers and/or data available in published literature.

The applicant should document the risk assessment and control approaches in an appropriate manner. The level of effort and formality of the risk assessment should be proportional to the level of risk. It is neither always appropriate nor always necessary to use a formal risk management process (using recognized tools and/or formal procedures, e.g., standard operating procedures.) The use of informal risk management processes (using empirical tools and/or internal procedures) may also be considered acceptable. Tools to assist in the risk assessment are described in ICH Q8 and Q9 and will not be presented in this guideline.

5.1. General principles

For the purposes of this guideline, the risk assessment process can be described in three steps:

- Identify known and potential sources of elemental impurities that may find their way into the drug product.
- Evaluate the presence of a particular elemental impurity in the drug product by determining the observed or predicted level of the impurity and comparing with the established PDE.
- Summarize and document the risk assessment. Identify if controls built into the process are sufficient or identify additional controls to be considered to limit elemental impurities in the drug product.

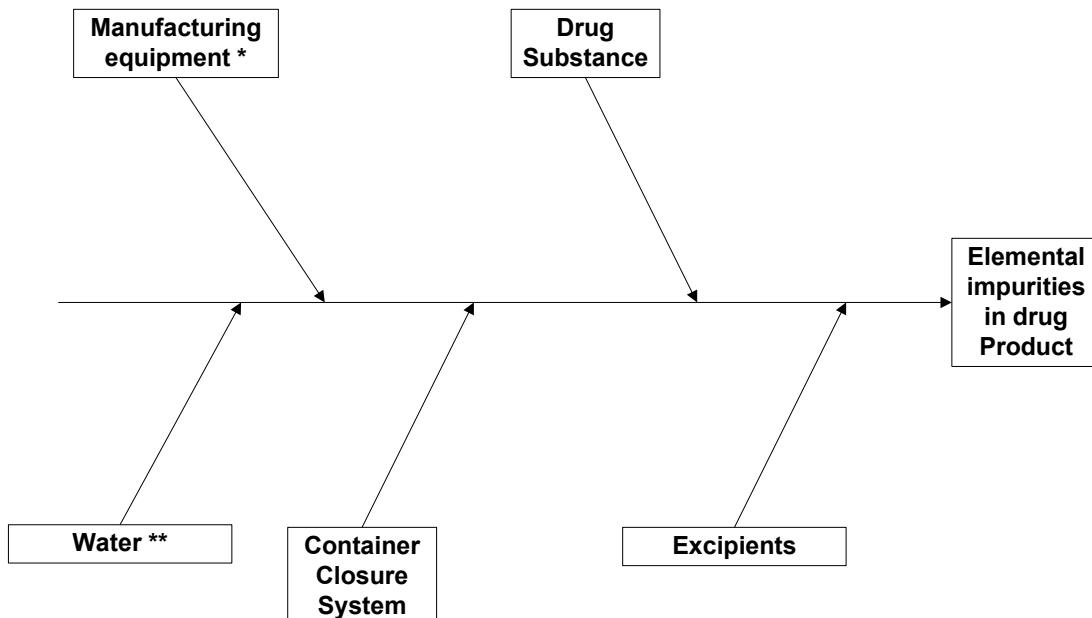
In many cases, the steps are considered simultaneously. The outcome of the risk assessment may be the result of iterations to develop a final approach to ensure the potential elemental impurities do not exceed the PDE.

5.2. Potential sources of elemental impurities

In considering the production of a drug product, there are broad categories of potential sources of elemental impurities.

- Residual impurities resulting from elements intentionally added (e.g., catalysts) in the formation of the drug substance, excipients or other drug product components. The risk assessment of the drug substance should address the potential for inclusion of elemental impurities in the drug product.
- Elemental impurities that are not intentionally added and are potentially present in the drug substance, water or excipients used in the preparation of the drug product.
- Elemental impurities that are potentially introduced into the drug substance and/or drug product from manufacturing equipment.
- Elemental impurities that have the potential to be leached into the drug substance and drug product from container closure systems.

The following diagram shows an example of typical materials, equipment and components used in the production of a drug product. Each of these sources may contribute elemental impurities to the drug product, through any individual or any combination of the potential sources listed above. During the risk assessment, the potential contributions from each of these sources should be considered to determine the overall contribution of elemental impurities to the drug product.



* The risk of inclusion of elemental impurities can be reduced through process understanding, equipment selection, equipment qualification and Good Manufacturing Practice (GMP) processes.

** The risk of inclusion of elemental impurities from water can be reduced by complying with compendial (e.g., European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, US Pharmacopeial Convention) water quality requirements, if purified water or water for injection is used in the manufacturing process(es).

5.3. Identification of potential elemental impurities

Potential elemental impurities derived from intentionally added catalysts and inorganic reagents: If any element listed in Table 5.1 is intentionally added, it should be considered in the risk assessment. For this category, the identity of the potential impurities is known and techniques for controlling the elemental impurities are easily characterized and defined.

Potential elemental impurities that may be present in drug substances and/or excipients: While not intentionally added, some elemental impurities may be present in some drug substances and/or excipients. The possibility for inclusion of these elements in the drug product should be reflected in the risk assessment.

For the oral route of administration, the risk assessment should evaluate the possibility for inclusion of Class 1 and Class 2A elemental impurities in the drug product. For parenteral and inhalation routes of administration, the risk assessment should evaluate the possibility for inclusion of the Class 1, Class 2A and Class 3 elemental impurities as shown in Table 5.1.

Potential elemental impurities derived from manufacturing equipment: The contribution of elemental impurities from this source may be limited and the subset of elemental impurities that should be considered in the risk assessment will depend on the manufacturing equipment used in the production of the drug product. Application of process knowledge, selection of equipment, equipment qualification and GMP controls ensure a low contribution from manufacturing equipment. The specific elemental impurities of concern should be assessed based on knowledge of the composition of the components of the manufacturing equipment that come in contact with components of the drug product. The risk assessment of this source of elemental impurities is one that can potentially be utilized for many drug products using similar process trains and processes.

In general, the processes used to prepare a given drug substance are considerably more aggressive than processes used in preparing the drug product when assessed relative to the potential to leach or remove elemental impurities from manufacturing equipment. Contributions of elemental impurities from drug product processing equipment would be expected to be lower than contributions observed for the drug substance. However, when this is not the case based on process knowledge or understanding, the applicant should consider the potential for incorporation of elemental impurities from the drug product manufacturing equipment in the risk assessment (e.g., hot melt extrusion).

Elemental impurities leached from container closure systems: The identification of potential elemental impurities that may be introduced from container closure systems should be based on a scientific understanding of likely interactions between a particular drug product type and its packaging. When a review of the materials of construction demonstrates that the container closure system does not contain elemental impurities, no additional risk assessment needs to be performed. It is recognized that the probability of elemental leaching into solid dosage forms is minimal and does not require further consideration in the risk assessment. For liquid and semi-solid dosage forms there is a higher probability that elemental impurities could leach from the container closure system during the shelf-life of the product. Studies to understand potential leachables from the container closure system (after washing, sterilization, irradiation, etc.) should be performed. This source of elemental impurities will typically be addressed during evaluation of the container closure system for the drug product.

Factors that should be considered (for liquid and semi-solid dosage forms) include but are not limited to:

- Hydrophilicity/hydrophobicity;
- Ionic content;
- pH;
- Temperature (cold chain vs room temperature and processing conditions);
- Contact surface area;
- Container/component composition;
- Terminal sterilization;
- Packaging process;
- Component sterilization;
- Duration of storage.

5.4. Recommendations for elements to be considered in the risk assessment

The following table provides recommendations for inclusion of elemental impurities in the risk assessment. This table can be applied to all sources of elemental impurities in the drug product.

Table 5.1: elements to be considered in the risk assessment

Element	Class	If intentionally added (all routes)	If not intentionally added		
			Oral	Parenteral	Inhalation
Cd	1	yes	yes	yes	yes
Pb	1	yes	yes	yes	yes
As	1	yes	yes	yes	yes
Hg	1	yes	yes	yes	yes
Co	2A	yes	yes	yes	yes
V	2A	yes	yes	yes	yes
Ni	2A	yes	yes	yes	yes
Tl	2B	yes	no	no	no
Au	2B	yes	no	no	no
Pd	2B	yes	no	no	no
Ir	2B	yes	no	no	no
Os	2B	yes	no	no	no
Rh	2B	yes	no	no	no
Ru	2B	yes	no	no	no
Se	2B	yes	no	no	no
Ag	2B	yes	no	no	no
Pt	2B	yes	no	no	no
Li	3	yes	no	yes	yes
Sb	3	yes	no	yes	yes
Ba	3	yes	no	no	yes
Mo	3	yes	no	no	yes
Cu	3	yes	no	yes	yes
Sn	3	yes	no	no	yes
Cr	3	yes	no	no	yes

5.5. Evaluation

As the potential elemental impurity identification process is concluded, there are two possible outcomes:

1. The risk assessment process does not identify any potential elemental impurities. The conclusion of the risk assessment and supporting information and data should be documented.
2. The risk assessment process identifies one or more potential elemental impurities. For any elemental impurities identified in the process, the risk assessment should consider if there are multiple sources of the identified elemental impurity or impurities and document the conclusion of the assessment and supporting information.

The applicant's risk assessment can be facilitated with information about the potential elemental impurities provided by suppliers of drug substances, excipients, container closure systems, and manufacturing equipment. The data that support this risk assessment can come from a number of sources that include, but are not limited to:

- Prior knowledge;
- Published literature;
- Data generated from similar processes;
- Supplier information or data;
- Testing of the components of the drug product;
- Testing of the drug product.

During the risk assessment, a number of factors that can influence the level of the potential impurity in the drug product and should also have been considered in the risk assessment. These include but are not limited to:

- Efficiency of removal of elemental impurities during further processing;
- Natural abundance of elements (especially important for the categories of elements which are not intentionally added);
- Prior knowledge of elemental impurity concentration ranges from specific sources;
- The composition of the drug product.

5.6. Summary of risk assessment process

The risk assessment is summarized by reviewing relevant product or component specific data combined with information and knowledge gained across products or processes to identify the significant probable elemental impurities that may be observed in the drug product.

The summary should consider the significance of the observed or predicted level of the elemental impurity relative to the PDE of the elemental impurity. As a measure of the significance of the observed elemental impurity level, a control threshold is defined as a level that is 30% of the established PDE in the drug product. The control threshold may be used to determine if additional controls may be required.

If the total elemental impurity level from all sources in the drug product is expected to be consistently less than 30% of the PDE, then additional controls are not required, provided the applicant has appropriately assessed the data and demonstrated adequate controls on elemental impurities.

If the risk assessment fails to demonstrate that an elemental impurity level is consistently less than the control threshold, controls should be established to ensure that the elemental impurity level does not exceed the PDE in the drug product. (See Section 6)

The variability of the level of an elemental impurity should be factored into the application of the control threshold to drug products. Sources of variability may include:

- Variability of the analytical method;
- Variability of the elemental impurity level in the specific sources;
- Variability of the elemental impurity level in the drug product.

At the time of submission, in the absence of other justification, the level and variability of an elemental impurity can be established by providing the data from three (3) representative production scale lots or six (6) representative pilot scale lots of the component or components or drug product. For some components that have inherent variability (e.g., mined excipients), additional data may be needed to apply the control threshold.

There are many acceptable approaches to summarizing and documenting the risk assessment that may include: tables, written summaries of considerations and conclusions of the assessment. The summary should identify the elemental impurities, their sources, and the controls and acceptance criteria as needed.

5.7. Special considerations for biotechnologically-derived products

For biotechnology-derived products, the risks of elemental impurities being present at levels that raise safety concerns at the drug substance stage are considered low. This is largely because: a) elements are not typically used as catalysts or reagents in the manufacturing of biotech products; b) elements are added at trace levels in media feeds during cell culture processes, without accumulation and with significant dilution/removal during further processing; c) typical purification schemes used in biotech manufacturing such as extraction, chromatography steps and dialysis or Ultrafiltration-Diafiltration (UF/DF) have the capacity to clear elements introduced in cell culture/fermentation steps or from contact with manufacturing equipment to negligible levels. As such, specific controls on elemental impurities up to the biotech drug substance are generally not needed. In cases where the biotechnology-derived drug substance contains synthetic structures (such as antibody-drug conjugates), appropriate controls on the small molecule component for elemental impurities should be evaluated.

However, potential elemental impurity sources included in drug product manufacturing (e.g., excipients) and other environmental sources should be considered for biotechnologically-derived drug products. The contribution of these sources to the finished product should be assessed because they are typically introduced in the drug product manufacture at a step in the process where subsequent elemental impurity removal is not generally performed. Risk factors that should be considered in this assessment should include the type of excipients used, the processing conditions and their susceptibility to contamination by environmental factors (e.g., controlled areas for sterile manufacturing and use of purified water) and overall dosing frequency.

6. Control of elemental impurities

Control of elemental impurities is one part of the overall control strategy for a drug product that assures that elemental impurities do not exceed the PDEs. When the level of an elemental impurity may exceed the control threshold, additional measures should be implemented to assure that the level does not exceed the PDE. Approaches that an applicant can pursue include but are not limited to:

- Modification of the steps in the manufacturing process that result in the reduction of elemental impurities below the control threshold through specific or non-specific purification steps;
- Implementation of in-process or upstream controls, designed to limit the concentration of the elemental impurity below the control threshold in the drug product;
- Establishment of specification limits for excipients or materials (e.g., synthetic intermediates);
- Establishment of specification limits for the drug substance;
- Establishment of specification limits for the drug product;
- Selection of appropriate container closure systems.

Periodic testing may be applied to elemental impurities according to the principles described in ICH Q6A.

The information on the control of elemental impurities that is provided in a regulatory submission includes, but is not limited to, a summary of the risk assessment, appropriate data as necessary, and a description of the controls established to limit elemental impurities.

7. Converting between PDEs and concentration limits

The PDEs, reported in micrograms per day ($\mu\text{g}/\text{day}$) provided in this document give the maximum permitted quantity of each element that may be contained in the maximum daily intake of a drug product. Because the PDE reflects only total exposure from the drug product, it is useful to convert the PDE, into concentrations as a tool in evaluating elemental impurities in drug products or their components. The options listed in this section describe some acceptable approaches to establishing concentrations of elemental impurities in drug products or components that would assure that the drug product does not exceed the PDEs. The applicant may select any of these options as long as the resulting permitted concentrations assure that the drug product does not exceed the PDEs. In the choice of a specific option the applicant must have knowledge of, or make assumptions about, the daily intake of the drug product. The permitted concentration limits may be used:

- As a tool in the risk assessment to compare the observed or predicted levels to the PDE;
- In discussions with suppliers to help establish upstream controls that would assure that the product does not exceed the PDE;
- To establish concentration targets when developing in-process controls on elemental impurities;
- To convey information regarding the controls on elemental impurities in regulatory submissions.

As discussed in Section 5.2, there are multiple sources of elemental impurities in drug products. When applying any of the options described below, elemental impurities from container closure systems and manufacturing equipment should be taken into account before calculating the maximum permitted concentration in the remaining components (excipients and drug substance). If it is determined during the risk assessment that the container closure systems and manufacturing equipment do not contribute to the elemental impurity level in the drug product, they do not need to be considered.

Where contributions from container closure systems and manufacturing equipment exist, these contributions may be accounted for by subtracting the estimated daily intake from these sources from the PDE before calculation of the allowed concentration in the excipients and drug substance.

Option 1: Common permitted concentration limits of elements across drug product components for drug products with daily intakes of not more than 10 grams:

This option is not intended to imply that all elements are present at the same concentration, but rather provides a simplified approach to the calculations.

The option assumes the daily intake (amount) of the drug product is 10 grams or less, and that elemental impurities identified in the risk assessment (the target elements) are present in all components of the drug product. Using Equation 1 below, and a daily intake of 10 grams of drug product, this option calculates a common permissible target elemental concentration for each component in the drug. This approach, for each target element, allows determination of a fixed common maximum concentration in micrograms per gram in each component. The permitted concentrations are provided in Appendix 2, Table A.2.2.

$$\text{Concentration}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{daily amount of drug product(g/day)}} \quad (1)$$

If all the components in a drug product do not exceed the Option 1 concentrations for all target elements identified in the risk assessment, then all these components may be used in any proportion in the drug product. An example using this option is shown in Appendix 4, Table A.4.2. If the permitted concentrations in Appendix 2, Table A.2.2 are not applied, Options 2a, 2b, or 3 should be followed.

Option 2a: Common permitted concentration limits across drug product components for a drug product with a specified daily intake:

This option is similar to Option 1, except that the drug daily intake is not assumed to be 10 grams. The common permitted concentration of each element is determined using Equation 1 and the actual maximum daily intake.

This approach, for each target element, allows determination of a fixed common maximum concentration in micrograms per gram in each component based on the actual daily intake provided. An example using this option is provided in Appendix 4, Table A.4.3.

If all components in a drug product do not exceed the Option 2a concentrations for all target elements identified in the risk assessment, then all these components may be used in any proportion in the drug product.

Option 2b: Permitted concentration limits of elements in individual components of a product with a specified daily intake:

This option requires additional information that the applicant may assemble regarding the potential for specific elemental impurities to be present in specific drug product components. The applicant may set permitted concentrations based on the distribution of elements in the components (e.g., higher concentrations in components with the presence of an element in question). For each element identified as potentially present in the components of the drug product, the maximum expected mass of the elemental impurity in the final drug product can be calculated by multiplying the mass of each component material times the permitted concentration established by the applicant in each material and summing over all components in the drug product, as described in Equation 2. The total mass of the elemental impurity in the drug product should comply with the PDEs given in Appendix 2, Table

A.2.1. unless justified according to other relevant sections of this guideline. If the risk assessment has determined that a specific element is not a potential impurity in a specific component, there is no need to establish a quantitative result for that element in that component. This approach allows that the maximum permitted concentration of an element in certain components of the drug product may be higher than the Option 1 or Option 2a limit, but this should then be compensated by lower allowable concentrations in the other components of the drug product. Equation 2 may be used to demonstrate that component-specific limits for each element in each component of a drug product assure that the PDE will be met.

$$\text{PDE}(\mu\text{g/day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

k = an index for each of N components in the drug product

C_k = permitted concentration of the elemental impurity in component k ($\mu\text{g/g}$)

M_k = mass of component k in the maximum daily intake of the drug product (g)

An example using this option is provided in Appendix 4 Tables A.4.4 – A.4.5.

Option 3: Finished Product Analysis:

The concentration of each element may be measured in the final drug product. Equation 1 may be used with the maximum total daily dose of the drug product to calculate a maximum permitted concentration of the elemental impurity. An example using this option is provided in Appendix 4, Table A.4.6.

8. Speciation and other considerations

Speciation is defined as the distribution of elements among chemical species including isotopic composition, electronic or oxidation state, and/or complex or molecular structure. When the toxicities of different species of the same element are known, the PDE has been established using the toxicity information on the species expected to be in the drug product.

When elemental impurity measurements are used in the risk assessment, total elemental impurity levels in drug products may be used to assess compliance with the PDEs. The applicant is not expected to provide speciation information; however, such information could be used to justify lower or higher levels when the identified species is more or less toxic, respectively, than the species used in the monographs in Appendix 3.

When total elemental impurity levels in components are used in the risk assessment, the applicant is not expected to provide information on release of an elemental impurity from the component in which it is found. However, such information could be used to justify levels higher than those based on the total elemental impurity content of the drug product.

9. Analytical procedures

The determination of elemental impurities should be conducted using appropriate procedures suitable for their intended purposes. Unless otherwise justified, the test should be specific for each elemental impurity identified for control during the risk assessment. Pharmacopoeial procedures or suitable alternative procedures for determining levels of elemental impurities should be used.

10. Lifecycle management

The quality systems and management responsibilities described in ICH Q10 are intended to encourage the use of science-based and risk-based approaches at each lifecycle stage, thereby promoting continual improvement across the entire product lifecycle. Product and process knowledge should be managed from development through the commercial life of the product up to and including product discontinuation.

Knowledge gained from development combined with commercial manufacturing experience and data can be used to further improve process understanding and process performance. Such improvements can enhance controls on elemental impurities. It is recognized that the elemental impurity data available for some components is somewhat limited at the date of publication of this guideline, which may direct the applicant to a specific set of controls. Additional data, if developed, may lead to modifications of the controls.

If changes to the drug product or components have the potential to change the elemental impurity content of the drug product, the risk assessment, including established controls for elemental impurities, should be re-evaluated. Such changes could include, but are not limited to: changes in synthetic routes, excipient suppliers, raw materials, processes, equipment, container closure systems or facilities. All changes are subject to internal change management process (ICH Q10) and if needed appropriate regional regulatory requirements.

Glossary

ACGIH:

American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

ATSDR:

Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

CEC:

Commission of the European Community.

CFR:

Code of Federal Regulations. (USA)

Change Management:

A systematic approach to proposing, evaluating, approving, implementing and reviewing changes. (ICH Q10)

CICAD:

Concise International Chemical Assessment Documents. (WHO)

Container Closure System:

The sum of packaging components that together contain and protect the dosage form. This includes primary packaging components and secondary packaging components, if the latter are intended to provide additional protection to the drug product. A packaging system is equivalent to a container closure system. (ICH Q1A)

Control Strategy:

A planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10)

Control Threshold:

A limit that is applied during the assessment of elemental impurities to determine if additional control elements may be required to ensure that the PDE is not exceeded in the drug product. The limit is defined as 30% of the PDE of the specific elemental impurity under consideration.

Daily Dose:

The total mass of drug product that is consumed by a patient on a daily basis.

EFSA:

European Food Safety Agency.

EHC:

Environmental Health Criteria. (IPCS, WHO)

EU SCOEL:

European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.

EU SEG:

European Union Scientific Expert Group.

Herbal Products:

Medicinal products containing, exclusively, plant material and/or vegetable drug preparations as active ingredients. In some traditions, materials of inorganic or animal origin can also be present.

IARC:

International Agency for Research on Cancer.

Inhalation Unit Risk:

The upper-bound excess lifetime cancer risk estimated to result from continuous exposure to an agent at a concentration of 1 µg/L in water, or 1 µg/m³ in air. The interpretation of inhalation unit risk would be as follows: if unit risk = 2×10^{-6} per µg/L, 2 excess cancer cases (upper bound estimate) are expected to develop per 1,000,000 people if exposed daily for a lifetime to 1 µg of the chemical in 1 liter of drinking water. (US EPA)

IPCS:

International Programme for Chemical Safety.

IUPAC:

International Union of Pure and Applied Chemistry.

IRIS:

Integrated Risk Identification System, United States Environmental Protection Agency.

LOAEL:

Lowest-Observed-Adverse-Effect Level: Lowest *concentration* or amount of a substance (*dose*), found by experiment or observation, that causes an *adverse effect* on morphology, functional capacity, growth, development, or life span of a *target* organism distinguishable from normal (control) organisms of the same species and strain under defined conditions of *exposure*. (IUPAC)

LoQ:

Limit of Quantitation: The quantitation limit of an individual analytical procedure is the lowest amount of analyte in a sample which can be quantitatively determined with suitable precision and accuracy. The quantitation limit is a parameter of quantitative assays for low levels of compounds in sample matrices, and is used particularly for the determination of impurities and/or degradation products. (ICH Q2)

LOEL:

Lowest-Observed-Effect Level: The lowest dose of substance in a study or group of studies that produces biologically significant increases in frequency or severity of any effects in the exposed humans or animals.

Modifying Factor:

An individual factor determined by professional judgment of a toxicologist and applied to bioassay data to relate that data to human safety. (ICH Q3C) (See related term Safety Factor)

MRL:

Minimal Risk Level: An estimate of the daily human exposure to a hazardous substance that is likely to be without appreciable risk. (ATSDR)

NAS:

National Academy of Science. (USA)

NOAEL:

No-Observed-Adverse-Effect Level: Greatest concentration or amount of a substance, found by experiment or observation, that causes no detectable adverse alteration of morphology, functional capacity, growth, development, or life span of the *target* organism under defined conditions of exposure.

NOEL:

No-Observed-Effect Level: The highest dose of substance at which there are no biologically significant increases in frequency or severity of any effects in the exposed humans or animals.

NTP:

National Toxicology Program. (USA)

OEHHA:

Office of Environmental Health Hazard Assessment. (California, USA)

OELV:

Occupational Exposure Limit Value.

OSHA:

Occupational Safety and Health Administration. (USA)

PEL:

Permitted Exposure Limit.

PDE:

Permitted Daily Exposure: The maximum acceptable intake of elemental impurity in pharmaceutical products per day.

Product Lifecycle:

All phases in the life of the product from the initial development through marketing until the product's discontinuation. (ICH Q9)

Quality:

The degree to which a set of inherent properties of a product, system, or process fulfills requirements (see ICH Q6A definition specifically for *quality* of drug substance and drug products). (ICH Q9)

Quality Risk Management:

A systematic process for the assessment, control, communication, and review of risks to the quality of the drug product across the product lifecycle. (ICH Q9)

Quality System:

The sum of all aspects of a system that implements quality policy and ensures that quality objectives are met. (ICH Q10)

Risk:

The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm. (ISO/IEC Guide 51, ICH Q9)

Risk Acceptance:

The decision to accept risk. (ISO Guide 73)

Risk Analysis:

The estimation of the risk associated with the identified hazards. (ICH Q9)

Risk Assessment:

A systematic process of organizing information to support a risk decision to be made within a risk management process. It consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards. (ICH Q9)

Risk Control:

Actions implementing risk management decisions. (ISO Guide 73)

Risk Identification:

The systematic use of information to identify potential sources of harm (hazards) referring to the risk question or problem description. (ICH Q9)

Risk Management:

The systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling, communicating, and reviewing risk. (ICH Q9)

Safety:

Practical certainty that adverse effects will not result from exposure to an agent under defined circumstances. (Ref. 2)

Safety Assessment:

An approach that focuses on the scientific understanding and measurement of chemical hazards as well as chemical exposures, and ultimately the risks associated with them. This term is often (and in this guideline) used synonymously with risk assessment. (Ref. 2)

Safety Factor:

A composite (reductive) factor applied by the risk assessment experts to the NOAEL or other reference point, such as the benchmark dose or benchmark dose lower confidence limit, to derive a reference dose that is considered safe or without appreciable risk, such as an acceptable daily intake or tolerable daily intake (the NOAEL or other reference point is divided by the safety factor to calculate the reference dose). The value of the safety factor depends on the nature of the toxic effect, the size and

type of population to be protected, and the quality of the toxicological information available. See related terms: Assessment factor, Uncertainty factor. (Ref. 2)

Severity:

A measure of the possible consequences of a hazard. (ICH Q9)

TLV:

Threshold Limit Value: The concentration in air to which it is believed that most workers can be exposed daily without an [adverse effect](#) (i.e., effectively, the threshold between safe and dangerous concentrations). The values were established (and are revised annually) by the ACGIH and are time-weighted concentrations (TWA) for a 7- or 8-hour workday and 40-hour workweek, and thus related to chronic effects. (IUPAC)

TWA:

Time Weighted Average: As defined by ACGIH, [time-weighted average concentration](#) for a conventional 8-hour workday and a 40-hour workweek. (IUPAC)

URF:

Unit Risk Factor.

US DoL:

United States Department of Labor.

US EPA:

United States Environmental Protection Agency.

WHO:

World Health Organization.

References

1. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan R, McGovern T, Norwood DL et al. Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. *Toxicol Sci* 2007;97(2):226-36.
2. IPCS. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, chapter 5: dose-response assessment and derivation of health based guidance values. Environmental Health Criteria 240. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2009;Table 5.5.
3. US EPA. 0410 Boron and Compounds. Integrated Risk Management System (IRIS). 2004.
4. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32.
5. Haxel GB, Hedrick JB, Orris GJ. Rare earth elements-critical resources for high technology. US Geological Survey 2005;Fact Sheet 087-02.

Appendix 1: method for establishing exposure limits

For most elements, acceptable exposure levels for elemental impurities in this guideline were established by calculation of PDE values according to the procedures for setting exposure limits in pharmaceuticals (Ref. 1), and the method adopted by International Programme for Chemical Safety (IPCS) for Assessing Human Health Risk of Chemicals (Ref. 2). These methods are similar to those used by the United States Environmental Protection Agency (US EPA) Integrated Risk Information System, the United States Food and Drug Administration (US FDA) (Ref. 3) and others. The method is outlined here to give a better understanding of the origin of the PDE values. When an MRL was used to set the PDE, no additional modifying factors were used as they are incorporated into the derivation of the MRL. For carcinogenic elements unit risk factors were used to set the PDE using a 1:100000 risk level; these are described in the individual monographs in Appendix 3. Some PDEs for inhalation were derived using occupational exposure limits, applying modifying factors, and considering any specific effects to the respiratory system.

The PDE is derived from the No-Observed-Effect Level (NO(A)EL), or the Lowest-Observed-Effect Level (LO(A)EL) in the most relevant animal study as follows:

$$\text{PDE} = \text{NO(A)EL} \times \text{Mass Adjustment}/[\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}] \quad (\text{A.1.1})$$

The PDE is derived preferably from a NO(A)EL. If no NO(A)EL is obtained, the LO(A)EL may be used. Modifying factors proposed here, for relating the data to humans, are the same kind of "uncertainty factors" used in Environmental Health Criteria (Ref. 2), and "modifying factors" or "safety factors" in Pharmacopeial Forum.

The modifying factors are as follows:

F1 = A factor to account for extrapolation between species

F1 = 1 for human data

F1 = 5 for extrapolation from rats to humans

F1 = 12 for extrapolation from mice to humans

F1 = 2 for extrapolation from dogs to humans

F1 = 2.5 for extrapolation from rabbits to humans

F1 = 3 for extrapolation from monkeys to humans

F1 = 10 for extrapolation from other animals to humans

F1 takes into account the comparative surface area: body mass ratios for the species concerned and for man. Surface area (S) is calculated as:

$$S = kM^{0.67} \quad (\text{A.1.2})$$

in which M = body mass, and the constant k has been taken to be 10. The body masses used in Equation A.1.2 are those shown below in Table A.1.1.

F2 = A factor of 10 to account for variability between individuals

A factor of 10 is generally given for all elemental impurities, and 10 is used consistently in this guideline

F3 = A variable factor to account for toxicity studies of short-term exposure

F3 = 1 for studies that last at least one half lifetime (1 year for rodents or rabbits; 7 years for cats, dogs and monkeys)

F3 = 1 for reproductive studies in which the whole period of organogenesis is covered

F3 = 2 for a 6-month study in rodents, or a 3.5-year study in non-rodents

F3 = 5 for a 3-month study in rodents, or a 2-year study in non-rodents

F3 = 10 for studies of a shorter duration

In all cases, the higher factor has been used for study durations between the time points, e.g., a factor of 2 for a 9-month rodent study.

F4 = A factor that may be applied in cases of severe toxicity, e.g., non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity. In studies of reproductive toxicity, the following factors are used:

F4 = 1 for fetal toxicity associated with maternal toxicity

F4 = 5 for fetal toxicity without maternal toxicity

F4 = 5 for a teratogenic effect with maternal toxicity

F4 = 10 for a teratogenic effect without maternal toxicity

F5 = A variable factor that may be applied if the NOEL was not established

F5 = 1 for a NOEL

F5 = 1-5 for a NOAEL

F5 = 5-10 for a LOEL

F5 = 10 for a Lowest-Observed-Adverse-Effect Level (LOAEL)

For most elements the NOAEL was used to set the oral PDE, using a F5 of 1, as the studies did not investigate the difference between a NOAEL and NOEL and the toxicities were not considered "adverse" at the dose selected for determining the PDE.

The mass adjustment assumes an arbitrary adult human body mass for either sex of 50 kg. This relatively low mass provides an additional safety factor against the standard masses of 60 kg or 70 kg that are often used in this type of calculation. It is recognized that some patients weigh less than 50 kg; these patients are considered to be accommodated by the built-in safety factors used to determine a PDE and that lifetime studies were often used. For lead, the pediatric population is considered the most sensitive population, and data from this population were used to set the PDE. Therefore, the PDEs are considered appropriate for pharmaceuticals intended for pediatric populations.

As an example of the application of Equation A.1.1, consider a toxicity study of cobalt in human volunteers as summarized in Tvermoes (Ref. 4). The NOAEL for polycythemia is 1 mg/day. The PDE for cobalt in this study is calculated as follows:

$$\text{PDE} = 1 \text{ mg/day} / (1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1) = 0.05 \text{ mg/day} = 50 \mu\text{g/day}$$

In this example,

F1 = 1 study in humans

F2 = 10 to account for differences between individual humans

F3 = 2 because the duration of the study was 90 days

F4 = 1 because no severe toxicity was encountered

F5 = 1 because a NOAEL was used

Table A.1.1: values used in the calculations in this document

Rat body weight	425 g	Mouse respiratory volume	43 L/day
Pregnant rat body weight	330 g	Rabbit respiratory volume	1440 L/day
Mouse body weight	28 g	Guinea pig respiratory volume	430 L/day
Pregnant mouse body weight	30 g	Human respiratory volume	28,800 L/day
Guinea pig body weight	500 g	Dog respiratory volume	9,000 L/day
Rhesus monkey body weight	2.5 kg	Monkey respiratory volume	1,150 L/day
Rabbit body weight (pregnant or not)	4 kg	Mouse water consumption	5 mL/day
Beagle dog body weight	11.5 kg	Rat water consumption	30 mL/day
Rat respiratory volume	290 L/day	Rat food consumption	30 g/day

References

- United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989.
- IPCS. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits, Environmental Health Criteria 170. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1994.
- US FDA, Guidance for Industry and Other Stakeholders: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients (Redbook 2000), available at <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2006826.htm>.
- Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. Am J Clin Nutr 2014;99:632-46.

Appendix 2: established PDEs for elemental impurities

Table A.2.1: permitted daily exposures for elemental impurities¹

Element	Class ²	Oral PDE µg/day	Parenteral PDE, µg/day	Inhalation PDE, µg/day
Cd	1	5	2	3
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	6
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	300	300	3
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	15	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

¹ PDEs reported in this table (µg/day) have been established on the basis of safety data described in the monographs in Appendix 3, and apply to new drug products. The PDEs in the monographs are not rounded. For practical purposes the PDEs in this table have been rounded to 1 or 2 significant figures. PDEs less than 10 have 1 significant figure and are rounded to the nearest unit. PDEs greater than 10 are rounded to 1 or 2 significant figures as appropriate. The principles applied to rounding in this table may be applied to PDEs derived for other routes of administration.

² Classification as defined in Section 4.

Table A.2.2: permitted concentrations of elemental impurities for option 1

The values presented in this table represent permitted concentrations in micrograms per gram for elemental impurities in drug products, drug substances and excipients. These concentration limits are intended to be used when Option 1 is selected to assess the elemental impurity content in drug products with daily doses of not more than 10 grams per day. The numbers in this table are based on Table A.2.1.

Element	Class	Oral Concentration µg/g	Parenteral Concentration µg/g	Inhalation Concentration µg/g
Cd	1	0.5	0.2	0.3
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.6
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	30	30	0.3
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1.5	0.7
Pt	2B	10	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

Appendix 3: individual safety assessments

ANTIMONY

Summary of PDE for Antimony

Antimony (Sb)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	1200	94	22

Introduction

Antimony (Sb) is a silvery white naturally occurring metalloid element that is used in various manufacturing processes. Small amounts of antimony are found in the earth's crust. It exists in the +3 and +5 oxidation states. Metallic antimony and a few trivalent antimony compounds are the most significant regarding exposure potential and toxicity. Some antimonials, such as Antimony Potassium Tartrate (APT), have been used medicinally as parasiticides. Antimony trioxide is being used as a catalyst (e.g., in the manufacturing of Polyethylene Terephthalate [PET] used for container closure system components). Antimony is nutritionally not essential and no metabolic function is known (ATSDR, 1992). Antimony and antimony trioxide have low solubility in water whereas APT is water soluble (WHO, 2003).

Safety Limiting Toxicity

APT was negative for mutagenicity in *Salmonella* in the presence or absence of S9 (NTP, 1992). In a review of genotoxicity data, conflicting results are obtained, although it appears that Sb(3+) may be positive for clastogenicity (WHO, 2003). Available studies are considered inadequate to assess the risk of carcinogenicity by the oral route (Lynch *et al.*, 1999). In humans and animals, the gastrointestinal tract appears to be the primary target organ after oral exposure and can result in irritation, diarrhea and vomiting. Antimony is poorly absorbed after oral administration (NTP, 1992). In subchronic studies in rats lower mean body weights and adverse liver findings were the most sensitive endpoints. Inhalation of high levels of antimony over a long period can cause adverse respiratory effects in both humans and animals, including carcinogenicity. In an inhalation carcinogenicity study conducted by Newton *et al.* (1994), rats were exposed to antimony trioxide for 12 months, followed by a 12-month observation period. Neoplasms were observed with comparable incidence among all groups. The authors conclude that Sb_2O_3 was not carcinogenic and propose that in previous studies, positive for carcinogenicity, the tumors may be the result of overload with insoluble particulates (Newton *et al.*, 1994; WHO, 2003).

PDE – Oral Exposure

Limited oral data on antimony exposure is available in mice and rats (Schroeder *et al.*, 1968; Schroeder *et al.*, 1970; Poon *et al.*, 1998). The National Toxicology Program (NTP) conducted a 14-day study in rats and mice where APT was administered in the drinking water. In this study APT was found to be relatively nontoxic by this route (NTP, 1992). Reevaluating the data of Poon *et al.* (1998), Lynch *et al.* concluded that a NOAEL from a 90 day drinking water study in rats using 0.5 to 500 ppm APT was 50 ppm based on lower mean body weight and reduced food consumption at the highest dose (Lynch *et al.*, 1999). This finding is consistent with the earlier reports from Schroeder *et al.* (1970). Thus, the PDE for oral exposure was determined on the basis of the lowest NOAEL, i.e., 50 ppm (equivalent to 6.0 mg Sb/kg/day).

Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as below:

$$\text{PDE} = 6000 \mu\text{g/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 1200 \mu\text{g/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

Adverse liver findings (liver capsule inflammation, liver cell necrosis, and liver degeneration.) were the most sensitive endpoint in rats after repeated intraperitoneal administration. Thus, the parenteral PDE was determined on the basis of the lowest NOAEL, i.e., 3.0 mg APT/kg/day (equivalent to 1.1 mg Sb/kg/d). This value was obtained from a 90-day study in rats (based on adverse liver findings at 6 mg/kg in male rats exposed to APT via intraperitoneal injection) (NTP, 1992). No systemic effects were observed at this dose.

Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), and correcting for continuous dosing from 3 days per week (factor of 3/7), the parenteral PDE is calculated as below:

$$\text{PDE} = 1100 \mu\text{g/kg/d} \times 3/7 \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 94 \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

Sub chronic and chronic inhalation rat studies have been conducted. The lung effects observed across these studies were consistent. Using the data from a 13-week inhalation rat study using antimony trioxide dust at exposure levels of 0.25, 1.08, 4.92 and 23.46 mg/m³, (Newton *et al*, 1994), a NOAEL of 1.08 mg/m³ was used to determine the inhalation PDE (~83% Sb). At higher dose levels an increase in mean absolute and relative lung weights were observed, a finding not seen in the one year oncogenicity study using exposure levels of 0.06, 0.51 and 4.5 mg/m³. Carcinogenicity was not observed in this study. No adverse effects on hematology or clinical chemistry were seen in either study.

Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated as:

$$\begin{array}{llll} \text{For continuous dosing} = & \underline{0.9 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ h/d} \times 5 \text{ d/wk}} & = & \underline{0.16 \text{ mg/m}^3} & = 0.00016 \text{ mg/L} \\ & 24 \text{ h/d} \times 7 \text{ d/wk} & & 1000 \text{ L/m}^3 & \end{array}$$

$$\begin{array}{llll} \text{Daily dose} & = & \underline{0.00016 \text{ mg/L} \times 290 \text{ L/d}} & = 0.11 \text{ mg/kg/day} \\ & & 0.425 \text{ kg bw} & \end{array}$$

$$\text{PDE} = 0.11 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 0.022 \text{ mg/d} = 22 \mu\text{g/day}$$

References

ATSDR. Toxicological profile for antimony and compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G, Deyo JA. Review of subchronic/chronic toxicity of antimony potassium tartrate. Reg Toxicol Pharmacol 1999;30(1):9-17.

Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew RT et al. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. Fundam Appl Toxicol 1994;22:561-76.

NTP. Technical report on toxicity studies of antimony potassium tartrate in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water and intraperitoneal injection studies). National Toxicology Program, Public Health

Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1992; NTP Toxicity Report Series No. 11.

Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S et al. Effects of antimony on rats following 90-day exposure *via* drinking water. *Food Chem Toxicol* 1998;36:20-35.

Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP, Balassa JJ, Kanisawa M. Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: effects on growth, survival and tissue levels. *J Nutr* 1968;95:95-101.

Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP. Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rats: life term studies. *J. Nutr* 1970;100(1):59-68.

WHO. Antimony in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2003. WHO/SDE/WSH/03.04/74.

ARSENIC

Summary of PDE for Arsenic

Arsenic (As)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	15	15	1.9

Introduction

Arsenic (As) is ubiquitous in the environment and present in food, soil, drinking water and in air. Inorganic arsenic occurs in trivalent (e.g., arsenic trioxide, sodium arsenite) or pentavalent (e.g., sodium arsenate, arsenic pentoxyde, arsenic acid) forms. Arsenic has no known useful biological function in human or mammalian organisms. This assessment focuses on inorganic arsenic, because this is most relevant for drug products.

Safety Limiting Toxicity

Inorganic arsenic has shown to be genotoxic, but not mutagenic and has been acknowledged as a human carcinogen (Group 1; IARC, 2012).

Due to its ubiquitous nature and toxicity profile, there have been many risk assessments conducted of arsenic and arsenic compounds, which utilize non-threshold, linear dose response approaches (Meharg and Raab, 2010).

For the most part the effects of arsenic in humans have not been reproduced in animals, so the risk assessments have to rely heavily upon epidemiology data in populations with high exposure concentrations (Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2009). In humans, both cancer and non-cancer effects have been linked to arsenic exposure. Oral exposure has been linked to cancers of the skin, liver, lung, kidney and bladder. Following inhalation exposure there is evidence for an increased risk of lung cancer (ATSDR, 2007; IARC, 2012; EU EFSA, 2009; WHO, 2011; US EPA, 2010).

The skin (dyspigmentation, palmoplantar keratosis) and gastrointestinal tract (e.g., nausea) appear to be the most sensitive targets for non-cancer adverse effects after oral ingestion while vascular disease, reproductive effects and neurological effects are also reported as non-cancer endpoints (IARC, 2012; Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2009; US EPA, 2007). Oral exposure studies suggest that skin lesions may appear at levels above 0.02 mg As/kg/day; no effects were generally seen at levels from 0.0004 to 0.01 mg As/kg/day (ATSDR, 2007). There are insufficient epidemiological data to set a LOEL or NOEL for other endpoints. The regions of hyperkeratosis may evolve into skin cancers (ATSDR, 2007) and can possibly be considered predictive of skin and internal cancers and the non-cancer long-term adverse health effects (Chen *et al.*, 2005; Hsu *et al.*, 2013; Ahsan and Steinmaus, 2013).

Studies of large populations (~40,000) exposed to arsenic concentrations in well water at 1000 $\mu\text{g}/\text{L}$ and higher in southwestern Chinese Taipei have been the basis of risk assessments of skin cancer, and more recently of bladder and lung cancer (US EPA, 2010). Recent meta-analyses of cancer risk have indicated no additional bladder cancer risk at low dose exposure (<100–200 $\mu\text{g}/\text{L}$) (Chu and Crawford-Brown, 2006, 2007; Mink *et al.*, 2008). This is consistent with the work of Schuhmacher-Wolz *et al.*, (2009).

An inhalation unit risk for cancer of 0.0043 per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ has been established by the US EPA based on data from two US smelters (US EPA, 2007). The Texas Commission on Environmental Quality provided an update to the US EPA Unit Risk Factor (URF), incorporating additional years of follow-up to the US EPA data and additional data on workers from the United Kingdom and Sweden. The Commission

calculated a URF of 0.0015 per $\mu\text{g}/\text{m}^3$. This URF translates to an air concentration of 0.067 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ at a risk of 1 in 100,000 excess lung cancer mortality (Erraguntla *et al.*, 2012).

PDE – Oral Exposure

The oral PDE is based on the chronic effects of arsenic to skin and sets the limit at 15 $\mu\text{g}/\text{day}$ based on Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) MRL and US EPA limit of 0.0003 mg/kg/day (ATSDR, 2007; US EPA 2007; EU EFSA, 2009). The PDE calculated based on the ATSDR MRL is consistent with drinking water standards (WHO, 2011).

$$\text{PDE} = 0.0003 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} = 0.015 \text{ mg/d} = 15 \mu\text{g/day}$$

No modifying factors were applied because they are incorporated into the derivation of the MRL.

PDE – Parenteral Exposure

The oral bioavailability of arsenic is ~95%. The most direct evidence is from a study that evaluated the 6-day elimination of arsenic in healthy humans who were given water from a high-arsenic sampling site (arsenic species not specified) and that reported approximately 95% absorption (Zheng *et al.*, 2002). Therefore the PDE is identical to the oral PDE.

$$\text{PDE} = 15 \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

Increased risk of lung cancer and other respiratory disorders have been reported following inhalation exposure to workers in the occupational setting. The rationale for using a cancer endpoint for inhalation to set the PDE is the relative lack of information on linear-dose extrapolation, as compared to the oral route. No modifying factors are needed as the URF were determined for the protection of the general public. Based on the assessment conducted by Erraguntla *et al.* (2012), based on the risk of 1:100,000, the inhalation PDE is:

$$\text{PDE} = 0.067 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L/d} = 1.9 \mu\text{g/day}$$

No modifying factors were applied because the PDE is based on a URF derived from the multiplicative relative risk model described by Erraguntla *et al.* (2012).

References

- Ahsan H, Steinmaus C. Invited commentary: use of arsenical skin lesions to predict risk of internal cancer-implications for prevention and future research. *Am J Epidemiol* 2013;177:213-6.
- ATSDR. Toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.
- Chen CJ, Hsu LI, Wang CH, Shih WL, Hsu YH, Tseng MP *et al.* Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;206:198-206.
- Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2006;3:316-22.

Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2007;4:340-1.

Erraguntla NK, Sielken RL Jr, Valdez-Flores C, Grant RL. An updated inhalation unit risk factor for arsenic and inorganic arsenic compounds based on a combined analysis of epidemiology studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64:329-41.

EU EFSA. Scientific opinion on arsenic in food. European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2009;7(10):1351.

Hsu LI, Chen GS, Lee CH, Yang TY, Chen YH, Wang YH et al. Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. *Am J Epidemiol* 2013;173:202-12.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Meharg AA, Raab A. Getting to the bottom of arsenic standards and guidelines. *Environ Sci Technol* 2010;44:4395-9.

Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;58:299-310.

Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic: and evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:271-98.

US EPA. Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

US EPA. Inorganic arsenic. TEACH Chemical Summary. 2007.

US EPA. Toxicological review of inorganic arsenic (CAS No. 7440-38-2). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2010.

WHO. Arsenic in drinking-water. Background document of development of WHO Guidelines for Drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2011. WHO/SDE/WSH/03.04/75/Rev/1.

Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett* 2002;133:77-82.

BARIUM

Summary of PDE for Barium

Barium (Ba)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE (µg/day)	1460	730	343

Introduction

Barium (Ba) is a dense, silver-white, soft alkaline earth metal that oxidizes readily in moist air and reacts with water. The Ba(2+) ion and the water soluble compounds of barium (chloride, nitrate, hydroxide) are toxic. The insoluble compounds of barium, such as barium sulfate, do not generate free Ba(2+) ions in the gastrointestinal tract and therefore are generally nontoxic to humans. Barium is nutritionally not essential and no metabolic function is known. Barium sulfate has multiple uses e.g., as a radiocontrast medium, a colorant in paint and in the manufacture of glass and other products (ATSDR, 2007).

Safety Limiting Toxicity

In animals and humans, the kidney appears to be the most sensitive target of toxicity resulting from repeated ingestion of soluble barium salts. Chronic rodent studies support the evidence for an association between barium exposure and renal toxicity (NTP, 1994). The lesions were characterized by tubule dilatation, renal tubule atrophy, tubule cell regeneration, hyaline cast formation, multifocal interstitial fibrosis, and the presence of crystals, primarily in the lumen of the renal tubules. These changes were characterized as morphologically distinct from the spontaneous degenerative renal lesions commonly observed in aging mice. Effects on blood pressure may be the most sensitive endpoint observed in humans after environmental exposure (WHO, 2004). Repeated exposure to barium oxide *via* inhalation may cause bronchitis, including cough, phlegm, and/or shortness of breath (CICAD, 2001).

PDE – Oral Exposure

In an evaluation conducted in two towns in Illinois, no significant differences in blood pressure or in the prevalence of cardiovascular or kidney disease was found between populations drinking water containing a mean barium concentration of 7.3 mg/L or 0.1 mg/L (WHO, 2004). Using the NOAEL of 7.3 mg/L obtained from this study, and using 2 L/day as an estimation of water intake, the oral PDE can be calculated as:

$$\text{PDE} = 14.6 \text{ mg/d} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 1.46 \text{ mg/d} = 1460 \text{ µg/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

No relevant data on parenteral exposure to barium compounds were found. The bioavailability of barium is estimated to be 20-60% in adults and infants, respectively (ATSDR, 2007). Thus, the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 2 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 1460 \text{ µg/d} / 2 = 730 \text{ µg/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

No relevant data on inhalation exposure to barium compounds were found. United States Department of Labor (US DoL, 2013) has a reported Time Weighted Average (TWA) of 0.5 mg/m³ based on soluble barium salts.

Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated as:

$$\text{For continuous dosing} = \frac{500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ hr/d} \times 5 \text{ d/wk}}{24 \text{ hr/d} \times 1000 \text{ L/m}^3} = \underline{119 \mu\text{g}/\text{m}^3} = 0.119 \mu\text{g/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.119 \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 68.6 \mu\text{g/kg}$$

$$\text{PDE} = 68.6 \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 343 \mu\text{g/day}$$

References

ATSDR. Toxicological profile for barium and barium compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

CICAD. Barium and barium compounds. Concise International Chemical Assessment Document 33. World Health Organization, Geneva. 2001.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1994;NTP TR 432.

US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

WHO. Barium in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2004. WHO/SDE/WSH/03.04/76.

CADMIUM

Summary of PDE for Cadmium

Cadmium (Cd)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	5.0	1.7	3.4

Introduction

Cadmium (Cd) is a transition metal whose most abundant naturally-occurring isotope is non-radioactive. It is found in nature in mineral forms and is obtained for commercial uses principally from cadmium ore (ATSDR, 2012). Cadmium exists as a salt form in the +2 oxidation state only. Some cadmium salts such as cadmium chloride, cadmium sulfate and cadmium nitrate are water soluble; other insoluble salts can become more soluble by interaction with acids, light or oxygen. Cadmium, cadmium oxide, cadmium salts on borosilicate carrier are used as catalysts in organic synthesis. Silver cadmium alloy is used in the selective hydrogenation of carbonyl compounds.

Safety Limiting Toxicity

Cadmium has shown to be genotoxic, but not mutagenic and has been acknowledged as a human carcinogen (Group 1; IARC, 2012). Cadmium and cadmium compounds cause cancer of the lung. Also, positive associations have been observed between exposure to cadmium and cadmium compounds and cancer of the kidney and of the prostate.

A sensitive endpoint for oral exposure to cadmium and cadmium salts is renal toxicity (Buchet *et al.* 1990). Skeletal and renal effects are observed at similar exposure levels and are a sensitive marker of cadmium exposure (ATSDR, 2012).

Evidence from numerous epidemiologic studies assessing inhalation exposures to cadmium *via* both occupational and environmental routes has demonstrated an increased risk of developing cancer (primarily lung) that correlates with inhalation exposure to cadmium (IARC, 2012; NTP, 1995). ATSDR (2012) concluded that lung carcinogenesis due to occupational exposure was not unequivocal. Cadmium was clearly positive for lung tumours in rats; non-significant, non dose dependent in mice; and not observed in hamsters. An inhalation unit risk estimate of $0.0018/\mu\text{g}/\text{m}^3$ has been derived by the US EPA (1992); however, a modifying factor approach may be used for non-mutagenic carcinogens. The US Department of Labor has a reported a Permitted Exposure Level of $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for cadmium (Cadmium OSHA, 2004).

PDE – Oral Exposure

A sensitive endpoint for oral exposure to cadmium and cadmium salts is renal toxicity (Buchet *et al.* 1990). Skeletal and renal effects are observed at similar exposure levels and are a sensitive marker of cadmium exposure (ATSDR, 2012). A number of oral exposure studies of cadmium in rats and mice showed no evidence of carcinogenicity. Therefore the renal toxicity endpoint was used to establish the oral PDE for cadmium, following the recommendations of ATSDR, an MRL of $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ for chronic exposure is used to set the oral PDE. This is consistent with the WHO drinking water limit of 0.003 mg/L/day (WHO, 2011).

$$\text{PDE} = 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d} \times 50 \text{ kg} = 5.0 \mu\text{g}/\text{day}$$

No modifying factors were applied because they are incorporated into the derivation of the MRL.

PDE – Parenteral Exposure

A 12-week study in rats given daily subcutaneous injections of 0.6 mg/kg Cd, 5 days per week showed renal damage at week 7 and later (Prozialeck *et al*, 2009). A single dose level was used in this study. The LOAEL of this study is 0.6 mg/kg based on decreased body weight, increased urine volume and urinary biomarkers seen at this dose level. This study was used to set the parenteral PDE. In a separate single dose study where rats were administered a 0, 1, 2, 4, 8, 16 or 32 µmol/kg cadmium chloride by the subcutaneous route, sarcomas were noted at the injection site at the two highest doses at the end of the 72 week observation period (Waalkes *et al*, 1999). It is uncertain whether the granulomas at the sites of injection over time trap an unspecified amount of the administered cadmium dose at the injection site. This phenomenon may decrease the actual parenteral cadmium dose, compared with the calculated parenteral cadmium dose. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), and correcting for continuous dosing from 5 days to 7 days per week (factor of 5/7), the parenteral PDE is calculated as:

$$\text{PDE} = 0.6 \text{ mg/kg} \times 5/7 \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 5 \times 10) = 1.7 \mu\text{g/day}$$

A factor of 5 was chosen for F4 because cadmium is carcinogenic by the inhalation route and granulomas were observed by the subcutaneous route. These findings are of uncertain relevance. A factor of 10 was chosen for F5 because a LOAEL was used to set the PDE.

PDE – Inhalation Exposure

The United States Department of Labor Occupational Safety and Health Administration has developed a Permitted Exposure Level of 5 µg/m³ for cadmium.

Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated as:

$$\text{For continuous dosing} = \frac{5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ hr/d} \times 5 \text{ d/wk}}{24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{1.19 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00119 \mu\text{g/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.00119 \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 0.685 \mu\text{g/kg}$$

$$\text{PDE} = 0.685 \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 3.43 \mu\text{g/day}$$

A modifying factor for F4 of 1 was chosen based on the potential for toxicity to be mitigated by the possible species specificity of tumorigenesis, uncertain human occupational tumorigenesis, ambient exposure levels not expected to be a health hazard, and workplace exposure levels expected to be safe. A larger factor F4 was not considered necessary as the PDE is based on a PEL.

References

- ATSDR. Toxicological profile of cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F et al. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990;336:699-702.
- Cadmium: OSHA 3136-06R, 2004. (available at <https://www.osha.gov/Publications/osha3136.pdf>; accessed October 10, 2017)
- IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.
- NTP. Technical report on toxicity studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0) administered by inhalation to F344/N Rats and B6C3F₁ mice. National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1995.
- Prozialeck WC, Edwards JR, Vaidya VS, Bonventre JV. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238:301-305.
- US EPA. Cadmium. Integrated Risk Information System (IRIS). 1992.
- Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the Noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. *Toxicol Sci* 1999;52:154-161.
- WHO. Cadmium in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 2011;WHO/SDE/WSH/03.04/80/Rev/1.

CHROMIUM

Summary of PDE for Chromium

Chromium (Cr)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	10700	1070	2.9

Introduction

Chromium (Cr) is found in a variety of oxidation states, the most important being Cr(0) (in stainless steel) Cr(2+), Cr(3+) and Cr(6+). Cr (2+) is readily oxidized and is used as a reducing agent in chemical synthesis. Cr(6+) is a powerful oxidant, chromate, CrO_4^{2-} , and dichromate, $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, being the best known oxyanions. Cr(3+), the most abundant environmental form, is an essential element that plays a role in glucose metabolism. Chromium deficiency causes changes in the metabolism of glucose and lipids and may be associated with maturity-onset diabetes, cardiovascular diseases, and nervous system disorders (Anderson, 1993, 1995). Sources of chromium in pharmaceuticals may include colorants, leaching from equipment or container closure systems, and catalysts. Except when it is used as a catalyst, intake of chromium from pharmaceuticals will be in the form of metallic chromium (Cr(0)) or Cr(3+) rather than the more toxic Cr(6+); therefore, for drug products, this safety assessment is based on the known toxicity of Cr(3+) and Cr(6+) is excluded from this assessment. If Cr(6+) is used as a catalyst, then the assessment should incorporate this form. Chromium present as a colorant (e.g., chromium oxide green, chromium hydroxide green) is intentionally added and thus beyond the scope of this guidance.

Safety Limiting Toxicity

Rats fed diets containing up to 5% Cr_2O_3 (equivalent to 1468 mg Cr/kg/day) for a lifetime showed no adverse effects. In a more recent dietary rat study (Anderson *et al*, 1997), no adverse effects were detected at 15 mg Cr(3+)/kg/day. No specific target organ toxicities have been identified for the oral intake of chromium. Generally oral intake of 1.5 mg/kg/day Cr(3+) (US EPA, 1998) is not expected to be associated with adverse health.

The data was reviewed to identify the safety limiting toxicities based on routes of administration.

PDE – Oral Exposure

The 2-year NTP studies (2010) on the carcinogenicity of Cr(3+) picolinate administered in feed to rats and mice at 2000, 10000 and 50000 ppm provided the most relevant safety information for chromium as present in drug products. The NOAEL was the low dose of 90 mg/kg Cr(3+) picolinate (11.9 weight %; 10.7 mg/kg/day Cr(3+)) in rats based on increase in the incidence of preputial gland adenoma in male rats at 460 mg/kg. This finding was not dose-dependent and was considered an equivocal finding by the study authors. This finding was not observed male mice or in the female counterpart in either species (clitoral gland). Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as:

$$\text{PDE} = 10.7 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 10.7 \text{ mg/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

Recommendation for the nutritional intravenous administration of Cr(3+) vary per age group between 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ in preterm infants and 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in adults (Moukazel, 2009). There is insufficient information to assess if exceeding these recommended daily doses may lead to adverse responses e.g., for the kidney especially in newborns and preterm infants.

The safety review for chromium was unable to identify any significant assessments upon which to calculate a PDE for parenteral routes of exposure. On the basis of an oral bioavailability of about 10% for chromium and inorganic chromium compounds (ATSDR, 2012), the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1). The recommended PDE for chromium for parenteral exposure is:

$$\text{PDE} = 10700 \mu\text{g/d} / 10 = 1070 \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

The study by Derelenko *et al.* (1999) used inhalation of Cr(3+) sulfate particles during 13 weeks (6h/day and 5 days per week), and the predominant observed effects were chronic inflammation of the airways (mononuclear infiltrate, particular material) and local thickening of alveolar walls. The effect was observed at all doses. The LOAEL is 17 mg/m³ (3 mg Cr(3+)/m³). A lack of systemic toxicity was noted in a 13-week inhalation study in rats administered soluble or insoluble Cr(3+). Based on these data, the inhalation MRL of 0.1μg/m³ was used to set the PDE (ATSDR, 2012).

$$\text{PDE} = 0.0001 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 28800 \text{ L/day} = 2.9 \mu\text{g/day}$$

No modifying factors were applied because they are incorporated into the derivation of the MRL.

References

- Anderson RA. Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency. *Prog Clin Biol Res* 1993;380:221-34.
- Anderson RA. Chromium and parenteral nutrition. *Nutr* 1995;11(1 suppl.):83-6.
- ATSDR. Toxicological profile of chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.
- Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, Thompson RB, Löser E. Thirteen week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicol Sci* 1999;52:278-88.
- Glaser U, Hochrainer D, Klöppel H, Oldiges H. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology*. 1986;42(2-3):219-32.
- Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much. *Gastroenterology* 2009;137:S18-S28.
- NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS NO. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 2010;NTP TR 556.
- US DoL (OHS). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.
- US EPA. Chromium (III), insoluble salts. Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

COBALT

Summary of PDE for Cobalt

Cobalt (Co)			
	Oral	PARENTERAL	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	50	5.0	2.9

Introduction

Cobalt (Co) is a naturally-occurring element, often combined with other elements such as oxygen, sulfur, and arsenic. Cobalt is essential in the human body because it is an integral component of Vitamin B12 and functions as a co-enzyme for several enzymes critical in the synthesis of hemoglobin and the prevention of pernicious anemia. The average person receives about 11 μg Co/day in the diet (ATSDR, 2004). The Recommended Dietary Allowance of Vitamin B12 ranges from 0.7 to 2.4 $\mu\text{g}/\text{day}$ (NAS, 2010), which corresponds to 0.03 to 0.1 μg of cobalt. No essential biological function of inorganic cobalt in the human body has been identified. Cobalt compounds (e.g., cobalt octanoate) are being used as catalysts in selective hydrogenation.

Safety Limiting Toxicity

The International Agency for Research on Cancer (IARC, 2006) concluded that Cobalt sulfate and other soluble Co(2+) salts are possible human carcinogens (Group 2B). The data indicate the location of tumors is limited to the lung in rats and humans. Cobalt metal was positive for mutagenicity *in vitro* but negative for clastogenicity *in vivo*. The NTP concluded that there was clear evidence of carcinogenicity in male and female mice and rats (NTP, 2013). Human studies for carcinogenicity by inhalation are inconclusive and not classified for carcinogenicity (US EPA, 2000). Polycythemia is considered to be the most sensitive finding after repeated oral exposure to humans (ATSDR, 2004). Inhalation exposure of humans to cobalt has been associated with a severe and progressive respiratory disease known as hard-metal pneumoconiosis, as well as asthma and contact dermatitis (ATSDR, 2004; IARC, 2006).

PDE – Oral Exposure

The oral PDE is based on the available human data. Polycythemia was a sensitive endpoint in humans after repeated oral exposure to 150 mg of cobalt chloride for 22 days (~1 mg Co/kg/day; WHO, 2006; ATSDR, 2004). Polycythemia or other effects were not observed in a study of 10 human volunteers (5 men and 5 women) ingesting 1 mg/Co per day as CoCl_2 for 88-90 days (Tvermoes *et al*, 2014). The oral PDE was determined on the basis of the NOAEL of 1 mg/day. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as below:

$$\text{PDE} = 1 \text{ mg/d} / (1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1) = 0.05 \text{ mg/d} = 50 \text{ } \mu\text{g/day}$$

A factor of 2 was chosen for F3 because a short term human study was used to set the PDE.

PDE – Parenteral Exposure

No relevant data on parenteral exposure to cobalt compounds were found. The oral bioavailability of cobalt and inorganic cobalt compounds ranges from 18-97% (ATSDR, 2004). To account for the low oral bioavailability, the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1). The PDE for cobalt for parenteral exposure is:

PDE = 50 µg/d / 10 = 5.0 µg/day

PDE – Inhalation Exposure

Cobalt sulfate and other soluble Co(2+) salts are possible human carcinogens (Group 2B) that can induce lung tumors.

Pneumoconiosis, asthma and contact dermatitis were the principal non-carcinogenic effects in humans after chronic inhalation. The MRL approach was considered acceptable for cobalt as the data are considered more reliable and the lack of human data for carcinogenicity cobalt sulfate. The best estimate of human cancer risk is approximately the same as the PDE derived using the MRL (WHO, 2006). For the calculation of the inhalation PDE, the chronic inhalation MRL of 0.1 µg/ m³ was used (ATSDR, 2004).

PDE = 0.0001 mg/ m³ /1000 m³/L x 28800 L/d = 2.9 µg/day

No modifying factors were applied because they are incorporated into the derivation of the MRL.

References

ATSDR. Toxicological profile for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004.

IARC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2003;86, updated in 2006.

NAS.IOM. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: RDA and AI for vitamins and elements. Institute of Medicine National Academies. Summary Tables, 2010. (available online at <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables>; accessed May 27, 2014)

NTP. Technical report on the toxicology studies of cobalt metal (CAS No. 7440-48-4) in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of cobalt metal in F344/NTac rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 2013;NTP TR 581.

Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/day by human volunteers for 90 d. Am J Clin Nutr 2014;99:632-646.

US EPA. Cobalt compounds: technology transfer network air toxics web site: Hazard summary. 2000 (<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/cobalt.html>; accessed April 23, 2014).

WHO. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International Chemical Assessment Document. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC). World Health Organization. 2006;69.

COPPER

Summary of PDE for Copper

Copper (Cu)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	3400	340	34

Introduction

Copper (Cu) is a Group 11 element of the first transition series and has two main oxidation states, Cu(1+) and Cu(2+). It is an essential trace element in both animals and humans. Copper plays a vital role in a number of critical enzyme systems and is closely linked with normal hematopoiesis and cellular metabolism. Copper compounds (e.g., copper chromite) are being used as catalysts in hydrogenolysis and decarboxylation reactions.

Safety Limiting Toxicity

A general review of relevant safety data for animals and humans indicates that copper can produce adverse effects to the gastrointestinal tract, liver, and kidney upon ingestion of toxic doses (Araya *et al*, 2003).

PDE – Oral Exposure

Studies on cupric sulfate and copper 8-quinolinolate have been conducted in mice, rats and dogs (IPCS, 1998). Rats were determined to be the most sensitive of these species to effects on liver and kidney. In a 13-week study in which rats were fed 500 to 8000 ppm cupric sulfate pentahydrate, the NOEL for hyperplasia and hyperkeratosis of the forestomach mucosa was 1000 ppm. Hepatic and renal toxicity was observed from doses equal to and greater than 2000 ppm. The NOEL was 1000 ppm, equivalent to 64 mg CuSO₄/kg/day (17 mg Cu/kg/day). (Hébert *et al*, 1993; IPCS, 1998). Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as:

$$\text{PDE} = 17 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 3400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

The safety review for copper was unable to identify any significant assessments upon which to calculate a PDE for parenteral routes of exposure. The human gastrointestinal system can absorb 30-40% of ingested copper from the typical diets consumed in industrialised countries (Wapnir, 1998). On the basis of limited oral bioavailability of 30-40% for copper and inorganic copper salts, the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1). The recommended PDE for copper for parenteral exposure is:

$$\text{PDE} = 3400 \text{ } \mu\text{g/d} / 10 = 340 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

The available data on the toxicity of inhaled copper were considered inadequate for derivation of acute-, intermediate-, or chronic-duration inhalation MRLs (ATSDR, 2004). The inhalation PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 100 (as described in Section 3.1).

PDE = 3400 µg/day / 100 = 34 µg/day

References

Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H, Uauy R. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. Am J Clin Nutr 2003;77(3):646-50.

ATSDR. Profile for copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004.

Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, Bucher JR. Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. Fundam Appl Toxicol 1993;21:461-475.

IPCS. Copper. Environmental Health Criteria 200. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1998.

Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. Am J Clin Nutr 1998;67(suppl):1054S-60S.

GOLD

Summary of PDE for Gold

Gold (Au)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	322	322	3.2

Introduction

Gold (Au) exists in metallic form and in oxidation states of +1 to +5, the monovalent and trivalent forms being the most common. Elemental gold is poorly absorbed and consequently is not considered biologically active. Gold is being used on a carrier or in complexes like gold chloride and L-Au⁺ (where L is a phosphane, phosphite, or an arsine; Telles, 1998), as catalysts in organic synthesis. The only source for gold in drug products comes from the use as catalyst. Au(1+) salts are used therapeutically.

Safety Limiting Toxicity

Most knowledge of gold toxicity is based on therapeutic uses of gold. Currently available therapies are gold salts of monovalent Au(1+) with a sulfur ligand (Au-S), but metallic gold has also been studied. No toxicity was seen in 10 patients administered colloidal metallic gold (monoatomic gold) at 30 mg/day for one week followed by 60 mg/day the second week or the reverse schedule. The patients were continued on the trial for an additional 2 years at 30 mg/day. There was no evidence of hematologic, renal or hepatic cytotoxicity but some improvement in clinical symptoms of rheumatoid arthritis and in cytokine parameters were noted (Abraham and Himmel, 1997).

Long term animal and human data are available with gold compounds. Toxicities include renal lesions in rats administered gold compounds by injection (Payne and Saunders, 1978) and humans (Lee *et al*, 1965) and gastrointestinal toxicity in dogs (Payne and Arena, 1978). However, these studies have been performed with monovalent gold (Au(1+)) or forms of gold not present as pharmaceutical impurities and thus are not considered sufficiently relevant to derive a PDE for gold in pharmaceutical products.

There are no relevant toxicology studies in humans or animals by the oral route of a form of gold likely to be in a pharmaceutical product to set an oral PDE of gold. Au(3+) is thought to be the more toxic form and is used in catalysis, e.g., as gold trichloride. There is only limited data on Au(3+) complexes. In one study, the Au(3+) compound [Au(en)Cl₂]Cl (dichloro(ethylenediamine-aurate³⁺ ion) caused minimal histological changes in the kidney and liver of rats, and no renal tubular necrosis, at a dose of 32.2 mg/kg in rats administered the compound intraperitoneal for 14 days (Ahmed *et al*, 2012).

PDE – Oral Exposure

The toxicologically significant endpoint for gold exposures is renal toxicity. The study in rats administered Au(3+) by the intraperitoneal route was considered acceptable in setting the oral PDE because the renal endpoint of toxicity is a sensitive endpoint of gold toxicity. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as:

$$\text{PDE} = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10) = 322 \mu\text{g}/\text{day}$$

A factor of 10 for F5 was chosen because the LOAEL is used to establish the PDE and the toxicological assessment was not complete.

PDE – Parenteral Exposure

In humans, 50 mg intramuscular injections of gold sodium thiomalate resulted in >95% bioavailability (Blocka *et al*, 1986). In rabbits, approximately 70% of the gold sodium thiomalate was absorbed after an intramuscular injection of 2mg/kg (Melethil and Schoepp, 1987). Based on high bioavailability, and that a study by the intraperitoneal route was used to set the oral PDE, the parenteral PDE is equal to the oral PDE.

$$\text{PDE} = 322 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

In the absence of relevant inhalation data, including the potential local tissue toxicity of the effects of gold in lungs, the inhalation PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 100 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 322 \text{ } \mu\text{g/d} / 100 = 3.22 \text{ } \mu\text{g/day}$$

References

- Abraham GE, Himmel PB. Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal metallic gold. *J Nutr Environ Med* 1997;7:295-305.
- Ahmed A, Al Tamimi DM, Isab AA, Alkhawajah AMM, Shawarby MA. Histological changes in kidney and liver of rats due to gold (III) compound [Au(en)Cl₂]Cl. *PLoS ONE* 2012;7(12):1-11.
- Blocka KL, Paulus HE, Furst DE. Clinical pharmacokinetics of oral and injectable gold compounds. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:133-43.
- Lee JC, Dushkin M, Eyring EJ, Engleman EP, Hopper J Jr. Renal Lesions Associated with Gold Therapy: Light and Electron Microscopic Studies. *Arthr Rheum* 1965;8(5):1-13.
- Melethil S, Schoepp D. Pharmacokinetics of gold sodium thiomalate in rabbits. *Pharm Res* 1987;4(4):332-6.
- Payne BJ, Arena E. The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. *Vet Pathol* 1978;15(suppl 5): 9-12.
- Payne BJ, Saunders LZ. Heavy metal nephropathy of rodents. *Vet Pathol* 1978;15(suppl 5):51-87.
- Telles JH, Brode S, Chabanas M. Cationic gold (I) complexes: highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes. *Angew Chem Int Ed* 1998;37:1415-18.

LEAD

Summary of PDE for Lead

Lead (Pb)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	5.0	5.0	5.0

Introduction

Lead (Pb) occurs in organic and inorganic forms. The generally bivalent lead compounds include water-soluble salts such as lead acetate as well as insoluble salts such as lead oxides. Organic lead compounds include the gasoline additives tetramethyl- and tetraethyl-lead. Organic lead compounds undergo fairly rapid degradation in the atmosphere and form persistent inorganic lead compounds in water and soil. Lead has no known biological function in human or mammalian organisms (ATSDR, 2007).

Safety Limiting Toxicity

In humans and animals, exposure to lead may cause neurological, reproductive, developmental, immune, cardiovascular and renal health effects. In general, sensitivity to lead toxicity is greater when there is exposure in utero and in children compared to adults. A target blood level of 1-2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ was set, and using modelling programs (US EPA, 2009) that assumed 100% bioavailability and no other exposure, a PDE was obtained. For this reason, the PDEs are the same regardless of the route of administration.

PDE – Oral Exposure

Adverse neurobehavioral effects are considered to be the most sensitive and most relevant endpoint in humans after oral exposure. Data from epidemiological studies show that blood lead levels <5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ may be associated with neurobehavioral deficits in children (NTP, 2011).

According to the US EPA model (Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model, 1994) (100% absorption, no other sources of lead), oral intake of 5 $\mu\text{g}/\text{day}$ translates into a blood level of 1-2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ for children age 0-7 years (0-82 months) (US EPA, 2007, 2009).

PDE = 5.0 $\mu\text{g}/\text{day}$

PDE – Parenteral Exposure

The oral effects of Pb are based on blood levels. Therefore, the parenteral PDE is equal to the oral PDE.

PDE = 5.0 $\mu\text{g}/\text{day}$

PDE – Inhalation Exposure

The oral effects of Pb are based on blood levels. Therefore, the inhalation PDE is equal to the oral PDE.

PDE = 5.0 $\mu\text{g}/\text{day}$

References

- ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.
- NTP. Monograph on health effects of low-level lead. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2012.
- US EPA. User's Guide for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children (IEUBK) Windows. 2007.
- US EPA. Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model for Lead. 1994, updated 2009.
(<http://www.epa.gov/superfund//health/contaminants/lead/products.htm>; Accessed March 25, 2014)

LITHIUM

Summary of PDE for Lithium

Lithium (Li)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	560	280	25

Introduction

Lithium (Li) is a common metal that is present in plant and animal tissues. Lithium is being used alone or in combination with other metals as catalyst. Lithium compounds (e.g., lithium aluminum hydride) are being used as reagents in organic synthesis. Lithium exists commonly as a salt in the +1 oxidation state only.

Safety Limiting Toxicity

Lithium is used as a human therapeutic, and extensive human data exists in the administration of lithium salts in the treatment of mania, bipolar disorder, and recurrent unipolar depression. Treatment with lithium salts requires frequent controls by the treating physician, including measurement of lithium concentrations. The therapeutic range for lithium has been established at 0.6-1 mmol/L in serum, depending upon the formulation administered (Grandjean and Aubry, 2009). The therapeutic margin is narrow and Li toxicity can occur at therapeutic exposures. Lithium treatment in humans is mainly associated with an increased risk of reduced urinary concentrating ability, hypothyroidism, hyperparathyroidism, and weight gain (McKnight *et al*, 2012). The usual recommended dose is 300-600 mg three to four times a day (US FDA, 2011). The data was reviewed to identify the safety limiting toxicities based on routes of administration.

PDE – Oral Exposure

Human experience with lithium was used as the point of departure for this PDE. When using the lowest human single oral dose of 300 mg lithium carbonate (56 mg Li), the oral PDE is calculated as follows:

$$\text{PDE} = 56 \text{ mg/d} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10) = 0.56 \text{ mg/d} = 560 \text{ } \mu\text{g/day}$$

A factor of 10 was chosen for F5 because a LOAEL (one-third the recommended daily dose) was used to set the PDE.

PDE – Parenteral Exposure

There are no adequate data to develop a parenteral PDE. However, based on oral bioavailability of 85% (Grandjean and Aubry, 2009), the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 2 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 560 \text{ } \mu\text{g/d} / 2 = 280 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

Rabbits were exposed to lithium chloride at 0.6 and 1.9 mg/m³ for 4-8 weeks, 5 days/week for 6 hours/d (Johansson *et al*. 1988). Lungs were studied by light and electron microscopy with focus on

inflammatory changes. No significant effects were reported, so the highest dose was used to set the PDE. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated as:

$$\text{For continuous dosing} = \frac{1.9 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ h/d} \times 5 \text{ d/wk}}{24 \text{ h/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{0.34 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00034 \text{ mg/L}$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.00034 \text{ mg/L} \times 1440 \text{ L/d}}{4 \text{ kg}} = 122.04 \mu\text{g/kg/day}$$

$$\text{PDE} = \frac{122.04 \mu\text{g/kg/d} \times 50 \text{ kg}}{(2.5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1)} = 25 \mu\text{g/day}$$

References

Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. CNS Drugs 2009;23(4):331-49.

Johansson A, Camner P, Curstedt T, Jarstrand C, Robertson B, Urban T. Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. J Appl Toxicol 1988;8:373-5.

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:721-728.

US FDA. Lithium carbonate product label, 2011. (available at drugs@fda; accessed May 1, 2014)

MERCURY

Summary of PDE for Mercury

Mercury (Hg)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	30	3.0	1.2

Introduction

Mercury (Hg) is widely distributed in the global environment. Mercury exists in three forms: elemental mercury, inorganic mercury and organic mercury. The most likely form of residual mercury in drug products is the inorganic form. Therefore, this safety assessment is based on the relevant toxicological data of elemental or inorganic mercury. This safety assessment and derived PDEs do not apply to organic mercury.

Safety Limiting Toxicity

There is no data to indicate that inorganic mercury is carcinogenic in human. There is limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of mercuric chloride. The International Agency for Research on Cancer (IARC) concluded that inorganic mercury compounds are not classifiable as to their carcinogenicity to humans (Group 3; IARC, 1997).

Inorganic mercury compounds show significantly lower oral bioavailability compared to organic mercury and induce different toxicological effects including neurological, corrosive, hematopoietic, and renal effects and cutaneous disease (acrodynia). The safety limiting toxicity for inorganic mercury and salts is renal toxicity. Direct absorption to the brain *via* the olfactory pathway has been reported (Shimada *et al*, 2005).

PDE – Oral Exposure

There were well designed NTP studies in rats and mice of HgCl_2 of up to 2 years duration. The 6-month gavage study in rats was selected because it had more detailed clinical pathology assessment and a wider range of doses (0.312 to 5 mg $\text{HgCl}_2/\text{kg}/5\text{d}$ per week) than the 2-year study. Absolute and relative (to body weight) kidney weights were increased from 0.625 mg/kg. Some changes in clinical chemistry parameters (decreased creatinine, potassium, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) were noted in all dosed males. The findings did not appear dose-dependent. An increase in the incidence and severity (minimal to mild) in nephropathy was noted from 0.625 mg HgCl_2 . In a Joint Expert Committee for Food Additives (JECFA) assessment (JECFA, 2011) a BMDL_{10} of 0.06 mg Hg/kg/day (adjusted from 5 days/week dosing) was derived based on adverse renal effects (weight increase) from the 6-month rat study (NTP, 1993). Using the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1) the oral PDE is calculated as:

$$\text{PDE} = 0.06 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1) = 0.03 \text{ mg/d} = 30 \text{ } \mu\text{g/day}$$

F4 was set to 1 as the findings in the 6-month and 2-year studies were not considered significant at the lowest dose, and F5 was set to 1 as the BMDL_{10} can be considered a NOAEL (Sargent *et al*, 2013).

PDE – Parenteral Exposure

Animal studies indicate that the oral bioavailability of inorganic mercury is in the 10-30% range (ATSDR, 1999). Therefore, the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 30 \mu\text{g}/\text{d} / 10 = 3.0 \mu\text{g}/\text{day}$$

PDE – Inhalation Exposure

Neurobehavioral effects are considered to be the most sensitive endpoint following inhalation exposure in humans as shown in occupational studies at the range of air TWA levels between 14 and 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (US EPA, 1995; EU SCOEL, 2007). The presence of neurobehavioral effects at low-level mercury exposures ($14 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in dentists (Ngim *et al.* 1992) indicates that the TWA needs to be considered as a LOAEL. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated based on the long-term inhalation exposure to elemental mercury vapor:

$$\begin{aligned} \text{For continuous dosing} &= \frac{14 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ hr/d} \times 6 \text{ d/wk}}{24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{4 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.004 \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Daily dose} &= \frac{0.004 \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 2.30 \mu\text{g/kg} \end{aligned}$$

$$\text{PDE} = 2.30 \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10) = 1.2 \mu\text{g/day}$$

A factor of 10 for F5 was chosen because a LOAEL was used to set the PDE and to account for the possible direct transfer of mercury to the brain through the olfactory pathway.

References

ATSDR. Toxicological profile for mercury. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1999.

EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2007;SCOEL/SUM/84.

IARC. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1993;58, updated in 1997.

JECFA. Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additive Series 63. Joint Expert Committee on Food Additives. Rome, 2011.

Ngim CH, Foo SC, Boey KW, and Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. Br J Ind Med 1992;49(11):782-90.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS No. 7487-94-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program, Public Health

Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1993;NTP TR 408.

Sargent EV, Faria E, Pfister T, Sussman RG. Guidance on the establishment of daily exposure limits (ADE) to support risk-based manufacture of pharmaceutical products. *Reg Toxicol Pharmacol* 2013;65:242-250.

Shimada A, Nagayama Y, Morita T et al. Localization and role of metallothioneins in the olfactory pathway after exposure to mercury vapor. *Exp Toxicol Pathol* 2005;57:117-125.

US EPA. Mercuric chloride ($HgCl_2$) (CASRN 7487-94-7). Integrated Risk Information System (IRIS). 1995.

MOLYBDENUM

Summary of PDE for Molybdenum

Molybdenum (Mo)			
	Oral	PARENTERAL	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	3400	1700	11

Introduction

The main oxidation states for Mo are +4 and +6, the most common forms of which are oxyanions. The predominant form of Mo occurring in soils and natural waters is the molybdate ion, MoO_4^{2-} which forms soluble compounds with a variety of cations including K^+ , NH_4^+ and Ca^{2+} . Mo exists in soil in various forms at concentration of 0.1-10 mg/kg. MoO_2 and MoS_2 are insoluble in water. It is widely present in vegetables, dairy products and meats. Mo combinations (e.g., Bi-Mo, Fe-Mo, molybdenum oxide and Mo-complexes) are being used as catalysts in organic synthesis.

Molybdenum is an essential element with an estimated upper level intake range of 100-600 $\mu\text{g}/\text{day}$ for infants to adults, respectively (EC Scientific Committee on Food, 2000). Molybdenum deficiency is characterized by night blindness, nausea, disorientation, coma, tachycardia and tachypnea and associated with various biochemical abnormalities including high plasma methionine. In addition an almost undetectable serum uric acid concentration has been reported in a patient receiving total parenteral nutrition (Abumrad *et al*, 1981).

Safety Limiting Toxicity

Molybdenum as the trioxide was not mutagenic (NTP, 1997) and a Ruksinstituut Voor Volksgezondheid En Milieu (RIVM) assessment concluded that molybdenum is not genotoxic (RIVM, 2001). Carcinogenicity has not been evaluated by IARC or US EPA. Molybdenum by the oral route has low toxicity. There is some evidence of carcinogenicity in the mouse when molybdenum is administered by the inhalation route. The possible carcinogenic effects were considered the endpoint of greatest toxicological relevance for this route of exposure.

PDE – Oral Exposure

A good laboratory practice compliant 90-day toxicology study that investigated the toxicity of sodium molybdate dehydrate administered in the diet of rats demonstrated effects at 60 mg Mo/kg/day, including effects on body weight, weight gain, food conversion efficiency, some organ weights (absolute and relative to body weight) and renal histopathology (slight diffuse hyperplasia in the proximal tubules in 2 females) (Murray *et al*, 2014). No adverse effects were noted after a 60-day recovery period, with the exception of reduced body weights in male rats. No adverse effects on reproductive organs, estrus cycles, or sperm parameters were noted. The authors conclude that the NOAEL for this study was 17 mg Mo/kg/day. No treatment-related toxicity was seen at this dose. Using modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1) the oral PDE is:

$$\text{PDE} = 17 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 3.4 \text{ mg/d} = 3400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

In Vyskocil and Viau (1999), it was reported that oral bioavailability in humans ranged from 28-77%. Turnland *et al*. (2005) report that molybdenum absorption was about 90% in healthy men. Therefore, the parenteral PDE is divided by a modifying factor of 2 (as described in Section 3.1).

PDE= 3400 µg/day / 2 = 1700 µg/day

PDE – Inhalation Exposure

Inhaled molybdenum trioxide was carcinogenic in male and female mice (NTP, 1997) and the weight of evidence suggests that calcium and zinc molybdates may be carcinogenic to humans (NAS, 2000). Modeling was conducted using the adenoma/carcinoma incidence data (combined) in female mice (3/50, 6/50, 8/49, and 15/49 for the 0, 10, 30 and 100 mg/m³ exposure groups, respectively) to determine a linear extrapolation, the unit risk of lung cancer is less than 2.6×10⁻⁵/µg/m³ (NAS, 2000). Using a risk level of 1:100000, the inhalation PDE is calculated as follows:

$$\text{Inhalation PDE} = \frac{1 \times 10^{-5}}{2.6 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3} = 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{PDE} = 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{d} = 10.9 \mu\text{g}/\text{day}$$

No modifying factors are used to adjust a PDE derived by the unit risk approach.

References

- Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. Am J Clin Nutr 1981;34(11):2551-9.
- EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of molybdenum. European Commission Committee on Food, 2000 (available at ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h_en.pdf; accessed March 21, 2014).
- Miller RF, Price NO, Engel RW. Added dietary inorganic sulfate and its effect upon rats fed molybdenum. J Nutr 1956;60(4):539-47.
- Murray FJ, Sullivan FM, Tiwary AK, Carey S. 90-Day subchronic toxicity study of sodium molybdate dihydrate in rats. Regul Toxicol Pharmacol 2013: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.09.003> (accessed September 29, 2014).
- NAS. Toxicological risks of selected flame-retardant chemicals: Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Academy of Sciences National Research Council. 2000. (available at <http://www.nap.edu/catalog/9841.html>; accessed March 21, 2014).
- NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS No. 1313-27-5) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1997.
- RIVM. RIVM Report 711701025: Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Ruksinstituut Voor Volksgezondheid En Milieu (National Institute of Public Health and the Environment). 2001.
- Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. Am J Clin Nutr 1995;62:790-796.

Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. J Appl Toxicol 1999;19:185-192.

NICKEL

Summary of PDE for Nickel

Nickel (Ni)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	220	22	6.0

Introduction

Nickel (Ni) is a Group 10 element of the first transition series. Although nickel may exist in the 0, +1, +2 and +3 oxidation states, its main oxidation state is +2. Nickel is a naturally occurring metal existing in various mineral forms. In general, nickel compounds are grouped based on solubility in water, and the more soluble nickel compounds, including nickel chloride, nickel sulfate, and nickel nitrate, tend to be more toxic than less soluble forms, such as nickel oxide and nickel subsulfide (ATSDR, 2005). Nickel is nutritionally not essential for humans, but nickel deficiency may cause adverse effects in animals. Nickel as Ni-Al alloys is being used as catalyst in hydrogenation reactions. Stainless steel, which may be used in metered-dose inhaler components, is an iron-based alloy containing chromium and may also contain <1-38% nickel as an oxide (Stockmann-Juvala *et al*, 2013; NTP, 2006). Daily intake of nickel ranges from 100-300 $\mu\text{g}/\text{day}$ (US EPA, 1996).

Safety Limiting Toxicity

Nickel is genotoxic, but not mutagenic (IARC 2012). There is no indication of carcinogenicity of Ni salts after oral administration (Heim *et al*, 2007). Depending on the type of salt there was an increase in tumors in some rodent inhalation studies (ATSDR, 2005; EU EFSA, 2005). The US EPA has concluded that there is sufficient evidence of carcinogenicity of nickel refinery dust (US EPA, 2012). In contrast to nickel refinery dust, no significant increase in cancer risk was found in workers in nickel alloy or stainless steel production (ATSDR, 2005). Combining all forms of nickel, IARC (2012) classified nickel as a human carcinogen (Group 1).

In humans and animals, ingestion of large amounts of nickel may cause stomach pain, depression of body weight and adverse effects on blood and kidneys. Humans generally become sensitized to nickel after prolonged contact with the skin. Human data show that an oral challenge to a single dose of nickel administered in drinking water can induce dermatitis in nickel-sensitized individuals (Nielsen *et al*, 1999). In the derivation of the oral reference dose (US EPA, 1996) for soluble salts of nickel, individuals with nickel hypersensitivity were not taken into account. Chronic inhalation may produce adverse changes such as inflammation in lung and nasal cavity in both humans and animals; bronchitis, emphysema, fibrosis and impaired lung function have been reported in nickel welders and foundry workers (ATSDR, 2005). The inflammatory lung lesions which developed in rats administered the soluble NiSO_4 were qualitatively similar, but less severe than those occurring in rats administered the insoluble NiO (Benson, 1995). The toxicity of nickel appears greater for soluble forms, which are more rapidly absorbed from the lung (Schaumlöffel, 2012).

PDE – Oral Exposure

In a 2-year carcinogenicity study in rats administered nickel sulfate hexahydrate at 10, 30 or 50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$, no treatment-related tumors were observed. There was a significant exposure-response in mortality in females during weeks 0-105 at all dose levels, and a dose-dependent decrease in body weights in both sexes at week 103 that reach significance in the 30 and 50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ groups (Heim *et al*, 2007). Using the LOAEL of 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (2.2 $\text{mg Ni}/\text{kg}/\text{d}$), and taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is:

$$\text{PDE} = 2.2 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10) = 0.22 \text{ mg/d} = 220 \mu\text{g/day}$$

A factor of 10 was chosen for F5 because a LOAEL was used to set the PDE.

PDE – Parenteral Exposure

A human study using a stable nickel isotope estimated that 29-40% of the ingested label was absorbed (based on fecal excretion data) (Patriarca *et al.* 1997). In another study assessing the effect of food on nickel absorption, between 2-23% of an administered dose was absorbed (Nielsen *et al.*, 1999). Therefore, on the basis of limited oral bioavailability of nickel and water-soluble nickel compounds, the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 220 \mu\text{g/d} / 10 = 22 \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

For calculation of the inhalation PDE, a relevant form of nickel was selected from the available data. In 2-year studies with nickel oxide, no tumors were observed in hamsters (Wehner *et al.* 1984) or mice (NTP, 2006). There was some evidence of carcinogenicity in rats (NTP, 2006) but no evidence of carcinogenicity with inhalation of metallic nickel (Oller *et al.*, 2008). For nickel, the modifying factor approach was considered acceptable because the forms and levels likely to be in inhalation drug products have not shown evidence of carcinogenicity. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated based on the NOAEL in the rat study of 0.5 mg Ni/m³/day.

$$\text{For continuous dosing} = 0.5 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ hr/d} \times 5 \text{ d/wk} = 0.089 \text{ mg/m}^3 = 0.000089 \text{ mg/L}$$

$$24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk} \quad 1000 \text{ L/m}^3$$

$$\text{Daily dose} = 0.000089 \text{ mg/L} \times 290 \text{ L/d} = 0.060 \text{ mg/kg}$$

$$0.425 \text{ kg bw}$$

$$\text{PDE} = 0.060 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1) = 6.0 \mu\text{g/day}$$

A factor of 10 was chosen for F4 because of the potential of relatively insoluble forms of Ni to accumulate in the lungs and that inflammation was observed in the lungs upon histopathology after inhalation of all forms of Ni.

References

ATSDR. Toxicological profile for nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

Benson J, Chang I-Y, Cheny YS, Hahn FF, Kennedy CH et al. Fundam Appl Toxicol 1995;28:232-244.

EU EFSA. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of nickel. European Food Safety Authority. EFSA Journal 2005;146:1-21.

Haney JY, McCant DD, Sielken RL, Valdez-Flores C, Grant RL. Development of a unit risk factor for nickel and inorganic nickel compounds based on an updated carcinogenicity toxicity assessment. Reg Toxicol Pharmacol 2012;62:191-201.

Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR. Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats. Toxicol Sci 2007;224:126-37.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE et al. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. Toxicol Appl Pharmacol 1999;154:67-75.

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS NO. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (inhalation studies). National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2006;Technical Report Series No. 451.

Oller AR, Kirkpatrick DT, Radovsky A, Bates HK. Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. Toxicol Appl Pharmacol 2008;233:262-75.

Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, Falk HL, MacFarland HN. Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. J Natl Cancer Inst 1974;54:1165-72.

Patriarca M, Lyon TD, Fell GS. Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. Am J Clin Nutr 1997;66:616-21.

Schaumlöffel D. Nickel species:analysis and toxic effects. J Trace Elements Med Biol 2012;26:1-6.

Stockmann-Juvala H, Hedberg Y, Dhinsa NK, Griffiths DR, Brooks PN et al. Inhalation toxicity of 316L stainless steel powder in relation to bioaccessibility. Human Exp Toxicol 2013;32(11):1137-1154.

US EPA. Nickel, soluble salts (CASRN various). Integrated Risk Information System (IRIS). 1996.

US EPA. Nickel refinery dust (no CASRN). Integrated Risk Information System (IRIS). 2012.

Wehner AP, Dagle GE, Busch RH. Pathogenicity of inhaled nickel compounds in hamsters. IARC Sci Publ 1984;(53):143-51.

PALLADIUM

Summary of PDE for Palladium

Palladium (Pd)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	100	10	1.0

Introduction

Palladium (Pd) is a steel-white, ductile metallic element resembling and occurring with the other platinum group metals and nickel. It exists in three states: Pd(0) (metallic), Pd(2+) and Pd(4+). It can form organometallic compounds, only few of which have found industrial uses. Palladium (on various supports) is being used as catalyst in hydrogenation reactions. Palladium metal is stable in air and resistant to attack by most reagents except aqua regia and nitric acid.

Safety Limiting Toxicity

In a 90-day study in male rats administered 10, 100 and 250 ng/mL palladium in drinking water, palladium was found to accumulate in the kidney but not liver, lung, spleen or bones. Elimination was primarily through the fecal route (Iavicoli *et al*, 2010). Several *in vitro* mutagenicity tests of different palladium compounds with bacterial or mammalian cells (Ames test with *Salmonella typhimurium*; SOS chromotest with *Escherichia coli*; micronucleus test with human lymphocytes) gave negative results (IPCS, 2002; Kielhorn *et al*, 2002). The data was reviewed to identify the safety limiting toxicities based on routes of administration.

PDE – Oral Exposure

Several long-term animal studies have been conducted exploring the toxicity and carcinogenicity of palladium salts. However, none to date have been executed in accordance with current guidelines for toxicological studies. The available data suggest potential NOAELs for palladium in the range of 0.8-1.5 mg/kg. A lifetime study with mice given Pd(2+) chloride in drinking-water at a dose of about 1.2 mg Pd/kg/day found a significantly higher incidence of amyloidosis in several inner organs of males and females and suppressed growth in males, but not in females (Schroeder and Mitchener, 1971; IPCS, 2002). This study also contained a signal that suggested a possible carcinogenic endpoint; however, the design of the study (single dose level, pooling of the tumor rates from male and female animals, and a significant increase in the age of the treated *vs* control animals) limited the utility of the data to assess the carcinogenic potential. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated based on the LOEL of 1.2 mg/kg/day.

$$\text{PDE} = 1.2 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5) = 0.1 \text{ mg/d} = 100 \text{ } \mu\text{g/day}$$

A factor of 5 was chosen for F5 because a LOEL was used in deriving the PDE.

PDE – Parenteral Exposure

The safety review for palladium was unable to identify any significant assessments upon which to calculate a PDE for parenteral routes of exposure. Pd(2+) chloride (PdCl_2) was poorly absorbed from the digestive tract (<0.5% of the initial oral dose in adult rats or about 5% in suckling rats after 3-4 days). Absorption/retention in adult rats was higher following intratracheal or intravenous exposure, resulting in total body burdens of 5% or 20%, respectively, of the dose administered, 40 days after

dosing (IPCS, 2002). On the basis of limited oral bioavailability of palladium, the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 100 \mu\text{g/d} / 10 = 10 \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

There are no adequate inhalation data on Pd. Therefore, the inhalation PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 100 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 100 \mu\text{g/d} / 100 = 1.0 \mu\text{g/day}$$

References

Iavicoli I, Bocca B, Fontana L, Caimi S, Bergamaschi A, Alimonti A. Distribution and elimination of palladium in rats after 90-day oral administration. *Toxicol Ind Health* 2010;26.

IPCS. Palladium. Environmental Health Criteria 226. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2002.

Kielhorn J, Melver C, Keller D, Mangelsdorf I. Palladium – a review of exposure and effects to human health. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:417-432.

Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. *J Nutr* 1971;101:1431-8.

PLATINUM

Summary of PDE for Platinum

Platinum (Pt)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	108	10.8	1.4

Introduction

Platinum (Pt) is a Group 8 element of the third transition series. It is the most important of the six heaviest of the Group 8 elements, collectively called the “platinum group metals” or “platinoids”, including palladium, osmium, rhodium, ruthenium and iridium. Metallic platinum has been shown to catalyze many oxidation-reduction and decomposition reactions and the major industrial use of platinum is as a catalyst. Platinum complexes exhibiting a range of oxidation states are known, although the principal oxidation states are +2 and +4. Pt(2+) forms a tetra-coordinate aqua ion [Pt(H₂O)₄]²⁺. The most common Pt IV catalysts are chloroplatinate salts such as tetra and hexachloroplatinate ions.

Safety Limiting Toxicity

No experimental data are available on the carcinogenicity of platinum and platinum compounds forms likely to be present in pharmaceuticals as impurities, and toxicology data are limited (US EPA, 2009).

Chlorinated salts of platinum are responsible for platinum related hypersensitivity and are a major occupational health concern (US EPA, 2009). The hypersensitivity appears to be the most sensitive endpoint of chloroplatinate exposure, at least by the inhalation route. Signs include urticaria, contact dermatitis of the skin, and respiratory disorders ranging from sneezing, shortness of breath, and cyanosis to severe asthma (IPCS, 1991). Exposure reduction was effective in resolving symptoms (Merget *et al*, 2001). Neutral complexes and complexes without halogenated ligands do not appear allergenic (US EPA, 2009; EU SCOEL, 2011). The risk of hypersensitivity appears to be related to sensitizing dose and dose and length of exposure (IPCS, 1991; US EPA, 2009; Arts *et al*, 2006) and cigarette smoking (US EPA, 2009; Merget *et al*, 2000; Caverley *et al*, 1995). The data was reviewed to identify the safety limiting toxicities based on routes of administration

PDE – Oral Exposure

In a study in male rats administered PtCl₂ (relatively insoluble) and PtCl₄ (soluble) in the diet for 4 weeks, no effects were observed on hematological and clinical chemistry parameters for PtCl₂. Plasma creatinine was increased and a reduction in hematocrit and erythrocyte parameters was observed in animals dosed with 50 mg Pt/kg diet for four weeks in the form of PtCl₄, the highest dose tested. Platinum concentrations increased in tissues in animals dosed with either compound, particularly the kidney (Reichlmayr-Lais *et al*, 1992). This study was used in the determination of the PDE because toxicity is observed in the kidney with platinum compounds and was a main site of accumulation in this study. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated based on the NOAEL of 10 mg Pt/kg diet (4.1 mg Pt taken over 28 days; 0.146 mg/d). The body weight of the rats was 35 g at the beginning of the study and the average weight gain over the course of the study was 235 g. A mean body weight of 135 g was used in the calculation.

$$0.146 \text{ mg/d} / 0.135 \text{ kg} = 1.08 \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 1.08 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1) = 108 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

The safety review for platinum identified limited assessments of platinum salt toxicity for parenteral routes of administration. The oral absorption of platinum salts is very low in rats (<1% when administered by gavage) and higher in humans (42-60% of dietary Pt; US EPA, 2009). Therefore, the oral PDE is divided by a factor of 10 (as described in Section 3.1) to obtain the parenteral PDE.

$$\text{PDE} = 108 \text{ } \mu\text{g/d} / 10 = 10.8 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

Due to the use of the chloroplatinates in catalytic converters, numerous animal (Biagini *et al*, 1983) and human (Pepys *et al*, 1972; Pickering 1972; Merget *et al*, 2000; Cristaudo *et al.*, 2007) studies have been conducted. The US EPA (1977; 2009) and the European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (EU SCOEL, 2011) have also examined the safety of chloroplatinates based on sensitization. The European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (EU SCOEL) concluded that the database does not allow for setting an occupational limit for soluble platinum salts. The US DoL (2013) has established an occupational limit for soluble platinum salts at 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated as:

$$\text{For continuous dosing} = \underline{2 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3} \times 8 \text{ hr/d} \times 5 \text{ d/wk} = \underline{0.48 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3} = 0.00048 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk} \quad 1000 \text{ m}^3/\text{L}$$

$$\text{Daily dose} = \underline{0.00048 \text{ } \mu\text{g/L}} \times 28800 \text{ L/d} = 0.27 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$$

50 kg

$$\text{PDE} = 0.27 \text{ } \mu\text{g/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 1.4 \text{ } \mu\text{g/d}$$

References

- Arts JHE, Mommers C, de Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. Crit Rev Toxicol 2006;36:219-51.
- Biagini RE, Moorman WJ, Smith RJ, Lewis TR, Bernstein IL. Pulmonary hyperreactivity in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) from nose-only inhalation exposure to disodium hexachloroplatinate, Na_2PtCl_6 . Toxicol Appl Pharmacol 1983;69:377-84.
- Caverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. Int J Occup Environ Med 1995;52:661-66.
- Cristaudo A, Picardo M, Petrucci F, Forte G, Violante N, Senofonte O *et al*. Clinical and allergological biomonitoring of occupational hypersensitivity to platinum group elements. Anal Lett 2007;40:3343-59.
- EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for platinum and platinum compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2011;SCOEL/SUM/150.

IPCS. Platinum. Environmental Health Criteria 125. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1991.

Merget R; Kulzer R; Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP, Alt F, Vormberg R, Baur X, Schultze-Werninghaus G. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:364-370.

Merget R, Caspari C, Kulzer SA, Dierkes-Globisch R, Kniffka A, Degens P et al. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case control study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:707-12.

Pepys J, Pickering CAC, Hughes EG. Asthma due to inhaled chemical agents--complex salts of platinum. *Clin Exp Allergy* 1972;2:391-96.

Pickering CAC. Inhalation tests with chemical allergens: complex salts of platinum. *Proc R Soc Med* 1972;65:2-4.

Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M, Bader R. Dose-response relationships of alimentary PtCl₂ and PtCl₄ in growing rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992;6(3):183-7.

US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Platinum-group metals. Environmental Health Effects Research Series 1977;EPA-600/1-77-040.

US EPA. Toxicological review of halogenated platinum salts and platinum compounds. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/018

Platinum-Group Elements

Summary of PDE for Platinum-Group Elements

Iridium (Ir), Osmium (Os), Rhodium (Rh), Ruthenium (Ru)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g/day}$)	100	10	1.0

Introduction

There is limited toxicological data for the Platinum-Group Elements (PGE) other than platinum, and, to a lesser extent, palladium. Occupational exposure to the PGE may cause hypersensitivity with respiratory symptoms and contact dermatitis (Goossens *et al*, 2011). Acute LD₅₀s are available for some of the platinum-group elements but this information was not sufficient for setting a PDE; longer term toxicology studies are not available. RuO₄ appears to be a stronger oxidizing agent than OsO₄, at least when used in fixing tissues (Gaylarde and Sarkany, 1968; Swartzendruber *et al*, 1995). It appears that the soluble salts of the PGE are more toxic than the metal (Wiseman and Zereini, 2009).

Based on the lack of information on toxicity of the PGE, the PDEs for all routes of administration are based on the palladium PDEs rather than platinum as the more conservative approach. The limited safety information for the PGE is described below.

Safety Evaluation

There are very few published data on the safety of Iridium, Osmium, Rhodium and Ruthenium.

- Iridium
 - Iridium induced DNA single strand breaks in rat fibroblasts as measured in a Comet assay when fibroblasts were incubated with Ir(3+) chloride hydrate for 24 hours No strand breaks were seen after a 2 hour incubation (Iavicoli *et al*, 2012).
 - Groups of Wistar rats were administered Ir(3+) chloride hydrate in drinking water (0, 0.019, 0.19, 1.9, 9.5 and 19 μg Ir/d) for 90 days to assess nephrotoxicity Iavicoli *et al*, 2011). While there may have been some indication of renal toxicity from 0.19 $\mu\text{g}/\text{d}$, this study was not adequate to set an oral PDE.
- Osmium
 - Osmium tetroxide is not very soluble in water (Luttrell and Giles, 2007). Metallic osmium is not toxic (McLaughlin *et al*, 1946).
 - Osmium tetroxide has been used as a treatment for arthritis. As a vapor, OsO₄ can cause severe eye damage and irritation to the eye, nose, throat and bronchial tubes, lung, skin, liver and kidney damage (USDoL, 1978; Luttrell and Giles, 2007).
 - The Permitted Exposure Limit (PEL) TWA for osmium tetroxide (as osmium) is 0.002 mg/m³ (UsDOL, 2013).
- Rhodium
 - Rh salts (K₂RhCl₅, (NH₄)₃RhCl₆) were genotoxic in *Salmonella typhimurium* (Bünger *et al*, 1996). In this assay, rhodium was similar to palladium in terms of cytotoxicity and genotoxicity and much less toxic than platinum. Rhodium induced DNA single strand breaks in rat fibroblasts as measured in a Comet assay when fibroblasts were incubated with Rh(3+) chloride hydrate for 2 or 24 hours (Iavicoli *et al*, 2012). RhCl₃

was genotoxic in the human lymphocyte micronucleus assay and increased DNA migration (Comet assay) in white blood cells (Migliore *et al*, 2002).

- In a lifetime carcinogenicity bioassay in mice administered rhodium chloride, a higher incidence of tumors in treated animals compared to controls was noted at a dose of 5 ppm in drinking water. The data on tumors were too limited to allow a conclusion of carcinogenicity, a, similar to palladium (Schroeder and Mitchener, 1971).
- The PEL TWA for rhodium (as Rh) metal fume and insoluble compounds is 0.1 mg/m³. The PEL TWA for soluble compounds of Rh is 0.001 mg/m³ (UsDOL, 2013).
- Ruthenium
 - Several Ru complexes cause genotoxic responses *in vitro* in *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100 (Monti-Bragadin *et al*, 1975; Yasbin *et al*, 1980; Benkli *et al*, 2009).
 - Oral absorption of Ru is low (about 4%); the half-life of a parenteral dose is about 200 days. Ingested ruthenium compounds are retained in bones (Furchner *et al*, 1971).

References

- Benkli K, Tunali Y, Cantürk S, Artagan O, Alanyali F. Cytotoxic and genotoxic effects of [Ru(phi)₃]²⁺ evaluated by Ames/Salmonella and MTT methods. *Europ J Medic Chem* 2009;44:2601-5.
- Bünger J, Stork J, Stalder K. Cyto- and genotoxic effects of coordination complexes of platinum, palladium and rhodium *in vitro*. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;69(1):33-8.
- Furchner JE, Richmond CR, Drake GA. Comparative Metabolism of Radionuclides in Mammals - VII. Retention of 106Ru in the Mouse, Rat, Monkey and Dog. *Health Physics* 1971;21(3):355-65.
- Gaylarde P, Sarkany I. Ruthenium tetroxide for fixing and staining cytoplasmic membranes. *Science* 1968;161(3846):1157-8.
- Goossens A, Cattaert N, Nemery B, Boey L, De Graef E. Occupational allergic contact dermatitis caused by rhodium solutions. *Contact dermatitis* 2011;64:158-61.
- Iavicoli I, Fontana L, Marinaccio A, Calabrese EJ, Alimonti M, Pino A *et al*. The effects of iridium on the renal function of female Wistar rats. *Ecotoxicol Environ Safety* 2011;74:1795-9.
- Iavicoli I, Cufino V, Corbi M, Goracci M, Caredda E, Cittadini A *et al*. [Rhodium and iridium salts inhibit proliferation and induce DNA damage in rat fibroblasts *in vitro*.](#) *Toxicol *in vitro** 2012;26(6):963-9.
- Luttrell WE, Giles CB. Toxic tips: Osmium tetroxide. *J Chemical Health Safety* 2007;Sept/Oct:40-1.
- McLaughlin AIG, Milton R, Perry KMA. Toxic manifestations of osmium tetroxide. *Brit J Ind Med* 1946;3:183-6.
- Migliore L, Frenzilli G, Nesti C, Fortaner S, Sabbioni E. Cytogenetic and oxidative damage induced in human lymphocytes by platinum, rhodium and palladium compounds. *Mutagenesis* 2002;17:411-7.
- Monti-Bragadin C, Tamaro M, Banfi E. Mutagenic activity of platinum and ruthenium complexes. *Chem Biol Interact* 1975;11:469-72.
- Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. *J Nutr* 1971;101:1431-8.

Swartzendruber DC, Burnett IH, Wertz PW, Madison KC, Squier CA. Osmium tetroxide and ruthenium tetroxide are complementary reagents for the preparation of epidermal samples for transmission electron microscopy. *J Invest Dermatol* 1995;104(3):417-20.

USDOL (OHSA). Occupational health guideline for osmium tetroxide. U.S. Department of Labor. 1978.

USDOL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013

Wiseman CLS, Sereini F. Airborne particulate matter, platinum group elements and human health: A review of recent evidence. *Sci Total Environ* 20009;407:2493-500.

Yasbin RE, Matthews CR, Clarke MJ. Mutagenic and toxic effects of ruthenium. *Chem Biol Interact* 1980;31:355-65.

SELENIUM

Summary of PDE for Selenium

Selenium (Se)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE (µg/day)	170	85	135

Introduction

Selenium (Se) is present in the earth's crust, often in association with sulfur-containing minerals. It can assume four oxidation states (-2, 0, +4, +6) and occurs in many forms, including elemental selenium, selenites and selenates. Selenium is an essential trace element for many species, including humans. Selenium is incorporated into proteins *via* a specific selenocysteine tRNA. Selenium is being used as a catalyst in the manufacture of rubber. Ru-Se catalysts are used in oxygen reduction. Aryl- and alkyl-Selenium reagents have various applications in organic synthesis.

Safety Limiting Toxicity

Selenium was listed as a Group 3 compound (not classifiable for carcinogenesis) by IARC (1987). The only selenium compound that has been shown to be carcinogenic in animals is selenium sulfide (NTP, 1980). According to the US EPA, selenium sulfide is in Group B2 (probable human carcinogen) (US EPA, 2002). Other selenium compounds are classified as D; not classifiable as to carcinogenicity in humans.

The most significant toxicity observed with excessive exposure in humans to Se is selenosis, characterized primarily by dermal and neurological effects, including unsteady gait and paralysis (ATSDR, 2003). There is some concern over exposure to excessive levels of selenium in the diet; to limit the total exposure to Se, various organizations have set an upper tolerable limit at 400 µg/day (WHO, 2011). Occupational studies describe respiratory effects such as irritation of the nose, respiratory tract, and lungs, bronchial spasms, and coughing following chronic exposure to selenium dioxide or elemental selenium as dust. Respiratory symptoms similar to those reported for occupationally-exposed humans have been seen in animals inhaling high doses of elemental selenium fumes or dust, and studies of animals with acute inhalation exposure to hydrogen selenide or elemental selenium fumes or dust have reported hepatocellular degeneration and atrophy of the liver. Absorption after inhalation exposure is uncertain (ATSDR, 2003).

PDE – Oral Exposure

In a rat carcinogenicity study of selenium sulfide, the NOAEL for hepatocellular carcinoma was 3 mg/kg/day (1.7 mg Se/kg/day) (NTP, 1980). Although, there is insufficient data to assess carcinogenicity of other forms of selenium, and the human relevance of the rodent liver tumors has been questioned (IARC, 1999), this is the best available study. Some human data are available but only in a limited number of subjects (ATSDR, 2003). The calculated PDE is in line with the MRL of 5 µg/kg/day for Se (ATSDR, 2003). Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as below.

$$\text{PDE} = 1.7 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1) = 170 \text{ µg/day}$$

A factor of 10 was chosen for F4 because of the risk of selenosis.

PDE – Parenteral Exposure

Studies in humans and experimental animals indicate that, when ingested, several selenium compounds including selenite, selenate, and selenomethionine are readily absorbed, often to greater than 80% of the administered dose (ATSDR, 2003). On the basis of oral bioavailability of ~80%, the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 2 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 170 \text{ } \mu\text{g/d} / 2 = 85 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

Respiratory endpoints are the most sensitive markers for inhalation exposure in occupational studies. Occupational limits have established time weighted averages for selenium exposures of 0.2 mg/m³ (US DoL, 2013) and 0.07 by the European Union Scientific Expert Group (EU SEG, 1992). However, the EU SEG Occupation Exposure Limits (OEL) was based on hydrogen selenide, a form not likely to be present in inhalation products. Thus, using the OEL derived by US DoL, and taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated as below.

$$\text{For continuous dosing} = \underline{0.2 \text{ mg/m}^3} \times \underline{8 \text{ hr/d}} \times \underline{5 \text{ d/wk}} = \underline{0.048 \text{ mg/m}^3} = 0.000048 \text{ mg/L}$$

$$24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk} \quad 1000 \text{ L/m}^3$$

$$\text{Daily dose} = \underline{0.000048 \text{ mg/L}} \times \underline{28800 \text{ L}} = 0.027 \text{ mg/kg}$$

50 kg

$$\text{PDE} = 0.027 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 0.135 \text{ mg/day} = 135 \text{ } \mu\text{g/day}$$

References

ATSDR. Toxicological profile for selenium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2003.

EU SEG. Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupation Exposure Limits for Hydrogen selenide. European Union Scientific Expert Group. 1992;SEG/SUM/22C

IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An update of IARC monographs volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1987;Suppl 7.

IARC. Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. Summary of data reported and evaluation. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1999.

NTP. Bioassay of selenium sulfide (gavage) for possible carcinogenicity. National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. 1980;Technical Report Series No 194.

US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Selenium and compounds (CAS No. 7782-49-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 2002.

WHO. Selenium in Drinking-water; Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, Geneva. 2011. WHO/HSE/WSH/10.01/14

SILVER**Summary of PDE for Silver**

Silver (Ag)			
	Oral	PARENTERAL	Inhalation
PDE (µg/day)	167	16.7	7.0

Introduction

Silver (Ag) is present in silver compounds primarily in the +1 oxidation state and less frequently in the +2 oxidation state. Silver occurs naturally mainly in the form of very insoluble and immobile oxides, sulfides and some salts. The most important silver compounds in drinking-water are silver nitrate and silver chloride. Most foods contain traces of silver in the 10–100 µg/kg range. Silver is nutritionally not essential and no metabolic function is known. Silver is being used as a catalyst in the oxidation of ethylene to ethylene oxide. Silver-Cadmium alloy is used in selective hydrogenation of unsaturated carbonyl compounds. Silver oxide is used as a mild oxidizing agent in organic synthesis.

Safety Limiting Toxicity

Silver is not mutagenic. Animal toxicity studies and human occupational studies have not provided sufficient evidence of carcinogenicity. Based on these data silver is not expected to be carcinogenic in humans (ATSDR, 1990).

Argyria appears to be the most sensitive clinical effect in response to human Ag intake. Silver acetate lozenges are used in smoking cessation (Hymowitz and Eckholdt, 1996). Argyria, a permanent bluish-gray discoloration of the skin, results from the deposition of Ag in the dermis combined with a silver-induced production of melanin. Inhalation of high levels of silver can result in lung and throat irritation and stomach pains (ATSDR, 1990).

PDE – Oral Exposure

Silver nitrate was added at 0.015% to the drinking water of female mice (0.9 g/mouse; 32.14 mg/kg silver nitrate; 64% silver) for 125 days to examine neurobehavioral activity of the animals based on potential neurotoxicity of silver (Rungby and Danscher, 1984). Treated animals were hypoactive relative to controls; other clinical signs were not noted. In a separate study, silver was shown to be present in the brain after mice were injected with 1 mg/kg intra peritoneal silver lactate (Rungby and Danscher, 1983). The oral PDE is consistent with the reference dose of 5 µg/kg/day (US EPA, 2003). Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as below.

$$\text{PDE} = 20 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 10) = 167 \text{ µg/day}$$

A factor 10 was chosen for F5 because the LOAEL was used to set the PDE as few toxicological endpoints were examined.

PDE – Parenteral Exposure

The safety review for silver identified one study in humans by the intravenous route published by Gaul and Staud in 1935. In this study silver arsphenamine was administered intravenously to 12 patients in 31-100 injections over 2 to 9.75 years. Based on cases presented in the study, the lowest cumulative dose of silver resulting in argyria was 1 g metallic silver. Argyria was reported in other patients at

higher cumulative doses of silver. Using this study, the US EPA (2003) identified this dose as a LOAEL. This study was considered inadequate to set a parenteral PDE as it involved few patients and the dosing was not adequately described. However, the study was useful in that it identified argyria as a result of cumulative dosing.

Silver is known to be absorbed across mucosal surfaces. Absorption of silver acetate occurred after ingestion of a dose of radiolabelled silver with approximately 21% of the dose being retained at 1 week (ATSDR, 1990). In a review of the oral toxicity of silver, Hadrup and Lam (2014) report that absorption of a radionuclide of silver (as silver nitrate) was between 0.4 to 18%, depending upon the species, with humans at 18%. On the basis of an oral bioavailability between 1% and 50% for silver, the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1). The recommended PDE for silver for parenteral exposure is:

$$\text{PDE} = 167 \mu\text{g/d} / 10 = 16.7 \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

Lung and throat irritation and stomach pains were the principal effects in humans after inhalation of high Ag levels. Using the Threshold Limit Value (TLV) of 0.01 mg/m³ for silver metal and soluble compounds (US DoL, 2013), and taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the inhalation PDE is calculated as:

$$\text{For continuous dosing} = \frac{0.01 \text{ mg/m}^3}{24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk}} \times 1000 \text{ L/m}^3 = 0.00000238 \text{ mg/L}$$

$$24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk} \quad 1000 \text{ L/m}^3$$

$$\text{Daily dose} = \frac{0.00000238 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L/d}}{50 \text{ kg}} = 0.0014 \text{ mg/kg/day}$$

$$50 \text{ kg}$$

$$\text{PDE} = 0.0014 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 0.007 \text{ mg/d} = 7.0 \mu\text{g/day}$$

References

- ATSDR. Toxicological Profile for Silver. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1990.
- Gaul LE, Staud AH. Clinical spectroscopy. Seventy cases of generalized argyrosis following organic and colloidal Ag medication. JAMA. 1935; 104:1387–1390.
- Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver - A review. Regul Toxicol Pharmacol. 2014; 68(1):1-7.
- Hymowitz N, Eckholt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. Prev Med. 1996; 25:537-46.
- Rungby J, Danscher G. Hypoactivity in silver exposed mice. Acta Pharmacol Toxicol. 1984; 55:398-401.

Rungby J, Danscher G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. Acta Neuropathol 1983;60(1-2):92-8.

US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System (IRIS). 2003.

THALLIUM

Summary of PDE for Thallium

Thallium (Tl)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	8.0	8.0	8.0

Introduction

Pure thallium (Tl) is a bluish-white metal. It exists primarily in two oxidation states: +1 and +3. Monovalent thallium is similar to potassium (K^+) in ionic radius and electrical charge, which contributes to its toxic nature. Many of the thallium salts are soluble in water with the exception of the insoluble $\text{Ti}(3+)$ oxide. Thallium sulfate has been used in medicine, primarily as a depilatory agent, but also to treat infections, such as venereal diseases, ringworm of the scalp, typhus, tuberculosis, and malaria. $\text{Ti}(3+)$ salts are being used in organic synthesis. Thallium is nutritionally not essential and no metabolic function is known (ATSDR, 1992).

Safety Limiting Toxicity

In humans and animals, the skin, especially the hair follicles, appears to be the most sensitive target of toxicity from repeated oral exposure to thallium (US EPA, 1992; US EPA, 2009). Water soluble salts (sulphate, acetate, or carbonate) have higher toxicity than other forms (Moore *et al*, 1993).

PDE – Oral Exposure

The primary target organ for oral exposure to thallium in humans and animals appears to be the skin, especially the hair follicles, as shown in a 90-day toxicity rat study with thallium sulfate. The NOAEL was defined at 0.04 mg Tl/kg on the basis of an increased incidence of alopecia at the higher doses (OEHHA, 1999; US EPA, 2009). Thus, the oral PDE was determined on the basis of the NOAEL of 0.04 mg Tl/kg in rat.

Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as below.

$$\text{PDE} = 0.04 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 0.008 \text{ mg/day} = 8.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

No relevant data on parenteral exposure to thallium compounds were found. The bioavailability of soluble thallium salts is high (> 80%) (US EPA, 2009). Therefore, the parenteral PDE is the same as the oral PDE.

$$\text{PDE} = 8.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

No relevant data on inhalation exposure to thallium compounds were found. The US EPA concluded that information on the inhalation toxicity of thallium is insufficient to derive an inhalation reference concentration. Occupational epidemiology studies involving possible inhalation exposures to thallium were limited and inconclusive (US EPA, 2009). The major toxicity identified in humans and animals is alopecia, and absorption and toxicity is considered high by the inhalation route (IPCS, 1996). Similar

findings may be expected by Tl exposure *via* oral and respiratory routes. For this reason, the inhalation PDE is set at the parenteral PDE.

PDE = 8.0 µg/day

References

ATSDR. Toxicological profile for thallium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

IPCS. Thallium and thallium salts: health and safety guide. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 1996. Health and Safety Guide No. 102.

Moore D, House I, Dixon A. Thallium poisoning. Br Med J 1993;306:1527-9.

OEHHA. Public health goal for thallium in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Berkeley and Sacramento, CA. 1999.

US EPA. Drinking water criteria document for thallium. Health and Ecological Criteria Division; Office of Science and Technology; Office of Water; U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 1992.

US EPA. Toxicological review of thallium and compounds (CAS No. 7440-28-0). Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/001F

TIN**Summary of PDE for Tin**

Tin (Sn)			
	Oral	PARENTERAL	Inhalation
PDE (µg/day)	6400	640	64

Introduction

Tin (Sn) is a silvery-white metal that exists in +2 and +4 oxidation states. The most important inorganic compounds of tin are its oxides, chlorides, fluorides and halogenated sodium stannates and stannites. Tin is present in some multi-vitamin and mineral food supplements (at levels up to 10 µg Sn/tablet). Tin is possibly nutritionally essential for some animals, but it has not been shown to be essential for humans. Tin(2+) chloride is being used as a reducing agent, and as a stabilizer of polyvinylchloride (PVC). This safety assessment focuses on inorganic tin considering that the more frequent occurrence of inorganic tin is more relevant with respect to metal impurities in drug products than organic tin compounds.

Safety Limiting Toxicity

There is no indication of *in vivo* genotoxicity or carcinogenicity for tin and tin salts. In several studies in rats, a decrease in hemoglobin as an early sign for anemia was the most sensitive endpoint. In general, in *in vitro* assays tin and tin salts were negative for mutagenicity but some forms were positive for chromosomal damage (CICAD, 2005). Stannous chloride was not carcinogenic in the two year assay in mice or rats (NTP, 1982).

PDE – Oral Exposure

Anemia was the most sensitive endpoint in rats after repeated oral administration. Thus, the PDE for oral exposure was determined on the basis of the lowest NOAEL, i.e., 150 ppm (equivalent to 32 mg Sn/kg/day; ATSDR, 2005). This value was obtained from a 90-day study in rats based on signs of anemia starting at 500 ppm in rats exposed to stannous chloride *via* diet (de Groot *et al*, 1973). This study was considered more relevant than the NTP study (NTP, 1982) in determining the oral PDE because in the 13-week NTP dose range finding study, the toxicological evaluation was more limited (e.g., no clinical chemistry, including effects on hemoglobin) than in the study by de Groot *et al*. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as below.

$$\text{PDE} = 32 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 6.4 \text{ mg/d} = 6400 \text{ µg/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

The safety review for tin was unable to identify any significant assessments upon which to calculate a PDE for parenteral routes of exposure. On the basis of an oral bioavailability of about 5% for tin and inorganic tin compounds (ATSDR, 2005), the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 6400 \text{ µg/d} / 10 = 640 \text{ µg/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

The safety review for tin was unable to identify any significant assessments on inorganic tin upon which to calculate a PDE for inhalation routes of exposure. Although a TLV is available for tin (2 mg/m³; US DoL, 2013), there is insufficient data to set a MRL (ATSDR 2005; EU SCOEL 2003). Therefore, the PDE for tin is calculated by using a factor of 100 to convert the oral PDE to the inhalation PDE (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 6400 \text{ } \mu\text{g/d} / 100 = 64 \text{ } \mu\text{g/day}$$

References

ATSDR. Toxicological profile for tin and tin compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

CICAD. Tin and inorganic compounds. Concise International Chemical Assessment Document. World Health Organization, Geneva, 2005. Document 65.

De Groot AP, Feron V, Til H. Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats. Food Cos Toxicol 1973;11:19-30.

EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for tin and inorganic tin compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2003;SCOEL/SUM/97.

NTP. Technical report on the carcinogenesis bioassay of stannous chloride (CAS NO. 7772-99-8) in F344/N and B6C3F₁/N mice (feed study). National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. 1982; Technical Report Series No. 231.

US DoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

VANADIUM

Summary of PDE for Vanadium

Vanadium (V)			
	Oral	Parenteral	Inhalation
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	120	12	1.2

Introduction

Vanadium (V) is present as a trace element in the earth's crust and can exist in a variety of oxidation states (-1, 0, +2, +3, +4 and +5). V is also present in trace quantities in most biological organisms with the principal ions being vanadate, VO_3^- and vanadyl, VO_2^+ . Absorption of vanadium from the gastrointestinal tract is poor. Estimates of total dietary intake of vanadium in humans range from 10 to 60 $\mu\text{g}/\text{day}$. Intake from drinking water depends on the water source and estimates are up to 140 $\mu\text{g}/\text{day}$. Human populations have variable serum concentrations of vanadium, with 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ being the high end of the normal range. Despite its being ubiquitous in the body, an essential biological role for vanadium in humans has not been established.

Safety Limiting Toxicity

Vanadium is genotoxic, but not mutagenic (ATSDR, 2012). Vanadium pentoxide is classified as a possible human carcinogen (Group 2B; IARC, 2012).

PDE – Oral Exposure

Following oral administration to animals and humans the gastrointestinal tract, cardiovascular, and hematological system are the primary targets of toxicity. The most appropriate study to assess vanadium toxicity through oral administration was conducted in humans exposed to vanadium for 12 weeks. In this study, no significant alterations in hematological parameters, liver function (as measured by serum enzymes), cholesterol and triglyceride levels, kidney function (as measured by blood urea nitrogen), body weight, or blood pressure were observed in subjects administered *via* capsule 0.12 or 0.19 mg vanadium as ammonium vanadyl tartrate or vanadyl sulfate for 6–12 weeks (ATSDR, 2012). The oral NOAEL of 0.12 mg vanadium/kg/day for hematological and blood pressure effects was used to calculate the oral PDE. Taking into account the modifying factors (F1-F5 as discussed in Appendix 1), the oral PDE is calculated as below.

$$\text{PDE} = 0.12 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 0.12 \text{ mg/d} = 120 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Parenteral Exposure

The safety review for vanadium was unable to identify any significant assessments upon which to calculate a PDE for parenteral routes of exposure. On the basis of an approximate oral bioavailability of <1–10% for vanadium and inorganic vanadium compounds (ATSDR, 2012), the parenteral PDE was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 10 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 120 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 12 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE – Inhalation Exposure

A two year chronic inhalation exposure study in rats was considered for use for the inhalation PDE for vanadium. In this study, carcinogenic effects were observed to the lowest dose tested, 0.5 mg/m³

vanadium pentoxide (Ress *et al.* 2003). Vanadium pentoxide is a caustic agent and is not considered to be present in drug products. Therefore, the inhalation PDE for vanadium was calculated by dividing the oral PDE by a modifying factor of 100 (as described in Section 3.1).

$$\text{PDE} = 120 \text{ } \mu\text{g/d} / 100 = 1.2 \text{ } \mu\text{g/day}$$

References

ATSDR. Toxicological profile for vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Ress NB, Chou BJ, Renne RA, Dill JA, Miller RA, Roycroft JH et al. Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2003;74(2):287-96.

Appendix 4: Illustrative Examples

Examples for converting PDEs into permitted elemental impurity concentrations

Option 1: Permitted common concentration limits of elemental impurities across drug product component materials for products with daily intakes of not more than 10 grams.

For this example, consider a solid oral drug product with a maximum daily intake of 2.5 grams, containing 9 components (1 drug substance and 8 excipients, see Table A.4.1). Because this drug product does not exceed a maximum daily intake of 10 grams, the concentrations in Table A.2.2 may be used. As Option 1 has a common permitted concentration, the 9 components can be used in any proportion in the formulation. The drug substance synthesis uses Pd and Ni catalysts, and Pb, As, Cd, Hg, and V are also of concern on the basis of the risk assessment. The maximum daily intake of each elemental impurity in the drug product is given in Table A.4.2 assuming that each elemental impurity is present at the concentration given in Table A.2.2. The maximum potential daily intake of an elemental impurity is determined using the actual drug product daily intake and the concentration limit for the elemental impurity in Table A.2.2 (concentration multiplied by the actual daily intake of the drug product of 2.5 grams). The maximum daily intake given for each elemental impurity is not a summation of values found in the individual columns of Table A.4.2.

This calculation demonstrates that no elemental impurities exceed their PDEs. Thus if these concentrations in each component are not exceeded, the drug product is assured to not exceed the PDEs for each identified elemental impurity.

Table A.4.1: maximum daily intake of components of the drug product

Component	Daily Intake, g
Drug Substance	0.200
Microcrystalline Cellulose (MCC)	1.100
Lactose	0.450
Ca Phosphate	0.350
Crospovidone	0.265
Mg Stearate	0.035
Hydroxypropylmethyl Cellulose (HPMC)	0.060
Titanium Dioxide	0.025
Iron Oxide	0.015
Drug Product	2.500

Table A.4.2: permitted concentrations from table A.2.2 (assuming uniform concentrations and 10 grams daily intake)

Component	Maximum Permitted Concentration (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Drug Substance	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
MCC	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
Lactose	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
Ca Phosphate	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
Crospovidone	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
Mg Stearate	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
HPMC	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
Titanium Dioxide	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
Iron Oxide	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
Maximum Daily intake (µg)	1.25	3.75	1.25	7.5	25	25	50
PDE (µg)	5	15	5	30	100	100	200

Option 2a: Permitted common concentration limits across drug product component materials for a product with a specified daily intake:

For this example, consider the same solid oral drug product with a maximum daily intake of 2.5 grams, containing 9 components (1 drug substance and 8 excipients, see Table A.4.1) used in Option 1. As Option 2a has a common permitted concentration, the 9 components can be used in any proportion in the formulation. The drug substance synthesis uses Pd and Ni catalysts, Pb, As, Cd, Hg, and V are also of concern on the basis of the risk assessment. The maximum concentration of each elemental impurity identified in the risk assessment can be calculated using the PDEs in Table A.2.1 and Equation 1.

The maximum potential daily intake of an elemental impurity is determined using the actual drug product daily intake and the concentration limit for the elemental impurity in Table A.4.3 (concentration multiplied by the actual daily intake of the drug product of 2.5 grams). The maximum daily intake given for each elemental impurity is not a summation of values found in the individual columns of Table A.4.3.

This calculation also demonstrates that no elemental impurities exceed their PDEs. Thus if these concentrations in each component are not exceeded, the drug product is assured to not exceed the PDEs for each identified elemental impurity.

The factor of 4 increase in Option 2a for permitted concentration seen when comparing Option 1 and Option 2a concentration limits is due to the use of 10 grams and 2.5 grams, respectively, as daily intake of the drug product.

Table A.4.3: calculation of maximum permitted concentrations assuming uniform concentrations in a product with a specified daily intake:

Component	Maximum Permitted Concentration (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Drug Substance	2	6	2	12	40	40	80
MCC	2	6	2	12	40	40	80
Lactose	2	6	2	12	40	40	80
Ca Phosphate	2	6	2	12	40	40	80
Crospovidone	2	6	2	12	40	40	80
Mg Stearate	2	6	2	12	40	40	80
HPMC	2	6	2	12	40	40	80
Titanium Dioxide	2	6	2	12	40	40	80
Iron Oxide	2	6	2	12	40	40	80
Maximum Daily intake (µg)	5	15	5	30	100	100	200
PDE (µg)	5	15	5	30	100	100	200

Option 2b: Permitted concentration limits of elemental impurities across drug product component materials for a product with a specified daily intake:

For this example, consider the same solid oral drug product with a maximum daily intake of 2.5 grams, containing 9 components (1 drug substance and 8 excipients, see Table A.4.1) used in Option 1 and 2a. The drug substance synthesis uses Pd and Ni catalysts, and Pb, As, Cd, Hg, and V are also of concern on the basis of the risk assessment. To use Option 2b, the composition of the drug product and additional knowledge regarding the content of each elemental impurity in the components of the drug product are considered. The following table shows example data on elemental impurities that may be derived from the sources described in Section 5.5:

Table A.4.4: concentrations of elemental impurities (µg/g) in the components

Component	Concentration (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Drug Substance	<LoQ	0.5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50
MCC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
Lactose	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
Ca Phosphate	1	1	1	1	*	10	5
Crospovidone	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
Mg Stearate	0.5	0.5	0.5	0.5	*	<LoQ	0.5
HPMC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
Titanium Dioxide	20	1	1	1	*	1	<LoQ
Iron Oxide	10	10	10	10	*	2000	50

* = The risk assessment determined that Pd was not a potential elemental impurity; a quantitative result was not obtained.

Using the information presented in Table A.4.4, one can evaluate different sets of potential concentrations for each elemental impurity in each component. In table A.4.5, an example of one set of these concentrations is displayed. In this case, a high concentration of lead has been allocated to titanium dioxide and the PDE would not be exceeded due to the low proportion of this component in the drug product, and the low concentrations of lead in the other components. Using these concentrations and the component percent composition (Table A.4.1), levels of elemental impurities in the drug product can be determined using Equation 2 and compared to the established PDE. The concentrations given in Table A.4.5 are only suitable for the component proportions given in Table A.4.1.

Table A.4.5: example of potential concentrations of elemental impurities in the components

Component	Potential Concentration (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Drug Substance	<LoQ	5	<LoQ	<LoQ	500	<LoQ	750
MCC	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
Lactose	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
Ca Phosphate	5	5	5	35	*	70	80
Crospovidone	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
Mg Stearate	5	10	5	125	*	<LoQ	100
HPMC	2.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ

Titanium Dioxide	50	40	10	35	*	20	<LoQ
Iron Oxide	50	100	50	200	*	5000	1200

* The risk assessment determined that Pd was not a potential elemental impurity; a quantitative result was not obtained.

Option 3: Finished Product Analysis

For this example, consider the same solid oral drug product with a maximum daily intake of 2.5 grams, containing 9 components (1 drug substance and 8 excipients) used in Option 1, 2a and 2b. The drug substance synthesis uses Pd and Ni catalysts, and Pb, As, Cd, Hg, and V are also of concern on the basis of the risk assessment. The maximum concentration of each elemental impurity in the drug product may be calculated using the daily intake of drug product and the PDE of the elemental impurity using Equation 1. The total mass of each elemental impurity should be not more than the PDE.

Table A.4.6: calculation of concentrations for the finished product

		Maximum Permitted Concentration ($\mu\text{g/g}$)						
	Daily Intake (g)	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Drug Product	2.5	2	6	2	12	40	40	80
Maximum Daily Intake (μg)		5	15	5	30	100	100	200

Illustrative Example – Elemental Impurities Assessment

The following example is intended as illustration of an elemental impurities risk assessment. This example is intended for illustrative purposes and not as the only way to document the assessment. There are many different ways to approach the risk assessment process and its documentation.

This example relies on the oral drug product described in Appendix 4. Consider a solid oral drug product with a maximum daily intake of 2.5 grams, containing 9 components (1 drug substance and 8 excipients). The drug substance synthesis uses Pd and Ni catalysts.

The applicant conducts the risk assessment starting with the identification of potential elemental impurities following the process described in Section 5. Because the applicant had limited historical data for the excipients used in the drug product, the applicant determined that the Class 1 elements (As, Cd, Hg, Pb) would be taken through the evaluation phase. The table below shows a summary of the findings of the identification stage of the assessment.

Table A.4.7: identification of potential elemental impurities

Potential Elemental Impurities				
Component	Intentionally added	Potential elemental impurities with a relatively high abundance and/or are impurities in excipients	Potential elemental impurities from manufacturing equipment	Potential elemental impurities from container closure systems
Drug Substance	Pd, Ni	As	Ni	None

MCC	None	As, Cd, Hg, Pb	None	None
Lactose	None	As, Cd, Hg, Pb	None	None
Ca Phosphate	None	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	None
Crospovidone	None	As, Cd, Hg, Pb	None	None
Mg stearate	None	As, Cd, Hg, Pb	Ni	None
HPMC	None	As, Cd, Hg, Pb	None	None
Titanium Dioxide	None	As, Cd, Hg, Pb	V	None
Iron Oxide	None	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	None

The assessment identified seven potential elemental impurities requiring additional evaluation. Three of the identified elements were found in multiple components. The applicant continued the risk assessment by collecting information from vendors, published literature and data. The individual component data in the risk assessment process is shown below in Table A.4.8. Total daily masses of elemental impurities are calculated as the daily intake of the component times the concentration.

Table A.4.8: elemental impurity assessment – evaluation of daily contribution to the total mass of elemental impurities in the drug product

Component	Daily intake, g	Measured Concentration (µg/g)							Total Daily Mass of Elemental Impurity, µg						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Drug Substance	0.2	<LoQ	0.5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50	0	0.1	0	0	4	0	10
MCC	1.1	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ	0.11	0.11	0.11	0.11	0	0	0
Lactose	0.45	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ	0.045	0.045	0.045	0.045	0	0	0
Ca Phosphate	0.35	1	1	1	1	*	10	5	0.35	0.35	0.35	0.35	0	3.5	1.75
Crospovidone	0.265	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ	0.0265	0.0265	0.0265	0.0265	0	0	0
Mg stearate	0.035	0.5	0.5	0.5	0.5	*	<LoQ	0.5	0.0175	0.0175	0.0175	0.0175	0	0	0.0175
HPMC	0.06	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ	0.006	0.006	0.006	0.006	0	0	0
Titanium Dioxide	0.025	20	1	1	1	*	1	<LoQ	0.5	0.025	0.025	0.025	0	0.025	0
Iron Oxide	0.015	10	10	10	10	*	400	50	0.15	0.15	0.15	0.15	0	6	0.75
TOTAL	2.5 g	-	-	-	-	-	-	-	1.2 µg	0.8 µg	0.7 µg	0.7 µg	4 µg	9.5 µg	12.5 µg

* The risk assessment determined that Pd was not a potential elemental impurity; a quantitative result was not obtained.

The next step in the risk assessment is to compare the measured or predicted levels in the drug product to the control threshold, using the information in Table A.4.8, and determine appropriate actions.

Table A.4.9: assessment example – data entry descriptions

Column 1: Review the components of drug product for any elements intentionally added in the production (the primary source is the drug substance). For those used, record the elements for further consideration in the assessment.

Column 2: Identify any potential elements or impurities that are associated with excipients used in the preparation of the drug product. Record the source(s) for further consideration in the assessment.

Column 3: Identify any elemental impurities known or expected to be leached from the manufacturing equipment. Record the specific elemental impurities for further consideration in the assessment.

Column 4: Identify any elemental impurities known or expected to be leached from the container closure system. Record the specific elemental impurities for further consideration in the assessment.

Column 5: Calculate the total contribution of the potential elemental impurity by summing the contributions across the components of the drug product.

Column 6: Assess the variability of the elemental impurity level(s) in the components

Column 7: Enter the control threshold of each potential elemental impurity identified. If the variability is known and it is within acceptable limits, the control threshold (30% of the PDE) for each elemental impurity can be applied.

Column 8: Describe action taken – none if the value in column 5 is less than or equal to the control threshold (Column 7). Define control element if material variability is high or control threshold is exceeded.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Element	Intentionally added (if used in the process)	Elemental impurities with a relatively high abundance and/or are impurities in excipients	Manufacturing equipment	Leached from container closure systems	Total elemental impurity contribution µg/	Acceptable variability of elemental impurity contribution	Control threshold	Action
As	No	Observed impurity in all excipients and drug substance	No	No	0.8	yes	4.5	no further controls required
Cd	No	Observed impurity in all excipients	No	No	0.7	yes	1.5	no further controls required
Hg	No	Observed impurity in all excipients	No	No	0.7	yes	9	no further controls required

Pb	No	Observed impurity in all excipients	No	No	1.2	yes	1.5	no further controls required
Pd	API catalyst	No	No	No	4.0	yes	30	no further controls required
Ni	API catalyst	Observed in 3 excipients	No	No	12.5	yes	60	no further controls required
V	No	Observed in 3 excipients	No	No	9.5	yes	30	no further controls required

Appendix 5: limits for elemental impurities by the cutaneous and transcutaneous route

1. Background

In December 2014, ICH approved the ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities developed by the Expert Working Group. The Guideline provided Permitted Daily Exposures (PDEs) for 24 elemental impurities (EI) for the oral, parenteral, and inhalation routes of administration. In section 3.2 of the guideline, principles for establishing PDEs for other routes of administration are described. During the course of the development of Q3D, interest was expressed in developing PDEs for the cutaneous and transcutaneous route, as these products remain the most significant area where PDEs for EI have not been formally established. Appendix 5 is intended to expand upon the information given in the main text of the Q3D Guideline and to provide more specific information regarding the cutaneous and transcutaneous route of administration.

In establishing cutaneous and transcutaneous limits, the role of skin is paramount. The skin is an environmental barrier and a complex organ that has many functions, including limiting the penetration of exogenous materials, metabolism, prevention of water loss, temperature regulation, and as an immune organ (Monteiro-Riviere and Filon, 2017). The skin is composed of both an outer epidermis and an inner dermis, each composed of multiple cellular layers. Dermal (or transcutaneous) absorption, i.e., the transport of a chemical from the outer surface of the skin into systemic circulation, is dependent upon the properties of the skin, the anatomical site, the nature of the chemical applied and the characteristics of the application.

The primary barrier to absorption is the outermost layer of the epidermis (i.e., the stratum corneum) which typically consists of 15-20 layers of non-viable cells. The stratum corneum (horny layer) serves as a highly effective barrier, especially to charged species, such as metal ions. For this reason, transcutaneous delivery into the systemic circulation of materials including any active pharmaceutical ingredient (API) typically requires physical and chemical agents (e.g., penetration enhancers) to assist in the transcutaneous absorption of the API.

In respect to these "penetration enhancers," it is noteworthy that agents that enhance penetration of an API are usually not applicable for EI due to fundamental differences in physico-chemical properties. Limited research has been conducted to evaluate the systemic absorption of EIs applied to the skin. The skin may respond to exposure in various ways. For example, approximately half of mercury vapor taken up by the skin (1 - 4% of the dose) was shed by desquamation of epidermal cells for several weeks after exposure, while the remainder in the skin was slowly released into general circulation (Hursh et al., 1989). Hostýnek et al. (1993) describes that silver (Ag) is preferentially accumulated in the skin and is not liberated. Available data indicate that gold (Au) is not readily absorbed through skin due to inertness and lack of ionization by bodily fluids (Lansdown, 2012). Gold, in salt form, has been shown to bind readily to sulphhydryl groups of epidermal keratin and remain in the skin (Lansdown, 2012). Metal binding proteins are present in some fetal and adult skin (e.g., basal keratinocytes of epidermis and outer hair root sheath) but not in other cell types (e.g., exocrine portion of the eccrine glands), indicating the skin has the potential for binding and metabolism of metals (van den Oord and De Ley, 1994).

Together these properties of the skin layers represent a significant barrier to systemic exposure as illustrated by quantitative absorption data reviewed by Hostýnek et al. (1993). This systemic exposure is reported to be < 1% absorption for most of the evaluated EI in scope of this guideline.

Transcutaneous absorption of EI is discussed in more detail in section 3.

Elements evaluated in this guideline were assessed by reviewing publicly available data contained in scientific journals, government research reports and studies, and regulatory authority research and assessment reports. In general, studies in the scientific literature simply report disappearance of EI from the cutaneous layer rather than transcutaneous absorption. Quantitative data are generally lacking for most EI and the associated counterion (Hostyněk, 2003). Furthermore, there are no suitable standards for occupational exposure for the dermal route for risk assessment. Consequently, a generic approach was adopted to establish limits as opposed to an element-by-element basis.

2. Scope ¹

This Appendix to the Q3D Guideline applies to cutaneous and transcutaneous drug products (referred to as "cutaneous products" throughout this Appendix) whether intended for local or systemic effect. This Appendix does not apply to drug products intended for mucosal administration (oral, nasal, vaginal), topical ophthalmic, rectal, or subcutaneous and subdermal routes of administration. Products not covered by this Appendix should be evaluated in accordance with the approach discussed in section 3.2 of the main text of the Q3D Guideline.

3. Principles of safety assessment for cutaneous products

The literature review focuses on the forms likely to be present in pharmaceutical products (see main guideline) and therefore the assessment relied on evaluating the available data for inorganic forms of the EI and ranking the relevance of the data in the following order: human *in vivo* data; animal *in vivo* data; *in vitro* data.

Local and systemic toxicities were considered. In general, there is no indication for local toxicity on the skin, with the exception of sensitization. Review of systemic toxicity by the dermal route, shows significant systemic toxicity for thallium. Since there is limited information available on transcutaneous absorption of the elements addressed in this Addendum it is not possible to address this percent absorption on an element-by-element basis and to allow conversion of an existing PDE to the dermal route in order to support an element-by-element approach. Therefore, a generic approach has been developed based on a systematic adjustment of the parenteral PDE, which assumed 100% bioavailability, to derive a cutaneous PDE by using a Cutaneous Modifying Factor (CMF) (see section 4). The cutaneous PDE has been derived for daily, chronic application to the skin.

3.1. Transcutaneous absorption of elemental impurities (EI)

The extent of absorption into the systemic circulation (systemic absorption) is considered an important component to the safety assessment of the elements. Review of studies of skin penetration, absorption, systemic bioavailability and toxicity of the elements shows a lack of data for many elements. For those elements that have been studied for transcutaneous absorption and/or toxicity, the available data are rarely suitable for proper quantitative analysis and the diverse experimental designs preclude inter-study or inter-element comparability (Hostyněk, 2003). The available data indicate that EIs are generally poorly absorbed through intact skin even in the presence of enhancers. For example, absorption of Pb from lead oxide under occlusion in rats was less than 0.005%, as measured by urinary Pb for 12 days following exposure. Penetration of lead oxide was not detectable in an *in vitro* system with human skin (ATSDR, 2019).

¹ The Q3D guideline is not intended to provide recommendations for labelling of allergens. Applicants should refer to regional guidance/recommendations or best practice for managing and labeling of allergens.

There are numerous factors that may influence transcutaneous absorption and systemic bioavailability after cutaneous administration of a substance. These factors may be categorized as:

- compound-related factors (e.g., physical state, ionization, solubility, binding properties, reactivity, and the counterion of the EI), and/or
- application-related factors (e.g., concentration and total dose applied, duration of application/exposure, cleaning between applications, surface area, co-applied materials/exipients and occlusion status),
- subject-related factors (e.g., comparative species differences, location on the body, hydration of the skin/age, temperature).

Transcutaneous penetration through the skin is element and chemical species-specific and each element would need to be experimentally assessed under different conditions to develop an effective model. Due to this complexity, it is not feasible to address every possible scenario for each EI in each drug product.

Given the limited amount of data on transcutaneous absorption and toxicity by the cutaneous route of administration that has been generated in well-designed studies, the available data were used to develop a generic, conservative approach. The cutaneous PDE is derived from the previously established element-specific parenteral PDEs for which adequate toxicity data are available. To address the presumed low but unquantified transcutaneous absorption, and in consideration of all the potential factors that can influence this absorption, a 10-fold factor will be applied to the parenteral PDE for most EIs. The derivation and application of the factor of 10 is described in more detail in section 4 below.

3.2. PDE for drug products directly applied to the dermis

A compromised basal cell layer could facilitate direct entry of EIs into the dermis and its associated blood vessels (potentially increasing systemic absorption). Therefore, the generic PDE for the cutaneous route described in this Addendum should not be applied to drug products intended to treat skin with substantial disruption of the basal cell layer of the epidermis. For indications in which drug product is intentionally brought into contact with the dermis (e.g. skin ulcers, second- and third-degree burns, pemphigus, epidermolysis bullosa) it is recommended to develop a case-specific justification based on principles outlined in ICH Q3D section 3.3. The parenteral PDE is generally an appropriate starting point for these drug products.

Small cuts, needle pricks, skin abrasions and other quick healing daily skin injuries are not associated with substantial basal cell layer disruption of the epidermis as defined above. The total amount of drug product which can potentially come into contact with the dermis is therefore considered negligible. Therefore, cutaneous PDEs will apply to drug products intended to treat these skin abrasions or other quick healing acute injuries.

4. Establishing the cutaneous permitted daily exposure (PDE)

The cutaneous PDE for all relevant EIs is calculated by applying a cutaneous modifying factor (CMF) to the parenteral PDE for each EI.

4.1. Establishing the cutaneous modifying factor (CMF)

The limited available data suggest that transcutaneous absorption of most EI, when studied in intact skin, is less than 1% as described previously (Section 1 and 3). As described in section 3.1, there are multiple factors that can influence this absorption. In lieu of accounting for such factors individually, and in consideration of the relative lack of reliable quantitative transcutaneous absorption data, an approach has been adopted for the derivation of cutaneous PDEs, which is considered protective against potential systemic toxicities. To account for these uncertainties, a CMF is generated using the approach outlined below.

1. For EIs other than arsenic (As) and thallium (Tl), a maximum Cutaneous Bioavailability (CBA) of 1% is used.
2. To account for the various factors that can enhance CBA, a factor of 10 is applied to increase the CBA (adjusted CBA).
3. To calculate the CMF, the parenteral BA (100%) is divided by the adjusted CBA.

4.2. Cutaneous PDE

The Cutaneous PDE is calculated as

$$\text{Cutaneous PDE} = \text{Parenteral PDE} \times \text{CMF}$$

Parenteral PDE calculations already include safety factors F1-F5 or are derived from Oral PDE, which also include safety factors (see Appendix 1 of ICH Q3D) to account for variability and extrapolation. Therefore, no further adjustments are necessary for the cutaneous PDE.

The derived cutaneous PDEs are listed in Table A.5.1.

4.2.1. Derivation of PDE for EI, other than Arsenic (As) and Thallium (Tl)

For EI with low CBA (< 1%), a CMF of 10 is applied.

For EI with $\leq 1\%$ CBA, the adjusted CBA is $1\% \times 10 = 10\%$

Divide the parenteral BA by the adjusted CBA to derive the CMF

$$100\% / 10\% = 10$$

The cutaneous PDE is derived as:

$$\text{Cutaneous PDE} = \text{Parenteral PDE} \times \text{CMF}$$

$$\text{Cutaneous PDE} = \text{Parenteral PDE} \times 10$$

See Table A.5.1 for cutaneous PDEs for individual EI.

4.2.2. Derivation of PDE for arsenic

For inorganic arsenic, the available data indicate that the transcutaneous absorption is greater than that observed for most other EI (approximately 5%) (ATSDR, 2016). Based on this, the CMF for arsenic is 2, as shown in the calculation below

Derive the adjusted CBA: $5\% \times 10 = 50\%$

Divide parenteral BA by the adjusted CBA to derive the CMF

$$100\%/50\% = 2$$

The cutaneous PDE is derived as:

$$\text{Cutaneous PDE} = \text{Parenteral PDE} \times \text{CMF}$$

$$\text{Cutaneous PDE} = 15 \mu\text{g}/\text{day} \times 2 = 30 \mu\text{g}/\text{day}$$

4.2.3. Derivation of PDE for Thallium

Thallium is highly absorbed through the skin. Since quantitative data are not available, it is assumed to be effectively equivalent to parenteral levels. The adjusted PDE equals the parenteral PDE, a CMF of 1 is used.

The cutaneous PDE is derived as:

$$\text{Parenteral PDE} = 8 \mu\text{g}/\text{day}$$

$$\text{Cutaneous PDE} = 8 \mu\text{g}/\text{day} \times 1 = 8 \mu\text{g}/\text{day}$$

5. Cutaneous concentration limits for Ni and Co

The concentrations of EI generally present in cutaneous products as impurities are not considered sufficient to induce sensitization. However, a concentration limit in addition to the PDE is warranted for Nickel (Ni) and Cobalt (Co) to reduce the likelihood of eliciting skin reactions in already sensitized individuals. This concentration limit is referred to as the cutaneous and transcutaneous concentration limit (CTCL). For other EI such as Chromium (Cr), the threshold to elicit a sensitizing response is either approximately equal to the cutaneous PDE (Cr) or much greater than the cutaneous PDE and therefore additional controls are not necessary (Nethercott et al., 1994).

The dermal concentration limit of $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ for Ni was originally established by Menné et al., (1987) as a detection limit in the dimethylglyoxime (DMG) test. The use of Ni in consumer products (e.g., jewelry) intended for direct and prolonged skin contact was regulated by this limit under the EU countries Ni regulations and under the EU Nickel Directive (currently, REACH, Entry 27, Annex XVII). After implementation of the directive, the prevalence of Ni allergy decreased significantly (Thyssen et al., 2011; Ahlström et al., 2019). This limit is applied to set a cutaneous concentration of Ni in drug products. The minimum unit applied to the diseased area is referred to as 1 fingertip unit (FTU), which is approximately equivalent to 0.5 g (equivalent to the amount of ointment applied to distal skin-crease to the tip of the index finger). Usually, cutaneous products are designed to apply 1 FTU in approximately 250 cm^2 (Long and Finlay, 1991). Since the volume of cutaneous products per skin area usually does not vary with the region of the skin, the CTCL value does not depend on the applied dose and region. Based on the application of a 0.5 g dose of drug product per day to a skin surface area of 250 cm^2 , a CTCL of $35 \mu\text{g}/\text{g}$ drug product is derived, as below. As a recently derived limit to minimize elicitation of allergies to Co shows a similar limit of 31-259 ppm as Ni (Fischer et al., 2015), the same CTCL is applied to Co.

$$0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week} = 0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$$

$$0.07 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day} \times 250 \text{ cm}^2 = 17.5 \text{ } \mu\text{g}/\text{day}$$

$$17.5 \mu\text{g}/\text{day} / 0.5 \text{ g/day} = 35 \text{ } \mu\text{g/g}$$

6. Product risk assessment

Product assessments for cutaneous drug products should be prepared following the guidance provided in ICH Q3D Section 5. The considerations of potential sources of EI, calculation options and considerations for additional controls are the same for products for the cutaneous route of administration as for products for the oral, parenteral and inhalation routes of administration.

For Ni and Co, in addition to considering the EI levels in the drug product relative to the PDE, the concentration of this EI ($\mu\text{g/g}$) in the drug product should be assessed relative to the CTCL identified in Table A.5.1. The product risk assessment should therefore confirm that the total Ni and Co level ($\mu\text{g/day}$) is at or below the PDE and that their respective concentrations in the drug product do not exceed the CTCL shown in Table A.5.1.

As described in ICH Q3D Section 5.2, the drug product risk assessment is summarized by reviewing relevant product or component specific data combined with information and knowledge gained across products or processes to identify the significant probable EI that may be observed in the drug product.

The summary should consider the significance of the observed or predicted level of the EI relative to the corresponding PDE and in the case of Ni and Co, the Ni- and Co-CTCL. As a measure of the significance of the observed EI level, a control threshold is defined as a level that is 30% of the established PDE and CTCL (for Ni and Co) in the drug product. The control threshold may be used to determine if additional controls may be required. If the total observed or predicted EI level ($\mu\text{g/day}$) or cutaneous concentration ($\mu\text{g/g}$) –in the drug product is consistently less than 30% of the established PDE or CTCL, then additional controls are not required, provided the applicant has appropriately assessed the data and demonstrated adequate controls on elemental impurities.

Since the maximum total daily dose for cutaneous products is not always clearly stated, a prerequisite for the product risk assessment is a justified estimation of a worst-case exposure to the EI that can form the basis for the assessment (SCCP, 2006; Long, 1991, Api et al., 2008). In addition, the number of applications per day may not be clear. Since the CTCL is calculated based on a once-daily application, the acceptable concentration may need to be modified according to the maximum number of applications per day and following an assessment of various factors such as retention time of the drug product. Although the risk of sensitization does not depend on the dose per application, it may increase with multiple daily applications to the same area.

Dermal products differ from oral, parenteral or inhalation products in that they may be removed or rinsed from the area of application. In evaluating the potential EI to which the patient may be exposed, it may be important to evaluate the retention time of the drug product during typical conditions of use. For example, certain products such as shampoos have a short application duration time. Thus, the risk assessment may propose an adjustment by use of a retention factor (see Module 1 of the ICH Q3D training package for more information on retention time; <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>). If the PDE is adjusted in this manner, the new level proposed should be referred to as an Acceptable Level and is subject to consideration by the relevant authorities on a case-by-case basis.

7. Cutaneous PDE values

The calculated PDE for the cutaneous and transcutaneous route are listed in Table A.5.1. To be compliant with Q3D, for sensitizing EI (Ni, Co), a second limit- the CTCL ($\mu\text{g/g}$)- will also need to be met.

There are insufficient data to set PDEs by any route of administration for iridium, osmium, rhodium, and ruthenium. For these elements, the palladium PDE for the relevant route will apply.

Table A.5.2 provides example concentrations for a drug product with a daily dose of 10 g.

Table A.5.1: cutaneous products – PDE, CTCL and elements to be included in risk assessment

Element	Class	From ICH Q3D for comparison			Cutaneous products		
		PDE ($\mu\text{g/day}$)	Oral	Parenteral	Inhalation	PDE ($\mu\text{g/day}$)	CTCL ($\mu\text{g/g}$) for sensitizers
Cd	1	5	2	3	20	-	yes
Pb	1	5	5	5	50	-	yes
As	1	15	15	2	30	-	yes
Hg	1	30	3	1	30	-	yes
Co	2A	50	5	3	50	35 ⁴	yes
V	2A	100	10	1	100	-	yes
Ni	2A	200	20	6	200	35 ⁴	yes
Tl	2B	8	8	8	8	-	no
Au	2B	300	300	3	3000	-	no
Pd ⁵	2B	100	10	1	100	-	no
Se	2B	150	80	130	800	-	no
Ag	2B	150	15	7	150	-	no
Pt	2B	100	10	1	100	-	no
Li	3	550	250	25	2500	-	no
Sb	3	1200	90	20	900	-	no
Ba	3	1400	700	300	7000	-	no
Mo	3	3000	1500	10	15000	-	no
Cu	3	3000	300	30	3000	-	no
Sn	3	6000	600	60	6000	-	no
Cr	3	11000	1100	3	11000	-	no

¹ Intentionally added elements should always be included in the Risk Assessment.

² Class 2B elements were excluded from the assessment of oral, parenteral and inhalation products due to the low likelihood that they would be present if not intentionally added (see section 4 of ICH Q3D).

³ Class 3 elements with a cutaneous PDE above 500 µg/day do not have to be included in the risk assessment unless intentionally added (see section 4 of ICH Q3D)

⁴ For elements with a cutaneous PDE and a CTCL, both limits need to be met. In case the results are conflicting, the lowest limit is applied. Using Co as an example, based on the PDE and a 1 g maximum daily dose of drug product, the calculated cutaneous concentration is 50 µg/g which exceeds the CTCL of 35 µg/g. In this situation, the CTCL limit should be used.

⁵ Pd PDE will apply to iridium, osmium, rhodium, and ruthenium.

Table A.5.2: cutaneous PDE and concentration limits for a 10 g dose

Element	Class	Cutaneous PDE (µg/day)	Cutaneous conc ¹ for a 10 g daily dose (µg/g)	CTCL (µg/g) for sensitizers
Cd	1	20	2	-
Pb	1	50	5	-
As	1	30	3	-
Hg	1	30	3	-
Co	2A	50	5 ²	35
V	2A	100	10	-
Ni	2A	200	20 ²	35
Tl	2B	8	0.8	-
Au	2B	3000	300	-
Pd ³	2B	100	10	-
Se	2B	800	80	-
Ag	2B	150	15	-
Pt	2B	100	10	-
Li	3	2500	250	-
Sb	3	900	90	-
Ba	3	7000	700	-
Mo	3	15000	1500	-
Cu	3	3000	300	-
Sn	3	6000	600	-
Cr	3	11000	1100	-

¹ PDE expressed in concentration terms, calculated using a 10 g daily dose.

² For elements with a cutaneous PDE and a CTCL, both limits need to be met. In case the results are conflicting, the lowest limit is applied. Using Co as an example, based on a 10 g maximum daily dose of drug product, the calculated cutaneous concentration is 5 µg/g; based on a 1 g maximum daily dose of drug product, the calculated cutaneous concentration is 50 µg/g which exceeds the CTCL of 35 µg/g. In this situation, the CTCL limit should be used.

³ Pd PDE will apply to iridium, osmium, rhodium, and ruthenium.

8. References

Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure and treatment. Contact Dermatitis 2019; 1-15.

Api AA, Basketter DA, Cadby PA, Cano MF, Ellis G, Gerberick ZF, Griem P, McNamee PM, Ryan CA, Safford R. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. Reg Toxicol Pharmacol 52 (1) 2008, 3-23.

ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. 2019.

ATSDR. Addendum to the toxicological profile for arsenic Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. 2016.

Fischer LA, Johansen JD, Voelund A, Lidén C, et al. Elicitation threshold of cobalt chloride: analysis of patch test dose-response studies. Contact Dermatitis 2015; 74: 105-109.

Hostýnek JJ, Hinz RS, Lorence CR, Price M, Guy RH. Metals and the skin. Critical Reviews in Toxicology 1993; 23(2): 171-235.

Hostynék JJ. Factors determining percutaneous metal absorption. Food Chem Toxicol 2003; 41 (3): 327–345.

Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA. Percutaneous absorption of mercury vapor by man. Arch Environ Health 1989; 44(2): 120-127.

Lansdown ABG. Silver and Gold. In Patty's Toxicology 6th Edition. Ed Bingham E, Cohrssen B; John Wiley & Sons 2012; pp 75-112

Long CC, Finlay AY. The Finger-Tip Unit-a New Practical Measure. Clinical and experimental dermatology 1991; 16.6: 444–447.

Menné T, Brandup F, Thestrup-Pedersen K et al. Patch test reactivity to nickel alloys. Contact Dermatitis 1987; 16: 255-259.

Monteiro-Riviere NA, Filon, FL. Skin. In B Badeel, A Pietrojasti Anna A. Shvedova Adverse Effects of Engineered Nanomaterials. Exposure, Toxicology and Impact on human Health 2nd Edition 2017: 357-380 Elsevier

Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, Fowler J, et al. A study of chromium induced allergic contact with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment. Occup Environ Med 1994; 51: 371-380.

SCCP's (European Commission Scientific Committee on Consumer Products) Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation, sixth revision, 2006.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_03j.pdf.

Thyssen JP, Uter W, McFadden J, Menné T, Spiewalk R, Vigan M, Gimenez-Arnau A, Lidén C. The EU Nickel Directive revisited—future steps towards better protection against nickel allergy. Contact Dermatitis 2011; 64(3): 121-125.

Van den Oord JJ and De Ley M. Distribution of metallothionein in normal and pathological human skin. Arch Dermatol Res 1994; 286: 62-8.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: ana maria rodriguez saez <anamari_far@hotmail.com>
Enviado el: viernes, 1 de marzo de 2024 17:37
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta pública Proyecto RD preparados cannabis

Buenas tardes,

Escribo en relación al Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Soy Ana María Rodríguez Sáez, con DNI 75103642V.

Soy profesional sanitaria (farmacéutica y dietista). Estoy familiarizada con el Cannabis Medicinal desde 2016, el cual conocí por una enfermedad en mi propia familia.

Me he formado con el Observatorio Español de Cannabis Medicinal e incluso fui a Oregón (EE.UU) a un laboratorio (Rogue Research Lab) para seguir ampliando conocimiento en la materia. He colaborado con la asociación de pacientes usuarios de cannabis medicinal Dosemociones que informa y asesora a pacientes, que voluntariamente han decidido usar cannabis, para un uso seguro en diferentes patologías.

Además he trabajado en el CTD (centro de tratamiento de drogodependencias) Casa de Campo de Cruz Roja y como farmacéutica de atención primaria para la Comunidad de Madrid.

Actualmente colaboro con varias asociaciones de pacientes y entidades sanitarias públicas y privadas (AFINA, AECC Sevilla, clínica Dolentia).

Existen múltiples patologías que pueden beneficiarse de los preparados derivados de cannabis. Se han perdido datos y mucha evidencia científica a lo largo de los años por la falta de regulación. Las asociaciones de pacientes y otras entidades han llevado a cabo labores que competen al estado en materia de salud pública.

Desde mi experiencia, dolor crónico (incluida fibromialgia), cáncer, enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, parkinson, epilepsia), enfermedades de origen inflamatorio (Crohn, colitis...) y ansiedad/insomnio son los cinco grandes grupos que pueden obtener efectos terapéuticos del cannabis medicinal.

***Ansiedad/insomnio con frecuencia van asociadas a la mayoría de enfermedades crónicas descritas.

Además, puede suponer una opción terapéutica para aquellos que requieren deshabituar de medicamentos opiáceos prescritos para el dolor, cuando se ha generado el fenómeno de tolerancia.

La dependencia física que el cannabis genera es mínima en comparación con opiáceos y benzodiazepinas. Los preparados de CBD actualmente se encuentran en un limbo legal. Ya que se puede comercializar libremente en la UE, el CBD debería regularse e incluirse como suplemento alimenticio (actualmente es un cosmético). Es una sustancia segura, existe suficiente evidencia científica y como tal se encuentra registrada en el resto de países europeos.

No hay que olvidar que los pacientes han aprendido a "autogestionarse" y han recurrido al autocultivo y a clubs o asociaciones que creo que no "deben" excluirse ahora con la llegada y control de la industria farmacéutica.

La flor de cannabis y los aceites con extractos de cannabis son los preparados utilizados con más frecuencia para fines medicinales. Bajo mi punto de vista se debe dar cabida a estas dos opciones, implementando un sistema de control de calidad de los productos.

Ante todo, es prioritario garantizar la calidad de los productos derivados de cannabis y el suministro a los pacientes que ya lo utilizan con fines medicinales. Que sea accesible a todos aquellos que puedan beneficiarse, es esencial para contener el mercado negro, ya que, si se establece un sistema muy restrictivo, este problema que ataÑe a la salud pública va a persistir.

Espero que estas pequeñas aportaciones puedan ser de utilidad.
Sin más, quedo a su disposición para cualquier cuestión.

Reciba un cordial saludo.
Ana María.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Constanza Sánchez <constanzasanchez@iceers.org>
Enviado el: viernes, 1 de marzo de 2024 17:52
Para: Normativa AEMPS
CC: José Carlos Bouso @ ICEERS
Asunto: Contribución consulta pública Proyecto de Real Decreto cannabis medicinal <> ICEERS
Datos adjuntos: Propuestas_para_el_RD_cannabis_medicina _3.0.pdf

Estimadas y estimados,

Espero que este mensaje les encuentre muy bien. Mi nombre es Constanza Sánchez y soy la directora de Ley, políticas públicas y derechos humanos de la Fundación ICEERS, organización no gubernamental con sede en Barcelona.

En nombre de mi organización, me gustaría hacerles llegar nuestra contribución al proceso de consulta pública previa en relación con el Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Esperando que les resulte de utilidad, quedamos a su disposición para resolver cualquier duda o proporcionar información adicional.

Les agradezco la confirmación de recepción de esta comunicación.

Atentamente,

--
Constanza Sánchez Avilés
Directora de Ley, Políticas Públicas y Derechos Humanos
www.iceers.org
+34 930 430 284

INFORMACIÓN PROTECCIÓN DE DATOS. Responsable: FUNDACIÓN ETHNOBOTANICAL FUTURES ICEERS (ICEERS). Le informamos que sus datos identificativos y los contenidos en los correos electrónicos y ficheros anexos pueden ser incorporados a nuestras bases de datos con la finalidad de atender a su petición, mantener relaciones profesionales y/o comerciales y, que serán conservados mientras se mantenga la relación. Si lo desea, puede ejercer su derecho a acceder, rectificar y suprimir sus datos y demás reconocidos normativamente dirigiéndose al correo emisor o en los datos del responsable. Este mensaje y cualquier documento que lleve anexo, en su caso, puede ser confidencial y destinado únicamente a la persona o entidad a quien ha sido enviado.

Dr. José Carlos Bouso, Director Científico
 Dra. Constanza Sánchez Avilés, Directora de Ley, Política y Derechos Humanos
 International Center for Ethnobotanical Education, Research & Service (ICEERS)
 Oficina: c/Sepúlveda 65 Local 2, 08015 Barcelona
 ☎ jcbouso@iceers.org / constanzasanchez@iceers.org
 ☎ +34 930 430 284



Barcelona, 1 de marzo de 2024

Contribución de la Fundación ICEERS a la consulta pública del Ministerio de Sanidad en relación al

Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis

El International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service ([Fundación ICEERS](#)) es una organización no gubernamental sin ánimo de lucro, reconocida a nivel internacional y que cuenta con estatuto consultivo del Consejo Económico y Social (ECOSOC) de las Naciones Unidas y órganos subsidiarios. ICEERS trabaja por la armonización e implementación de unas políticas de drogas basadas en los derechos humanos, la evidencia y la participación de las comunidades, con especial atención a los desafíos derivados de la globalización del uso de las plantas tradicionales, tales como la ayahuasca, la hoja de coca, la iboga y también el cannabis. Asimismo, ICEERS está dedicada a la obtención de evidencia científica y a la educación sobre los efectos, riesgos y potenciales beneficios de las plantas psicoactivas utilizadas de manera tradicional por los pueblos indígenas, y que ahora se han expandido en nuestra sociedad globalizada. El área científica de nuestra organización busca además integrar la ciencia convencional con el conocimiento ancestral, nativo y autóctono de las y los poseedores de conocimientos tradicionales de otros sistemas culturales.

En relación al ámbito del cannabis medicinal, nos parece relevante destacar que somos el único grupo de investigación en España que hace investigación psicofarmacológica con cannabinoides en humanos y que ha hecho investigación clínica con pacientes que usan cannabis con fines terapéuticos. También hemos hecho investigación sobre los clubes sociales de cannabis como espacios de reducción de riesgos frente al consumo¹.

¹ Una panorámica de nuestras publicaciones sobre cannabis se puede encontrar en el siguiente enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cannabis+iceers&sort=date>

En los años 2016, 2018 y 2020 organizamos el Congreso [CANNABMED](#) sobre cannabis medicinal. El primero en la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), el segundo en el Colegio de Médicos de Barcelona (COMB) y el tercero en el Colegio de Farmacéuticos de Barcelona (COFB). En el marco de este programa, hemos impulsado la creación de la **Unión de Pacientes por la Regulación del Cannabis** (UPRC) y la **Sociedad Clínica de Endocannabinología**, ambas entidades legalmente constituidas.

En esta línea, en marzo de 2022, nuestro Director científico, el doctor José Carlos Bouso, [compareció](#) en calidad de experto en la Subcomisión, en el seno de la Comisión de Sanidad y Consumo, al objeto de analizar experiencias de regulación del cannabis para uso medicinal.

Desde ICEERS celebramos la apertura de la consulta pública y la oportunidad de contribuir al proyecto de *Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmula magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis*. Con la finalidad de contribuir a este proceso normativo, a continuación les remitimos una serie de consideraciones basadas en nuestras investigaciones y trabajo.

Nos centraremos específicamente [a la espera de poder contribuir al borrador del texto del Real Decreto en una segunda fase del proceso] en observaciones relacionadas con los **Objetivos de la norma**, y en particular los apartados **b)** “Establecer las indicaciones en las que pueden utilizarse estos medicamentos” y **c)** “Establecer las condiciones de prescripción, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de cannabis”.

1. En relación al apartado b) “Establecer las indicaciones en las que pueden utilizarse estos medicamentos”:

Delimitar las indicaciones para las que el cannabis puede ser de utilidad es una tarea muy compleja. De acuerdo con la investigación actual, existen receptores cannabinoides en absolutamente todos los órganos, tejidos y sistemas del organismo humano², por lo que virtualmente el cannabis podría estar indicado para casi cualquier indicación médica conocida. Si bien es cierto que hay más publicaciones, revisiones sistemáticas y metaanálisis para algunas indicaciones concretas, el hecho de que no haya evidencia científica para algunas patologías no quiere decir que muchas de las personas que padecen dichas patologías no puedan beneficiarse del uso médico del cannabis. En uno de nuestros estudios, en el que **monitoreamos a 69 pacientes** que utilizaban cannabis con fines terapéuticos provenientes de asociaciones cannábicas que ofrecían servicio a socios terapéuticos, y que por tanto había habido previamente una valoración médica basada en pruebas clínicas y diagnóstico (requisito para ser socio terapéutico en muchos clubes sociales de cannabis), **identificamos hasta 20 patologías**³.

² Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A. 2015. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. Trends Pharmacol Sci. 36(5):277-96.

³ Bouso JC, Jiménez-Garrido D, Ona G, Woźnica D, Dos Santos RG, Hallak JEC, Paranhos BAPB, de Almeida Mendes F, Yonamine M, Alcázar-Córcoles MÁ, Farré M. 2020. Quality of Life, Mental Health, Personality and Patterns of Use in Self-Medicated Cannabis Users with Chronic Diseases: A 12-Month Longitudinal Study. Phytother Res. 34(7):1670-1677.

Otro estudio en el que exploramos el estado de salud y los patrones de consumo en una **muestra de 52 (38% mujeres)** usuarios terapéuticos con enfermedades crónicas de Cataluña, encontramos **9 patologías diferentes**: Fibromialgia, Enfermedad de Crohn, Osteopatías, Dolor neuropático, Epilepsia, Trastornos mentales, Fatiga crónica, Hipotiroidismo y “Otras”⁴. Un estudio basado en encuesta de 2011 realizado por el Colegio de Farmacéuticos de Barcelona realizado en todo el territorio español encontró que de las 110 respuestas obtenidas, las **principales enfermedades asociadas con el uso médico del cannabis** fueron cáncer de mama (52.3%), esclerosis múltiple (9.2%), VIH/SIDA (9.2%), fibromialgia (7.7%) y otras condiciones (13.1%) como el dolor no oncológico⁵.

En otro estudio que realizamos también en diferentes clubes sociales de cannabis en Barcelona encontramos que el 10% de la muestra de 155 personas eran socios terapéuticos y el 21.94% (n = 34) refirió que **usaba cannabis "con asesoramiento médico"** para tratar síntomas y enfermedades incluían dolor muscular, articular y óseo; náuseas; hipertensión; bulimia; tratamiento para el cáncer de la glándula lagrimal; depresión; epilepsia; hepatitis C; esclerosis; y dolores de cabeza por migraña. Otro estudio en el que recogimos información de 77 clubes sociales de cannabis de España, UK y otros lugares de Europa, encontró que, en conjunto, la media de socios terapéuticos era del 28%, confirmando el dato del 10% para los clubes españoles⁶. Y en un último estudio realizado en Cataluña 11 de 15 clubes sociales estudiados tenían políticas internas de dispensación de cannabis solo a socios medicinales⁷.

Hay una cantidad ingente de estudios basados bien en encuestas, bien en datos recogidos en dispensarios realizados en diferentes países, desde **Estados Unidos hasta Australia, Israel, Canadá, Países Bajos o Uruguay** donde se ve repetidamente un amplio abanico de enfermedades y síntomas para las que los pacientes utilizan cannabis bien bajo prescripción, donde existen regulaciones sobre cannabis medicinal, bien sin ella⁸. La explicación a este fenómeno es que el cannabis, por encima de todo, independientemente de la enfermedad crónica de la que se trate, **ayuda a los pacientes a sobrellevar su enfermedad**. Hay evidencia abundante con relación a que, además, los pacientes no necesitan utilizar grandes cantidades de cannabis para obtener un alivio de sus síntomas y una mejora en su calidad de vida⁹.

⁴ Jiménez-Garrido DF, Ona G, Aparecida B, Show B, Bouso JC. 2021. Avaluació de l'estat de salut, els patrons de consum i els beneficis subjectius del cànnabis medicinal en una mostra de pacients catalans amb malalties cròниques. Circular Farmacéutica, 79(2):15-19.

⁵ Borras R, Modamio P, Lastra CF, Marino EL. Medicinal use of cannabis in Spain. 2011. Altern Ther Health Med. 17(5):52-4.

⁶ Pardal M, Decorte T, Bone M, Parés Ò, Johansson J. 2020. Mapping Cannabis Social Clubs in Europe. European Journal of Criminology. 19(5). <https://doi.org/10.1177/14773708209413>.

⁷ Obradors-Pineda A, Bouso JC, Parés-Franquero Ò, Romaní JO. 2021. Harm reduction and cannabis social clubs: Exploring their true potential. Int J Drug Policy. 97:103358.

⁸ Por ejemplo: Cahill SP, Lunn SE, Diaz P, Page JE. 2021. Evaluation of Patient Reported Safety and Efficacy of Cannabis From a Survey of Medical Cannabis Patients in Canada. Front Public Health. 9:626853; Bonn-Miller MO, Boden MT, Bucossi MM, Babson KA. 2014. Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpfulness among medical cannabis users. Am J Drug Alcohol Abuse. 40(1):23-30.; Kruger DJ, Kruger JS. 2019. Medical Cannabis Users' Comparisons between Medical Cannabis and Mainstream Medicine. J Psychoactive Drugs. 51(1):31-36; Lintzeris N, Mills L, Abelev SV, Suraev A, Arnold JC, McGregor IS. 2022. Medical cannabis use in Australia: consumer experiences from the online cannabis as medicine survey 2020 (CAMS-20). Harm Reduct J. 19(1):88.

⁹ MacCallum CA, Russo EB. 2018. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. Eur J Intern Med. 49:12-19.

Aunque la evidencia sobre la **utilidad del cannabis en la mejora de la calidad de vida** no es concluyente y varía también en función de los diferentes metaanálisis, la literatura en ese sentido es cada vez más abundante¹⁰. En los metaanálisis el efecto sobre la calidad de vida varía en función de la enfermedad, aunque ningún metaanálisis ha encontrado empeoramientos. El problema para encontrar resultados concluyentes en los metaanálisis sobre el efecto del cannabis en la calidad de vida está en la heterogeneidad de los estudios. Cuando se mira estudio por estudio, el efecto del cannabis en la mejora de la calidad es más evidente. Esta mejora ya se evidencia consistentemente en todos los estudios basados en encuestas en los que se pregunta a las personas que usan cannabis con fines terapéuticos por los eventuales beneficios del consumo.

La regulación del cannabis medicinal en numerosos estados norteamericanos y diferentes países ha permitido **establecer con bastante rigurosidad los riesgos de su uso** en pacientes¹¹, las dosificaciones¹² y las formas de reducir dichos riesgos, incluyendo los psiquiátricos¹³.

Debido a estas consideraciones, **nuestra propuesta es no limitar el número de indicaciones sino dejar la elección de su prescripción al médico de atención primaria y/o especialista, al menos cuando se trata de enfermedades crónicas**. Si una enfermedad se cronifica es porque ya de partida la eficacia de los medicamentos al uso es limitada. Tampoco consideramos que la prescripción de cannabis deba limitarse a condiciones refractarias. Hay numerosas enfermedades en las que un uso temprano de cannabis en vez de refractario podría ser beneficioso, incluyendo pacientes pediátricos¹⁴.

Cotidianamente, en la práctica clínica se utilizan **medicamentos para los que la evidencia es limitada** e, incluso, así se reconoce en las guías clínicas. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor crónico, de acuerdo con las guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence de Reino Unido), los medicamentos de elección deberían ser los antidepresivos a pesar de que, como la propia guía dice, su evidencia es muy limitada¹⁵, aunque su práctica clínica extendida. Eso es porque en las decisiones clínicas no solo debe tenerse en cuenta la evidencia proveniente de los

¹⁰ Belgers V, Röttgering JG, Douw L, Klein M, Ket JCF, van de Ven PM, Würdinger T, van Linde ME, Niers JM, Weber M, Olde Rikkert MG, Lopez-Sendon J, Arrieta O, Svendsen KB, Chagas MHN, de Almeida CMO, Kouwenhoven MCM, de Witt Hamer PC. 2023. Cannabinoids to Improve Health-Related Quality of Life in Patients with Neurological or Oncological Disease: A Meta-Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res.* 8(1):41-55.; Goldenberg M, Reid MW, IsHak WW, Danovitch I. 2017. The impact of cannabis and cannabinoids for medical conditions on health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 174:80-90.

¹¹ MacPhail SL, Bedoya-Pérez MA, Cohen R, Kotsirilos V, McGregor IS, Cairns EA. 2022. Medicinal Cannabis Prescribing in Australia: An Analysis of Trends Over the First Five Years. *Front Pharmacol.* 13:885655; Coelho SG, Wardell JD. 2023. Characterizing heterogeneity among people who use cannabis for medicinal reasons: A latent class analysis of a nationally representative Canadian sample. *Int J Drug Policy.* 117:104076.

¹² MacCallum CA, Russo EB. 2018. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 49:12-19.

¹³ MacCallum CA, Lo LA, Boivin M. 2021. "Is medical cannabis safe for my patients?" A practical review of cannabis safety considerations. *Eur J Intern Med.* 89:10-18; Cairns EA, Benson MJ, Bedoya-Pérez MA, Macphail SL, Mohan A, Cohen R, Sachdev PS, McGregor IS. 2023. Medicinal cannabis for psychiatry-related conditions: an overview of current Australian prescribing. *Front Pharmacol.* 14:1142680.

¹⁴ Huntsman RJ, Elliott J, Lewis E, Moore-Hepburn C, Alcorn J, Mansell H, Appendino JP, Bélanger RE, Corley S, Crooks B, Denny AM, Finkelstein Y, Finley A, Fung R, Gilpin A, Litalien C, Jacobs J, Oberlander TF, Palm A, Palm J, Polewicz M, Quinn D, Rassekh SR, Repetski A, Rieder MJ, Robson-McKay A, Seifert B, Shackelford A, Siden H, Szafron M, 't Jong G, Vaillancourt R, Kelly LE. 2023. Removing barriers to accessing medical cannabis for paediatric patients. *Paediatr Child Health.* 29(1):12-16.

¹⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/NG193>.

ensayos clínicos, ya que obtener este tipo de evidencia es caro y no siempre fácil, sino **también de la práctica y el juicio clínico**. Limitar su uso a solo unas pocas indicaciones implica dejar fuera a una cantidad ingente de personas que podrían beneficiarse de su uso médico.

Esta decisión tendría, además, implicaciones en términos de derechos humanos. La inclusión de unas indicaciones, y no otras, sin ser clara la evidencia -tal y como se ha explicado- puede conducir a decisiones arbitrarias que dificulten el **Derecho a gozar de los beneficios del progreso científico y de sus aplicaciones**, recogido en el Artículo 15 del Pacto de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. De este modo se pronunciaba el Comité de Derechos Económicos, Sociales y Culturales en la Observación general número 25 (2020), relativa a la ciencia y los derechos económicos, sociales y culturales:

"68. A ese respecto, la investigación científica se ve perjudicada en el caso de algunas sustancias en virtud de las convenciones internacionales sobre fiscalización de drogas, que clasifican esas sustancias como perjudiciales para la salud y sin valor científico o médico. Sin embargo, algunas de esas clasificaciones se hicieron con un apoyo científico insuficiente para fundamentarlas, puesto que existen pruebas creíbles de los usos médicos de algunas de ellas, como el cannabis para el tratamiento de determinadas epilepsias. Por lo tanto, los Estados partes deberían armonizar el cumplimiento de sus obligaciones en el marco del régimen de fiscalización internacional de drogas con sus obligaciones de respetar, proteger y hacer efectivo el derecho a participar en el progreso científico y sus aplicaciones y gozar de sus beneficios, mediante la revisión periódica de sus políticas en relación con las sustancias sometidas a fiscalización [...]"¹⁶.

Asimismo, el Comité afirmaba que las decisiones políticas han de basarse en el conocimiento científico, y que esta relación entre ciencia y decisiones públicas es una de las grandes fortalezas de las democracias:

"54. Un claro beneficio del progreso científico es que los conocimientos científicos se utilizan en la adopción de decisiones y las políticas, que se deberían basar, en la medida de lo posible, en los mejores conocimientos científicos disponibles".

Por último, otra consideración para no limitar las indicaciones que sean objeto de autorización es el **bajo perfil de efectos adversos graves del uso médico del cannabis**, sobre todo comparado con otras medicaciones, incluyendo índices de alta adherencia al tratamiento¹⁷. Muchas de las medicaciones utilizadas en enfermedades crónicas tampoco presentan una alta evidencia de eficacia, aunque sí un perfil mayor de efectos secundarios, y no por ello se restringe su uso. De hecho, numerosos estudios muestran la disminución y reducción de otros medicamentos de prescripción en pacientes medicinales de cannabis, sobre todo analgésicos y psicofármacos¹⁸. La

¹⁶ Observación general núm. 25 (2020), relativa a la ciencia y los derechos económicos, sociales y culturales (artículo 15, párrafos 1 b), 2, 3 y 4, del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales). E/C.12/GC/25 .

¹⁷ Degenhardt L, Hall WD. 2008. The adverse effects of cannabinoids: implications for use of medical marijuana. CMAJ. 178(13):1685-6.; Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. 2018- Medical Use of Cannabinoids. Drugs. 78(16):1665-1703; Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Sikorin I, Naftali T, Novack V. 2022. Adherence, Safety, and Effectiveness of Medical Cannabis and Epidemiological Characteristics of the Patient Population: A Prospective Study. Front Med (Lausanne). 9:827849.

¹⁸ Bradford AC, Bradford WD. 2016. Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D. Health Aff (Millwood). 35(7):1230-6.; Bradford AC, Bradford WD. 2017. Medical Marijuana Laws May Be Associated With A Decline In The Number Of Prescriptions For Medicaid Enrollees. Health Aff (Millwood). 36(5):945-951.; Corroon JM Jr, Mischley LK, Sexton M. 2017. Cannabis as a substitute for prescription drugs - a cross-sectional study. J Pain Res. 10:989-998; Piper BJ, DeKeuster RM, Beals ML, Cobb CM, Burchman CA, Perkinson L, Lynn ST, Nichols SD, Abess AT. 2017. Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. J Psychopharmacol. 31(5):569-575.

posibilidad de que **el cannabis permita la reducción en el consumo de analgésicos, pero sobre todo psicofármacos** es de relevante importancia ya que es preocupante la abundante bibliografía sobre la ausencia de eficacia de los fármacos antidepresivos y benzodiacepinas, junto con su perfil de efectos secundarios¹⁹. Es evidente pues que no se evalúa con la misma objetividad el balance riesgo / beneficio del cannabis en comparación con otras medicaciones que, como acabamos de mostrar, no solo no mejoran lo que pretenden tratar con relación al placebo, sino que además tienen un perfil de efectos secundarios mayor que el cannabis. Y no por ello se retiran de la farmacopea. Y está muy bien que así sea ya que hay una brecha entre los resultados de los ensayos clínicos y los metaanálisis, y la realidad clínica. De igual modo, la falta de evidencia en el caso del cannabis para muchas eventuales indicaciones contrasta con la realidad clínica en la que se muestra el beneficio a numerosos pacientes con patologías diversas.

En conclusión: La extensión de la posibilidad del uso de cannabis a un mayor número de patologías derivará en una mejora significativa de una proporción considerable de pacientes con dichas patologías, independientemente de la que se trate, ya que el efecto principal del cannabis incide sobre la calidad de vida de las y los pacientes, con un perfil de seguridad muy alto, incluida la seguridad psiquiátrica cuando se hace bajo supervisión médica.

2. En relación al apartado c) “Establecer las condiciones de prescripción, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de cannabis”:

En lo referente a esta cuestión, nuestra recomendación es ajustarse, en primer lugar, al **Artículo 51.1. del Real Decreto 1/2015 sobre Ley de garantías y uso racional de medicamentos**, referido a Medicamentos de plantas medicinales, en el que se incluyen “plantas y sus mezclas, así como los preparados obtenidos de plantas en forma de extractos, liofilizados, destilados, tinturas, cocimientos o cualquier otra preparación galénica que se presente con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva [en] el régimen de las fórmulas magistrales, preparados oficiales o medicamentos industriales.” Es decir, nuestra propuesta es ajustarse a la normativa ya existente, pues **en su texto se incluye “la planta”**. Por lo tanto, la flor del cannabis es susceptible de encajar en dicha categoría y, en nuestra opinión, debería **permitirse y dispensarse con arreglo a esta norma**.

Es numerosa la literatura sobre la preferencia de los pacientes hacia la flor, comparada con otras formulaciones²⁰. Y hay **variedades de cannabis estandarizadas en cuanto a sus**

¹⁹ Jakobsen JC, Katajam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, Iversen M, Banke MB, Petersen IJ, Klingenberg SL, Krogh J, Ebert SE, Timm A, Lindschou J, Gluud C. 2017. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. BMC Psychiatry. 17(1):58.; Sugarman MA, Loree AM, Baltes BB, Grekin ER, Kirsch I. 2014. The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the Hamilton Rating Scales. PLoS One. 9(8):e106337.; Yang W, Jia YH, Jiang HY, Li AJ. 2024. Antidepressant use and the risk of seizure: a meta-analysis of observational studies. Eur J Clin Pharmacol. 80(2):175-183.; Ahn-Horst RY, Turner EH. 2023. Unpublished trials of alprazolam XR and their influence on its apparent efficacy for panic disorder. Psychol Med. Oct 19:1-8.

²⁰ Por ejemplo: Reinerman C, Nunberg H, Lanthier F, Heddleston T. 2011. Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California assessment clinics. J Psychoactive Drugs. 43(2):128-35.; Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. 2013. The medicinal use of cannabis and cannabinoids—an international cross-sectional survey on administration forms. J Psychoactive Drugs. 45(3):199-210.

concentraciones de cannabinoides de calidad farmacéutica que se utilizan en otros países como Países Bajos o Israel²¹. De hecho, según noticias aparecidas en los medios de comunicación, España es el séptimo país productor de cannabis medicinal²², luego la industria ya está preparada para poder prescribir cannabis en flor. De igual modo somos partidarios de la posibilidad de prescribir extractos estandarizados a distintas concentraciones de cannabinoides, así como, obviamente, continuar con la comercialización de medicamentos industriales. También incluir, de acuerdo a legislación, como ya se ha dicho, fórmulas magistrales y preparados oficiales que se puedan preparar en farmacias comunitarias. La **autorización de fórmulas magistrales, preparados oficiales o extractos no debe seguir el camino de los medicamentos industriales**. La autorización principalmente de la flor, pero también de algunas formulaciones y extractos permite contar con todo el espectro de cannabinoides, de terpenos y flavonoides, para así poder aplicar el *efecto séquito*, o más técnicamente, de polifarmacología²³, según el cual diferentes compuestos de la misma familia química favorecen la acción del fármaco y mejoran la tolerabilidad. Es imposible desarrollar las fases de ensayo clínico para cada una de las indicaciones para las que el cannabis puede ser de utilidad. En lugar de ello, proponemos que se establezca un **sistema de registro en el que se permita recoger evidencia basada en el mundo real**²⁴, como ocurre en países como Reino Unido o Israel²⁵.

Con relación a las condiciones de prescripción, ya hemos argumentado en el punto anterior la posibilidad de que, además de los especialistas, **los médicos de atención primaria también puedan prescribir cannabis**. De nuevo, la realidad de la regulación del cannabis medicinal en otros países ya ha demostrado la seguridad de la prescripción del cannabis en Atención Primaria²⁶. En este sentido, nos gustaría incidir que la práctica clínica no tiene solo que ver con el tratamiento, sino también con su adherencia. La adherencia a los tratamientos depende de muchos factores extrafarmacológicos, entre ellos la posibilidad de discutir los beneficios y riesgos de los tratamientos, la confianza y la calidad de la comunicación con los y las prescriptores, así como de factores logísticos²⁷. El y la médico de familia es quien mejor conoce la historia clínica de los y las pacientes y quien mejor puede realizar el seguimiento de los tratamientos, atajar los efectos adversos en caso de que ocurran, establecer comunicación y cercanía con los y las pacientes y modular los diferentes factores que intervienen en la adherencia a los tratamientos. De nuevo, esto

²¹ Brunt TM, van Genugten M, Höner-Snoeken K, van de Velde MJ, Niesink RJ. 2014. Therapeutic satisfaction and subjective effects of different strains of pharmaceutical-grade cannabis. *J Clin Psychopharmacol.* 34(3):344-9.

²² <https://www.publico.es/sociedad/espaa-septima-potencia-mundial-cannabis-medicinal-crecer-produccion-legal-53.html>

²³ Oña G, Bouso JC. 2021. Therapeutic Potential of Natural Psychoactive Drugs for Central Nervous System Disorders: A Perspective from Polypharmacology. *Current Medical Chemistry*, 28(1): 53-68.
Published on: 12 December, 2019

²⁴ Schlag AK, Nutt DJ, Lynskey M. 2024. Using real world evidence to optimize care: the case of medical cannabis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* Feb 23:1-3.

²⁵ Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. 2019. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep.* 17;9(1):200.

²⁶ Slawek D, Meenrajan SR, Alois MR, Comstock Barker P, Estores IM, Cook R. 2019. Medical Cannabis for the Primary Care Physician. *J Prim Care Community Health.* 10:2150132719884838.

²⁷ Kirsi Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. 2021. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics.* 13(7): 1100.

implicará que la prescripción pueda realizarse en base al juicio clínico y no únicamente en base a indicación prefijada por el Real Decreto.

Consecuentemente, la dispensación, sin perjuicio de que pueda realizarse también en las farmacias hospitalarias, debería realizarse principalmente en las farmacias comunitarias, que son las que están cerca de las y los pacientes y que, también por su cercanía y conocimiento de los mismos, pueden coadyuvar mejor a la adherencia a los tratamientos, a prevenir efectos adversos y a potenciar los efectos deseados. En este sentido, es amplia la bibliografía al respecto de los beneficios de la fidelidad a las farmacias comunitarias con relación a las adherencias a los tratamientos²⁸.



²⁸ <https://diariofarma.com/2016/03/31/la-fidelidad-a-una-oficina-de-farmacia-mejora-la-adherencia-al-tratamiento>

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: JOSE MANUEL PAREDERO <presidencia@sefap.org>
Enviado el: viernes, 1 de marzo de 2024 20:19
Para: Normativa AEMPS
CC: Secretaría Técnica SEFAP; carolina gonzalez-criado mateo; Mireia Massot; Vicente tesoreria SEFAP
Asunto: Comentarios al Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis

Estimados señores, ante todo les damos la enhorabuena por la iniciativa de esta regulación, que viene a cubrir una situación legal indeterminada con relación a este tipo de productos.

Desde SEFAP nos gustaría hacer los siguientes comentarios y sugerencias al respecto:

- Entendemos que es necesario que la norma establezca una definición de lo que se considera preparado estandarizado, dado que no consta como tal en el real decreto de fórmulas magistrales ni en la Real Farmacopea Española. establecer esta definición aporta seguridad jurídica a la norma
- Entendemos que los Servicios de Farmacia de Atención Primaria deben ser contemplados en la norma, dado que pueden ser candidatos a participar en el circuito de custodia y dispensación, de conformidad con el artículo 83 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, donde señala entre sus funciones: "Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficiales y dispensación de los medicamentos para ser aplicados dentro de los centros de atención primaria y de aquéllos para los que se exija una particular vigilancia, supervisión y control, según se establece en el artículo 103 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad y en las disposiciones reglamentarias que lo desarrollan".

Agradeciendo la oportunidad de participación, reciban un cordial saludo.



José Manuel Paredero Domínguez
PRESIDENTE DE LA SEFAP
T. (+34) 606 873 113
presidencia@sefap.org
www.sefap.org

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Maria del Mar Arrabalí Guzmán <mdmguzman@icloud.com>
Enviado el: domingo, 3 de marzo de 2024 12:56
Para: Normativa AEMPS
Asunto: !

Desde luego que no tenéis ni idea de para qué sirve la marihuana. Solo la tratáis como droga. Y es un puto ansiolítico natural! Yo sufro problemas mentales desde 2019 por entrar en prisión. Motivo por el cual empece a consumir. Y aunque tuve que dejar la marihuana durante unos meses para demostrarle a mi familia que no tengo ningún problema con su consumo. (También quise demostrármelo a mi). Volví a fumar porque es algo que relaja de verdad y me deja seguir con mi vida con actitud relajada y alegre aun sabiendo que nada cambio. Y es mi propia familia la que se niega a sentarse con un psiquiatra para que entiendan que la actitud de ellos contra mi enfermedad paranoica (así empezó) hace que sufra diversos trastornos como esquizofrenia, psicosis... Tengo casi 32 años y consumo desde 2019 y cualquier médico al que acuda se que me miran como a un drogata. POR FUMAR UN PAR DE PORROS POR LAS NOCHES!

Y vosotros dudáis de legalizar algo para personas enfermas de verdad?

Enviado desde mi iPhone

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ariana Crusellas Losa <ariana@aprofarmasociacion.com>
Enviado el: domingo, 3 de marzo de 2024 13:07
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Proyecto de Real Decreto fórmulas magistrales - cannabis.
Datos adjuntos: Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las.docx.pdf

Adjunto acompaña anexo “PDF” con las alegaciones que desde APROFARM realizamos a la consulta pública del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Atentamente

--

Ariadna Crusellas Losa
Presidenta **APROFARM**
Asociación Independiente de Farmacéuticos Formuladores
www.aprofarm.com
ariana@aprofarmasociacion.com

Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

ARIANA CRUSELLAS Losa, con DNI. núm.4610446T actuando en nombre y representación de la Asociación de Farmacéuticos Formulistas Profesionales Independientes (APROFARM), en su condición de presidenta, con domicilio en Via Augusta, 242, 08021 Barcelona, CIF: G-61314712

Desde Aprofarm nos congratulamos que esta Administración inicie los trámites para la elaboración del reseñado Real Decreto y en que se estableciéndose de forma clara y concisa los hitos que la regulación debería cumplir y queremos aprovechar la consulta pública para incidir en las siguientes cuestiones:

1. El cannabis no es extraño al ámbito de los medicamentos, si bien es cierto que a la fecha se limita a varios medicamentos para la vía oral, con una cantidad de cannabinoides de diferente contenido en THC/CBD , que les confieren propiedades psicoactivas, lo que conlleva su consideración de estupefaciente en los tratados de control internacionales.

Pero además de los THC, los preparados de cannabis pueden contener también otras sustancias distintas de los THC con acción medicinal pero sin actividad psicoactiva ni potencial para generar abuso, tolerancia o dependencia.

Por tanto, **consideramos que deben ser objeto de especial atención y regulación la elaboración de formulas magistrales que contengan cannabinoides como el cannabidiol (CBD) obtenido por síntesis química y/o con un contenido de THC por debajo de un límite que**

garantice que el preparado no tendrá actividad psicoactiva significativa, sin conferirles la condición de estupefacientes, y, por tanto, que para su prescripción y dispensación no se exija receta oficial de estupefacientes.

Sobre la limitación de las fórmulas magistrales conteniendo productos cannabinoides, considerar que su elaboración , control, dispensación y seguimiento, deben hacerse de manera que su control sea completo, tanto por la farmacia dispensadora como por parte de los prescriptores y Colegios Profesionales para que se puedan cubrir todas las posibles necesidades terapéuticas, sin remitir a una sola monografía del Formulario Nacional, ya que puede que no dé cabida a todas las posibilidades terapéuticas y limitar a una dosis máxima y tipo de activo en dosis y concentración.

2. Finalmente reseñar que **las oficinas de farmacia tienen reconocido legalmente su condición de establecimientos sanitarios privados de interés público**, y por su número, y distribución homogénea por todo el territorio nacional, garantizan **el suministro de los medicamentos** y en particular de las formulas magistrales a la población y les **confieren un papel nuclear en la dispensación de medicamentos y la prestación de la atención farmacéutica a la población**.

Son precisamente las oficinas de farmacia, junto a los servicios de farmacia, las únicas entidades habilitadas para elaborar y dispensar fórmulas magistrales, y en atención a dicha habilitación y al papel nuclear de la oficinas de farmacia en la dispensación de medicamentos y prestación de la atención farmacéutica a la población, **la futura regulación debería reconocer la función primordial de las oficinas de farmacia en la dispensación/elaboración de formulas magistrales**

(junto a los servicios de farmacia) **a base de preparados estandarizados de cannabis, siendo ello además garantía que los pacientes extrahospitalarios tengan acceso a la mismos.**

Barcelona para Madrid a 4 de marzo de 2024.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Presidenta FEDE <presidente@fedeepilepsia.org>
Enviado el: domingo, 3 de marzo de 2024 22:16
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta Real Decreto Cannabis - EPILEPSIA

Desde la Federación Española de Epilepsia (FEDE), que aglutina a una treintena de asociaciones repartidas por la península de nuestro país, y ostenta el capítulo oficial del IBE Español, solicitamos consideren los siguientes comentarios en relación a la **Consulta Pública del Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis;**

El Real Decreto está causando grandes dudas y preocupaciones en la comunidad de pacientes con epilepsia y sus familias, debido a que ya dispone la epilepsia de un medicamento aprobado que ha demostrado evidencia científica, por ello solicitamos:

se elimine de este Real Decreto a la epilepsia ya que esta patología cuenta con un medicamento aprobado que ha demostrado evidencia científica para la epilepsia. Y que sea siempre con prioridad prescrito frente a cualquier preparado estandarizado de cannabis.

Muchas gracias por su tiempo.

Un saludo,

Elvira Vacas Montero - DNI 47224463N

Presidenta Federación Española de Epilepsia

Presidenta Europea International Bureau for Epilepsy (IBE)

--

Elvira Vacas Montero

Presidenta

FEDE (Federación española de epilepsia)

E. presidente@fedeepilepsia.org

Telf. 672388692



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: José Luis Llerena <jllerena@ctaex.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 12:13
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aportaciones al Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: 2024 03 04 manifestaciones cannabis.pdf
Importancia: Alta

Buenos días. Le adjunto las consideraciones sobre el proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis que realizamos desde el Centro Tecnológico Nacional Agroalimentario “Extremadura”.
Saludos y Gracias.



José Luis Llerena Ruiz
Director General / General Manager
[Centro Tecnológico Nacional Agroalimentario](#)
[Ctra. Villafranco a Balboa km 1,2 06195 Badajoz](#)
Tel: +34 924 44 80 77



Este mensaje y sus archivos adjuntos van dirigidos exclusivamente a su destinatario, pudiendo contener información confidencial sometida a secreto profesional. No está permitida su reproducción o distribución sin la autorización expresa de ASOCIACION EMPRESARIAL CENTRO TECNOLOGICO NACIONAL AGROALIMENTARIO “EXTREMADURA”. Si usted no es el destinatario final por favor elimínelo e infórmenos por esta vía. De acuerdo con lo establecido por el Reglamento (UE) 2016/679, en materia de Protección de datos y en la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, le informamos que el Responsable del Tratamiento de sus datos es ASOCIACION EMPRESARIAL CENTRO TECNOLOGICO NACIONAL AGROALIMENTARIO “EXTREMADURA”. Utilizamos sus datos para prestarle los servicios que nos ha solicitado, así como enviarle comunicaciones comerciales quesean de su interés. Legitimados en la ejecución del contrato en su caso o en aplicación de las medidas precontractuales. No se cederán sus datos a terceros salvo obligación legal. Asimismo, le informamos que tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir los datos, así como otros derechos, indicados en la información adicional, que puede ejercer dirigiéndose ASOCIACION EMPRESARIAL CENTRO TECNOLOGICO NACIONAL AGROALIMENTARIO “EXTREMADURA”, CTRA. VILLAFRANCO A BALBOA, KM, 1.2– 06195 BADAJOZ. Puede consultar información adicional y detallada sobre protección de datos dirigiéndose al correo electrónico otri@ctaex.com

D José Luis Llerena Ruiz, en calidad de Secretario General Técnico de la Asociación Empresarial de Investigación Centro Tecnológico Nacional Agroalimentario "Extremadura" (CTAEX), en uso de poder que asegura vigente y tiene conferido por acuerdo del Consejo Rector de fecha de 31 de octubre de 2023 con C.I.F.: G-06334478 inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones con el número nacional 597036 de la Sección 1 del Grupo 1, según la elevación a público en Badajoz el 20 de noviembre de 2023;

Manifiesta las siguientes consideraciones a la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis

El Gobierno de España quiere regular la disposición de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, cuestión muy importante para los pacientes que utilizan estas terapias para aliviar el dolor y para indicaciones con evidencia científica suficiente , por lo que consideramos que es muy interesante la puesta en marcha de este Real Decreto que permita facilitar el comercio de los productos de cannabis medicinal y sus respectivos derivados de uso farmacéuticos.

Esta reglamentación la consideramos insuficiente, porque sólo considera los extractos o preparados estandarizados, dejando fuera otros formatos de medicamentos a base de cannabis pueden tener uso terapéutico, entre ellos, la flor como producto farmacéutico, ya regulado en otros países de la Unión Europea como Alemania y Portugal.

Por otra parte, el proyecto de Real Decreto no considera el origen de estos extractos o preparados estandarizados, por lo que no se está priorizando la trazabilidad de los productos medicinales que se producen en España.

Desde el punto de vista agrario, no se regula el cáñamo industrial, por lo que se está quedando sin regular este sector, que como se está demostrando desde Extremadura puede ser un gran cultivo para poder buscar complementos a plantas que se cultivan con fines industriales, como puede ser el tabaco, aparte de las propiedades regeneradoras del suelo, y la gran capacidad de captar CO₂.

Otra de las carencias de este Real Decreto es la no concreción sobre la utilización de la flor de cáñamo (industria de CBD y otros cannabinoides no psicoactivos), por lo que seguiría estando en un "limbo legal" el aprovechamiento integral de la planta, perdiendo el sector agrícola y transformador la oportunidad de rentabilizar el cultivo mediante el aprovechamiento industrial de sus principios activos no psicoactivos. Un ejemplo sería, la producción industrial de CBD para uso cosmético.

Por todo lo expuesto solicitamos que todos estos puntos sean tenidos en cuenta en la regulación que va a legislarse.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo la presente con el Visto Bueno del presidente en Badajoz a 4 de marzo de 2024.



Centro Tecnológico Nacional
Agroalimentario Extremadura
Inscrita en el Libro Registro de CICYT con el nº 80

EL SECRETARIO GENERAL

LLERENA RUIZ
JOSE LUIS -
08828504T



Firmado digitalmente por
LLERENA RUIZ JOSE LUIS -
08828504T
Fecha: 2024.03.04 12:09:57
+01'00'

Fdo. José Luis Llerena Ruiz.



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Marian Corral -AELMHU- <direccion@aelmhу.es>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 13:03
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aportaciones AELMHU a la Consulta Pública Previa del Proyecto de RD por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: S_Alegaciones CPP proyecto RD formulas magistrales preparados cannabis_AELMHU.pdf
Importancia: Alta

Buenas tardes,

Desde Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU), les agradecemos la oportunidad para poder hacer comentarios sobre la “Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis”.

En el documento adjunto encontrarán nuestras aportaciones.

Un afectuoso saludo,

Marian Corral

Directora

Teléfono: 681 384 549

<http://www.aelmhу.es>



Este mensaje y sus archivos adjuntos van dirigidos exclusivamente a su destinatario, pudiendo contener información confidencial sometida a secreto profesional. No está permitida su comunicación, reproducción o distribución sin la autorización expresa de AELMHU. Si usted no es el destinatario final, por favor elimínelo e infórmenos por esta vía. En caso de haber recibido este mensaje por error, le rogamos que de forma inmediata, nos lo comunique mediante correo electrónico remitido a nuestra atención y proceda a su eliminación, así como a la de cualquier documento adjunto al mismo.

En virtud de lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos y garantía de los derechos digitales, le informamos que los datos personales que nos facilite se tratarán de acuerdo con las condiciones de licitud y seguridad establecidas la normativa de protección de datos y en el marco de la actividad propia de la organización.

Le informamos que puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, supresión, portabilidad, limitación y oposición a su tratamiento mediante correo electrónico a: [dirección@aelmhу.es](mailto:direccion@aelmhу.es), o bien mediante notificación escrita con copia de su D.N.I. a AELMHU, calle Muntaner 292, 1º 2^a, 08021, Barcelona.

**A LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
(AEMPS)**

D. Alfonso Arroyo Díez, actuando en nombre y representación **Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (“AELMU”)**, asociación con domicilio social en la Calle Muntaner 292, 1º 2^a (08021 – Barcelona), y con NIF G86133105 designando como dirección de correo electrónico válida para recibir comunicaciones el correo aarroyo@tornosabogados.com, comparezco y, como mejor proceda en Derecho,

EXPONGO

I.- Que se ha publicado la “*Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis*” por la que se expone al público por un período de 20 días hábiles para que los ciudadanos, las organizaciones y asociaciones que así lo consideren puedan hacer llegar sus opiniones sobre los aspectos planteados en este documento (en adelante, el “**Proyecto de Real Decreto**”).

II.- Que AELMU es una asociación sin ánimo de lucro, constituida al amparo de lo dispuesto en el artículo 22 de la Constitución Española y en la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación por 24 pequeñas y medianas empresas farmacéuticas y biotecnológicas que actúan en el campo de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos. De acuerdo con sus Estatutos¹, AELMU tiene, entre sus fines, promover un marco jurídico adecuado para la tutela y promoción de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos, impulsar acciones y comunicaciones para que se reconozca la acción social que desempeñan los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos y sus productores y/o distribuidores; actuar como grupo, coordinando las acciones de los asociados ante las instituciones sanitarias, políticas y sociales en cuanto a la promoción, conocimiento y beneficios que suponen los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos; y la defensa de la mejor y mayor accesibilidad para el paciente y las entidades sanitarias a los mismos.

Por lo que, atendiendo al contenido de la Consulta Pública Previa y la potencial afectación a los intereses de los asociados de esta entidad, AELMU formula, en tiempo y forma, las siguientes

¹ https://aelmu.es/wp-content/uploads/2023/09/Estatutos_aelmu_2022.pdf

ALEGACIONES

PREVIA.- OBJETO DEL PROYECTO DE REAL DECRETO.

Según pone de manifiesto el Ministerio en su Consulta Pública Previa, la Subcomisión creada dentro de la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados que tiene por objeto “*Analizar Experiencias de Regulación del Cannabis Medicinal*” emitió el Informe núm. 154/11 que dirige una serie de recomendaciones dirigidas al Ministerio de Sanidad a través de la AEMPS que “*insta a explorar fórmulas que permitan disponer en el mercado de extractos o preparados estandarizados del cannabis que, a días de hoy, no tengan autorización de comercialización, teniendo en cuenta los principios regulatorios aplicables a los medicamentos*”.

Es por ello que el Proyecto de Real Decreto que ha sido objeto de Consulta Pública Previa tiene por objeto el establecimiento de “*procedimientos para evaluar y supervisar la calidad de los preparados estandarizados de cannabis*” por medio de la “*elaboración de monografías que establezcan, entre otros aspectos, los modos de elaboración y control de las fórmulas magistrales, las especificaciones técnicas y las condiciones de etiquetado o conservación, control de calidad e información que se suministre al profesional sanitario y al paciente*”.

Con ello, afirma, se pretende establecer una regulación con la que se permita el acceso a medicamentos que contengan extractos de cannabis producidos por medio de modelos de fabricación diferentes de los actuales, que son únicamente los medicamentos de fabricación industrial autorizados, en el marco de un ensayo clínico o por el procedimiento de medicamentos en situaciones especiales.

PRIMERA.- SOBRE LAS ENFERMEDADES RARAS Y ULTRARARAS Y LA NECESIDAD DE PROMOCIONAR LA INVESTIGACIÓN Y DE LA INNOVACIÓN EN ESTE ÁMBITO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

Las enfermedades raras son enfermedades graves, crónicas e incapacitantes que, en un alto porcentaje, comprometen la vida de los pacientes. En el mundo existen más de 6.000 enfermedades raras diferentes que afectan a un número reducido de personas. De esas enfermedades, se calcula que solo un 6% dispone en la actualidad de algún tipo de herramienta diagnóstica o tratamiento.

Los medicamentos huérfanos están destinados a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar a pacientes que sufren alguna enfermedad rara o minoritaria sin alternativa terapéutica. Se trata de medicamentos innovadores, la mayoría de ellos de origen biotecnológico. Aunque hay más de 1.900 designaciones huérfanas, a fecha 31 de diciembre de 2023, en la Unión Europea se contabilizaban 199 productos con nombre

comercial y designación huérfana, de los cuales, 147 ya cuentan con autorización de comercialización y 78 de ellos ya están total o parcialmente financiados en España.

En la Unión Europea, alrededor de 30 millones de personas están afectadas por una o varias enfermedades raras de los cuales 3 millones se encuentran en España 3, que supone entre el 6% y 8% de la población española. Por este motivo, es de vital importancia que los pacientes españoles tengan acceso cuanto más rápido posible a la innovación terapéutica que la Comisión Europea vaya autorizando en materia de medicamentos huérfanos. Es de justicia y, a la vez, un mandato constitucional previsto en el artículo 43 de la Constitución española, que reconoce el derecho a la protección de la salud e instruye a los poderes públicos a organizar y tutelar la salud pública a través de las prestaciones y servicios necesarios.

A pesar de que la mejora de los medicamentos existentes y la obtención de nuevos fármacos depende, en gran medida, de la inversión en I+D+i que hacen las propias empresas farmacéuticas, esta dependencia es aún mucho mayor en el campo de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos, en los existe una mayor dificultad de reclutar a un número suficiente de pacientes en los ensayos clínicos, menor conocimiento sobre las enfermedades y, además, existe un riesgo mayor que suponen la inversión financiera inicial y los fracasos sufridos a lo largo del proceso de investigación, que son mucho más elevados que en los procesos de investigación que afectan a otros ámbitos de la industria farmacéutica.

Por este motivo, cualquier acción que tome el Ministerio de Sanidad y la AEMPS debe ir encaminada a fomentar la investigación e innovación en el campo de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos, evitando adoptar actos y disposiciones que puedan entorpecer y dificultar, aún más, la investigación y la innovación en este campo.

SEGUNDA.- LA PROMOCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES PUEDE AFECTAR A LA INNOVACIÓN E INVESTIGACIÓN. EL PROYECTO DE REAL DECRETO PUEDE VULNERAR LOS PRINCIPIOS DE BUENA REGULACIÓN.

El ejercicio de la potestad reglamentaria deberá adecuarse a los principios de buena regulación previstos en el artículo 129 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas (en adelante, “LPAC”), entre los que se encuentran los principios de necesidad y eficacia, proporcionalidad y seguridad jurídica, entre otros:

“2. En virtud de los principios de necesidad y eficacia, la iniciativa normativa debe estar justificada por una razón de interés general, basarse en una identificación clara de los fines perseguidos y ser el instrumento más adecuado para garantizar su consecución.

3. En virtud del principio de proporcionalidad, la iniciativa que se proponga deberá contener la regulación imprescindible para atender la necesidad a cubrir con la norma, tras constatar

que no existen otras medidas menos restrictivas de derechos, o que impongan menos obligaciones a los destinatarios.

4. A fin de garantizar el principio de seguridad jurídica, la iniciativa normativa se ejercerá de manera coherente con el resto del ordenamiento jurídico, nacional y de la Unión Europea, para generar un marco normativo estable, predecible, integrado, claro y de certidumbre, que facilite su conocimiento y comprensión y, en consecuencia, la actuación y toma de decisiones de las personas y empresas.”

En relación con estos principios, debe tenerse en cuenta que las fórmulas magistrales son un recurso que tiene carácter excepcional o de última ratio, previsto para aquellos casos excepcionales tales como cubrir lagunas terapéuticas, solucionar situaciones de desabastecimiento o retirada de medicamentos fabricados individualmente, modificar las características de los medicamentos para facilitar la administración de tales medicamentos a los pacientes o adaptarlos para aquellos pacientes necesiten una formulación específica debido a su patología. Y la promoción de las fórmulas magistrales por parte de los poderes públicos debe limitarse a estos supuestos excepcionales, sin que esto suponga facilitar la creación y aplicación de fórmulas magistrales a otros supuestos ya que esto genera numerosos problemas.

Además, y como este Ministerio conoce perfectamente, la inversión que realizan las compañías farmacéuticas para desarrollar los estudios necesarios para utilizar un principio activo ya conocido en una indicación diferente a las previamente autorizadas, es lo que permite que esos tratamientos dispongan de la seguridad necesaria. La promoción de las patentes de indicación derivadas de los resultados de la investigación e innovación científica se convierten en un vehículo esencial para promover la investigación en I+D+i, especialmente en enfermedades raras que, por su carácter minoritario, no disponen de soluciones específicas para sus patologías, y que no permiten un retorno de la inversión adecuado que promueva el aporte económico necesario para la investigación.

Sin embargo, la promoción y utilización de fórmulas magistrales sin atender a las patentes que protegen las indicaciones supone reducir el uso de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos que han sido obtenidos a resultas de la investigación e innovación realizada por las compañías farmacéuticas. Es decir, supone reducir una vía de ingresos transcendental para el mantenimiento de toda inversión en I+D+i.

Es por ello que la propuesta de regulación que pretende la Administración podría ser contraria a los anteriores principios de buena regulación ya que:

- Principios de necesidad y eficacia: la regulación que proponga la AEMPS podría no ser la más adecuada para conseguir la consecución de los objetivos perseguidos. A pesar de que incentivaría el uso de las fórmulas magistrales, también desincentivaría la adquisición de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos. Esto generaría que las empresas farmacéuticas (que actualmente son las que destinan grandes cantidades de dinero a la investigación en este campo) redujesen sus iniciativas en materia de

investigación debido al reducido -o casi inexistente- retorno que obtendrían. Con los grandes perjuicios que la menor investigación de las empresas farmacéuticas generaría para muchas personas que son dependientes de este tipo de medicamentos.

Máxime, teniendo en cuenta que España ya es un país en el que se produce una inversión en I+D+i muy inferior al del resto de los países desarrollados, por lo que el impacto real podría ser mucho más grande y con efectos aún más perjudiciales.

- Principio de seguridad jurídica: una regulación que pudiese perjudicar y entorpecer la investigación e innovación en el campo de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos es contraria a la normativa aprobada en el seno de la Unión Europea y a la voluntad de todos los poderes públicos. Desde la aprobación del Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos, que los poderes públicos están promoviendo e impulsando importantes avances en el campo de la investigación en materia de medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos.

Por lo que una norma de este tipo podría generar mayor inseguridad jurídica, que comportaría el desplazamiento de las grandes empresas farmacéuticas a invertir en I+D+i en otros países de nuestro entorno, en detrimento de la ciudadanía y la economía española.

En conclusión, la aprobación de un Real Decreto que suponga promover indiscriminadamente el acceso a medicamentos elaborados por medio de fórmulas magistrales puede generar perjuicios muy graves, de forma que se desincentive la inversión de las compañías farmacéuticas en materia de I+D+i en el campo de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos y se impida a la población la obtención de los medicamentos necesarios para sobrellevar estas enfermedades raras y ultrarraras.

TERCERA.- PROPUESTAS DE MEJORA PARA EL PROYECTO DE REAL DECRETO.

Como se ha trasladado al Ministerio en reiteradas ocasiones, ALEMHU está a favor de que se promocione el uso de fórmulas magistrales, de forma que se permita dar respuesta a las necesidades de los pacientes de enfermedades raras y ultrarraras.

Sin embargo, en aras a evitar la materialización de las consecuencias perjudiciales advertidas en la alegación anterior y, por ende, la lesión a los principios de buena regulación que deben ordenar el ejercicio de la potestad reglamentaria de las Administraciones públicas, desde una posición constructiva y colaborativa se realizan las siguientes propuestas de mejora:

a.- La promoción de medicamentos elaborados por medio de fórmulas magistrales debe tener cuenta la inversión en I+D+i realizada.

La regulación que se haga de las fórmulas magistrales en la elaboración medicamentos debe tener en cuenta si existen medicamentos reposicionados sin investigación añadida y los principios activos conocidos en los que se desarrolla toda la investigación necesaria para obtener una autorización de registro en la indicación estudiada.

De esa manera, la norma debería priorizar el uso del medicamento ya existente, limitando expresamente las fórmulas magistrales en la adaptación de medicamentos a las necesidades terapéuticas de pacientes concretos o para permitir el acceso a principios activos que no están disponibles en forma de medicamentos elaborados industrialmente (así lo dispone el documento de consulta pública previa al proyecto de RD por el que se modifica el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales).

De esa manera, sería adecuado que se limitase la promoción de las fórmulas magistrales en la elaboración medicamentos para sustituir a medicamentos reposicionados sin investigación añadida impidiendo, de esa manera, que se sustituyesen medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos elaborados industrialmente.

b.- Debe establecerse una previsión normativa que impida la sustitución de medicamentos de fabricación industrial y autorizados por los procedimientos habituales, por medicamentos obtenidos a partir de una fórmula magistral.

El artículo 89 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (en adelante, “LGURMPS”) regula la sustitución de medicamentos por parte del farmacéutico de forma que obliga al farmacéutico a dispensar el medicamento prescrito por el médico y limitar a supuestos excepcionales la posibilidad de sustitución a los siguientes casos:

“Con carácter excepcional, cuando por causa de desabastecimiento no se disponga en la oficina de farmacia del medicamento prescrito o concurren razones de urgente necesidad en su dispensación, el farmacéutico podrá sustituirlo por el de menor precio. En todo caso, deberá tener igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. El farmacéutico informará en todo caso al paciente sobre la sustitución y se asegurará de que conozca el tratamiento prescrito por el médico”

El artículo 111.2.b) de la LGURMPS tipifica, como infracción grave “25.^a Sustituir medicamentos en la dispensación, contraviniendo lo dispuesto en el artículo 89”.

Por lo tanto, sería adecuado que se estableciese una previsión normativa que impidiese la sustitución de algún medicamento de fabricación industrial y autorizados por los procedimientos habituales, por medicamentos obtenidos a partir de una fórmula magistral.

c.- Debe limitarse la proporción de principio activo de las fórmulas magistrales.

Debido a que ya existen medicamentos de fabricación industrial y autorizados por los procedimientos habituales respaldados por la ciencia, cuyas concentraciones han sido demostradas con datos científicos y con una relación beneficio-riesgo establecida, solicitamos la restricción de las fórmulas magistrales a una proporción variable de principio activo, pero nunca superior a las cantidades de los medicamentos ya aprobados y disponibles en el mercado.

De tener en cuenta la problemática detallada y estas propuestas de mejora, se conseguirá la plena consecución del objetivo pretendido con este Proyecto de Real Decreto, sin que su aprobación pueda afectar gravemente la inversión en I+D+i en el campo de los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos y, de esa manera, el cumplimiento de los principios de buena regulación previsto en el artículo 129 LPAC y la consecución del interés general previsto en el artículo 9.3 de la CE.

Asimismo, AELMHU solicita al Ministerio y a la AEMPS que tengan en cuenta esta problemática expuesta y las propuestas de mejora planteadas en la tramitación de cualquier otra norma que pueda realizar en un futuro en relación con la promoción de fórmulas magistrales.

En su virtud,

SOLICITO: Que tenga por presentado este escrito, se sirva admitirlo, tenga por formuladas las alegaciones a la “*Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis*” y, en méritos a lo expuesto, tenga en cuenta las consideraciones manifestadas a la hora de tramitar este Real Decreto y cualquier otra norma en relación con la promoción de fórmulas magistrales.

En Barcelona, a 4 de marzo de 2024.

NOMBRE

ARROYO DIEZ
ALFONSO -
NIF
36984370W

Firmado digitalmente por
NOMBRE ARROYO DIEZ
ALFONSO - NIF 36984370W
Fecha: 2024.03.04 12:23:24
+01'00'

D. Alfonso Arroyo Díez

**Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos
Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU)**

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: David Garcia Marco <davidg@sescam.org>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 13:13
Para: Normativa AEMPS
CC: Monica Alcobendas Maestro; Francisco Calderon Muñoz; Aida Rueda Naharro
Asunto: Consulta Pública Proyecto de Real Decreto elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: cannabinoides respuesta aemps_signed.pdf

A la atención de AEMPS: Consulta Pública Proyecto de Real Decreto elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Adjunto envío las alegaciones que desde este Servicio de Farmacia se realizan sobre el documento de "Proyecto de Real Decreto elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis"

un cordial saludo

David García Marco
Jefe Sección Farmacia
H N Parapléjicos
925247747



De: David García Marco. Jefe Sección Farmacia. H Nacional de Parapléjicos.

A: AEMPS. Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

En relación a la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, que establece como fecha de opiniones sobre los aspectos planteados en este documento, durante el plazo de 20 días naturales, hasta el 4 de marzo de 2024; queremos manifestar desde el Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Parapléjicos, una vez consultados la unidad del dolor y el servicio de rehabilitación del hospital, que :

A fin de evitar una utilización inadecuada de los cannabinoides se debería restringir la indicación a pacientes refractarios al tratamiento convencional o en los que están contraindicados otros tratamientos farmacológicos; y por otra parte se deberían especificar los diagnósticos concretos en los que se podrían prescribir.

De esta forma se pretende eliminar la utilización de cannabinoides fuera de la práctica asistencial sanitaria.

Un cordial saludo

Firmado por GARCIA MARCO DAVID - ***2098** el día 04/03/2024
con un certificado emitido por SIA SUB01

David García Marco

Jefe Servicio de Farmacia

H N Parapléjicos

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: CONGRAL CONSEJO GENERAL COLEGIOS FARMACEUTICOS
Enviado el: <congral@redfarma.org>
Para: lunes, 4 de marzo de 2024 13:38
Asunto: Normativa AEMPS
Asunto: PRD por el que se establecen las condiciones para elaboración y dispensación de FM a base de Cannabis
Datos adjuntos: RS 1930-2024 observaciones CGCOF - PDR fórmulas magistrales cannabis .pdf



REGISTRO DE SALIDA

1930
04/03/2024



cg/AB/AE/GS

A la at. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
MINISTERIO DE SANIDAD.

Adjunto se remiten observaciones efectuadas por este Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos al “Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis”, sometido a trámite de consulta pública previa.



C/ Villanueva 11, 3^a planta - 28001 Madrid
Telf.: 91 431 25 60 | www.farmaceuticos.com



Este correo y la información contenida en él son de carácter confidencial, dirigiéndose exclusivamente al destinatario mencionado en el encabezamiento, cuyos datos forman parte de la BBDD titularidad del CGCOF, con domicilio profesional en calle Villanueva nº 11, 7^a planta, 28001 Madrid, con la finalidad de gestionar y canalizar las comunicaciones que se produzcan como consecuencia de la relación que mantiene con el Responsable de tratamiento. De conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos le informamos de que podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, portabilidad y limitación de uso, mediante comunicación acompañada de fotocopia de su DNI, por escrito a la dirección anteriormente citada o a través de correo electrónico dirigido a congral@redfarma.org. Si el receptor de la comunicación no fuera el destinatario, le rogamos nos lo comunique de inmediato y proceda a destruir el

mensaje recibido, absteniéndose de usar, revelar, distribuir, imprimir, copiar o realizar cualquier otro acto de comunicación de dicha información.

Por favor, piense en el medio ambiente antes de imprimir este correo electrónico. Please consider the environment before printing this email.

Adjunto se remiten observaciones efectuadas por este Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos al "Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis", sometido a trámite de consulta pública previa.

Madrid, 4 de marzo de 2024

LA SECRETARIA GENERAL

(en funciones)



DL/AJ

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.-
MINISTERIO DE SANIDAD.

Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

ASUNTO

Consulta pública previa – Observaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Este Consejo General ha tenido conocimiento del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, (en adelante, el “PRD”), sometido por el Ministerio de Sanidad a consulta pública previa.

Por medio del presente escrito, y dentro del plazo establecido para ello, se efectúan las siguientes consideraciones:

I. Antecedentes.

De cara a estudiar el PRD publicado por el Ministerio de Sanidad, consideramos importante comenzar contextualizando el debate de los últimos años acerca del uso terapéutico de la planta *Cannabis sativa*, y que se ha visto intensificado a raíz de, entre otras causas, la demanda de ciertos colectivos de pacientes sobre la utilización de preparados a base de cannabis para aliviar determinados síntomas o mitigar determinados problemas de salud que no responden ante otras medidas de tratamiento.

Para esta contextualización, conviene recordar que el uso medicinal de preparados de cannabis -generalmente entendemos cannabis como una amplia variedad de preparados y productos que

contienen activos diferentes, con actividades farmacológicas también distintas- tiene una larga historia detrás.

En su trayectoria más reciente, destaca su inclusión en 1961 en la Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas, que limitó el uso, comercio, distribución, importación, exportación, fabricación y producción de drogas exclusivamente para fines médicos y científicos, el cuál distinguía entre drogas que estaban totalmente prohibidas y las que, como el cannabis, tienen un potencial para su uso medicinal.

A finales del siglo XX volvió a suscitarse el interés terapéutico por los productos derivados de esta planta, hasta que en diciembre de 2020 la Comisión de Estupefacientes de la ONU eliminó el cannabis de la Lista IV de la Convención Única de 1961, donde figuraba junto a opioides adictivos y potencialmente letales (como la heroína), quedando incluido ahora en su Lista I, donde permanecen los estupefacientes con potencial adictivo pero accesibles exclusivamente para fines médicos y científicos (como la morfina), lo que supuso que el cannabis dejase de estar sometido a los requisitos adicionales que establece la Convención Única para los estupefacientes incluidos en la Lista I (art. 2.5) y se abría de nuevo la puerta al impulso de nuevas investigaciones sobre las propiedades terapéuticas de esta planta.

Por último, habría que tener en cuenta que, en el marco de la Unión Europea, la Comisión Europea ha calificado a uno de los principios activos del cannabis, el cannabidiol o **CBD** (tanto aislado de la planta como sintético), como un compuesto no estupefaciente, por carecer de riesgo de adicción, a diferencia del tetrahidrocannabinol (**THC**) y sus derivados.

II. Contexto actual en España.

A día de hoy, en España existen dos medicamentos autorizados por la AEMPS y comercializados siguiendo los procedimientos habituales aplicables a medicamentos de fabricación industrial, o sea, tras haber completado con éxito la investigación clínica y demostrado su calidad, seguridad y eficacia. Se trata de *Sativex* ® (THC/CBD) y *Epidyolex* ® (CBD), indicados respectivamente frente a la espasticidad asociada a esclerosis múltiple o ciertos síndromes que cursan con crisis epilépticas.

Son medicamentos que tienen la consideración de diagnóstico hospitalario y que, aun pudiéndose dispensar en las farmacias comunitarias con Receta Oficial de Estupefacientes (**ROE**) cuando se prescriben en el ámbito privado, su dispensación a través de receta del Sistema

Nacional de Salud (**SNS**) ha sido limitada a los servicios de farmacia de los hospitales mediante reserva singular, figura en la que profundizaremos más adelante.

Así pues, los pacientes que acceden a estos tratamientos de forma financiada por el SNS tienen que acudir a los hospitales, con el consiguiente impacto en tiempo y costes por desplazamientos innecesarios, teniendo en cuenta que disponen de una farmacia comunitaria de cercanía.

A este respecto, cabe recordar que España dispone de una red de 22.220 farmacias comunitarias que cubren directamente al 99% de la población, existiendo 2.128 farmacias en poblaciones de menos de 1.000 habitantes, de las cuales 1.208 están en poblaciones con menos de 500 habitantes. Además, las farmacias tienen plena cobertura horaria, pues cerca de 2.000 permanecen de guardia las 24 horas del día, sin coste adicional alguno para el sistema y garantizando la plena disponibilidad de los medicamentos. Un nivel de servicio y cobertura que se revela claramente más amplio que el de los 467 hospitales (algunos sin servicio de farmacia hospitalaria) y los 13.116 centros de atención primaria que hay en nuestro país.

Así pues, como colaboradoras necesarias del SNS en el desarrollo de la prestación farmacéutica en virtud del art. 33 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, la cual forma parte de la cartera común de servicios del SNS, las farmacias comunitarias garantizan (mediante los Conciertos suscritos con las distintas CCAA) el acceso equitativo a los medicamentos necesarios para restablecer su salud, independientemente de su comunidad autónoma de residencia.

Adicionalmente, en estos establecimientos sanitarios de interés público, los farmacéuticos comunitarios han desarrollado una amplia experiencia en el manejo de medicamentos estupefacientes, clasificación en la que se encuentran los ya autorizados actualmente con cannabinoides.

Las farmacias comunitarias mantienen rigurosos controles en la dispensación de estos medicamentos, entre otras razones por la existencia de una normativa específica y los problemas de seguridad asociados, y a fin de reducir el riesgo de su desvío para usos fraudulentos o no previstos. Para ello, la colaboración con la distribución farmacéutica asegura la trazabilidad de esos medicamentos, de modo que siempre haya una supervisión y custodia directa por parte de un farmacéutico desde el laboratorio suministrador hasta la entrega al paciente en la farmacia. De hecho, muchas farmacias comunitarias participan también en determinados programas – definidos por las autoridades sanitarias competentes– relacionados con el uso de sustancias con potencial adictivo, como son los de dispensación de metadona a drogodependientes incluidos en programas de mantenimiento y sustitución de opiáceos.

Por tanto, como profesionales sanitarios expertos en el medicamento y situados en el ámbito comunitario, los farmacéuticos de las oficinas de farmacia son los profesionales mejor situados para asegurar el correcto uso de los fármacos en su condición de medicamentos autorizados, lo que requiere, como expondremos más adelante, de evidencia clínica demostrada de calidad, seguridad y eficacia mediante la realización de ensayos clínicos.

Por otra parte, no puede dejar de realizarse, si bien de forma somera, una referencia cuando se analiza el contexto nacional, a la Subcomisión al objeto de analizar experiencias de regulación del cannabis para uso medicinal, constituida en el Congreso de los Diputados en el año 2021 y cuyas recomendaciones, según afirma el documento publicado por el Ministerio, van a ser seguidas por el PRD.

Esta Subcomisión trasladó, entre otras, la recomendación de “*garantizar la disponibilidad de medicamentos derivados del cannabis para su uso terapéutico*” para lo que “*se han de explorar fórmulas que permitan la disponibilidad en el mercado farmacéutico de extractos o preparados estandarizados del cannabis que hoy no tienen una autorización de comercialización*”.

Además, la Subcomisión especificó que la prescripción se realizará preferentemente por médicos especialistas en las áreas de las indicaciones autorizadas, y la dispensación de fórmulas magistrales o preparados estandarizados de cannabis ha de realizarse “*a partir de la red de farmacias del sistema de salud, con preferencia en las farmacias hospitalarias y explorando la alternativa de las farmacias comunitarias que puedan reunir los requisitos*”.

III. Evidencia disponible sobre el uso medicinal del cannabis.

Como se indicaba, para garantizar la seguridad del paciente y la protección de la salud pública, los medicamentos tienen adecuadamente definidas sus indicaciones, composición y forma farmacéutica en que han demostrado su actividad. Para analizar esta cuestión, conviene destacar que el art. 10 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (Ley de Garantías) exige que todo medicamento industrial puesto en el mercado deberá obtener una previa autorización de la AEMPS donde se constaten, entre otros, los siguientes extremos:

- Que alcanza los requisitos de calidad exigibles.
- Que sea seguro, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.

- Que sea eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece, valorándose este extremo a partir de la relación “beneficio/riesgo”.

Así, y descendiendo sobre el caso concreto del cannabis, más allá de las indicaciones actualmente aprobadas para los medicamentos a día de hoy autorizados (*Sativex®* y *Epidyolex®*), es decir, la espasticidad asociada a la esclerosis y ciertos síndromes que cursan con crisis epilépticas, existe un grado de evidencia muy limitado sobre su eficacia, tal y como señala el propio documento del Ministerio al indicar que “*existe un menor grado de evidencia, más fragmentada o proveniente de ensayos clínicos de menor calidad o en los que se emplean productos de calidad variable*”.

De cara a ilustrar mejor esta situación, y a modo de ejemplo, desde este Consejo General hemos revisado la bibliografía existente sobre una de las indicaciones sobre las que se considera una posible utilización: náuseas y vómitos asociados a quimioterapia.

A este respecto, se encuentran cuatro estudios donde ha sido analizado, hallando en tres de estos ensayos que el efecto del cannabis sobre el control de las náuseas y vómitos era superior al placebo de forma estadísticamente significativa, pero considerando que el número de pacientes incluidos en la suma de todos esos estudios fue únicamente de cincuenta y seis. Es decir, se reconoce que no se han diseñado y desarrollado estudios con la calidad metodológica suficiente que requieren las agencias reguladoras para la aprobación de medicamentos. Hoy en día, el acceso a otros medicamentos a base de cannabis en investigación únicamente puede hacerse en el marco de un ensayo clínico o por alguno de los procedimientos de acceso a los medicamentos en situaciones especiales.

En este contexto, si bien se puede compartir la idea expresada por el documento publicado por el Ministerio, según la cual habría indicios o expectativas de que, en determinadas enfermedades crónicas graves o incapacitantes, el empleo de cannabis como complemento a su tratamiento habitual puede suponer una mejora de las manifestaciones y de la calidad de vida de los pacientes, a día de hoy no se cuenta con una evidencia científica robusta que lo avale.

De hecho, desde este Consejo General ya se propuso en su momento y así lo seguimos proponiendo, la realización del diseño y ejecución de un ensayo clínico piloto que permita evaluar resultados de efectividad y seguridad de los preparados con cannabis, como requisito previo a una posible generalización futura de su uso.

Este estudio piloto podría ser realizado en vida real tan pronto se inicie la preparación, dispensación y administración de las fórmulas magistrales elaboradas a partir de estos “preparados estandarizados” a base de cannabis Los farmacéuticos comunitarios, en cualquier

caso, deben jugar un papel clave en la monitorización (vigilando, por ejemplo, posibles interacciones farmacológicas con otros tratamientos, bien prescritos por otros médicos o que no requieren receta) y la farmacovigilancia de los pacientes que, probablemente en un alto porcentaje, desarrollean su vida diaria en el ámbito ambulatorio.

En todo caso, resulta imprescindible arbitrar los mecanismos necesarios que aseguren la definición de las condiciones de uso y los procedimientos de evaluación de resultados.

Pero, sobre todo, y en línea con lo exigido por el Ministerio de Sanidad para todos los medicamentos autorizados en España, que también se asegure que hayan probado un balance beneficio-riesgo positivo y que el acceso de los pacientes al mismo se produzca en condiciones de equidad.

IV. Experiencia disponible de otros países.

Antes de analizar el PRD desde un punto de vista propositivo, a juicio de este Consejo General, es importante analizar la experiencia acumulada en otros países de nuestro entorno europeo y que cuentan con sistemas sanitarios asimilables al español, con respecto a la cuestión que aborda el PRD.

Así, en países próximos a España como Alemania, Bélgica, Portugal, Italia, Reino Unido o Noruega, se permite que los medicamentos a base de cannabis, el cannabis crudo o los productos normalizados (flores, aceites, granulados, etc.) autorizados por las agencias reguladoras sean dispensados en las farmacias comunitarias a un paciente concreto, y de acuerdo con una prescripción médica individualizada con fines de tratamiento de determinadas patologías.

En ciertos casos, como el de Alemania, la regulación permite que el farmacéutico pueda procesar, siguiendo la prescripción médica, los productos de cannabis crudo en una fórmula magistral personalizada.

En el caso más cercano, el de Portugal, hay tres medicamentos autorizados con derivados de cannabis –*Sativex*, *Epidyolex* y *Picray*– plenamente accesibles a los pacientes por ser de dispensación exclusiva en las farmacias comunitarias (previa presentación de la correspondiente receta de estupefacientes); cabe destacar que el tercero de esos medicamentos consiste en flores secas de la planta femenina de *C. sativa*, de uso por vía inhalatoria y para el que la agencia reguladora lusa ha aprobado hasta seis indicaciones diferentes.

Otro ejemplo ilustrativo de disponibilidad en farmacias comunitarias de medicamentos a base de cannabis es el de Noruega, donde, si bien, a priori, solo están autorizados *Sativex* y *Epidyolex*, la legislación habilita a todos los médicos a que soliciten la exención de aprobación para productos de cannabis no aprobados allí (si contienen > 1% de THC solo lo pueden solicitar los médicos especialistas de hospital) y, en caso de ser aprobada esa solicitud por el regulador, el paciente recibe el producto en su farmacia comunitaria.

Por último, en otro país referente en el ámbito sanitario, como es Reino Unido, la legislación en este ámbito permite no solo la dispensación en farmacias comunitarias de los productos medicinales basados en cannabis que hayan sido aprobados por su agencia reguladora, sino que facilita para su prescripción a la figura del “farmacéutico prescriptor” que rige en su territorio (a excepción de la prescripción de inicio de tratamiento y de la prescripción de los productos no aprobados, que deben hacerlas los médicos).

V. Sobre el principio activo regulado por el PRD.

A efectos de desarrollar nuestras aportaciones a este PRD, nos gustaría dejar claro, en primer lugar, que entendemos que éste se centrará en regular la formulación magistral en base a preparados estandarizados que contengan THC (o sus derivados), y que presenten este principio activo en una cantidad que implique que este tiene una actividad psicoactiva clínicamente significativa.

Por tanto, entendemos que las medidas que se desarrolleen en el PRD irán orientadas a estos casos, excluyendo expresamente los preparados que incluyan THC por debajo de un límite concreto o que contengan únicamente CBD obtenido por síntesis química (o que, aún no siendo obtenidos por esta vía, se acompañe de un porcentaje de THC sin efectos psicoactivos).

VI. La regulación que se propone en el PRD para las fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Una vez expuesto todo cuanto antecede, procederemos a exponer, con base en dicho contexto, las consideraciones que este Consejo General entiende conveniente trasladar con respecto a las fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis que el PRD pretende regular a partir de las recomendaciones de la Subcomisión.

A este respecto, debe partirse de que la Ley de Garantías define las fórmulas magistrales como aquel medicamento “*destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su*

dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario” (art. 2.i).

Así, en primer lugar, consideramos necesario que el PRD fije de forma clara las consecuencias jurídicas de que estas fórmulas magistrales se realicen a partir de “preparados estandarizados”, en los que, evidentemente, el farmacéutico “elaborador” de la fórmula magistral, tiene una implicación menor que en el resto de las fórmulas magistrales al trabajar, en lugar de en base a materias primas al uso, con productos que ya vienen estandarizadas en su composición y certificadas por el productor. Es por ello por lo que, en nuestra opinión, en este PRD debe modularse específicamente el control de calidad y las responsabilidades del proceso de elaboración particular de estas fórmulas magistrales, al basarse en mucha mayor medida en un producto de fabricación industrial como serían los “preparados estandarizados”.

En todo caso, y con independencia de lo anterior, para continuar con el análisis de esta cuestión, debe partirse de que las fórmulas magistrales conforman un tipo de medicamento que busca cubrir necesidades individuales de los pacientes, que tiene especial valor en aquellas situaciones donde no hay disponibles medicamentos de fabricación industrial que cubran esas necesidades; que tiene especial valor en aquellas situaciones donde no hay disponibles medicamentos de fabricación industrial que cubran esas necesidades o, en otras situaciones donde está demostrando ser un recurso muy relevante, como herramienta para paliar los efectos de los problemas de suministro en la continuidad de los tratamientos.

La elaboración de las fórmulas magistrales corresponde, como señala el art. 42.5 de la Ley de Garantías, a las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional; siguiendo para su dispensación el régimen previsto por el art. 3.6, donde se asigna la dispensación al público de medicamentos a las oficinas de farmacia salvo en una serie de casos, que analizaremos más adelante.

De esta forma, existe a día de hoy una amplia red de farmacias comunitarias que cumplen las condiciones legalmente exigidas para la elaboración de fórmulas magistrales y donde los farmacéuticos formulistas llevan a cabo un control de calidad exhaustivo de las fórmulas que elaboran y que incluyen en muchos casos principios activos estupefacientes, como pudiera ser la morfina. Y, como se ha señalado en apartados anteriores, existe también una red de farmacias, aún mucho más amplia que la anterior, donde se dispensan las fórmulas magistrales, incluidas las consideradas estupefacientes, con plenas garantías tanto para la salud individual del paciente al que van destinadas, como para la salud pública en general de los ciudadanos.

En ese sentido, debe tenerse en cuenta que la propia normativa específica de los estupefacientes, y en particular, el Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario, prevé que los estupefacientes sean dispensados con carácter general en las oficinas de farmacia, reservando únicamente a los servicios de farmacia de hospitales, en cuanto a dispensación a pacientes no ingresados, aquellos estupefacientes que requieran una particular vigilancia, supervisión y control -sin perjuicio de, en el ámbito del SNS, de los que tengan reserva singular, como veremos más adelante-.

Por tanto, el régimen de dispensación de estupefacientes es, en cuanto al lugar de su dispensación, igual al del resto de medicamentos, ya que la normativa considera que tanto las farmacias comunitarias como los servicios de farmacia de hospitales ofrecen, a ese respecto, las mismas garantías, siendo por tanto las medidas de seguridad previstas por el RD 1675/2012 para este tipo particular de medicamentos con potencial adictivo y/o susceptible de desviación para usos ilícitos (principalmente, la prescripción y dispensación a través de ROE), medidas que no limitan o restringen, en ningún caso, su dispensación a los centros hospitalarios. En definitiva, siendo muchos los estupefacientes que a día de hoy se dispensan en el canal farmacéutico, es patente que no existen cuestiones de seguridad ligadas a su condición de estupefaciente que exijan una alteración de esta normativa de cara a los preparados estandarizados de cannabis.

Es por ello por lo que, una vez se incluya en el Formulario Nacional¹ una monografía que aborde la elaboración, control de calidad, especificaciones técnicas y condiciones de etiquetado, conservación, información e indicación de las fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, desde este Consejo General **no vemos razón ninguna razón técnica o jurídica que impida el que estos medicamentos sean elaborados por aquellas farmacias que elaboren fórmulas magistrales, y para que puedan ser dispensados en cualquier farmacia comunitaria, como el resto de fórmulas magistrales estupefacientes.**

De hecho, aunque las recomendaciones de la Subcomisión se inclinaban por una preferencia de la farmacia hospitalaria, también proponían que se estudiase una vía de acceso a través de las farmacias comunitarias, algo que a juicio de este Consejo General debería abordarse, aunque sea de manera controlada y acotada para un número de pacientes limitado, pues no hay razón para no incluir a las farmacias comunitarias en la elaboración y dispensación de este tipo de medicamentos, .

¹ Art. 42.1 de la Ley de Garantías: "1. Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 44.1 y según las directrices del Formulario Nacional."

Especialmente, si se tiene en cuenta que, a la vista de las indicaciones terapéuticas inicialmente propuestas para las fórmulas con preparados estandarizados de cannabis de las que ha tenido conocimiento este Consejo General, todo apunta a que serán pacientes crónicos refractarios a los tratamientos habituales y cuya vida diaria se desarrollará mayoritariamente en el ámbito ambulatorio.

Así, y aunque reciban por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la calificación de Medicamento de Diagnóstico Hospitalario (**MDH**), que suponga la necesidad de prescripción por un médico especialista en el ámbito hospitalario, ello no debe obstar a que estén disponibles para su dispensación en farmacias comunitarias, como ya hay otros muchos ejemplos de MDH; tal y como permite el art. 19 de la Ley de Garantías -para el medicamento industrial- que distingue el MDH (que puede ser dispensado en farmacia comunitaria) del medicamento de Uso Hospitalario (MUH), que exige particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar de atención a la salud (que no puede serlo).

Por ello, aunque la prescripción del medicamento se restrinja a especialistas del ámbito hospitalario, **ello no implica un obstáculo para la dispensación ambulatoria de estas fórmulas magistrales en las farmacias comunitarias.**

Tampoco se justifica la restricción al ámbito hospitalario por su vía de administración, que según se propone, será la oral y no requerirá de un especial procedimiento o instrumental.

Por todo ello, entendemos que la dispensación de fórmulas magistrales a base de derivados del cannabis -si cumplen con determinadas garantías- a través de la farmacia comunitaria, garantiza la seguridad de los pacientes y su accesibilidad a estos productos, pudiendo explorarse la vía alternativa que planteaba la Subcomisión; sin perjuicio de que, para la mejor seguridad de los pacientes ante esta sustancia, se lleven a cabo las actualizaciones previstas del Formulario Nacional que garanticen que tanto la farmacia comunitaria como la hospitalaria se adecúan a estas nuevas indicaciones. De hecho, es un aspecto importante el de la necesaria actualización del Formulario Nacional pues, desde la primera edición en 2003, las revisiones practicadas han sido únicamente en 2007, 2015 y 2019 y han tenido como finalidad añadir o suprimir monografías, pero no actualizar las inicialmente existentes, lo que lleva a obviar cuestiones tan importantes como la posibilidad de reducir o evitar el uso de excipientes "no idóneos", o de aumentar el período de validez de la fórmula magistral o preparado oficial.

En este sentido, se solicita que sea valorada la participación de la Organización Farmacéutica Colegial a la hora de elaborar las guías clínicas y protocolos que, en su caso, puedan ser motivo de creación en función también de lo expuesto en las recomendaciones del Informe de la

Subcomisión del Congreso, para colaborar en la determinación de los usos medicinales de los cannabinoides en el marco de la formulación magistral.

No obstante lo anterior, aun no habiendo cuestiones de seguridad derivadas de su condición de estupefaciente que motiven su exclusión de la farmacia comunitaria, en el caso de que debido a la excepcionalidad del inicio de uso de estas fórmulas en indicaciones para las que se carece de una evidencia científica robusta, se considere preferible por el Ministerio iniciar un primer periodo de dispensación circunscrito al ámbito hospitalario enmarcado en un estudio o piloto previo, acotado y controlado en cuanto a número de pacientes y delimitado en el tiempo, de manera que permita testarse su introducción a nivel de prescriptores y pacientes de forma gradual y controlada, plantearemos en el apartado siguiente nuestras consideraciones respecto a la senda regulatoria que consideramos sería imprescindible seguir para tal propósito, pues en ningún caso entendemos que se trate de sustancias que puedan restringirse al ámbito hospitalario de una forma general por ninguna de las vías existentes actualmente. En todo caso, y como se expone a continuación, podrían analizarse las posibilidades regulatorias contempladas en del artículo 24 de la Ley de Garantías sobre disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales (principalmente bajo autorizaciones excepcionales por parte de la AEMPS), que deberían contar siempre con marco concreto de fijación de requisitos, condiciones de prescripción y dispensación, y ámbito temporal acotado en el que se pudiesen realizar estas autorizaciones especiales.

VII. Marco jurídico para la dispensación hospitalaria de estas fórmulas magistrales.

De cara a realizar este análisis, comenzamos señalando la extrañeza que nos provoca que el documento sometido a trámite de consulta pública por el Ministerio en el marco de este PRD, no indique en ninguno de sus puntos o apartados cuál es la base legal sobre la que se pretende sustentar la norma proyectada; es decir, cual es la norma o precepto de rango legal respecto al cual se efectúa el desarrollo reglamentario proyectado, aspecto de carácter esencial en nuestro ordenamiento jurídico.

Esta indefinición tiene importantes consecuencias jurídicas, las cuales trataremos de analizar en este apartado de cara a garantizar que el PRD se ajuste a un precepto legal que lo habilite, evitando inseguridad jurídica (para pacientes y profesionales sanitarios) y posibles vicios de ilegalidad de la futura norma.

En ese sentido, y como anticipábamos en el apartado anterior, la Ley de Garantías fija en su art. 3.6 el esquema de atribución de la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos de uso humano, indicando que estas corresponden:

- Con carácter general a las oficinas de farmacia abiertas al público, legalmente autorizadas;
- A los servicios de farmacia para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los medicamentos que exijan de una particular vigilancia por el equipo multidisciplinar de atención de la salud en virtud de una calificación de la AEMPS y;
- A los servicios de farmacia hospitalaria, en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, además de para los medicamentos anteriores, para aquellos sobre los que el Ministerio de Sanidad haya acordado el establecimiento de una reserva singular.

La Ley de Garantías establece, por lo tanto, un régimen general según el cual la dispensación corresponde a las farmacias comunitarias, recogiendo una serie de salvedades previstas para casos tasados y delimitados por el art. 3.6.

En el ámbito del PRD, no estaríamos ante un caso de uso interno para pacientes ingresados; en la medida en que parece plantearse de forma general y, precisamente, para indicaciones propias del ámbito ambulatorio; tampoco ante un caso de reserva singular del Ministerio de Sanidad, en tanto que se trata de una figura prevista exclusivamente para el ámbito de la financiación de la prestación farmacéutica del SNS y por motivos exclusivamente económicos, y todo apunta a que este PRD regulará este tipo de fórmulas con carácter global, sin distinguir según su financiación.

De entre las posibilidades que plantea el art. 3.6 (y que deben ser observadas, en tanto que se trata de una norma legal de rango jerárquico superior a la del PRD) tan solo quedaría, en definitiva, la posibilidad de que se tratase de un medicamento que la AEMPS califique como de particular vigilancia; algo que debe hacerse conforme a la Ley de Garantías, mediante una calificación de la AEMPS individualizada para cada medicamento atendiendo a unos parámetros concretos y que no podría hacerse, por comportar problemas de legalidad, de manera generalizada y a partir de un Real Decreto.

En nuestra opinión, ni la Ley de Garantías ni el resto de la legislación sanitaria, ofrecen una base legal clara que habilite al Ministerio para promover un Real Decreto que restrinja al ámbito hospitalario todo un conjunto de fórmulas magistrales por ninguna de las vías del art. 3.6. Por tanto, de proceder en ese sentido sin una reforma legal previa, el futuro PRD se enfrentaría a la posibilidad de incurrir en un vicio de ilegalidad que, a la poste, podría comportar su nulidad en vía contencioso-administrativa.

No obstante, y teniendo en cuenta que, como señala el propio documento del Ministerio, estamos ante un uso de un medicamento para unas indicaciones sobre el que no existe una base científica robusta, consideramos que, para estos supuestos, cabría aplicar lo dispuesto en el apartado 6 del art. 42 de la Ley de Garantías, donde se señala que "*l]la formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se ajustará al régimen previsto en el artículo 24*".

El art. 42 se remite, por tanto, a un precepto legal orientado a una serie de situaciones específicas en las que es posible emitir una autorización especial, con carácter temporal, que garantice la disponibilidad de estos medicamentos en circunstancias diferentes a las exigidas con carácter general por la legislación; como podría ser el caso del uso del cannabis en situaciones con poca evidencia científica que se plantea en el PRD.

En ese sentido, el art. 24 contiene una serie de apartados en los que figuran diferentes situaciones específicas y la solución excepcional a aplicar en estas. Dejando de lado algunas como las de su apartado primero² o tercero³, que aun pudiendo encajar en el supuesto de hecho que el Ministerio ha plasmado en el documento del PRD no parecen las más idóneas, a nuestro entender, las situaciones específicas más asimilables son las de los apartados segundo y séptimo:

"2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá, de oficio o a solicitud de las comunidades autónomas interesadas, por razones sanitarias objetivas y debidamente motivadas, sujetar a reservas singulares la autorización de medicamentos que así lo requieran por su naturaleza o características, así como sus condiciones generales de prescripción y dispensación.

(...)

7. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer modalidades de autorización especiales para medicamentos que, de acuerdo con una resolución expresa de la misma, se consideren necesarios para atender requerimientos especiales, siempre y cuando sean destinados

² "1. En circunstancias excepcionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá conceder una autorización supeditada a la obligación por parte del solicitante de cumplir determinadas condiciones revisables anualmente. Dichas condiciones quedarán, en especial, referidas a la seguridad del medicamento, a la información a las autoridades competentes de todo incidente relacionado con su utilización y a las medidas que deben adoptarse. Reglamentariamente se establecerán los criterios para la concesión de estas autorizaciones"

³ "3. La prescripción y la aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender como uso compasivo necesidades especiales de tratamiento de situaciones clínicas de pacientes concretos se regulará reglamentariamente, con pleno respeto a lo establecido en la legislación vigente en materia de autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica"

para uso de un paciente individual bajo prescripción de un facultativo acreditado y bajo su responsabilidad directa”

Como puede constatarse, el apartado segundo establece un escenario donde, de oficio o a solicitud de las CCAA, la AEMPS pueda sujetar a condiciones generales de prescripción y dispensación de un medicamento cuando existan razones sanitarias objetivas que lo justifiquen.

Si bien la competencia última recaería en la AEMPS, entendemos que sería posible que el PRD estableciese un marco reglamentario concreto, enmarcado legalmente en el artículo 24 de la Ley de Garantías, que desarrolle esta autorización especial respecto a los preparados estandarizados de cannabis; estableciendo cuáles deben ser las condiciones específicas de prescripción y dispensación, las razones sanitarias objetivas que las justifican y, a partir de estas razones, la duración definida de este marco provisional.,, de forma que una vez que se pueda testar en el marco de un estudio acotado la conveniencia de mantener la prescripción, uso y dispensación de este tipo de medicamentos, decaiga para que pueda generalizarse a todos los pacientes que lo necesiten en condiciones de equidad y accesibilidad.

En el caso del apartado séptimo, en este se fija un escenario según el cual, ante posibles requerimientos especiales de un paciente individual bajo la prescripción y responsabilidad de un facultativo, se establezca por la AEMPS una autorización especial.

Este caso sería coherente tanto con la realización de un estudio controlado como con la condición de medicamento individualizado de las fórmulas magistrales, y permitiría a los prescriptores que, ante requerimientos individuales en el marco de un estudio, puedan prescribir una fórmula magistral a partir de un preparado estandarizado de cannabis, siempre y cuando se den los requisitos que el PRD establezca.

En este sentido, el apartado séptimo fija, al igual que el segundo, la competencia de establecer esta modalidad de autorización especial a la AEMPS, lo cual no obsta a que el PRD establezca un marco normativo (fijando requisitos, condiciones de prescripción y dispensación, etc.) en el que se concrete el marco de estas autorizaciones especiales para este tipo de medicamentos en particular; así como la duración concreta de este régimen.

Por ello, en caso de que no se siga una de las vías posibles del art. 24, el PRD estaría regulando una fórmula magistral convencional, la cual debe poder dispensarse, en virtud del art. 3.6, en la farmacia comunitaria salvo para los casos previstos en dicha disposición.

En definitiva, este Consejo General considera de que, en función de cómo se quiera plantear el PRD y las condiciones particulares que se pretendan establecer respecto a la elaboración, autorización, indicación, prescripción, dispensación y uso de estas fórmulas magistrales

elaboradas a base de preparados estandarizados de cannabis, será preciso seleccionar de forma cuidadosa la base jurídica adecuada para su desarrollo, garantizando así tanto que la regulación de estos medicamentos reúne las garantías sanitarias exigibles como el encaje correcto de la norma en el resto del ordenamiento jurídico.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Sociedad LASEMI <info@lasemi.es>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 13:47
Para: Normativa AEMPS
CC: Concepción Chamorro
Asunto: Consideraciones de LASEMI CPP Proyecto RD elaboración y dispensación FM Cannabis
Datos adjuntos: CPP_proyecto RD elaboracion y dispensacion FM CANNABIS.pdf; LASEMI_Sugerencias CPP Proyecto RD Cannabis.pdf

Estimados señores:

Adjunto enviamos el documento con las consideraciones de LASEMI respecto de la CPP publicada en la web del Ministerio sobre proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Un saludo,

Beatriz Yáñez
LASEMI - Sociedad Española del Medicamento Individualizado

T: (+34) 911 591 320 - E: info@lasemi.es - W: www.lasemi.es

LASEMI en redes sociales: [Linkedin](#) | [YouTube](#) | [Instagram](#)



Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

De conformidad con lo previsto en el artículo 26.2 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, del Gobierno, y con el objetivo de mejorar la participación de los ciudadanos en el procedimiento de elaboración normativa, se sustanciará una consulta pública con carácter previo a la elaboración del proyecto de cada una de las normas, a través del portal de la web de la Administración competente, en la que se recabará la opinión de los sujetos y de las organizaciones más representativas potencialmente afectados por la futura norma.

En cumplimiento de lo anterior y de acuerdo con lo dispuesto en la Orden PRE/1590/2016, de 3 de octubre, por la que se publica el Acuerdo de Consejo de Ministros de 30 de septiembre de 2016, por el que se dictan instrucciones para habilitar la participación pública en el proceso de elaboración normativa a través de los portales web de los departamentos ministeriales, se ofrecerá información sobre los siguientes aspectos:

- a) Antecedentes de la norma.
- b) Problemas que se pretenden solucionar con la nueva norma.
- c) Necesidad y oportunidad de su aprobación.
- d) Objetivos de la norma.
- e) Posibles soluciones alternativas, regulatorias y no regulatorias.

Los ciudadanos, organizaciones y asociaciones que así lo consideren, pueden hacer llegar sus opiniones sobre los aspectos planteados en este documento, durante el plazo de 20 días naturales, **hasta el 4 de marzo de 2024**, a través del siguiente buzón de correo electrónico:

normativa.aemps@aemps.es

Sólo serán consideradas las respuestas en las que el remitente esté identificado. Se ruega indicar que la remisión de comentarios al correo indicado es a efectos de la consulta pública del proyecto de real decreto referido

Antecedentes de la norma	El cannabis es considerado un estupefaciente en virtud de los tratados de control internacionales ¹ , suscritos por España y por el resto de Estados Miembros de la Unión Europea. Esta consideración implica que la fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión de los estupefacientes de la lista I debe limitarse a fines médicos y científicos. En el momento actual existen algunos medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, dispensables con receta oficial de estupefacientes. Estos medicamentos han sido autorizados por
---------------------------------	--

¹ Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, incorporada a ordenamiento jurídico español por la Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes, y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas.

	<p>los procedimientos habituales aplicables a medicamentos de fabricación industrial², previa evaluación de los elementos que acrediten su calidad, seguridad, eficacia para determinadas indicaciones terapéuticas, y con la realización de los ensayos clínicos preceptivos. Las indicaciones para las que estos medicamentos se emplean son, el tratamiento de la espasticidad asociada a esclerosis múltiple y el tratamiento, junto a otros medicamentos, de ciertas formas de epilepsia.</p> <p>Existen otras indicaciones en las que existe un menor grado de evidencia, más fragmentada o proveniente de ensayos clínicos de menor calidad, o en los que se emplean productos de calidad variable, lo que dificulta la valoración de los resultados de dichos estudios.</p> <p>No obstante, existen expectativas de que, en determinados pacientes afectados por algunas enfermedades graves o incapacitantes, el empleo de cannabis como parte del tratamiento que ya están recibiendo, pudiera suponer una mejora en sus síntomas y en su calidad de vida.</p> <p>Este potencial uso, fue la causa de que se impulsara la creación, dentro de la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados, de la Subcomisión al Objeto de “Analizar Experiencias de Regulación del Cannabis Medicinal”. Esta Subcomisión emitió un informe (Núm. Expte. 154/11) que contiene una serie de recomendaciones, dirigidas al Ministerio de Sanidad, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en las que se insta a explorar fórmulas que permitan disponer en el mercado de extractos o preparados estandarizados del cannabis que, a día de hoy, no tengan autorización de comercialización, teniendo en cuenta los principios regulatorios aplicables a los medicamentos.</p>
Problemas que se pretenden solucionar con la nueva norma	<p>El informe de la citada Subcomisión realiza unas recomendaciones que emplazan a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a adoptar medidas para posibilitar el acceso a medicamentos a base de cannabis, en forma de fórmulas magistrales, elaboradas a partir de extractos o preparados estandarizados. Para establecer estas medidas, deben tenerse en cuenta las garantías de calidad, seguridad, eficacia e información adecuadas que son aplicables a los medicamentos.</p> <p>En este sentido, y siguiendo las recomendaciones de la Subcomisión, el empleo de preparados estandarizados es el procedimiento que ofrece más garantías en cuanto a dosificación, correcto procesamiento y estabilidad. Deben establecerse, por lo tanto, procedimientos para evaluar y supervisar la calidad de los preparados estandarizados de cannabis, cumpliendo las directrices técnicas correspondientes en cada etapa del proceso.</p> <p>Para ello se prevé la elaboración de monografías que establezcan, entre otros aspectos, los modos de elaboración y control de las fórmulas magistrales, las especificaciones técnicas y las condiciones de etiquetado o conservación, control de calidad e información que se suministre al profesional sanitario y al paciente.</p>

² Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente o Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, según sean medicamentos de registro nacional o centralizado.

	<p>En relación con las patologías que pudieran beneficiarse del empleo de preparados a base de cannabis medicinal, considerando el resto de medicamentos autorizados, es necesario valorar los datos disponibles y seleccionar aquellas en las que se considere que existe una relación beneficio riesgo favorable.</p> <p>Será necesario considerar asimismo la necesidad de valorar nueva evidencia disponible y actualizar la normativa de acuerdo a ella.</p> <p>Es necesario asimismo establecer las condiciones de prescripción y dispensación de estos preparados, que se ajusten a las indicaciones anteriormente mencionadas, en entornos que permitan una adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes.</p>
Necesidad y oportunidad de su aprobación	En el momento actual, el acceso a medicamentos que contengan extractos de cannabis se limita a los medicamentos de fabricación industrial autorizados. El acceso a otros medicamentos a base de cannabis, únicamente puede hacerse en el marco de un ensayo clínico o por el procedimiento de medicamentos en situaciones especiales. En línea con las recomendaciones de la Subcomisión, es necesario contar con otras vías que permitan el acceso a medicamentos a base de preparados estandarizados de cannabis, a la vez que se garantiza la calidad de estos productos con el fin de maximizar su seguridad y eficacia, en aquellas indicaciones en las que exista evidencia suficiente.
Objetivos de la norma	<p>Los objetivos de la norma serían:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Establecer el procedimiento de evaluación de la calidad de los preparados estandarizados de cannabis, como materiales de partida en la elaboración de fórmulas magistrales. b) Establecer las indicaciones en las que pueden utilizarse estos medicamentos. c) Establecer las condiciones de prescripción, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de cannabis. d) Limitar la elaboración de fórmulas magistrales contenido cannabis a aquellas que cuentan con monografía en Formulario Nacional.
Posibles soluciones alternativas, regulatorias y no regulatorias.	Es necesario contar con un marco regulatorio para asegurar la calidad de los preparados y que se emplean en las indicaciones en las que existe una relación beneficio-riesgo favorable. Esto no es posible sin la elaboración de una normativa específica como la que se propone.

AL MINISTERIO DE SANIDAD
-Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios-

ASUNTO: consideraciones respecto de la consulta pública previa publicada en la web del ministerio sobre proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Doña CONCEPCIÓN CHAMORRO GALISTEO, farmacéutica, actuando en su calidad de Presidenta de la **SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO** –en adelante LASEMI-, provista de CIF nº G-41865163 con domicilio social en c/ Villanueva 11, 28001 Madrid-, comparece y como mejor proceda en Derecho, **DICE**

Primero..- Que se ha publicado **CONSULTA PÚBLICA PREVIA** sobre el “**Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis**”, que abrió el plazo para presentar las opiniones al respecto que las personas o asociaciones, corporaciones y resto de interesados tengan por convenientes.

Segundo..- Que, en tiempo y forma, a la vista de lo dispuesto, en el **artículo 133.1, primer inciso, de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas**, en relación con el **artículo 26.1 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, del Gobierno**, efectuamos las siguientes

**CONSIDERACIONES PARA LA ELABORACIÓN DEL PROYECTO DE REAL
DECRETO**

PRIMERO.- Normativa aplicable.

Resulta de aplicación para la elaboración del proyecto, y su posterior aprobación, sin que sea lista cerrada, las siguientes normas jurídicas:

- Convención Única para los estupefacientes de 1961 (Tratado Internacional firmado por el Reino de España, y por tanto integrante de su Ordenamiento Jurídico).
- Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas.
- Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.
- Ley 16/1997, de 25 de abril, de Servicios de Oficinas de Farmacia.
- Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.
- Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de Profesiones Sanitarias.
- Ley 33/2011, de 4 de octubre, de Salud Pública.
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Farmacéuticos (en adelante, LGURM y PS).
- Todas las Leyes autonómicas que regulan la ordenación farmacéutica en sus territorios.
- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueba las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
- Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, reguladora de la receta médica y de la orden de dispensación.
- Real Decreto 1194/2011, de 19 de agosto, por el que se establece el procedimiento para que una sustancia sea considerada estupefaciente en el ámbito nacional.
- Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su Estatuto.

- El Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario.

La relación de normas transcritas tiene aplicación en la elaboración del Real Decreto proyectado, dado que en los objetivos que la Consulta Pública Previa establece reconocemos materias reguladas en todas esas disposiciones. La implicación de normas y su variedad material hace ver la dificultad de elaborar una disposición general como la que se proyecta.

Por lo que respecta a las consideraciones siguientes, nos centraremos en las que responden directamente a la CPP, dado que no es posible, sin un texto articulado expreso, ir más allá, si bien es posible fijar la dirección que esta Asociación, entiende, debe seguir en cuanto a los medios de llegar a los fines perseguidos por el proyecto de norma.

SEGUNDO.- Antecedentes de la Norma.

Tal como se expresa en la CPP, el cannabis como sustancia está en la lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961. De acuerdo con esto, y por serle de aplicación directa su artículo 4, los fines de uso estarán restringidos a los puramente médicos y de investigación. Esto habilita al cannabis como sustancia para la formulación magistral. Sería, pues, el primer elemento que la Subcomisión del Congreso de los Diputados persigue, investigar si el “cannabis” puede o no ser objeto de formulación.

El “cannabis” tiene tratamiento especial en el artículo 28 de la referida Convención Única, especialmente en lo que se refiere a las precauciones relacionadas con su cultivo, que tendrá el mismo régimen que el establecido para el “opio”, esto es, acotamiento de los cultivos, licencia para los cultivadores, obligación de entrega de la totalidad de la producción... Estas cuestiones son previas a la autorización para la elaboración de las fórmulas magistrales con “cannabis”, pero deben tenerse en cuenta en el nuevo proyecto.

Se afirma que hay medicamentos autorizados que en su composición incluyen esta sustancia, a los que se les asigna la condición de “medicamentos estupefacientes”, siendo

sus indicaciones muy precisas (espasticidad asociada a esclerosis múltiple y tratamiento de ciertas formas de epilepsia). No obstante, se apunta que hay indicaciones para las que la existencia de un menor grado de evidencia, más fragmentada, o proveniente de ensayos clínicos de menor calidad, o en los que se emplean productos de menor calidad, dificulta la valoración de los resultados. Pese a esto, hay EXPECTATIVAS de mejora en su calidad de vida en pacientes de enfermedades graves, en los que, se afirma, el “cannabis” puede ser parte del tratamiento. Y esta circunstancia provocó la formación de la Subcomisión del Congreso de los Diputados y la apertura del Expediente 154/11, en la que da el visto bueno a la incorporación del “cannabis” a la formulación magistral. No obstante, esta Asociación no comparte todas las conclusiones a las que llega en su trabajo, no ya sólo porque no tener en cuenta la variedad de principios activos que pueden encontrarse en la planta del “cannabis” (no todos con efectos estupefacientes), sino porque hace limitaciones injustificadas en el documento a los elaboradores de tales fórmulas.

TERCERO.- Problemas que se pretende solucionar y necesidad y oportunidad de la norma proyectada.

a) En cuanto a los preparados estandarizados y monografías.

Se pretende, a raíz de las conclusiones de la Subcomisión, facilitar el acceso al “cannabis” a través de la Formulación Magistral, pero garantizando la calidad, la seguridad, la eficacia y la información adecuadas. Para ello, lo primero que se requiere es que los preparados estandarizados de cannabis deben estar garantizados; del mismo modo se especifica la necesaria preparación de monografías. Hasta aquí, el problema sobre calidad, seguridad, eficacia e información es requisito previo al de la prescripción, preparación y dispensación de estas fórmulas, dado que se trata de establecer las condiciones de fabricación de los preparados estandarizados que se usarán como materia prima.

En esta punto, esta Asociación entiende que, tanto a la hora de regular los preparados estandarizados, como de elaborar las monografías, es necesario tener en cuenta las características de un derivado del cannabis, el “cannabidiol”. A este respecto

(se dirá también cuando tratemos el objetivo de la norma), **es necesario considerar la supresión de la consideración de estupefaciente a los medicamentos, ya sean de fabricación industrial o fórmulas magistrales, que contienen *cannabidiol* (CBD) obtenido por síntesis química.**

Motivación: El medicamento industrial comercializado en España con *cannabidiol*, con denominación EPIDYOLEX SOLUCIÓN ORAL, está sujeto a prescripción con receta de estupefacientes. La Convención Única de 1961 sobre estupefacientes, incorporada al ordenamiento jurídico español por la Ley 17/1967, incluye como estupefaciente de la Lista I al “*cannabis, su resina, sus extractos y tinturas*”, pero no incluye al *cannabidiol* obtenido por síntesis, ya que carece de actividad psicoactiva o estupefaciente y de hecho está hoy comercializado en España en una amplia variedad de productos y complementos alimenticios.

Además de sentencias como la del Tribunal de Justicia de la Unión Europea (Sala Cuarta) en el asunto C-663/18: “*el CBD controvertido en el litigio principal [esto es, CBD extraído de la planta de cannabis] no es un estupefaciente, en el sentido de la Convención Única*”.

Así mismo, la experiencia de países de nuestro entorno, como por ejemplo Francia, en los que la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de *cannabidiol* no está sujeta a reglamentación de estupefaciente.

En este punto, téngase en cuenta el Real Decreto 1194/2011, de 19 de agosto, en su artículo 2, que excluye de la consideración de estupefaciente las sustancias que carezcan de peligro de abuso, lo que es equivalente a decir, los que no deriven en peligro de dependencia. Si carece de efectos estupefacientes, no reúne el requisito para tal calificación.

- b) En cuanto a la necesidad de establecer condiciones de prescripción, preparación y dispensación.

En este punto, se establece la necesidad de ajustarse a las indicaciones fijadas de antemano, así como que la dispensación se lleve a cabo en entornos que permitan una adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes. Es preciso recordar ahora que la Ley 16/1997, de 25 de abril, de Servicios de las Oficinas de Farmacia, en su artículo 1

establece las bases sobre las que se apoya nuestra necesaria participación en la elaboración de tales fórmulas, de modo directo.

En cuanto al modo de solucionar los problemas que plantea la elaboración y aprobación de la norma, nos interesa a esta Asociación, especialmente, evitar el planteamiento de la dicotomía entre Oficinas de Farmacia formuladoras (las que cumplen con las exigencias administrativas para la elaboración de fórmulas magistrales en los distintos niveles) y los laboratorios de formulación de los Servicios de Farmacia de los hospitales del SNS. Hay un “poso” que presume una mayor capacidad de las últimas respecto de las primeras en las Conclusiones de la Subcomisión, y no es posible aceptar dicha diferencia, especialmente por motivos legales, ya que el artículo 42 de la LGURM y PS, deja bien claro que tienen un nivel equivalente las oficinas de farmacia con laboratorio de formulación que los servicios de farmacias públicos, de modo que donde la ley no distingue, no puede hacerlo el reglamento que desarrolla la ley.

Tal afirmación deriva de la recomendación de la Subcomisión del Congreso de los Diputados, en el expediente 154/11, en su punto 1.4, donde menciona sólo los Servicios de Farmacia. Derivado de esta ausencia, que no es casual, el punto 3.6 de las Conclusiones, cuando trata la dispensación de la fórmula, sí especifica que ésta se elabore a partir de la red de farmacias del SNS, mencionando la posibilidad de explorar su dispensación, también, en las farmacias comunitarias (las Oficinas de farmacia). Esta limitación no debe llegar al Real Decreto, por las razones que exponemos a continuación:

1ª.- Las funciones de seguimiento que se predicen respecto de las oficinas de farmacia hacia los pacientes.

En la CPP, dentro de los problemas que se pretenden solucionar, se incluye la adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes. Este seguimiento se atribuye al farmacéutico de oficina de farmacia como función en el artículo 1, puntos 3 y 5 de la Ley 16/1997, de 25 de abril, de Servicios de las Oficinas de Farmacia. Además, es una consecuencia, también, de las funciones reconocidas al licenciado en Farmacia (hoy también a los graduados) en el artículo 6 b) de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, por la que se regulan las profesiones sanitarias, al reconocer entre ellas la de colaboración en los procesos farmacoterapéuticos (acción propiamente de seguimiento de los tratamientos de los pacientes) y de vigilancia de la salud pública. Esta función queda complementada

con las atribuciones que las distintas leyes de ordenación farmacéutica de las CCAA predicen de los/las titulares de Oficina de Farmacia, como la propia definición de *Atención Farmacéutica* del artículo 2 a) de la Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía, en consonancia con los artículos 16 al 18 de la misma. La Ley 4/1999, de 25 de marzo, de Ordenación Farmacéutica de Aragón, en su artículo 7 sobre Funciones de los titulares de oficinas de farmacia; la Ley 1/2007, de 16 de marzo, de Atención y Ordenación Farmacéutica del Principado de Asturias, en su artículo 8... y así todas.

Como podemos observar, se trata, la elaboración de las FFMM, en cuanto a su condición de sustancias, de una competencia estatal exclusiva, que impide la posibilidad de legislar por las CCAA (STC 181/2014, de 6 de noviembre, que declara nulo parte del artículo 13 de la ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía, dictado bajo el título de “Elaboración y dispensación de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales”). Sin embargo, no es competencia estatal aspectos como la autorización de los establecimientos donde se elaboren fórmulas, así como la posibilidad de establecer niveles de elaboración. En el mismo sentido, la propia dispensación entraría en las competencias de ordenación farmacéutica, dado que no afecta al medicamento como sustancia, sino a las condiciones de puesta a disposición del paciente.

En este sentido, dado que la legislación nacional atribuye como función del farmacéutico el seguimiento y monitorización de los tratamientos, resulta claro que la elaboración de una fórmula y la dispensación, también. La competencia exclusiva del Estado (ex artículo 149.1 16^a de la Constitución Española, en productos farmacéuticos) se refiere a las condiciones de elaboración (RD 175/2001, de 23 de febrero), fabricación de los extractos, control de la condición de estupefacientes, y todo lo relacionado con el concepto de sustancia. El resto es competencia básica en materia de ordenación farmacéutica, que impide la limitación a quien reúne los requisitos de elaboración establecidos estatalmente, a su dispensación y seguimiento.

2º.- La accesibilidad.

También encontramos aquí, en los problemas que se pretenden solucionar, una mención a la necesaria ACCESIBILIDAD. También se refiere a ella después, en la valoración de la necesidad y oportunidad de la norma.

Se quiere una ACCESIBILIDAD a estos tratamientos. El informe de la Subcomisión reconoce la necesidad de arbitrar mecanismos para facilitar el acceso de los pacientes a las Fórmulas Magistrales, aunque se contradice al limitarlo a los Servicios de Farmacia del Sistema Nacional de Salud (y por tanto, a los Servicios de Salud de las CCAA), tal como se puede leer en el punto 3.7.

La red de Oficinas de Farmacia comunitarias es de más de 22.000 establecimientos. La accesibilidad, por otro lado, se garantiza para toda la población bajo el Principio de Igualdad del artículo 14 de la Constitución Española. Este principio, que es un Derecho susceptible de amparo constitucional (artículo 53.2 CE), se ve claramente menoscabado cuando el acceso a las posibles terapias con fórmula magistral, elaboradas a base de extractos de cannabis, se reduce al ámbito del entorno hospitalario. La Ley 16/2003, de Cohesión y Calidad del SNS establece como Principios Generales, tanto una prestación en condiciones de igualdad efectiva, que incluye la prestación farmacéutica (artículo 16), como la universalidad de la misma. El acceso a la formulación magistral que se pretende regular ahora, restringido a los Servicios de Farmacia de las entidades públicas es, en sí mismo, discriminatorio respecto de una porción de la población, especialmente la rural. En los tiempos que vivimos, con la denuncia sobre la “España vaciada”, que supone una queja razonada acerca de los servicios que ofrecen a la población las zonas rurales (donde en muchas ocasiones la Oficina de Farmacia es el último servicio sanitario disponible) no parece que suponga un hito de accesibilidad una regulación como la propuesta por la Subcomisión.

En este sentido, pues, en cuanto a la necesidad y oportunidad, en efecto, es necesaria esta norma; y es oportuna en tanto en cuanto garantice que las Fórmulas Magistrales y los Preparados Oficiales sean ACCESIBLES a todos los ciudadanos para los que se predica la prestación farmacéutica, sin restricciones ante condicionamientos sociales. Esa accesibilidad pasa por la posibilidad de que las oficinas de farmacia con las autorizaciones correspondientes para la elaboración de fórmulas magistrales puedan ser también parte de la solución, y las farmacias y su red, puntos de dispensación y seguimiento de los tratamientos instaurados.

CUARTO.- Objetivo de la norma.

Los objetivos señalados en la CPP son cuatro:

- a) Establecer el procedimiento de evaluación de la calidad de los preparados estandarizados del *cannabis*, como materiales de partida en la elaboración de fórmulas magistrales.
- b) Establecer indicaciones.
- c) Establecer condiciones de prescripción, elaboración y dispensación.
- d) Limitar la elaboración a aquellas que cuenten con monografías.

Respecto del objetivo a), cabe poner en consideración la necesidad de excluir de la condición de estupefaciente al *cannabidiol*, en tanto no reúne uno de los criterio exigidos para tal consideración por el artículo 2 del Real Decreto 1194/2011, de 19 de agosto, como es el “riesgo de abuso”, entendido como riesgo de generar dependencia a la sustancia, dado que no tiene actividad psicoactiva. así se propugna, además, tal como hemos adelantado, en la STJUE en el asunto C-663/2018, que lo excluye de su condición de estupefaciente en el sentido de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

Respecto del objetivo b). Las indicaciones: hay que tener presente la definición del artículo 2 i) de la LGURM y PS sobre lo que sea una fórmula magistral, como medicamento individualizado. Al amparo de lo previsto en el artículo 87.5 de la misma Ley, sobre la prescripción de medicamentos fuera de ficha técnica (off-label), previsto y desarrollado en el RD 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, la formulación magistral tiene un campo amplio, que riñe con una estricta fijación de indicaciones; en la actualidad, la autoridad para la autorización de estas prescripciones está configurada en todas las CCAA.

Respecto del objetivo c): La regulación de las condiciones de prescripción, elaboración y dispensación. No compartimos la filosofía expuesta en sus Conclusiones por la Subcomisión, respecto de la limitación de prescripción a determinados especialistas. Lo hacen para establecer, posiblemente, una hiper protección ante una sustancia que no es más peligrosa que otros estupefacientes que ya se formulan con normalidad. Se corre peligro de limitar, como hemos dicho ya, la accesibilidad de los pacientes, pero también:

- La libertad de prescripción del médico, ante terapias innovadoras y puestas a disposición en el arsenal terapéutico.

- La velada exclusión de los médicos especialistas de primera opción, los médicos de familia, no es una decisión acertada, dado que al igual que otros especialistas, deberán tener en cuenta en sus prescripciones las especificaciones que se fijen. Además de tener un contacto más directo con el paciente y la oficina de farmacia dispensadora, ésta última en el control farmacoterapéutico y de atención farmacéutica de tales pacientes.

Finalmente, y respecto del apartado d) de los objetivos, proponemos limitar la elaboración, no por monografía, sino por dosis máxima de preparado estandarizado o de contenido en THC.

La razón es que por mucho que desagrade, la actualización de las monografías del Formulario Nacional es lenta y va muy por detrás de la progresión del conocimiento científico y de la aparición de novedades eficaces y seguras. Por ello, limitar la elaboración a unas monografías que van a estar por lo general desactualizadas, es limitar las posibilidades de la terapéutica.

Por otro lado, cada paciente puede necesitar una dosis diferente, por lo cual si la dosis que se puede prescribir se restringe a la descrita en las monografías correspondientes, se incrementa el riesgo de problemas de infradosificación o sobredosificación.

Por todo lo expuesto.

SOLICITAMOS que, teniendo por presentado este escrito, se tenga en cuenta a la hora de la elaboración del proyecto de real decreto objeto de esta Consulta Pública Previa.

48509348W
CONCEPCIÓN
CHAMORRO (R:
G41865163)

 Firmado digitalmente por
48509348W CONCEPCIÓN
CHAMORRO (R: G41865163)
Fecha: 2024.03.04 12:52:03
+01'00'

Fdo. Concepción Chamorro Galisteo

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Blanca González <blanca12gl@gmail.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 14:10
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Comentarios a la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen condiciones para la elaboración y dispensación de Fórmulas Magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: Comentarios consulta previa cannabis.pdf

Buena tarde,

Soy Blanca González Lavín, graduada en Biotecnología y Farmacia, con número de colegiado 28948.

Adjunto los comentarios a la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen condiciones para la elaboración y dispensación de Fórmulas Magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Quedo a vuestra disposición para cualquier aclaración relacionada con mis comentarios.

Muchas gracias,

Blanca

Madrid, 3 de marzo de 2024

A la Atención del Departamento de Normativa de la AEMPS: normativa.aemps@aemps.es

Asunto: Comentarios sobre la Consulta Pública del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la Elaboración y Dispensación de Fórmulas Magistrales a base de Preparados Estandarizados de Cannabis

Estimados miembros del Departamento de Normativa de la AEMPS:

En nombre propio me gustaría participar en la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto mencionado en el asunto con un breve comentario de fondo.

Aprecio la oportunidad de colaborar en este proceso ya que considero crucial establecer un marco regulatorio que asegure el acceso eficaz y seguro a tratamientos basados en cannabis para impactar de forma positiva y significativa en la vida de miles de personas.

La especie *Cannabis sativa* se ha utilizado durante muchos años como agente medicinal para tratar diversas afecciones. Destacan sus propiedades analgésica, antiemética, antiinflamatoria, antidepresiva, antibacteriana, antiepileptica y antiespasmódica.

Esta planta contiene alrededor de 540 compuestos químicos naturales, entre los que destacan los cannabinoides, flavonoides, terpenos, alcaloides y fitoesteroles. Esta compleja composición provoca que cada cultivar contenga un genotipo único que lo determina, así como un fenotipo específico que condiciona atributos como el color del tallo, altura de la planta y características de la flor femenina (que es la que presenta los tricomas secretores de resina) como su estructura, aroma y componentes con potencial terapéutico.

La industria del cannabis medicinal está experimentando un crecimiento sin precedentes a nivel mundial, principalmente debido a la regulación de la producción de cannabis con fines terapéuticos en varios países del mundo. Cabe resaltar que en los últimos años se ha legalizado el cannabis medicinal en algunos estados de los Estados Unidos y varios países como Canadá, Israel, Colombia, Australia, Portugal, etc. Este avance a nivel político responde a la creciente demanda social de regulación del cannabis con fines terapéuticos. Esta necesidad está respaldada, en parte, por los avances científicos que muestran los potenciales beneficios terapéuticos de algunos derivados del cannabis para un gran número de dolencias. Por todo ello podemos afirmar que el crecimiento de esta industria se debe a una combinación de intereses científicos, económicos, sociales y políticos.

Este nuevo escenario plantea diversas oportunidades:

- acceso fácil por parte de los pacientes a productos controlados y de calidad, elaborados según las estrictas normas establecidas por la ley,
- disminución del mercado negro y el crimen asociado al negocio ilegal,

- aumento del volumen de negocio, fomentando la creación de nuevas empresas y la diversificación de algunas ya existentes que operaban en otros sectores,
- mayor inversión en la comunidad científica que investiga en este sector.

A su vez, algunos retos que se plantean son los siguientes:

- riesgos asociados a su abuso,
- posible reforma legal “controversial” en los países donde todavía no se ha legislado al respecto,
- desarrollo de redes entre los profesionales de la salud, la industria y los ciudadanos que permita implantar un modelo seguro y fiable de dispensación de productos controlados, eficaces y de calidad, si se avanza en la legalización de esta sustancia.

El desconocimiento, las opiniones y prejuicios acerca de la planta de cannabis resultan en una base de datos irregular, lo que supone un desafío. Por eso es muy importante generar información de calidad sobre las genéticas, puesto que son el material de partida.

Como se ha mencionado, cada variedad de cannabis presenta una enorme variabilidad en cuanto a su contenido, lo que exige el desarrollo de genéticas perfectamente estables para el estudio de los efectos terapéuticos. En el ámbito del cannabis, el arte de la selección ha permitido a los cultivadores optimizar el tamaño, el color, el olor, la densidad, la textura y la estructura de las inflorescencias, así como modificar los contenidos de los cannabinoides y otros componentes resultantes de su cultivo para obtener variedades de cannabis con cualidades apropiadas para la industria farmacéutica.

La diversidad de cultivares que actualmente conocen los investigadores y cultivadores ha creado un nuevo campo dentro de la industria del cannabis, con productores autorizados que trabajan, junto con investigadores y diseñadores de productos, para desarrollar genéticas personalizadas y optimizadas para cada uso particular a través del proceso de selección dirigida.

En mi humilde opinión, si deseamos maximizar el potencial terapéutico de esta planta, es un error excluir la flor seca y los extractos no estandarizados de cannabis como una opción terapéutica viable en las fórmulas magistrales en España. Esta inclusión cumple con la recomendación de garantizar el acceso a medicamentos a base de cannabis, manteniendo estándares de eficacia, seguridad y calidad propios de los medicamentos. Además, refleja prácticas establecidas en otros países regulados, como Australia, Israel o Alemania. Cabe destacar la importancia de alinear nuestra normativa con los estándares de calidad internacionales para garantizar que los productos de cannabis medicinal sean seguros y eficaces para los pacientes españoles.

En definitiva, cada variedad de cannabis es una enorme matriz de diferentes elementos que interaccionan entre sí creando, a su vez, diferentes sinergias vía el “*entourage effect*”¹. La evidencia científica es suficientemente robusta como para afirmar que una molécula o la combinación de varias moléculas nunca podrán igualar el potencial terapéutico de la planta considerada como un todo.

¹ Russo E. B. (2019). The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No "Strain," No Gain. *Frontiers in plant science*, 9, 1969. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01969>.

La increíble plasticidad genómica del cannabis nos abre un espectro prácticamente ilimitado de posibilidades cuyo estudio es indispensable para poder ampliar el abanico terapéutico disponible y poder ofrecer tratamientos personalizados y efectivos a los pacientes que lo necesiten.

Sin más, expresarles mi más sincera gratitud por brindarme la oportunidad de contribuir a este proceso.

Agradeciéndoles su consideración,

Blanca González Lavín

Bioteecnóloga y farmacéutica

Número de colegiado: 28948

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental <sepsm@sepsm.org>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 14:24
Para: Normativa AEMPS
CC: 'Guillermo Barrera'
Asunto: Aportaciones SEPSM - Proyecto RD por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: Aportaciones SEPSM_Proyecto de RD uso terapéutico del cannabis.pdf

Estimados Sres.

Adjuntamos aportaciones de la Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM) sobre el Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Estas aportaciones están consensuadas con la Sociedad Española de Patología Dual.

Atentamente.

Maribel Jiménez
Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental – SEPSM
www.sepsm.org

Aportaciones de la Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM) sobre el Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Ante el Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, la Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental, sociedad científica que agrupa al mayor número de psiquiatras de España, considera necesario realizar una serie de observaciones:

1. Como el Proyecto del Real Decreto señala el cannabis está considerado como un estupefaciente con potencial riesgo de abuso y adicción, por lo que la aprobación de su uso en indicaciones médicas concretas debe asociarse a la comunicación y divulgación de que el uso del cannabis con fines recreativos supone un elevado riesgo de adicción y puede acarrear consecuencias graves en la salud mental, generando diferentes trastornos mentales.

En este sentido, el cannabis es la tercera sustancia de abuso más empleada en el mundo¹. En España, el consumo es mayor que en la mayoría de los países europeos y además su aceptación social es mayor, lo que supone un mayor riesgo de consumo y una minimización de las consecuencias para la salud mental, espacialmente en la población joven².

El uso del cannabis activa los receptores cannabinoides endógenos afectando a múltiples funciones fisiológicas y comportamientos que se extienden más allá del estado agudo y que pueden promover alteraciones de los sistemas neuronales que regulan la cognición, la memoria, la conducta de recompensa, la motivación, el estado de ánimo y la sensibilidad al estrés¹. Los efectos del cannabis son diferentes, en personas genéticamente diferentes.

¹ Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD (2021). Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 25; 7(1):16.

²https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023/cannabis_en#prevalence-dashboard Figura 1 y 2. Prevalencia del consumo y aceptación del cannabis en España frente al resto de países europeos

Por ello, el consumo frecuente de cannabis y su abuso se asocian con un aumento del riesgo de padecer un trastorno de salud mental. De hecho, existe una extensa literatura que confirma la relación entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo (principalmente trastorno bipolar tipo I), trastorno de estrés postraumático, trastornos de la personalidad (en particular de tipo límite y esquizotípico), trastorno de ansiedad generalizada, síndrome amotivacional, consumo de otras sustancias tóxicas (principalmente alcohol y nicotina) e ideación y conducta suicida^{3,4,5}.

La posibilidad de desarrollar trastornos mentales y adicción con el consumo de cannabis depende de la vulnerabilidad individual. En la actualidad las personas con una elevada prevalencia de trastornos mentales en la familia nuclear – por ejemplo, cualquier forma de psicosis, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención e hiperactividad - deben valorarse como vulnerables.

En resumen, dada la asociación entre el abuso de cannabis y la aparición de trastornos mentales, la SEPSM considera que **la aprobación de su uso terapéutico debe de ir acompañado de una campaña de comunicación que alerte de los riesgos de su uso recreativo, especialmente en la población vulnerable** para no confundir a la población que puede minimizar ante esta aprobación los efectos de este estupefaciente.

2. La SEPSM considera la necesidad de **limitar y mantener el uso terapéutico del cannabis en el ámbito hospitalario**, restringir la elaboración de fórmulas magistrales a las farmacias hospitalarias con el consiguiente control de los preparados estandarizados y establecer condiciones de prescripción seguras que se ajusten a las indicaciones con suficiente evidencia científica y con un beneficio/riesgo favorable, con una estrecha monitorización de los pacientes que lo utilicen.
3. En relación con las patologías que pueden beneficiarse del uso terapéutico del cannabis, **la SEPSM manifiesta la necesidad de una vigilancia especial en la indicación del dolor refractario** dada la elevada incidencia de trastornos

³ Ferland JN, Hurd YL (2020). Deconstructing the neurobiology of cannabis use disorder. *Nat Neurosci*. 23(5): 600-610.

⁴ Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, et al (2019). Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 76(4): 426-434.

⁵ Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry*. 6(5): 427-436.

psiquiátricos y manifestaciones psicosomáticas asociada a algunos tipos de dolores crónicos. Por ello, la SEPSM considera pertinente que **la prescripción de preparados de cannabis para el tratamiento del dolor se limite a los especialistas médicos inscritos en las “Unidades del Dolor” o “Unidades de Cuidados Paliativos ”, previa valoración psiquiátrica que descarte la etiología psicosomática del dolor refractario.**

En este sentido, en la literatura científica se pueden encontrar muchos estudios que ponen de manifiesto cómo los estados de ánimo modulan la intensidad del dolor percibido, así como la tolerancia al dolor agudo⁶. Los niveles de ansiedad influyen de forma manifiesta en la gravedad del dolor y también juegan un papel importante en la presentación de complicaciones posteriores a cirugía⁷. Junto a ello, depresión y dolor tienen una relación suficientemente contrastada. Numerosos trabajos han puesto de manifiesto que la depresión va acompañada frecuentemente de síntomas somáticos, siendo el dolor el más frecuente, y en la génesis del dolor crónico sin lesión se ha encontrado relación con sucesos biográficos y determinados rasgos de personalidad⁸.

Estas aportaciones están consensuadas con la Sociedad Española de Patología Dual, sociedad científica focalizada en el estudio de las adicciones y otros trastornos mentales.

Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental
Madrid, 2 de marzo de 2024

⁶ Turk DC, Monarch ES (2002). Biopsychosocial perspective on chronic pain. En: Turk DC y Gatchel RJ (Eds.), Psychological approaches to pain management: A practitioner's handbook (2^a ed., pp. 3–29). The Guilford Press.

⁷ Asmundson GJ, Bonin MF, Frombach IK et al (2000). Evidence of a disposition toward fearfulness and vulnerability to posttraumatic stress in dysfunctional pain patients. Behav Res Ther. 38(8): 801-812.

⁸ Marina González PA (2017). Psiquiatría y dolor crónico. Psicosom. psiquiatr. (1)1:70-80.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Secretaria <secretaria.presidencia@sefac.org.es>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 14:35
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta pública proyecto RD cannabis
Datos adjuntos: APORTACIONES SEFAC-1 4-3-2024 fdo.pdf

Buenos días,

Adjunto se remiten los comentarios de SEFAC a efectos de la consulta pública del proyecto de RD por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Atentamente,

María Guadalupe del Pino García
Secretaría
Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC)
Paseo de las Delicias, 31 - Esc. Izq. 4º Dcha.
28045 – Madrid
secretaria.presidencia@sefac.org.es
91 522 13 13

APORTACIONES SEFAC
Proyecto de RD cannabis

V.S.

VICENTE J. BAIXAULI FERNÁNEZ, farmacéutico, con DNI 22564197-R, presidente de la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC), con domicilio en Madrid (28045), Paseo de las Delicias, 31, esc. Izquierda, 4º Derecha; y provista CIF, G-82999913, ante V.S., y como más procedente sea, comparece y DICE:

Que SEFAC es la sociedad científica y profesional de referencia a nivel estatal de los farmacéuticos comunitarios y, a través del portal de Transparencia del Ministerio de Sanidad, ha tenido conocimiento de la apertura de Consulta Pública Previa sobre el *Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis*.

Pues bien, hallándose interesada SEFAC en realizar aportaciones a la futura norma, mediante este escrito y al amparo de lo establecido en el art. 26 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, del Gobierno, formula las siguientes:

ALEGACIONES:

Por lo que se refiere al objetivo de la futura norma expuesto en el apartado d) del documento del Ministerio de Sanidad, que se refiere a “limitar la elaboración de fórmulas magistrales contenido cannabis a aquellas que cuentan con monografía en Formulario Nacional”, SEFAC entiende que se quieran limitar las posibilidades de uso del cannabis por esa vía si bien resultaría una medida de espaldas a la realidad.

En efecto, lo que se constata diariamente es que en el FN no están ni el 1% de las fórmulas magistrales que se usan en la práctica clínica real y que además sus actualizaciones se producen con muchísimo retraso (en los últimos veinte años solo tres actualizaciones, siendo de 2020 la más reciente).

Por otro lado, las limitaciones del FN son evidentes. “El Formulario Nacional contiene las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y de control”, pero la realidad es que cada paciente es distinto y muchas veces requieren dosis diferentes, con excipientes también distintos (por intolerancias, alergias, etc.). Por esa razón, tipificar una FM es conceptualmente un problema y no resuelve muchas situaciones particularizadas (se impide el propósito de medicamento “a medida” del paciente). Es cierto que la estandarización asegura que todos los profesionales lo hagan igual y limita la prescripción pero, por su falta de adecuación a la realidad clínica de los pacientes, en la práctica no se usa casi el FN.

En definitiva, si se quieren evitar los problemas referidos, limitar únicamente la FM de medicamentos que contengan extractos de cannabis al FN conseguirá lo contrario de lo teóricamente pretende la norma, es decir, conducirá a que realmente no se prescriban las FM a base de preparados estandarizados de cannabis.

A mayor abundamiento sobre lo que se manifiesta, el resto de medicamentos, incluidos los estupefacientes (cuyo grado de desviación ilícita puede ser mayor, ej. con el fentanilo...) no están restringidos al FN, de hecho, no hay ninguna FM a base de estupefacientes en el FN.

Por todo lo manifestado, se propone que en el texto se suprima lo de “limitar la elaboración de fórmulas magistrales” en relación al FN y utilizar expresiones como “tratar de ajustar” o “tratar de seguir las indicaciones/recomendaciones en la elaboración” al FN. La AEMPS puede aprobar una monografía en el FN de una FM tipificada de cannabis que

establezca el “cómo” se elabora, pero sin limitar necesariamente la prescripción de FM a base de cannabis sólo a esa FM tipificada. De esa manera no se impide que el cannabis se pueda formular con otras dosis y excipientes o en combinación con otros principios activos, etc., tal cual haya sido prescrito para las necesidades particulares de los pacientes.

En paralelo a lo anterior, se solicita que el nuevo texto reafirme lo previsto en el art. 13.2 del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, relativo al acceso a los medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, en el sentido de encomendar a la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios la elaboración de recomendaciones que mitiguen los riesgos para los pacientes por la administración de estos medicamentos con extractos de cannabis en esas situaciones. De esa forma, el ajuste de las FM a las necesidades de los pacientes gozaría de un respaldo explícito y esta vía de acceso que se quiere habilitar sería más realista.

Por lo expuesto,

SOLICITA a V.S. que tenga por presentado este escrito y lo admita, así como por formuladas en tiempo y forma las alegaciones más arriba referidas sobre el proyecto de real decreto aludido, por evacuado en tiempo y forma el trámite de Consulta Pública Previa de la futura norma, así como por realizada la aportación anterior, y, estimándola pertinente, la tenga en cuenta en el redactado que se lleve a cabo por ser procedente hacerlo así.

En Madrid, a 4 de marzo de 2024.

22564197R

VICENTE JAVIER

BAIXAULI (R:

G82999913)

Firmado digitalmente

por 22564197R VICENTE

JAVIER BAIXAULI (R:

G82999913)

Fecha: 2024.03.04

14:29:27 +01'00'

MINISTERIO DE SANIDAD

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Administración Cluscann <administracion@cluscann.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 14:46
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Alegaciones al Proceso de Consulta Pública RD Cannabis Medicinal
Datos adjuntos: ALEGACIONES DE CLUSCANN.odt; Alegaciones de CLUSCANN.pdf

Estimados miembros de la AEMPS,

Mi nombre es Antonio Bezanilla Cobo, con DNI 72061695G, y por medio del presente quiero hacerles llegar el documento de Alegaciones aprobado por la Asociación Empresarial "Cluster Español del Cannabis".

Sin otro particular, agradeciendo la atención recibida, les envío un cordial saludo.

--

email: administracion@cluscann.com



Sus datos de carácter personal se encuentran incluidos en la actividad de tratamiento "Clientes/Proveedores", de la que es responsable CLUSCANN, cuya finalidad es gestionar la relación con nuestros Clientes. Finalidad basada en la ejecución de un contrato escrito o verbal que nos vincula con Vds. Sus datos personales se mantendrán en tanto se mantenga la relación comercial, así como por los plazos establecidos en normativa aplicable para atender posibles responsabilidades. Puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, así como a no ser objeto de decisiones basadas únicamente en el tratamiento automatizado de sus datos, cuando procedan, ante CLUSCANN, igualmente puede dirigirse a nosotros por esta misma vía para recibir información ampliada sobre nuestra Política de Protección de datos.

Your personal data is included in the treatment of 'Clients/Suppliers', from which CLUSCANN Ltd is responsible, whose purpose is to manage the relation with our Clients. Purpose based on the execution of a written or verbal contract that binds us. Your personal data will be kept as long as the commercial relation lasts, as well as for the established periods in the applicable regulation to attend the possible responsibilities. You can exercise your rights of access, rectification, suppression and portability of your data, as well as not to being an object of decisions based only on the automated treatment of your information, when CLUSCANN Ltd proceeds, it can go to us for the same via to receive extended information about our Data Protection Policies.

APORTACIONES DE LA PATRONAL CLUSCANN AL PROCESO DE CONSULTA PÚBLICA PREVIA DEL PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS.

Don Antonio Bezanilla Cobo, con DNI 72061695G y domicilio a efectos de notificaciones en el Centro Tecnológico Nacional Agroalimentario sito en la Carretera Villafranco a Balboa Km 1,2, 06195, Badajoz, en su condición de Portavoz de la Comisión Gestora de la Asociación Patronal Clúster Español del Cannabis, en lo sucesivo CLUSCANN, como mejor proceda en derecho,

EXPONE

La Junta Directiva de la Asociación “Cluster Español del Cannabis”, reunida en sesión extraordinaria de 2 de marzo de 2024, ha aprobado por Unanimidad las siguientes consideraciones al proceso de consulta pública abierto para regular el Cannabis medicinal en España:

Previas

I.- CLUSCANN valora muy positivamente el proceso regulador impulsado por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España con el objetivo de dar respuesta a una demanda mayoritaria de la sociedad española: Que se ponga a disposición de los pacientes y de los profesionales sanitarios todos los recursos terapéuticos y paliativos que la evidencia científica y la praxis social avalan.

II.-Empero de lo anterior, lamentamos que este proceso se esté articulando de espaldas a de uno de los principales destinatarios de la futura regulación: Las empresas que conforman la **cadena de valor** del cannabis legal.

Bienintencionadamente el Ministerio se está reuniendo con personas y entidades de diferentes ámbitos (activistas, colegios profesionales, representantes gubernamentales...) pero no recaba la experiencia, parecer y planteamientos de una gran parte -*hay excepciones*- de las empresas involucradas en procesos productivos o de distribución de productos y materiales procedentes de la planta del cannabis.

III.- Del mismo modo, consideramos oportunos pero insuficientes, los materiales de trabajo tomados como punto de partida para informar y redactar el texto de la futura regulación legal.

Así, las conclusiones del «Informe de la Subcomisión de Sanidad al objeto de analizar experiencias de regulación del cannabis para uso medicinal» de 21 de julio de 2022, resultan excesivamente genéricas, encontrándose científicamente rebatidas en algunos puntos.

Por otro lado, las Directrices sometidas hoy a consideración pública, carecen de la necesaria concreción y alcance -en algunos de sus planteamientos- como para ser ponderadas en su justa medida e informadas con el debido rigor. Resultaría deseable un «borrador» de texto legal como punto de partida de este proceso regulador.

Por último debemos señalar que ambos documentos adolecen del mismo pecado original: No han sido informados ni recogen el sentir de la amplia mayoría de empresas

de la cadena de valor del cannabis legal. Así podemos ver como en la lista de comparecientes de la subcomisión del Congreso no hay ninguna empresa (ni nadie que las represente), y en el proceso consultivo liderado por este Ministerio en los meses previos, aunque se han producido contactos con el mundo empresarial, se ha dejado fuera al grueso de las mismas.

IV.- Los programas electorales de los partidos que sustentan la coalición de Gobierno le prometieron a la sociedad española una regulación mucho más amplia de la que hoy se propone.

Desde CLUSCANN somos conscientes de que se Gobierna para todos, que la política es compleja y «que el cielo se conquista nube a nube», pero siempre es un buen momento para cumplir con el programa electoral, para dar respuesta a los miles de enfermos que pueden beneficiarse de la entrada en el vademécum español de un ramillete de nuevas soluciones y para dar satisfacción a una demanda mayoritaria de la sociedad española que en la última encuesta del CIS¹ se pronunció a favor de la regularización del Cannabis, tanto en su vertiente recreativa (49'7%) como en el aspecto medicinal que hoy nos ocupa (90'1%).

Antecedentes y marco jurídico de la futura regulación

La experiencia internacional de muchos de nuestros asociados hace que entendamos como nadie, las implicaciones, limitaciones y dificultades de trabajar con un estupefaciente regulado en la lista I.

Sin embargo consideramos que, sobre la base del respeto a la legalidad supranacional de la que España es parte y con apoyo en la jurisprudencia del tratado emanada y consagrada en los Comentarios² del Secretario General de Naciones Unidas la Convención Única de 1961 y respaldada por las resoluciones e informes de la OMS/WHO y las previsiones de la JIFE, el texto positivo Español puede ser más ambicioso, aportando luz y seguridad jurídica a algunos claroscuros legales.

Problemas que se deberían solucionar. Objetivos de la norma.

1._ Flor seca de cannabis psicoactivo como medicamento final

Interesamos sea incorporado al vademécum Español la «flor seca de cannabis psicoactivo» como medicamento final destinado a la paliación o tratamiento de aquellas patologías que cuenten con evidencia científica acreditada por las autoridades sanitarias internacionales o de alguno de los países de nuestro entorno.

2._ Preparados vegetales de cannabis psicoactivo como medicamento final

Interesamos sea incorporado al vademécum Español la «el triturado de flor seca de cannabis psicoactivo» y la «resina psicoactiva» obtenida de esas mismas insumidades, como «preparado vegetal» estandarizado destinado a la paliación o tratamiento de

¹ Porcentajes extraídos de la encuesta del CIS de 21 de Abril de 2022

² Preparados por el Secretario General de Naciones Unidas, de conformidad con el párrafo 1 de la resolución 914D (XXXIV) del Consejo Económico y Social de 3 de agosto de 1962

aquellas patologías que cuenten con evidencia científica acreditada por las autoridades sanitarias internacionales o de alguno de los países de nuestro entorno.

3. Redacción de monografías específicas sobre todas las formas de administración del cannabis medicinal.

Interesamos que se incorpore a la Farmacopea Española monografías específicas sobre la «Flor seca de cannabis psicoactivo» y la «Resina de flor seca de cannabis psicoactivo».

Sobre este particular -obsoletamente calificado como «experimental» en las conclusiones de la subcomisión de 21 de junio de 2022-, interesamos sean tomadas como punto de partida las monografías aprobadas por el Federal Institute for Medicinal products and medical devices e incorporadas a la German Pharmacopeia DAB el 9 de abril de 2018 bajo el título « Cannabis Flowers» o la elaborada por la European Pharmacopeia Comission con fecha 20 de septiembre de 2023 bajo el título «European Pharmacopeia: Cannabis Flower» que todavía no ha entrado en vigor.

Descartamos la «Swiss Pharmacopoeia (Ph. Helv.): Cannabis Flower» por entenderla superada y actualizada en la DAB 2018.

4. Fomento del medicamento Homeopático.

Interesamos la modificación del artículo 56 c) del RD 1345/2007³ o subsidiariamente, que la nueva Farmacopea establezca los niveles de concentración y dilución del API, el LMR, la posología y dosificación de las flores secas de cannabis psicoactivo, su resina o los preparados sobre la base de extractos o tinturas estandarizados, facultando a que aquellos productos que contenga menos del 1% de Δ⁹-THC relativo puedan ser registrados como medicamentos homeopáticos por el procedimiento simplificado especial.

Y es que no podemos olvidar que el Cannabis está recogido en nuestra Farmacopea patria como una cepa homeopática, contando con numerosos productos aprobados tras la gran regulación de 2006.

Se propone este límite del 1% de conformidad con la documentación técnica de la UNDOC, particularmente del apartado 3.15 del ST/NAR/40⁴, que establece la diferencia entre el estupefaciente fiscalizable y el deshecho o fibra de cannabis en la concentración relativa del 1% Δ⁹-THC.

5. Generación de legislación negativa: Definiciones y exclusiones.

Entendemos como nadie que la regulación debe versar exclusivamente sobre el cannabis medicinal evitando invadir otros nichos competenciales y que además, la prudencia en las ambiciones legislativas la hará más segura, garantista y asimilable para todos los administrados.

³ Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente

⁴ ST/NAR/40 sobre «métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis»

Sin perjuicio de esto, entendemos que resulta posible iniciar la ley con un gran artículo 1 dedicado a «Definiciones», donde se establezca desde la óptica del control y utilización de estupefacientes, «que si y que no», aportando con ello «regulación negativa» a alguno de los grandes vacíos legales que asolan el perímetro de la planta del cannabis.

Siendo esto así, la Patronal CLUSCANN propone que se acoten las siguientes cuestiones:

a._ Que las flores secas de cáñamo de las variedades del Catálogo Europeo de Especies Hortícolas (cannabis no psicoactivo), esto es, con una concentración inferior al 1% de resina de THC, sean consideradas como «no estupefacientes» de conformidad con lo establecido en el Preámbulo de la Convención y en la definición practicada en el artículo 1.1.b) de la CU 1961 que exige que estén provistos de resina (psicoactiva).

Sin perjuicio de la necesaria regulación agraria sobre su producción, transformación y comercialización, entendemos que la práctica de esta exclusión no impediría -llegado el caso- que este material raw pudiere ser clasificado como API farmacéutico o medicamento final cuando su cultivo y producción siga el Volumen II EUDRA, y su administración humana se prescriba y paute conforme a monografías específicas.

b._ Activos cosméticos y sanitarios: la nueva ley debería establecer que el Cannabidiol, sea cual sea la fuente de su producción, así como los extractos, tinturas, aceites esenciales y demás subproductos de la planta del cáñamo como el extracto de hoja de cannabis, el extracto de tallo y hoja de cannabis o el extracto de raíz de cannabis son «no estupefacientes», sin perjuicio de que puedan ser usados como materiales de partida en la fabricación de medicamentos.

c._ Complementos Alimenticios: Los Cannabinoides no estupefacientes (isolados e identificados según su CAS number) y los aceites esenciales obtenidos de las flores secas o de la planta completa del cáñamo (*Cannabis sativa L.* no psicoactivo), deben ser considerados como «no estupefacientes».

No podemos olvidar que hasta 2016 en España existía una floreciente industria de complementos y suplementos alimenticios a base de plantas, particularmente derivados del cáñamo, que se vino abajo por la entrada en vigor del Reglamento⁵ sobre nuevos alimentos.

Actualmente la EFSA está aprobando expedientes de comercialización de productos alimenticios con «cannabinoides no psicoactivos» (vgr. CBD) sobre la base de que tienen un historial de consumo seguro, aunque sea posterior a 15 de mayo de 1997.

Entendemos perfectamente que la regulación alimenticia pertenece a otro área competencial, pero la nueva ley debiera practicar la exclusión activa de los isolados y aceites esenciales no psicoactivos para facilitar malentendidos en su producción.

Y es que tenemos una deuda moral con todas esas empresas que hasta 2015 cumplían plenamente con la legalidad, y un cambio legislativo no solventado

⁵ Reglamento (UE) 2015/2283 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de noviembre de 2015, relativo a los nuevos alimentos.

hasta el dictado de la Sentencia C-663/18 de 19 de noviembre de la Gran Sala del TJUE, provocó su cierre.

6. Preferencia de APIs y medicamentos de producción localizada.

Dentro de los principios fundacionales de mercado único y libre comercio y sobre la base de sus excepciones habilitadas por el artículo 36 TFUE, interesamos que la nueva regulación priorice la dispensación de productos farmacéuticos de origen europeo.

Ponemos en valor el papel de la AEMPS y de la EMA en el control de la importación de materiales de partida y medicamentos, pero interesamos que la nueva ley prevea mecanismos reforzados para la vigilancia y control de la importación de activos farmacéuticos de origen vegetal.

Y es que la pujanza de APIs procedentes de países extracomunitarios con dudoso certificado de equivalencia EU-GMP podría llegar a poner en jaque la salud poblacional.

Existen experiencias de derecho comparado sobre la prohibición de importación de material raw, API y medicamentos cannábicos, como las proclamadas en la Ley 1787 de 2016 de la República de Colombia, que aun no resultando aplicables al caso concreto, resultan oportuno tener en cuenta.

7. Modificación de la ley de Blanqueo de Capitales

Interesamos la inclusión de una disposición adicional que modifique la Ley de Prevención de Blanqueo⁶ de capitales, habilitando excepciones para las empresas que trabajen con Cannabis.

La experiencia de trabajo en otros países, nos hace conocedores de las dificultades y restricciones a las que están sometidos los movimientos de capital que entran en contacto con un estupefaciente de la lista I, aunque sea fabricado con licencia.

La obtención de créditos bancarios, el movimiento de recursos financieros, la captación de financiación internacional o hasta la propia operativa de los métodos de pago virtuales mediante pasarela digital se convierten en imposibles o en odiseas sometidas a comités de evaluación de riesgos por falta de previsión legislativa de los mercados emergentes.

Interesamos que la incipiente industria que va a florecer en nuestro país, se aproveche de la experiencia comparada y no tenga que padecer estos perjuicios.

8. Fomento de la Investigación con Cannabinoides.

Íntimamente relacionado con la alegación anterior, resulta necesario profundizar en la generación de evidencia científica sobre la base de investigaciones empíricas.

Actualmente la Investigación con cannabis y cannabinoides se ve sometida a previa Autorización de la AEMPS y encuentra su límite en el acceso a la financiación, dado que

⁶ Ley 10/2010 de 28 de abril de prevención del blanqueo de capitales y de la financiación del terrorismo

a la incertidumbre de los proyectos se suman los bloqueos a la financiación introducidos por la ley de blanqueo dado el trabajo con un estupefaciente fiscalizado en la lista I.

Interesamos que la partida presupuestaria que acompañe a la puesta en marcha de esta ley, recoga una línea de crédito a fondo perdido para el impulso y protección de la investigación científica y los investigadores.

El futuro de nuestro Cannabis medicinal pasa por sus manos.

9._ Prescripción por médicos generalistas y dispensación en farmacia comunitaria.

No abundaremos mucho en esta alegación dado que entendemos que existe amplio consenso social y ha sido mejor fundada por diferentes colegios profesionales.

El Cluster Español del Cannabis propone que sea la dilatada experiencia de las empresas con buenas prácticas de distribución así como las farmacias comunitarias, quienes se encarguen de la distribución y dispensación de las flores secas de cannabis psicoactivo, sus resinas y las fórmulas magistrales sobre preparados estandarizados.

Cualquier alternativa a esta fórmula resulta contraria al principio de accesibilidad universal a los tratamientos, infiriendo innecesarias molestias y gravámenes a los pacientes.

10._ Ley de acompañamiento presupuestario de la nueva normativa.

Hacer una ley como esta no es fácil, y aplaudimos la gallardía del Ministerio de Sanidad en este empeño, pero somos conscientes de que aprobar el texto legislativo solo es la parte «fácil» del proceso. Dotarla de previsión presupuestaria en cantidad suficiente para llevarla a cabo en toda su extensión, es el reto.

Interesamos del Ministerio que prevea suficientemente esta variable y nos ponemos a su disposición para el ejercicio de la necesaria reivindicación social en pro de tan loable objetivo presupuestario y de ejecución.

Diligencia

En la aprobación del presente documento se han respetado los procedimientos orgánicos regulados en los Estatutos del Cluster Español del Cannabis «CLUSCANN».

El Cluster Español del Cannabis es la Asociación Empresarial de Naturaleza Patronal que agrupa y representa más de 160 empresas españolas de todos los eslabones de la cadena de valor del cannabis legal.

APORTACIONES DE LA PATRONAL CLUSCANN AL PROCESO DE CONSULTA PÚBLICA PREVIA DEL PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS.

Don Antonio Bezanilla Cobo, con DNI 72061695G y domicilio a efectos de notificaciones en el Centro Tecnológico Nacional Agroalimentario sito en la Carretera Villafranco a Balboa Km 1,2, 06195, Badajoz, en su condición de Portavoz de la Comisión Gestora de la Asociación Patronal Clúster Español del Cannabis, en lo sucesivo CLUSCANN, como mejor proceda en derecho,

EXPONE

La Junta Directiva de la Asociación “Cluster Español del Cannabis”, reunida en sesión extraordinaria de 2 de marzo de 2024, ha aprobado por Unanimidad las siguientes consideraciones al proceso de consulta pública abierto para regular el Cannabis medicinal en España:

Previas

I.- CLUSCANN valora muy positivamente el proceso regulador impulsado por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España con el objetivo de dar respuesta a una demanda mayoritaria de la sociedad española: Que se ponga a disposición de los pacientes y de los profesionales sanitarios todos los recursos terapéuticos y paliativos que la evidencia científica y la praxis social avalan.

II.-Empero de lo anterior, lamentamos que este proceso se esté articulando de espaldas a de uno de los principales destinatarios de la futura regulación: Las empresas que conforman la **cadena de valor** del cannabis legal.

Bienintencionadamente el Ministerio se está reuniendo con personas y entidades de diferentes ámbitos (activistas, colegios profesionales, representantes gubernamentales...) pero no recaba la experiencia, parecer y planteamientos de una gran parte -hay excepciones- de las empresas involucradas en procesos productivos o de distribución de productos y materiales procedentes de la planta del cannabis.

III.- Del mismo modo, consideramos oportunos pero insuficientes, los materiales de trabajo tomados como punto de partida para informar y redactar el texto de la futura regulación legal.

Así, las conclusiones del «Informe de la Subcomisión de Sanidad al objeto de analizar experiencias de regulación del cannabis para uso medicinal» de 21 de julio de 2022, resultan excesivamente genéricas, encontrándose científicamente rebatidas en algunos puntos.

Por otro lado, las Directrices sometidas hoy a consideración pública, carecen de la necesaria concreción y alcance -en algunos de sus planteamientos- como para ser ponderadas en su justa medida e informadas con el debido rigor. Resultaría deseable un «borrador» de texto legal como punto de partida de este proceso regulador.

Por último, debemos señalar que ambos documentos adolecen del mismo pecado original: No han sido informados ni recogen el sentir de la amplia mayoría de empresas de la cadena de valor del cannabis legal. Así podemos ver como en la lista de comparecientes de la subcomisión del Congreso no hay ninguna empresa (ni nadie que las represente), y en el proceso consultivo liderado por este Ministerio en los meses previos, aunque se han producido contactos con el mundo empresarial, se ha dejado fuera al grueso de las mismas.

IV.- Los programas electorales de los partidos que sustentan la coalición de Gobierno le prometieron a la sociedad española una regulación mucho más amplia de la que hoy se propone.

Desde CLUSCANN somos conscientes de que se Gobierna para todos, que la política es compleja y «que el cielo se conquista nube a nube», pero siempre es un buen momento para cumplir con el programa electoral, para dar respuesta a los miles de enfermos que pueden beneficiarse de la entrada en el vademécum español de un ramillete de nuevas soluciones y para dar satisfacción a una demanda mayoritaria de la sociedad española que en la última encuesta del CIS se pronunció a favor de la regularización del Cannabis, tanto en su vertiente recreativa (49'7%) como en el aspecto medicinal que hoy nos ocupa (90'1%).

Antecedentes y marco jurídico de la futura regulación

La experiencia internacional de muchos de nuestros asociados hace que entendamos como nadie, las implicaciones, limitaciones y dificultades de trabajar con un estupefaciente regulado en la lista I.

Sin embargo, consideramos que, sobre la base del respeto a la legalidad supranacional de la que España es parte y con apoyo en la jurisprudencia del tratado emanada y consagrada en los Comentarios del secretario general de Naciones Unidas la Convención Única de 1961 y respaldada por las resoluciones e informes de la OMS/WHO y las previsiones de la JIFE, el texto positivo español puede ser más ambicioso, aportando luz y seguridad jurídica a algunos claroscuros legales.

Problemas que se deberían solucionar. Objetivos de la norma.

1._ Flor seca de cannabis psicoactivo como medicamento final

Interesamos sea incorporado al vademécum español la «flor seca de cannabis psicoactivo» como medicamento final destinado a la paliación o tratamiento de aquellas patologías que cuenten con evidencia científica acreditada por las autoridades sanitarias internacionales o de alguno de los países de nuestro entorno.

2._ Preparados vegetales de cannabis psicoactivo como medicamento final

Interesamos sea incorporado al vademécum español la «el triturado de flor seca de cannabis psicoactivo» y la «resina psicoactiva» obtenida de esas mismas insumidades, como «preparado vegetal» estandarizado destinado a la paliación o tratamiento de aquellas patologías que cuenten con evidencia científica acreditada por las autoridades sanitarias internacionales o de alguno de los países de nuestro entorno.

3._ Redacción de monografías específicas sobre todas las formas de administración del cannabis medicinal.

Interesamos que se incorpore a la Farmacopea Española monografías específicas sobre la «Flor seca de cannabis psicoactivo» y la «Resina de flor seca de cannabis psicoactivo».

Sobre este particular -obsoletamente calificado como «experimental» en las conclusiones de la subcomisión de 21 de junio de 2022-, interesamos sean tomadas como punto de partida las monografías aprobadas por el Federal Institute for Medicinal products and medical devices e incorporadas a la German Pharmacopeia DAB el 9 de abril de 2018 bajo el título « Cannabis Flowers» o la elaborada por la European Pharmacopeia Comission con fecha 20 de septiembre de 2023 bajo el título «European Pharmacopeia: Cannabis Flower» que todavía no ha entrado en vigor.

¹ Porcentajes extraídos de la encuesta del CIS de 21 de Abril de 2022

² Preparados por el Secretario General de Naciones Unidas, de conformidad con el párrafo 1 de la resolución 914D (XXXIV) del Consejo Económico y Social de 3 de agosto de 1962

Descartamos la «Swiss Pharmacopoeia (Ph. Helv.): Cannabis Flower» por entenderla superada y actualizada en la DAB 2018.

4. Fomento del medicamento Homeopático.

Interesamos la modificación del artículo 56 c) del RD 1345/2007 o subsidiariamente, que la nueva Farmacopea establezca los niveles de concentración y dilución del API, el LMR, la posología y dosificación de las flores secas de cannabis psicoactivo, su resina o los preparados sobre la base de extractos o tinturas estandarizados, facultando a que aquellos productos que contenga menos del 1% de Δ9-THC relativo puedan ser registrados como medicamentos homeopáticos por el procedimiento simplificado especial.

Y es que no podemos olvidar que el Cannabis está recogido en nuestra Farmacopea patria como una cepa homeopática, contando con numerosos productos aprobados tras la gran regulación de 2006.

Se propone este límite del 1% de conformidad con la documentación técnica de la UNDOC, particularmente del apartado 3.15 del ST/NAR/40, que establece la diferencia entre el estupefaciente fiscalizable y el deshecho o fibra de cannabis en la concentración relativa del 1% Δ9-THC.

5. Generación de legislación negativa: Definiciones y exclusiones.

Entendemos como nadie que la regulación debe versar exclusivamente sobre el cannabis medicinal evitando invadir otros nichos competenciales y que, además, la prudencia en las ambiciones legislativas la hará más segura, garantista y asimilable para todos los administrados.

Sin perjuicio de esto, entendemos que resulta posible iniciar la ley con un gran artículo 1 dedicado a «Definiciones», donde se establezca desde la óptica del control y utilización de estupefacientes, «que si y que no», aportando con ello «regulación negativa» a alguno de los grandes vacíos legales que asolan el perímetro de la planta del cannabis.

Siendo esto así, la Patronal CLUSCANN propone que se acoten las siguientes cuestiones:

a._ Que las flores secas de cáñamo de las variedades el Catálogo Europeo de Especies Hortícolas (cannabis no psicoactivo), esto es, con una concentración inferior al 1% de resina de THC, sean consideradas como «no estupefacientes» de conformidad con lo establecido en el Preámbulo de la Convención y en la definición practicada en el artículo 1.1.b) de la CU 1961 que exige que estén provistos de resina (psicoactiva).

Sin perjuicio de la necesaria regulación agraria sobre su producción, transformación y comercialización, entendemos que la práctica de esta exclusión no impediría -llegado el caso- que este material raw pudiere ser clasificado como API farmacéutico o medicamento final cuando su cultivo y producción siga el Volumen II EUDRA, y su administración humana se prescriba y paute conforme a monografías específicas.

b._ Activos cosméticos y sanitarios: la nueva ley debería establecer que el Cannabidiol, sea cual sea la fuente de su producción, así como los extractos, tinturas, aceites esenciales y demás subproductos de la planta del cáñamo como el extracto de hoja de cannabis, el extracto de tallo y hoja de cannabis o el extracto de raíz de cannabis son «no estupefacientes», sin perjuicio de que puedan ser usados como materiales de partida en la fabricación de medicamentos.

c._ Complementos Alimenticios: Los Cannabinoides no estupefacientes (isolados e identificados según su CAS number) y los aceites esenciales obtenidos de las flores secas o de la planta completa del cáñamo (Cannabis sativa l. no psicoactivo), deben ser considerados como «no estupefacientes».

³Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente

⁴ST/NAR/40 sobre «métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis»

No podemos olvidar que hasta 2016 en España existía una floreciente industria de complementos y suplementos alimenticios a base de plantas, particularmente derivados del cáñamo, que se vino abajo por la entrada en vigor del Reglamento sobre nuevos alimentos.

Actualmente la EFSA está aprobando expedientes de comercialización de productos alimenticios con «cannabinoides no psicoactivos» (vgr. CBD) sobre la base de que tienen un historial de consumo seguro, aunque sea posterior a 15 de mayo de 1997.

Entendemos perfectamente que la regulación alimenticia pertenece a otro área competencial, pero la nueva ley debiera practicar la exclusión activa de los isolados y aceites esenciales no psicoactivos para facilitar malentendidos en su producción.

Y es que tenemos una deuda moral con todas esas empresas que hasta 2015 cumplían plenamente con la legalidad, y un cambio legislativo no solventado hasta el dictado de la Sentencia C-663/18 de 19 de noviembre de la Gran Sala del TJUE, provocó su cierre.

6. Preferencia de APIs y medicamentos de producción localizada.

Dentro de los principios fundacionales de mercado único y libre comercio y sobre la base de sus excepciones habilitadas por el artículo 36 TFUE, interesamos que la nueva regulación priorice la dispensación de productos farmacéuticos de origen europeo.

Ponemos en valor el papel de la AEMPS y de la EMA en el control de la importación de materiales de partida y medicamentos, pero interesamos que la nueva ley prevea mecanismos reforzados para la vigilancia y control de la importación de activos farmacéuticos de origen vegetal.

Y es que la pujanza de APIs procedentes de países extracomunitarios con dudoso certificado de equivalencia EU-GMP podría llegar a poner en jaque la salud poblacional.

Existen experiencias de derecho comparado sobre la prohibición de importación de material raw, API y medicamentos cannábicos, como las proclamadas en la Ley 1787 de 2016 de la República de Colombia, que aun no resultando aplicables al caso concreto, resultan oportuno tener en cuenta.

7. Modificación de la ley de Blanqueo de Capitales

Interesamos la inclusión de una disposición adicional que modifique la Ley de Prevención de Blanqueo de capitales, habilitando excepciones para las empresas que trabajen con Cannabis.

La experiencia de trabajo en otros países, nos hace conocedores de las dificultades y restricciones a las que están sometidos los movimientos de capital que entran en contacto con un estupefaciente de la lista I, aunque sea fabricado con licencia.

La obtención de créditos bancarios, el movimiento de recursos financieros, la captación de financiación internacional o hasta la propia operativa de los métodos de pago virtuales mediante pasarela digital se convierten en imposibles o en odiseas sometidas a comités de evaluación de riesgos por falta de previsión legislativa de los mercados emergentes.

Interesamos que la incipiente industria que va a florecer en nuestro país, se aproveche de la experiencia comparada y no tenga que padecer estos perjuicios.

8. Fomento de la Investigación con Cannabinoides.

Íntimamente relacionado con la alegación anterior, resulta necesario profundizar en la generación de evidencia científica sobre la base de investigaciones empíricas.

⁵ Reglamento (UE) 2015/2283 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de noviembre de 2015, relativo a los nuevos alimentos.

⁶ Ley 10/2010 de 28 de abril de prevención del blanqueo de capitales y de la financiación del terrorismo

Actualmente la Investigación con cannabis y cannabinoides se ve sometida a previa Autorización de la AEMPS y encuentra su límite en el acceso a la financiación, dado que a la incertidumbre de los proyectos se suman los bloqueos a la financiación introducidos por la ley de blanqueo dado el trabajo con un estupefaciente fiscalizado en la lista I.

Interesamos que la partida presupuestaria que acompañe a la puesta en marcha de esta ley, recoja una línea de crédito a fondo perdido para el impulso y protección de la investigación científica y los investigadores.

El futuro de nuestro Cannabis medicinal pasa por sus manos.

9. _ Prescripción por médicos generalistas y dispensación en farmacia comunitaria.

No abundaremos mucho en esta alegación dado que entendemos que existe amplio consenso social y ha sido mejor fundada por diferentes colegios profesionales.

El Cluster Español del Cannabis propone que sea la dilatada experiencia de las empresas con buenas prácticas de distribución, así como las farmacias comunitarias, quienes se encarguen de la distribución y dispensación de las flores secas de cannabis psicoactivo, sus resinas y las fórmulas magistrales sobre preparados estandarizados.

Cualquier alternativa a esta fórmula resulta contraria al principio de accesibilidad universal a los tratamientos, infligiendo innecesarias molestias y gravámenes a los pacientes.

10. _ Ley de acompañamiento presupuestario de la nueva normativa.

Hacer una ley como esta no es fácil, y aplaudimos la gallardía del Ministerio de Sanidad en este empeño, pero somos conscientes de que aprobar el texto legislativo solo es la parte «fácil» del proceso. Dotarla de previsión presupuestaria en cantidad suficiente para llevarla a cabo en toda su extensión, es el reto.

Interesamos del Ministerio que prevea suficientemente esta variable y nos ponemos a su disposición para el ejercicio de la necesaria reivindicación social en pro de tan loable objetivo presupuestario y de ejecución.

Diligencia

En la aprobación del presente documento se han respetado los procedimientos orgánicos regulados en los Estatutos del Cluster Español del Cannabis «CLUSCANN».

El Cluster Español del Cannabis es la Asociación Empresarial de Naturaleza Patronal que agrupa y representa más de 160 empresas españolas de todos los eslabones de la cadena de valor del cannabis legal.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Salas Cortès, Xavier <xsalas@neuraxpharm.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 14:48
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Real Decreto relativo a la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales de preparados estandarizado de Cannabis.
Datos adjuntos: NEURAXPHARM MEDICAL CANNABIS ESPAÑA 4_3_2024 .pdf

Apreciados,

Nos dirigimos a ustedes desde Neuraxpharm con el fin de presentar nuestra respuesta a la consulta pública previa referente al Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizado de Cannabis.

Adjunto a este correo encontrarán un documento que contiene nuestra opinión y propuestas. En este documento, hemos procurado detallar nuestras aportaciones sobre los aspectos planteados en base a nuestra experiencia en la comercialización de este tipo de productos en otros territorios con el objetivo de contribuir a la mejora y eficacia del decreto.

Agradecemos la oportunidad de participar en este proceso de consulta pública y esperamos que las aportaciones sean de utilidad para la elaboración del texto definitivo del Real Decreto. Por otra parte, nos gustaría preguntar cuáles serán los siguientes pasos de tramitación.

Quedamos a su disposición para cualquier aclaración o para discutir las aportaciones en más detalle si lo consideran necesario.

Muchas gracias,

Un cordial saludo.

Xavier Salas
Corporate Legal Manager



Neuraxpharm
Av. Barcelona, 69 - 08970 Sant Joan Despí (Barcelona) Spain
T. +34 936 022 468
M. +34 648 273 950

www.neuraxpharm.com

Sant Joan Despí, 4 de Marzo de 2024

Apreciados,

En respuesta a la Consulta Pública Previa al Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las **condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis**, Neuraxpharm, empresa farmacéutica española especialista en Sistema Nervioso Central, les hace llegar a través de este documento y sus 3 anexos, nuestras aportaciones sobre los aspectos planteados en base a nuestra experiencia en la comercialización de los mencionados productos en otros países, así como nuestra propuesta de valor para el mercado español.

La información contenida en este documento es la siguiente:

- Neuraxpharm y propuesta de valor: Páginas 1 a 3
- Anexo 1: Preguntas y Respuestas sobre el Cannabis Medicinal y la visión de Neuraxpharm. Páginas 4 a 7.
- Anexo 2: Eficacia y seguridad de los Cannabinoides: Páginas 8 a 29
- Anexo 3: Documentos de Calidad. Páginas 30 a 33

Grupo Neuraxpharm

Neuraxpharm Spain, S.L. es una compañía farmacéutica integrada en el Grupo Neuraxpharm. Neuraxpharm es un grupo farmacéutico europeo especialista en productos farmacéuticos para los trastornos que afectan al sistema nervioso central (SNC). Está especializado en la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos, principios activos y formas galénicas diferenciadas e innovadoras, con un importante valor añadido para los pacientes y profesionales sanitarios, con tal de ofrecer una mayor calidad de vida y bienestar a los pacientes con trastornos neurológicos y psiquiátricos.

El grupo, que en 2023 ha facturado 453M€ cuenta con presencia directa en 25 países, tales como España, Alemania, Francia, Reino Unido, Italia, Polonia, Austria, Portugal, Suiza, Irlanda, República Checa, Eslovaquia, Hungría, Noruega, Suecia, Finlandia, Dinamarca, Islandia, Grecia, Bélgica, Holanda, Brasil y Méjico y comercializa sus productos a través de socios locales a más de cincuenta países de los 5 continentes.

En la actualidad, el grupo tiene una plantilla de aproximadamente 1.000 trabajadores y dispone de un vademécum propio de más de 300 productos y unas 600 formas farmacéuticas que abarcan a los principales fármacos de referencia, para el tratamiento de diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos como la esquizofrenia, la depresión, la ansiedad, el dolor neuropático, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la enfermedad de Parkinson, entre otros. Para complementar el portfolio de productos para el SNC, ofrece nutraceuticos como probióticos y complementos alimenticios, destinados a mantener las funciones cerebrales, nerviosas y psicológicas.

Para complementar los productos desarrollados por nuestro departamento de I+D, y con un foco en la innovación, el grupo contempla la adquisición de nuevas soluciones terapéuticas desarrolladas por terceros para el desarrollo conjunto o para su comercialización. Fruto de esta estrategia, recientemente hemos integrado en nuestro portfolio:

- 20 marcas ya comercializadas para SNC de Sanofi.
- Midazolam bucal (Buccolam®) para tratar las crisis epilépticas de Takeda.
- Ublituximab (Briumvi®) de TG Therapeutics, un anticuerpo monoclonal (anti CD-20) de tercera generación para la Esclerosis Múltiple, pendiente de precio.
- [Productos de Cannabis Medicinal de la empresa Panaxia](#)

Asimismo, el grupo tiene dos acuerdos de desarrollo conjunto de dos proyectos en Fase III con sendas empresas españolas para el desarrollo de:

- MJN: un dispositivo para detectar y anticipar crisis epilépticas
- Minoryx Therapeutics: una molécula para enfermedades raras neurológicas

Neuraxpharm. Historia y presencia en España

La industria químico farmacéutica Laboratorios Lesvi, S.L, fundada en 1967 junto con Laboratorios Inke, S.A. (escindida del grupo en 2023) formaron parte hasta 2004 del Grupo Vita que vendió la mayoría de sus productos a Procter&Gamble. A finales de 2006 se creó una nueva empresa Qualigen, S.L. dedicándose a la comercialización de las especialidades farmacéuticas producidas por Lesvi en el mercado español. Siendo ésta el embrión de la actual Neuraxpharm Spain, fue adquirida en 2016 junto a otras dos empresas dedicadas a SNC en Alemania e Italia por un fondo de inversión. Con estas 3 compañías se empezó la expansión internacional del grupo hasta las 25 filiales actuales, manteniendo su sede central en España, Sant Joan Despí (Barcelona). Actualmente el grupo es gestionado por los fondos asesorados por Permira, firma global de capital privado.

Actualmente el grupo Neuraxpharm en España se despliega en 4 entidades productoras y empleadoras con los siguientes objetivos:

- Cerebro Bidco Spain: Servicios Corporativos del Grupo que emplea a 68 personas.
- Neuraxpharm Holdco Iberia: Servicios Corporativos Regionales con 25 personas.
- Neuraxpharm Pharmaceuticals: I+D y fabricación que emplea a 319 personas. Es la empresa propietaria de los registros de los productos corporativos y con una exportación de más del 70% de su fabricación ofrece una balanza comercial de 80M€.
- **Neuraxpharm Spain**: Es la compañía responsable de la venta de medicamentos del Grupo en España con unas ventas brutas en el año 2023 de 111M€. Emplea a 93 personas, entre las que se encuentra una red comercial en todo el territorio español de 71 personas. Es la heredera del negocio comercial de Qualigen, con más de 125 productos comercializados a nivel comunitario y hospitalario.

El grupo en España ha facturado 261M€ en 2023, y emplea a un total de 505 personas.

Panaxia Labs Israel Ltd.

Panaxia forma parte del Grupo Segal Pharma, propiedad de la familia Segal y fundado hace más de cuarenta años. La empresa fabrica más de 600 productos farmacéuticos diferentes distribuidos en más de 40 países en todo el mundo. Panaxia Labs Israel Ltd., es la división de cannabis del grupo Segal Pharma. Es el mayor fabricante y distribuidor israelí de productos farmacéuticos a base de cannabis y el primero en recibir la aprobación del Ministerio de Salud de Israel para la producción de productos farmacéuticos a base de cannabis (según la directiva IMC-GMP). Dispone de una planta de producción en Israel, según normas europeas (EU-GMP) e israelíes (IMC-GMP), y otra en Malta (EU-GMP), por lo que es capaz de producir según los estándares de producción y calidad exigidos por el mercado europeo. Panaxia produce y vende productos de cannabis medicinal desde 2010 en EE. UU. y desde 2020 en Europa.

Neuraxpharm & Panaxia en Europa

A través del acuerdo firmado en 2020 entre Neuraxpharm y Panaxia Companies se comenzó a importar y comercializar productos farmacéuticos a base de cannabis en Europa:

- 2020: Alemania
- 2021: Francia (proveedores seleccionados del piloto) y Suiza
- 2023: República Checa.
- 2024: Actualmente, las empresas están trabajando para obtener autorizaciones para la comercialización de cannabis medicinal también en Polonia y Portugal.

Neuraxpharm Spain y nuestra propuesta de valor de Medical Cannabis para España

Neuraxpharm Spain, en colaboración con Panaxia, propone importar desde Malta para la comercialización en el mercado español los siguientes aceites de administración en gotas orales con jeringuilla de dosificación, con GMP de alta calidad:

- THC 25 mg/ml
- THC 10 mg/ml + CBD 10 mg/ml
- THC 25 mg/ml + CBD 25 mg/ml
- CBD 25 mg/ml

Estos productos son soluciones orales estandarizadas, listas para el uso, reduciendo los tiempos y pasos de elaboración. Asimismo también disponemos de un amplio vademécum de productos estandarizados para preparación de fórmulas magistrales en las farmacias (Kits de preparación), ya comercializados en Alemania. Todos los preparados cumplen con la Farmacopea Alemana DAB 2020 (Deutsches Arzneibuch) y con el General Ph. Eur. Monografía “Extractos de Fármacos Herbolarios”. Los productos, que responden a la marca comercial “Naxiva Panaxir” para uso oral cultivados, producidos, importados y distribuidos en EU - GMP, ajustados y estandarizados con triglicéridos de cadena media (MCT) y diluidos en función de los diferentes porcentajes de THC, CBD o THC + CBD.



Ejemplo del envasado final del producto

Sector Farmacéutico, el aliado clave

Con su conocimiento científico, su experiencia, y su eficiente cadena de control de calidad, el sector farmacéutico es un aliado clave para ofrecer una comercialización, distribución y formación segura y eficaz del cannabis medicinal y mejorar así la vida de los pacientes que se beneficiaran de este avance médico.

ANEXO 1:**PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE EL CANNABIS MEDICINAL
Y LA VISIÓN DE NEURAXPHARM**

• ¿Por qué Neuraxpharm apoya una regulación del cannabis medicinal en España?

El cannabis medicinal está completamente alineado con el compromiso de Neuraxpharm de buscar nuevas soluciones a las necesidades médicas no cubiertas de los pacientes. Neuraxpharm está convencido de que la regulación del cannabis con fines médicos supone una oportunidad significativa de mejorar la calidad de vida de los pacientes de forma eficaz y segura. Por este motivo, es una de las primeras empresas farmacéuticas europeas en introducir productos de cannabis medicinal en países regulados, como por ejemplo en el caso de Alemania, Suiza, Suiza y Chequia y participando como empresa homologada en el piloto en Francia.

• ¿Para qué indicaciones supone una oportunidad? (Ver documento anexo 2 sobre eficacia y seguridad)

El cannabis medicinal ayuda a mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con necesidades médicas desatendidas o que no responden a los tratamientos disponibles convencionales. Para todas estas personas el cannabis supone una oportunidad para recuperar la calidad de vida. Las siguientes son las indicaciones para las que los cannabinoides han demostrado ser una oportunidad terapéutica especialmente importante:

Dolor. Está entre las indicaciones para el tratamiento con cannabinoides medicinales más estudiadas y más demandadas por parte de pacientes y médicos¹, existiendo un gran número de pacientes que se podrían beneficiar de este tratamiento.

Epilepsia. Numerosos estudios han demostrado la efectividad de los cannabinoides para la epilepsia resistente. Uno de ellos, por ejemplo, demuestra que la frecuencia de las convulsiones se redujo en un 89% de los pacientes tratados con un extracto aceitoso³. Además, una revisión sistemática de todos los estudios disponibles confirma la eficacia en muchos casos de epilepsias refractarias.⁴

Esclerosis Múltiple. Los cannabinoides con cantidades similares de THC y CBD han demostrado tener un efecto positivo sobre la espasticidad moderada o grave debida a la EM. Además, existen efectos positivos comprobados sobre el dolor⁵ y la vejiga neurógena⁶, y con posibles efectos neuroprotectores en pacientes con esclerosis múltiple⁷, ya que son capaces de regular la respuesta inmune.

Además de estos beneficios existe una larga lista de indicaciones como el tratamiento de náuseas y vómitos, disminución del apetito en tratamientos oncológicos, glaucoma, síndrome de Gilles Tourette, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastorno de la ansiedad y fobia social, enfermedad de Alzheimer, , trastorno por déficit de atención e hiperactividad, SIDA, alcoholismo, enfermedades inflamatorias intestinales, depresión, síndrome de Dravet y Lennox Gastaut, distonía, fibromialgia, enfermedad de Huntington, migraña, cuidados paliativos oncológicos, enfermedad de Parkinson, trastorno por estrés postraumático, psicosis, síndrome de piernas inquietas, artritis reumatoide y trastornos de tics (p. ej. Síndrome de Tourette).

¿Realmente existe suficiente evidencia científica y clínica para una regulación?

La experiencia práctica de la aplicación del cannabis medicinal, tal como se lleva a cabo en países como Alemania, demuestra la efectividad y seguridad del uso medicinal del cannabis, sobre todo en el tratamiento de dolor, epilepsia, esclerosis múltiple, náuseas, vómitos y falta de apetito, y arroja suficiente evidencia para una legislación soportada por los estudios de la vida real sin la necesidad de realizar los ensayos clínicos de larga duración y coste que exige la legislación actual y que restringen gravemente el acceso en el modelo actual.

¿El uso del cannabis medicinal es seguro?

Asegurando la prescripción médica de productos finales y su aplicación segura mediante el sistema nacional de salud y el sistema español de farmacovigilancia, y su distribución dispensación en farmacias comunitarias, el uso del cannabis medicinal en tratamientos avalados por la experiencia clínica es seguro. En esta línea, la misma comisión de estupefacientes de la ONU recalificó el cannabis¹¹, eliminándolo de la lista IV de estupefacientes sujetas a especial fiscalización.

¿La regulación del cannabis medicinal está relacionada con el uso lúdico?

Neuraxpharm está especializada en el potencial médico del cannabis y considera que dicha temática se debe tratar con total independencia de un posible debate sobre la regulación del uso lúdico del cannabis. Cabe destacar que los ejemplos internacionales demuestran la viabilidad de una normativa que garantice el acceso al cannabis medicinal sin afectar el estatus del uso recreacional de dicha substancia. Por lo tanto, una regulación controlada de los productos cannabinoides acabados mediante los sistemas de salud no afecta ni incrementa el consumo recreacional del cannabis.

¿Es necesaria una regulación cuando el modelo actualmente vigente ya permite la presencia de ciertos medicamentos con cannabinoides en España?

A la gran mayoría de pacientes les es negado el acceso a la oportunidad terapéutica de los cannabinoides medicinales bajo el actual modelo en España. De esta manera, los fármacos actualmente disponibles no tienen indicación para la mayoría de las necesidades no cubiertas como por ejemplo el dolor, que es con diferencia la más prevalente. Además, aunque tuvieran dichas indicaciones, las ratios de THC y CBD, los principales fito cannabinoides, de estos medicamentos no cubren estas necesidades. También cabe mencionar que el actual modelo basado en los ensayos clínicos, principal factor que eleva los costes finales de los productos limita el acceso incluso a los pocos medicamentos disponibles que responden a las necesidades de un pequeño grupo de pacientes. En concreto dichos medicamentos son:

Sativex. Está indicado como tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) y que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. Por lo tanto, se trata una opción terapéutica para un número muy reducido estimado en 9900 potenciales pacientes en España

Epidiolex. Se trata de un medicamento "huérfano", dedicado al tratamiento de enfermedades raras que afectan a menos de 5 de cada 10.000 habitantes. En concreto, está indicado para el tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en conjunto con clobazam. Además, solo

contiene CBD (100mg por cada ml de solución) que en caso de dolor no es eficaz debido al bajo efecto analgésico de esta molécula.

Por lo tanto, es necesaria una regulación específica para garantizar el acceso a un tratamiento seguro, contrastado y eficaz que mejorará la calidad de vida de muchas personas en España que hoy presentan necesidades médicas desatendidas. En concreto, se recomienda la regulación de formulaciones acabadas con la posibilidad de titular la dosis por parte del profesional sanitario, algo totalmente necesario en el manejo terapéutico de cannabinoides. Dicho modelo se debe enmarcar siempre en el sistema nacional de salud y la prescripción médica obligatoria del medicamento cannabinoide.

¿Cuáles son los 14 países europeos que ya cuentan con distintos tipos de legislaciones vigentes?

Entre los países europeos que actualmente disponen de legislaciones consolidadas de distintas características se encuentran Portugal, Alemania, Polonia, Reino Unido, República Checa, Suiza, Países Bajos, Italia, Grecia, Macedonia y Chipre, Malta, Luxemburgo, Albania.

¿Qué podemos aprender de los países que ya han regulado el cannabis medicinal?

Las referencias internacionales han demostrado la oportunidad sanitaria que supone la regulación del cannabis medicinal bajo una normativa que asegure tanto el acceso al cannabis medicinal como su aplicación segura. En concreto, los casos de éxito internacionales, como la normativa portuguesa de 2018, evidencian las ventajas de un modelo basado en el registro del fármaco con el módulo de calidad, pero sin ensayos clínicos y controlada por los sistemas de salud nacionales mediante la prescripción médica de productos acabados

¿Por qué Neuraxpharm defiende un modelo de registro regular del fármaco de calidad sin ensayos clínicos?

Tanto la evidencia clínica como los casos internacionales que aplican los tratamientos con cannabis medicinal demuestran la eficacia y seguridad del uso medicinal del cannabis. Por lo tanto, es razonable respaldar un modelo de registro de fármaco sin necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos previos para las indicaciones en que existe una evidencia y experiencia conclusiva, como es el caso de dolor, espasticidad y epilepsia. La necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos conllevaría un aumento de los precios de los productos de cannabis y alargaría innecesariamente el tiempo de aprobación de estos, limitando gravemente el acceso a esta oportunidad terapéutica para los pacientes.

¿Cuáles son las ventajas de un marco regulatorio controlado por los agentes profesionales de salud?

Una regulación de productos acabados de cannabis medicinal sin ensayos clínicos, garantizando un registro del módulo de calidad mediante el SNS, con prescripción médica y distribución farmacéutica, supone una solución para las necesidades individuales de los pacientes manteniendo las garantías que ofrece el sistema sanitario. El acompañamiento médico del tratamiento con medicamentos cannabinoides es fundamental para garantizar un tratamiento eficaz que se adapte a necesidades y tolerabilidad individuales, y minimice o controle posibles efectos secundarios, interacciones o advertencias generales.

El canal farmacéutico es la única forma de acceso y distribución del cannabis medicinal segura y eficaz.

¿Cuáles son las ventajas de los medicamentos cannabinoides acabados frente a otras alternativas como la dispensación de flores?

El producto acabado de cannabinoides supone la mejor opción para ofrecer una tratamiento seguro, controlado e individualizado. En concreto, presenta claras ventajas en los siguientes aspectos fundamentales de la terapia con cannabinoides:

THC y CBD. El producto acabado permite controlar concentración y relación de THC y CBD, que son el principal factor a la hora de seleccionar un producto cannabinoide dependiendo de la indicación y resultando incluso en contraindicaciones para ciertas patologías, debido a sus particulares efectos analgésicos, antiinflamatorios, psicotrópicos, antipsicóticos, neuroprotectores, etc. El control exacto sobre la presencia de estos activos es fundamental para un tratamiento eficaz y seguro.

Vía de absorción. Los productos cannabinoides acabados permiten la vía de administración oral (aceites y comprimidos) que se distingue por la rapidez, intensidad y duración del efecto, y, por lo tanto, se adapta a distintas necesidades y estrategias terapéuticas. Esta vía es especialmente adecuada para terapias de larga duración, disminuyendo efectos secundarios, disminuyendo variabilidad farmacocinética y disminuyendo riesgos de adicción.

Dosificación. La dosificación exacta es uno de los aspectos más importantes al suministrar un medicamento cannabinoide, determinándose este factor dependiendo de la etapa de la terapia, iniciando con dosis bajas para evaluar la tolerabilidad y el efecto en el paciente, y pasando posteriormente a la etapa de observación con una dosificación más alta asesorando en cada momento el avance del tratamiento. El medicamento cannabinoide acabado es la única forma de adaptar la dosificación a necesidades individuales y controlarla reduciendo la variabilidad que, por ejemplo, presenta el consumo de flores de cannabis por una serie de factores (variabilidad del componente natural, temperatura de activación de los compuestos, molienda, etc.), ofreciéndole al paciente un mayor control sobre su tratamiento.

¿Qué productos estandarizados según nuestra experiencia en base a las necesidades clínicas, serían los imprescindibles?

La terapia estándar de las formas farmacéuticas es por vía oral ya que permite un efecto más duradero y uniforme, por lo que es adecuado para todas las enfermedades crónicas que requiere una terapia continua.

Neuraxpharm , en colaboración con Panaxia, propone importar desde Israel y Malta para la comercialización en el mercado español de los siguientes extractos de administración en gotas sublinguales:

- THC 25 mg/ml
- THC 10 mg/ml + CBD 10 mg/ml
- THC 25 mg/ml + CBD 25 mg/ml
- CBD 25 mg/ml

Estos productos GMP de alta calidad son soluciones estandarizadas, listas para el uso y emplear mediante dilución, de modo que se reduzcan los tiempos y pasos de elaboración respecto a otros productos. Estas formulaciones garantizan, tanto para el prescriptor como

para el preparador galénico, flexibilidad de la potencia y/o combinación de ambos cannabinoides en el preparado final, permitiendo proporcionar un producto específico para cada paciente y posibilidad de titular una condición clínica específica.

ANEXO 2:

USO MÉDICO DE CANNABINOIDES EN ÁREAS TERAPÉUTICAS SELECCIONADAS

EVIDENCIA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES

Eric Cloutier
Asesor Médico Corporativo
Medical Cannabis

USO MÉDICO DE CANNABINOIDES EN ÁREAS TERAPÉUTICAS SELECCIONADAS

EVIDENCIA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES

INTRODUCCIÓN

El cannabis es una planta compleja que comprende más de 560 compuestos diferentes, incluidos cannabinoides, terpenos y flavonoides.¹ Los dos cannabinoides de principal relevancia terapéutica son el Δ-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Sin embargo, también se cree que otros cannabinoides menores, así como terpenos y flavonoides, tienen sus propias propiedades terapéuticas y potencialmente interactúan entre sí (revisado en²). Estas interacciones, y su potencial de efectos aditivos o sinérgicos, se describen como efecto séquito.²

El cannabis y los cannabinoides tienen un largo historial de uso por sus propiedades terapéuticas en un amplio rango de síntomas.³ Para los cannabinoides se han descrito, entre otras, propiedades analgésicas, antiinflamatorias, anticonvulsivas, relajantes musculares, antiespasmódicas, inductoras del sueño, ansiolíticas, antieméticas y estimulantes del apetito.⁴ Los datos de estudios clínicos, así como la experiencia clínica, han demostrado beneficios de los cannabinoides en varias áreas terapéuticas, incluido el tratamiento del dolor crónico, la espasticidad asociada con la esclerosis múltiple, ciertas formas de epilepsia grave, náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia y aumento del apetito y del peso en pacientes con VIH/SIDA.

Según la evidencia científica existente, un número cada vez mayor de países han aprobado medicamentos a base de cannabis y legalizado el uso de cannabinoides con fines médicos. Este informe revisa la evidencia clínica de los cannabinoides en indicaciones terapéuticas seleccionadas: el dolor crónico, con énfasis en el dolor neuropático y oncológico crónico, la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple y ciertas formas de epilepsias graves. También se revisan los beneficios potenciales de los cannabinoides en el ámbito de los cuidados paliativos, así como en la mejora de la calidad de vida. También se analizan los posibles beneficios del efecto séquito, así como los problemas de seguridad de los cannabinoides.

Antes de entrar en materia, creemos que es necesario recordar que el 2 de junio de 2022, la Sociedad Española del Dolor (SED) oficializó el cambio de su posicionamiento anterior con respecto a la utilización del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico, actualizándolo con las recomendaciones de la Federación Europea del Dolor (EFIC). Así pues, aunque en algunas de las secciones de este documento se describa el posicionamiento de las principales sociedades científicas europeas o de aquellas con más experiencia en su uso, sería recomendable tener presente que, al menos hasta este momento, las recomendaciones de la EFIC expuestas más adelante serían compatibles con la SED, siendo ésta última una de las sociedades científicas de referencia en España.

BENEFICIOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES EN INDICACIONES SELECCIONADAS

DOLOR CRÓNICO

- La eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico de diversas etiologías se ha observado en varios ECA, así como en revisiones sistemáticas y metaanálisis (evidencia moderada). Si bien existe evidencia más sólida de eficacia en el tratamiento del dolor neuropático crónico, la eficacia en la reducción del dolor oncológico parece ser más modesta. Sin embargo, la evidencia limitada sugiere que los cannabinoides pueden contribuir a mejorar algunos síntomas relacionados con el cáncer y reducir las dosis de opioides en pacientes con cáncer.
- La EFIC, la Sociedad Alemana del Dolor y la Sociedad Canadiense del Dolor recomiendan los cannabinoides como tratamiento complementario de tercera línea para el dolor neuropático crónico refractario. La Asociación Alemana del Dolor hace una fuerte recomendación (Grado A) para los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico, el dolor neuropático crónico y el dolor oncológico. Actualmente no existe ningún medicamento a base de cannabis aprobado para el tratamiento del dolor crónico.
- Los cannabinoides orales que combinan THC y CBD y medicamentos a base de cannabis con predominio de THC han demostrado eficacia en el tratamiento del dolor crónico.

Existe una gran cantidad de literatura sobre el uso de cannabinoides en el dolor crónico. Los cannabinoides se han investigado en ensayos controlados aleatorizados (ECA) en el dolor crónico de diversas etiologías, incluido el dolor neuropático y el dolor oncológico, pero también en el dolor asociado a una variedad de enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple, la fibromialgia, la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias del intestino, y cefaleas (revisado en ⁵). Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis concluyeron que existe evidencia moderada de la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico.^{6–10} Bilbao y Spanagel, en su revisión sistemática y metaanálisis, determinaron que existía evidencia moderada del THC o una combinación de THC y CBD en el tratamiento del dolor crónico.⁶ Hasta la fecha, no existe ningún medicamento basado en cannabinoides que haya sido aprobado para el tratamiento del dolor crónico en Europa. La Federación Europea del Dolor (EFIC) recomienda que los cannabinoides se consideren como parte de un ensayo individual con un enfoque terapéutico multimodal en el dolor no neuropático no relacionado con el cáncer cuando los tratamientos establecidos no han proporcionado suficiente alivio de los síntomas.⁵

Si bien muchos estudios clínicos han demostrado eficacia de los cannabinoides en el dolor neuropático crónico, su efecto para reducir el dolor oncológico parece ser más modesto. Una extensa revisión sistemática y metaanálisis recientes (65 ECA, n = 7017) de los beneficios y problemas de los cannabinoides en pacientes con dolor demostraron que los cannabinoides redujeron el dolor crónico y mejoraron la calidad del sueño. Sin embargo, no se observó una reducción significativa del dolor agudo ni del dolor oncológico.¹¹ Otra revisión sistemática y

metaanálisis de 28 ECA (n= 2454 participantes) reportó que había evidencia moderada para apoyar el uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico de diversas etiologías, en particular para reducir el dolor neuropático central o periférico refractario a tratamientos establecidos.⁹

DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO

Un gran número de estudios clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado la eficacia de los cannabinoides (medicamentos a base de cannabis con combinación de THC y CBD o con predominio de THC) en el tratamiento del dolor neuropático.^{12,13} Como tal, varias sociedades del dolor han propuesto recomendaciones en guías clínicas. La EFIC, la Sociedad Alemana del Dolor y la Sociedad Canadiense del Dolor recomiendan los cannabinoides como tratamiento complementario en tercera línea para el dolor neuropático refractario a los tratamientos estándar.^{5,14,15} La Sociedad Alemana de Neurología recomienda que los cannabinoides sólo se consideren como terapia dentro de un concepto de terapia multimodal.¹⁶

Una revisión sistemática que incluyó 13 ECA (n= 771) y evaluó la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático crónico reportó que los extractos de cannabis proporcionan analgesia en el dolor neuropático refractario a otros tratamientos, y que los cannabinoides deben considerarse un complemento eficaz para el tratamiento del dolor neuropático crónico.¹³ Otra revisión sistemática y metaanálisis (9 ECA, n= 1289) mostraron la superioridad de un extracto de cannabis que contiene THC y CBD para reducir el dolor neuropático crónico en comparación con el placebo.¹²

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos que incluyó a 303 pacientes con dolor neuropático periférico, un extracto de cannabis que combinaba THC y CBD mostró una reducción estadísticamente significativa del 30 % en el dolor. También se observaron mejoras significativas en el grupo que recibía cannabinoides en medidas secundarias de calidad del sueño y en la escala *Subject Global Impression of Change*.¹⁷ Otro ECA investigó un extracto de cannabis que contenía THC y CBD en 125 pacientes con dolor neuropático periférico. Los resultados mostraron una mayor reducción media en las puntuaciones de intensidad del dolor en el grupo tratado con cannabinoides, así como mejoras estadísticamente significativas en el sueño, la alodinia, el índice de discapacidad por dolor y la escala *Patient's Global Impression of Change*.¹⁸ Un estudio de extensión abierto de 38 semanas evaluó la eficacia a largo plazo de un extracto de cannabis con THC y CBD en 380 pacientes con dolor neuropático periférico. Al final del estudio se observó una disminución media en la intensidad del dolor en la Escala de Calificación Numérica (NRS) del dolor de 6,9 a 4,2. La proporción de pacientes que reportaron una mejoría del dolor de al menos un 30% siguió aumentando con el tiempo (hasta 9 meses); al menos la mitad de todos los pacientes reportaron una mejora del 30 % en todos los momentos, y un mínimo del 30 % de los pacientes demostró una mejora del 50 % en el dolor con el tiempo. Se observaron mejoras en todos los resultados secundarios, incluidas las puntuaciones de la calidad del sueño, las puntuaciones de la escala de dolor neuropático, la escala *Subject Global Impression of Change* y las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).¹⁹

En un ECA (n= 66) que investigó los cannabinoides en el dolor neuropático central asociado con la esclerosis múltiple, un extracto de cannabis que combinaba THC y CBD fue superior a placebo para lograr una reducción del 30% en la intensidad media del dolor y mejorar los trastornos del sueño.²⁰ En un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 48 pacientes con dolor neuropático central crónico, tanto un extracto con predominio de THC como un extracto que contenía THC y CBD mostraron una reducción estadísticamente significativa en la intensidad media del dolor y una mejora en las medidas del sueño.²¹ Otro ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 pacientes que padecían dolor neuropático central relacionado con la esclerosis múltiple demostró que los participantes tratados con THC mostraron una intensidad del dolor significativamente menor y puntuaciones medianas de alivio del dolor más altas que los pacientes del grupo placebo. También se observaron beneficios en el grupo de THC en las medidas de calidad de vida para el dolor corporal y la salud mental.²²

Un análisis retrospectivo, abierto y de 6 meses de duración de datos del Registro Electrónico Alemán de dolor, que incluyó a 1310 pacientes que padecían dolor de espalda neuropático severo, comparó la eficacia y seguridad de un extracto de cannabis con la combinación THC y CBD con opioides orales de acción prolongada. Los resultados mostraron que los cannabinoides fueron superiores a los opioides de acción prolongada para aliviar los síntomas. En todos los criterios de valoración secundarios que miden los síntomas de dolor, función física y calidad de vida, los cannabinoides también demostraron superioridad sobre los opioides, observándose la mayor mejora en el bienestar general. Además, menos pacientes tratados con cannabinoides experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento o interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos.²³

DOLOR ONCOLÓGICO

La evidencia clínica disponible sobre los cannabinoides en el dolor oncológico es limitada y muestra resultados mixtos, lo que sugiere un efecto analgésico modesto.²⁴⁻²⁶ Sin embargo, existe evidencia limitada que insinúa que los cannabinoides pueden proporcionar beneficios adicionales en pacientes con cáncer y cuidados paliativos, como mejorar los síntomas asociados (sueño, ansiedad, apetito), reducir las dosis de opioides y medicamentos, y mejorar la calidad de vida.²⁷⁻²⁹ La Federación Europea del Dolor (EFIC) recomienda que una combinación de THC y CBD puede considerarse como terapia adyuvante para pacientes con cáncer que no obtienen un alivio suficiente con los opioides u otros analgésicos establecidos.⁵ La Asociación Alemana del Dolor afirma que los cannabinoides pueden ser una terapia complementaria eficaz en pacientes con dolor oncológico, en particular contribuyendo a reducir las dosis generales de opioides y mejorando los síntomas asociados, como la caquexia y los síntomas psicológicos.³⁰ La Asociación Alemana del Dolor también hace una fuerte recomendación (Grado A) para el uso de cannabinoides en pacientes con dolor oncológico.³¹

Una revisión sistemática de los cannabinoides en dolor oncológico que incluyó 8 ECA concluyó que existe evidencia que respalda la eficacia de los cannabinoides como adyuvantes para el dolor oncológico que no se alivia adecuadamente con opioides. La mayoría de los

ensayos incluidos observaron un efecto analgésico de los cannabinoides en comparación con el placebo, aunque este hecho no siempre alcanzó significación estadística. Los efectos analgésicos de los cannabinoides también estuvieron limitados por efectos adversos dependientes de la dosis, pero los cannabinoides parecieron ser bien tolerados en dosis bajas y medias.²⁴

Un ECA investigó la eficacia de dos extractos de cannabis (un extracto con predominio de THC y un extracto que combinaba THC y CBD) en 177 pacientes con dolor oncológico que experimentaron una analgesia insuficiente con opioides. Los pacientes del grupo de THC/CBD mostraron un cambio positivo estadísticamente significativo en la intensidad media del dolor, así como una reducción significativa del dolor >30 % con respecto al valor inicial en comparación con el placebo. Por el contrario, los pacientes del grupo de THC no mostraron una reducción significativa del dolor en comparación con el placebo.²⁵ En otro ECA con 360 pacientes con dolor oncológico, se investigó la eficacia y seguridad de tres dosis diferentes de un extracto de cannabis que combinaba THC y CBD. Si bien no se cumplió el criterio de valoración principal de tasa de respuesta del 30%, un análisis secundario de respuesta continua sobre el dolor diario promedio desde el inicio hasta el final del estudio demostró, de manera general, que la proporción de pacientes que reportaron analgesia fue significativamente mayor para los cannabinoides que para el placebo, y específicamente en los grupos de dosis bajas y medias. Los pacientes del grupo de dosis baja también mostraron una mejora significativa en el dolor medio, el peor dolor medio y la interrupción media del sueño.²⁶

Un reciente análisis prospectivo multicéntrico de datos del Registro de Cannabis de Quebec estableció que los medicamentos a base de cannabis son un tratamiento complementario seguro y eficaz para aliviar el dolor en pacientes con cáncer. En este estudio de 12 meses se incluyeron 358 pacientes con dolor oncológico. Se observaron mejoras significativas en los seguimientos a los 3, 6 y 9 meses para el peor dolor, la gravedad general del dolor y la interferencia del dolor. Los pacientes que tomaban medicamentos a base de cannabis que contenían tanto THC como CBD obtuvieron un alivio del dolor superior que los pacientes que tomaban productos con predominio de THC o CBD. Además, se observaron disminuciones en la carga total de medicación y en las dosis de opioides.³² Un gran estudio prospectivo de 6 meses analizó la seguridad y eficacia de los medicamentos a base de cannabis en 2970 pacientes con cáncer. Los cannabinoides mejoraron significativamente la intensidad del dolor: solo el 4,6% de los pacientes reportaron una intensidad del dolor entre 8 y 10 en la escala numérica del dolor (NRS) a los 6 meses, en comparación con el 52,9% del inicio. La calidad de vida también mejoró significativamente: el 69,5% de los pacientes reportaron una buena calidad de vida a los 6 meses, en comparación con el 18,7% del inicio. También se observó una mejora en los síntomas relacionados con el cáncer, como náuseas y vómitos, trastornos del sueño, inquietud, ansiedad y depresión, y dolores de cabeza. Además, se observaron reducciones de dosis de medicamentos concomitantes en el 35,1% de los pacientes, principalmente de opioides, otros analgésicos, hipnóticos y sedantes.²⁷

ESPASTICIDAD ASOCIADA A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- La eficacia de los cannabinoides para reducir la espasticidad subjetiva relacionada con la esclerosis múltiple se ha demostrado en varios ensayos controlados aleatorizados de gran tamaño, así como en revisiones sistemáticas y metaanálisis (evidencia moderada).
- La Asociación Alemana del Dolor hace una fuerte recomendación (Grado A) para los cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple y la espasticidad dolorosa. Nabiximols (Sativex®) está aprobado en Europa para esta indicación.
- Los medicamentos a base de cannabis que combinan THC y CBD han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la espasticidad subjetiva asociada con la esclerosis múltiple. Evidencia más limitada también sugiere la eficacia de los medicamentos a base de cannabis con predominio de THC.

Los cannabinoides se han investigado en un gran número de ECA en la espasticidad asociada con la esclerosis múltiple, y varias revisiones sistemáticas han demostrado de manera general un nivel moderado de evidencia sobre la eficacia de los cannabinoides en esta indicación.^{6,8–10,33,34} Bilbao y Spanagel establecieron que existía evidencia moderada sobre el uso de una combinación de THC y CBD en la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple.⁶ En Europa, Nabiximols (Sativex®), un extracto de cannabis que contiene THC y CBD, está aprobado como terapia complementaria para el tratamiento de la espasticidad moderada a grave asociada con la esclerosis múltiple. La Asociación Alemana del Dolor hace una fuerte recomendación (Grado A) para los cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad asociada con la esclerosis múltiple y la espasticidad dolorosa.³¹

Una revisión sistemática y metaanálisis (17 ECA, n= 3161) que evaluaron la eficacia y seguridad de los cannabinoides en pacientes con esclerosis múltiple determinaron que los cannabinoides mejoraron significativamente la espasticidad subjetiva, el dolor y la disfunción de la vejiga en comparación con el placebo.³⁵ Otra revisión reciente sobre la eficacia de los cannabinoides en los síntomas relacionados con la esclerosis múltiple llegó a la conclusión de que los cannabinoides orales son significativamente eficaces para tratar la espasticidad y el dolor asociados con la esclerosis múltiple.³⁴ En otra revisión sistemática y metaanálisis (14 ECA, n= 2280) sobre el uso de cannabinoides para la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple o la paraplejía debida a una lesión de la médula espinal, los cannabinoides generalmente se asociaron con una mayor mejoría de la espasticidad en la escala numérica del dolor (NRS). También hubo una tendencia positiva en la Escala de Espasticidad de Ashworth, aunque no alcanzó significación estadística.⁹

Una revisión sistemática reciente de la eficacia de los cannabinoides como tratamiento complementario en la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple mostró que un extracto de cannabis que contenía tanto THC como CBD era eficaz para reducir la espasticidad, mejorar la calidad de vida y aumentar el desarrollo de las actividades diarias básicas. Además, los autores determinaron que agregar extracto de cannabis al tratamiento

antiespasmódico existente era más eficaz que optimizar la dosis de los fármacos antiespasmódicos de primera línea.³⁶

Un gran ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo investigó la eficacia de medicamentos a base de cannabis con predominio de THC sobre la espasticidad y otros síntomas asociados con la esclerosis múltiple en 630 pacientes durante 15 semanas. Aunque no se observó una mejora objetiva significativa de la espasticidad en la Escala de Espasticidad de Ashworth, se observaron mejoras estadísticamente significativas en la espasticidad y el dolor subjetivos reportados por los pacientes en comparación con el placebo.³⁷ Otro estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 57 pacientes con esclerosis múltiple llegó a conclusiones similares.³⁸

En un estudio retrospectivo, 64 pacientes con esclerosis múltiple fueron tratados con un extracto de THC/CBD o con inyecciones de toxina botulínica. La gravedad de la espasticidad y los espasmos se midió al inicio y después de un mes de tratamiento utilizando la Escala de espasticidad de Ashworth y la Escala de frecuencia de espasmos de Penn (PSFS). Los resultados confirmaron que ambos tratamientos fueron igualmente efectivos para reducir los espasmos y la espasticidad.³⁹

CIERTAS FORMAS DE EPILEPSIAS RARAS Y GRAVES

- La eficacia del CBD para reducir las crisis y mejorar la calidad de vida en pacientes con ciertas formas raras y graves de epilepsia se ha demostrado en varios ECA grandes (evidencia de moderada a alta). Los efectos del THC sobre las crisis no están claros: los datos limitados de estudios preclínicos e informes de casos sugieren que el THC puede tener propiedades pro o antiepilepticas.
- El cannabidiol (Epidyolex®) está aprobado en Europa como tratamiento complementario para las crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet y la esclerosis tuberosa.
- Los medicamentos a base de cannabis con predominio de CBD han demostrado eficacia en el tratamiento de las crisis asociadas con ciertas formas raras y graves de epilepsia.

En varios ECA se ha demostrado el potencial terapéutico del CBD en el tratamiento de las crisis asociadas con formas graves de epilepsia.⁴⁰⁻⁴⁴ Una revisión sistemática y un metaanálisis de la eficacia y seguridad de los cannabinoides en diversas áreas terapéuticas también concluyó que el CBD era un tratamiento eficaz para la epilepsia (alto nivel de evidencia).⁶ El cannabidiol (Epidyolex®) está aprobado en Europa como terapia complementaria para las crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet o el complejo de esclerosis tuberosa.

Una revisión sistemática reciente (N= 29 estudios) sobre el uso de cannabinoides en niños con epilepsia concluyó que el CBD es eficaz para reducir la gravedad y la frecuencia de las crisis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, así como para reducir otros

medicamentos antiepilepticos.⁴⁵ Se obtuvieron conclusiones similares de otra revisión de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia.⁴⁶

En un ECA con 171 pacientes que padecían el síndrome de Lennox-Gastaut, el CBD se asoció significativamente con una reducción de las crisis mensuales en comparación con el placebo (43,9% frente a 21,8%).⁴³ Otro ECA en pacientes de Lennox-Gastaut (n= 222) demostró resultados similares.⁴²

Un ECA de CBD en pacientes con síndrome de Dravet (n= 120) demostró una reducción significativa de las crisis mensuales en comparación con placebo (38,9 % frente a 13,3 %).⁴⁴ Un segundo ECA en esta población de pacientes (n= 198) también demostró la eficacia del CBD para reducir las crisis mensuales.⁴¹

Un ECA en 224 pacientes que sufrían crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa mostró una reducción significativa de las crisis mensuales con CBD en comparación con el placebo.⁴⁰

Falta evidencia clínica sobre los efectos del THC en las crisis. La evidencia limitada disponible de estudios preclínicos y algunos informes de casos sugiere que el THC puede ser pro o antiepileptico.⁴⁷ Los datos de 34 estudios preclínicos de 6 especies animales mostraron una actividad anticonvulsiva para el THC en 21 de los estudios, una actividad proconvulsiva en 1 estudio y ningún efecto significativo en 11 estudios.^{48,49} Un estudio de casos en 8 pacientes mostró un efecto anticonvulsivo del THC oral.⁵⁰ Algunos otros estudios de casos también sugirieron un efecto antiepileptico del THC, utilizado principalmente mediante la inhalación de flores de cannabis.^{51–53}

CUIDADOS PALIATIVOS

- La evidencia limitada de algunos estudios clínicos y observacionales sugiere que los cannabinoides pueden ser útiles para aliviar una variedad de síntomas encontrados en el entorno de cuidados paliativos, como dolor intratable, insomnio, estado de ánimo deprimido y ansiedad, anorexia/caquexia y náuseas/vómitos.
- La evidencia limitada de estudios observacionales también indica que los cannabinoides pueden contribuir a reducir los opioides y los medicamentos concomitantes en el entorno de cuidados paliativos.
- Los medicamentos a base de cannabis con predominio de THC y que contienen combinaciones de THC/CBD han demostrado beneficios terapéuticos en pacientes en cuidados paliativos.

La evidencia limitada de algunos estudios clínicos y observacionales sugiere que los cannabinoides pueden ser útiles para aliviar una amplia gama de síntomas que se encuentran en el ámbito de los cuidados paliativos.^{28,29,54} Estos síntomas pueden incluir dolor intenso e intratable, insomnio, estado de ánimo deprimido y ansiedad, anorexia/caquexia y

náuseas/vómitos asociados con la quimioterapia o la radioterapia.⁵⁵ Algunos estudios observacionales han demostrado que los cannabinoides también pueden estar asociados con una disminución en la cantidad utilizada de algunos medicamentos por esta población de pacientes.²⁷⁻²⁹

Un estudio prospectivo de serie de casos que evaluó la eficacia de un análogo del THC como terapia adyuvante en 112 pacientes con cáncer avanzado en un entorno de cuidados paliativos reportó que los pacientes tenían una tasa más baja de inicio de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidepresivos tricíclicos y gabapentina, dexametasona, metoclopramida y ondansetrón y una mayor tendencia a suspender estos fármacos. A los pacientes se les recetó el análogo del THC principalmente para el dolor, las náuseas o la anorexia. Se observó una reducción significativa en la intensidad del dolor y el uso de opioides en comparación con los pacientes que no fueron tratados con cannabinoides. Los pacientes también tenían una menor tendencia a iniciar nuevos medicamentos y podían reducir o suspender los medicamentos iniciales.²⁸

Un estudio prospectivo analizó los beneficios de los medicamentos a base de cannabis en 211 pacientes oncológicos en cuidados paliativos en el transcurso de 6 a 8 semanas. Se observó una mejora significativa en los síntomas de dolor, trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño, pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento. La puntuación general de los síntomas mejoró en el 32,1% de los pacientes. El 43% de los pacientes que tomaban analgésicos y el 33% de los pacientes que tomaban antidepresivos/ansiolíticos al inicio del estudio redujeron su dosis.²⁹

Otro estudio prospectivo analizó los patrones de uso de medicamentos a base de cannabis en el transcurso de 6 meses en 279 pacientes con cáncer avanzado, la mayoría de los cuales se encontraba en cuidados paliativos. El dolor fue la indicación más común para prescribir cannabinoides, seguido de anorexia, debilidad generalizada y náuseas. El 83% de los pacientes que completaron el estudio reportaron que la eficacia general de los medicamentos a base de cannabis era alta. El 70% de los pacientes reportaron una mejora en el control del dolor, un 70% en el bienestar general, un 60% en la mejora del apetito, un 50% una reducción de las náuseas y los vómitos y un 44% una reducción de la ansiedad.⁵⁴

MEJORA EN LA CALIDAD DE VIDA

- El impacto de los cannabinoides en la mejora de la calidad de vida se ha investigado en algunos estudios clínicos y observacionales para una variedad de indicaciones, con resultados mixtos. Si bien los estudios observacionales generalmente reportan una mejora en la calidad de vida, los resultados de los estudios clínicos son inconsistentes.
- Según la evidencia disponible, los cannabinoides parecen tener un impacto más positivo en la calidad de vida de los pacientes que sufren síntomas relacionados con el dolor y enfermedades del intestino irritable (medicamentos a base de cannabis con predominio de THC y con combinaciones de THC/CBD), así como en la epilepsia (medicamentos a base de cannabis con predominio de CBD).

Los datos de la evidencia clínica disponible sobre el impacto de los cannabinoides en las medidas de calidad de vida en diversas áreas terapéuticas muestran resultados mixtos. Si bien los estudios observacionales suelen reportar una mejora en la calidad de vida,⁵⁶⁻⁵⁸ los resultados de los ensayos controlados aleatorizados son contradictorios.^{22,56,59,60}

Una revisión reciente de metaanálisis de 101 ECA y estudios observacionales (51 ECA; 50 estudios observacionales) concluyó que los cannabinoides mejoraron la calidad de vida en pacientes que padecían enfermedades inflamatorias intestinales, y que el CBD mejoró la calidad de vida en pacientes con epilepsia.⁵⁶ Por el contrario, una revisión sistemática y un metaanálisis de 20 estudios (11 ECA, n= 2322; 9 estudios con diseños de cohorte/transversal) que examinaron el impacto de los cannabinoides en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en múltiples indicaciones, de manera general, no observaron asociaciones significativas. Sin embargo, los autores observaron limitaciones en la interpretación de los resultados debido a la heterogeneidad de las características de los estudios y al hecho de que la CVRS fueron resultados secundarios y no primarios en la mayoría de los estudios. El análisis también mostró que los estudios que mostraban una relación positiva entre los cannabinoides y la CVRS tenían más probabilidades de referirse a síntomas relacionados con el dolor (dolor neuropático, esclerosis múltiple, dolores de cabeza, enfermedad inflamatoria intestinal).⁶¹ Otro metaanálisis reciente (N= 17 ECA) en pacientes con enfermedades neurológicas u oncológicas llegó a conclusiones similares.⁵⁹

Un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 24 pacientes que padecían dolor neuropático central asociado con esclerosis múltiple reportó mejoras estadísticamente significativas con THC en medidas de calidad de vida (*36-Item Short Form Health Survey*, SF-36; medidas para el dolor corporal y la salud mental).²²

Otro ECA en pacientes con fibromialgia (n= 17) mostró que, después de 8 semanas de tratamiento, los pacientes tratados con un extracto de cannabis con predominio de THC presentaron una puntuación total estadísticamente más baja en el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ) en comparación con el inicio y con el grupo placebo. Además, un análisis aislado de los ítems del FIQ mostró que el grupo de THC presentó una reducción significativa en los valores medios de los ítems “sentirse bien”, “dolor” y “fatiga” en comparación con el placebo. Los autores también notaron que el impacto de la intervención en la calidad de vida en el grupo de THC fue evidente, lo que resultó en reportes de bienestar y más energía para las actividades diarias. También se redujeron la frecuencia subjetiva y la gravedad de los ataques de dolor.⁶⁰

Un ensayo prospectivo y abierto en el que participaron 13 pacientes que padecían la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa observó que el tratamiento con cannabinoides durante un período de tres meses mejoraba la calidad de vida de los pacientes y mejoraba el índice de actividad clínica de la enfermedad. Los pacientes reportaron una mejora estadísticamente significativa en su percepción de su estado de salud general, su capacidad para realizar actividades diarias y su capacidad para mantener una vida social. Los pacientes también indicaron una reducción significativa del dolor físico, así como una mejora del malestar mental.⁵⁷

Recientemente, en una gran serie retrospectiva de casos de 3148 pacientes tratados principalmente por dolor crónico no relacionado con el cáncer, se investigó el impacto de los medicamentos a base de cannabis en la CVRS. Se observaron mejoras significativas en todos los dominios del SF-36 en comparación con el valor inicial, y estas mejoras se mantuvieron a lo largo del tiempo.⁵⁸

BENEFICIOS POTENCIALES DEL EFECTO SÉQUITO

- Los datos preclínicos sugieren que los cannabinoides y terpenos menores que también se encuentran en los medicamentos a base de cannabis pueden tener sus propias propiedades farmacológicas. Además, se cree que el THC, el CBD y estos otros compuestos interactúan entre sí, lo que genera posibles efectos aditivos o sinérgicos. Estas interacciones se describen como efecto séquito.
- La evidencia clínica de estudios observacionales indica una mejor tolerabilidad y eficacia de los medicamentos a base de cannabis que contienen THC y CBD que los cannabinoides sintéticos o purificados.
- Sin embargo, estas observaciones aún deben validarse en estudios clínicos controlados.

Además del THC y el CBD, en la planta de cannabis se han identificado más de 560 compuestos más, como cannabinoides menores, terpenos y flavonoides.¹ La evidencia limitada de estudios preclínicos describió las propiedades farmacológicas de algunos de estos componentes del cannabis (revisados en²). También se ha planteado la hipótesis de que el THC, el CBD y estos otros compuestos pueden interactuar entre sí y ejercer posibles efectos aditivos o sinérgicos (revisado en^{2,62–64}). Si bien los resultados de una serie de estudios observacionales tienden a respaldar la existencia del efecto séquito y reportan una mejor tolerabilidad y eficacia de los medicamentos a base de cannabis que contienen THC y CBD en comparación con los cannabinoides sintéticos o purificados^{25,32,65–68}, los estudios clínicos controlados no han validado de manera consistente estas observaciones.⁶⁹

Algunas publicaciones han revisado las propiedades farmacológicas de los cannabinoides y terpenos menores que se encuentran en el cannabis y han establecido que, si bien los estudios observacionales tienden a respaldar la existencia del efecto séquito, faltan datos sólidos para sacar conclusiones claras.^{62–64}

Una revisión sistemática (16 estudios, n= 470) analizó la influencia del CBD sobre los efectos agudos del THC. Los hallazgos fueron mixtos, pero sugirieron que el CBD puede reducir algunos efectos agudos del THC, como la ansiedad y los efectos similares a la psicosis, y mitigar algunos de los deterioros asociados con las emociones y el procesamiento de recompensas.⁶⁵ Por el contrario, un estudio cruzado doble ciego que investigó 4 medicamentos a base de cannabis con diferentes proporciones de THC/CBD no encontró evidencia de que el CBD modulara el efecto del THC en los parámetros cognitivos, psicóticos, subjetivos, de placer y psicológicos.⁶⁹

En un ECA que incluyó a 177 pacientes con dolor oncológico refractario, un extracto de cannabis que contenía THC y CBD fue superior a un extracto que contenía solo THC para aliviar los síntomas del dolor oncológico.²⁵

Un análisis prospectivo de 12 meses de datos del Registro de Cannabis de Quebec en pacientes con dolor oncológico (n= 358) mostró que los pacientes que usaban un medicamento a base de cannabis que contenía THC y CBD experimentaron un mejor alivio del dolor que los pacientes que usaban productos con THC o CBD dominante.³²

Un análisis retrospectivo de los datos del Registro Electrónico alemán del dolor en pacientes con dolor neuropático (n= 674) concluyó que un extracto de cannabis que combina THC y CBD era significativamente superior al THC purificado para mejorar los síntomas del dolor neuropático y reducir los medicamentos concomitantes, particularmente los opioides. Además, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron significativamente menores en el grupo de THC/CBD que en el grupo de THC purificado.⁶⁶

Un metaanálisis de estudios observacionales (11 estudios, 670 pacientes) comparó extractos de cannabis con CBD dominante con CBD purificado en la epilepsia resistente al tratamiento. El análisis de los datos mostró mejoras estadísticamente significativas reportadas por los pacientes con extractos con CBD dominante en comparación con el CBD purificado (71% frente a 46%). Los pacientes tratados con extractos de CBD dominante también reportaron dosis diarias promedio que fueron 4 veces más bajas que las de los pacientes tratados con CBD purificado. Los efectos adversos reportados también fueron significativamente menores en el grupo del extracto con predominio de CBD.⁶⁷

Una encuesta transversal internacional sobre las formas de administración de cannabis y cannabinoides medicinales (n= 953) concluyó que los pacientes reportaron un mejor perfil de efectos adversos con los extractos de cannabinoides que con el THC aislado o los medicamentos aprobados a base de cannabis (Nabilona y Nabiximols).⁶⁸

SEGURIDAD DE LOS CANNABINOIDES

- Los cannabinoides generalmente presentan un perfil de seguridad favorable en comparación con otros medicamentos. Los efectos adversos son comunes, pero en su mayoría no son graves y son de naturaleza transitoria. Un historial de psicosis, embarazo/lactancia, así como una hipersensibilidad o alergia documentada al cannabis constituyen contraindicaciones para un tratamiento con cannabinoides.
- Está bien documentado un rápido desarrollo de tolerancia a los efectos psicológicos adversos del THC. Sin embargo, la evidencia disponible de algunos estudios clínicos a largo plazo sugiere que no parece desarrollarse tolerancia a algunos efectos terapéuticos de los cannabinoides.
- El riesgo de dependencia y abuso debe diferenciarse entre el consumo recreativo de cannabis y el tratamiento terapéutico. En el contexto de una terapia supervisada médica, la evidencia disponible actualmente sugiere que el riesgo de dependencia y abuso es muy bajo.

Los cannabinoides presentan un perfil general favorable de seguridad y efectos adversos en comparación con otros fármacos.⁷⁰ No se ha reportado de ninguna muerte asociada con el uso de cannabinoides y se desconoce una dosis letal en humanos.⁷¹ Una extrapolación basada en estudios en animales sugiere que una dosis letal teórica sería de aproximadamente 8,45 kg de THC en un adulto de 65 kg.⁷¹

CONTRAINDICACIONES

Un historial médico de psicosis presenta una contraindicación absoluta para los cannabinoides (THC).⁷¹ Las pacientes embarazadas o en período de lactancia, así como los pacientes con hipersensibilidad o alergia documentada al cannabis o cualquier otro ingrediente que se encuentre en las formulaciones de medicamentos a base de cannabis también deben evitar el tratamiento con cannabinoides.⁷¹

Se recomienda precaución con los cannabinoides, principalmente con el THC, en las siguientes condiciones o poblaciones de pacientes: pacientes con enfermedades cardíacas graves, pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, pacientes con antecedentes de trastorno por consumo de sustancias, pacientes con epilepsia y niños y adolescentes.⁷¹ La idoneidad de un tratamiento con cannabinoides en estas condiciones o poblaciones de pacientes requiere una evaluación individual de riesgo/beneficio por parte del médico. Sin embargo, estas condiciones o poblaciones de pacientes no constituyen una contraindicación absoluta para el uso de cannabinoides.⁷¹

EFFECTOS ADVERSOS

Una gran revisión sistemática sobre la seguridad de los cannabinoides que incluyó 31 estudios (23 ECA; 8 estudios observacionales) y en los que participaron aproximadamente 2700 participantes demostró que, aunque los efectos adversos fueron más frecuentes en los grupos de cannabinoides que en los grupos de control, la mayoría de los que se experimentaron (96,6%) se consideraron no graves. La tasa de efectos adversos graves no difirió entre los grupos de cannabinoides y de control.⁷² La mayoría de los efectos adversos de los cannabinoides se atribuyen al THC; normalmente ocurren al inicio del tratamiento, pero de manera general son transitorios.⁷³ Según una gran encuesta no intervencionista sobre el uso médico de los cannabinoides (n= 16.809) realizada por el Instituto Federal Alemán de Medicamentos y Dispositivos Médicos (BfArM), los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron fatiga (14,9%), mareos (9,8%), somnolencia (6,0%), náuseas (4,9%), sequedad de boca (4,9%), trastorno por déficit de atención (4,3%) y aumento del apetito (4,2%).⁷⁴ Curiosamente, en una publicación del análisis intermedio de la misma encuesta (n= 10.010), los autores indicaron que más de la mitad de los pacientes no experimentaron ningún efecto adverso.⁷⁵ Para reducir la aparición y la gravedad de los efectos adversos, se recomienda iniciar una terapia con cannabinoides en dosis bajas y seguir un régimen de incremento lento de la dosis.^{71,73}

DESARROLLO DE LA TOLERANCIA

El desarrollo de tolerancia, caracterizado por una disminución del efecto, un aumento de la dosis para lograr el mismo efecto terapéutico y una reducción de los eventos adversos,⁷⁶ es bien conocido para sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central como el cannabis y los medicamentos a base de cannabis.^{71,77} El riesgo de desarrollo de tolerancia se atribuye principalmente al THC y actualmente no hay datos que indiquen el desarrollo de tolerancia al CBD.⁷⁸

La tolerancia a los efectos psicológicos del cannabis suele desarrollarse rápidamente, pero también desaparece rápidamente tras su interrupción (en un plazo de 48 horas).⁷⁹ Si bien los estudios han demostrado un desarrollo de tolerancia a la psicoactividad, euforia, deterioro cognitivo, ansiedad, estado de ánimo, sueño y deterioro del rendimiento psicomotor, se han observado resultados mixtos sobre los efectos cardiovasculares (hipotensión y taquicardia).⁸⁰⁻⁸³

Sin embargo, también se ha observado que, en el caso de los cannabinoides orales utilizados en un contexto médico, muchos pacientes no necesitan un aumento de dosis durante un largo período de tiempo (meses a años).^{84,85} Los resultados de estudios a largo plazo no mostraron un desarrollo significativo de tolerancia a los efectos terapéuticos de los cannabinoides en la espasticidad y analgesia⁸⁶⁻⁸⁸, el apetito⁸⁹, el dolor neuropático¹⁹ y el trastorno de estrés postraumático⁹⁰.

RIESGO DE DEPENDENCIA Y ABUSO

Una preocupación que se plantea a menudo es el riesgo de dependencia y abuso del cannabis. Estas preocupaciones se derivan principalmente de datos sobre el consumo recreativo de cannabis, donde se reporta que el trastorno por consumo de cannabis tiene una prevalencia de hasta el 10%.⁷⁰ Un estudio encargado por el Ministerio Federal de Salud de Alemania sobre el consumo de cannabis mostró que la prevalencia del trastorno por consumo de cannabis se estima en aproximadamente el 1% de la población alemana.⁸ Se ha supuesto que esta prevalencia es menor en el contexto de una terapia médica.⁷¹ En el análisis intermedio de la encuesta no intervencionista realizada por el BfArM previamente mencionado, la dependencia y el abuso se reportaron en sólo el 0,1 % de los pacientes según la impresión clínica del médico que los prescribió.⁷⁵ La EFIC y la Sociedad Alemana del Dolor afirman que el riesgo de abuso es probablemente mayor con las flores de cannabis inhaladas con un alto contenido de THC que con los medicamentos orales a base de cannabis.^{5,14}

DISCUSIÓN

Los cannabinoides han demostrado beneficios terapéuticos en una gran serie de estudios clínicos para una variedad de síntomas asociados con enfermedades crónicas. Existe evidencia moderada que respalda la eficacia de los cannabinoides en el dolor crónico resistente al tratamiento, particularmente de etiología neuropática. Varias sociedades del dolor recomiendan el uso de cannabinoides como tratamiento complementario de tercera línea en el tratamiento del dolor neuropático crónico. Si bien la evidencia clínica disponible para la reducción del dolor en pacientes con cáncer muestra beneficios modestos, los datos sugieren que los cannabinoides pueden contribuir a mejorar algunos síntomas relacionados con el cáncer y reducir las dosis de opioides en esta población de pacientes. También existe evidencia moderada de la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple, para la cual se ha demostrado una mejora subjetiva en varios estudios controlados de gran tamaño. Un nivel de evidencia moderado a alto también respalda el uso de CBD en ciertas formas de epilepsia grave.

Evidencia más limitada sugiere beneficios de los cannabinoides en pacientes de cuidados paliativos, así como un potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes, particularmente en aquellos que sufren dolor crónico, enfermedades del intestino irritable y epilepsia.

Los datos de estudios observacionales respaldan la hipótesis del efecto séquito e indican una mejor tolerabilidad y eficacia de los medicamentos a base de cannabis que contienen THC y CBD en comparación con los cannabinoides sintéticos o purificados. Sin embargo, estas observaciones aún deben validarse en estudios clínicos controlados.

Los medicamentos a base de cannabis presentan un perfil de seguridad bastante favorable y, en general, son bien tolerados. Si bien los efectos adversos son comunes, en su gran mayoría no son graves y son de naturaleza transitoria. Iniciar una terapia con cannabinoides en dosis bajas y seguir un régimen de titulación lenta puede contribuir a reducir la aparición y la gravedad de los efectos adversos. El desarrollo de tolerancia a los efectos psicológicos del THC está bien documentado en la literatura. Sin embargo, los datos limitados de estudios

clínicos a largo plazo muestran que los pacientes normalmente no necesitan un aumento de la dosis con el tiempo para mantener el efecto terapéutico. El riesgo de dependencia y abuso, en el contexto de una terapia supervisada por un médico, también parece ser muy bajo.

Los cannabinoides también se han investigado en muchos otros síntomas y enfermedades además de los analizados en este informe. Por ejemplo, se han observado beneficios terapéuticos de los cannabinoides en el tratamiento de las náuseas y los vómitos relacionados con la quimioterapia y en la anorexia/caquexia en pacientes con VIH/SIDA. Evidencias más limitadas también sugieren un potencial terapéutico de los cannabinoides en algunas enfermedades neurológicas y neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica), en algunas enfermedades inflamatorias del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y en algunos trastornos psiquiátricos (p. ej. tics en el síndrome de Tourette, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, ansiedad y trastornos del sueño).

En resumen, los cannabinoides parecen ser una terapia complementaria segura y eficaz para varias enfermedades crónicas que son resistentes a las terapias establecidas.

REFERENCIAS

1. ElSohly, MA, Radwan, MM, Gul, W., Chandra, S. y Galal, A. Fitoquímica del Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod* 103, 1–36 (2017).
2. Russo, EB Taming THC: sinergia potencial del cannabis y efectos del entorno fitocannabinoide - terpenoide ARTÍCULOS ENLAZADOS. *Br. J Pharmacol* 163, 1344–1364 (2011).
3. Kerrigan, PJ y Friedberg Lavvan , JN *Historia del cannabis medicinal* . <https://www.researchgate.net/publication/316545890> (2017).
4. Atakan, Z. Cannabis, una planta compleja: diferentes compuestos y diferentes efectos en los individuos. *Avances terapéuticos en psicofarmacología* vol. 2 241–254 Preimpresión en <https://doi.org/10.1177/2045125312457586> (2012).
5. Häuser , W. et al. Documento de posición de la Federación Europea del Dolor (EFIC) sobre el uso adecuado de medicamentos a base de cannabis y cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico. *European Journal of Pain (Reino Unido)* vol. 22 1547–1564 Preimpresión en <https://doi.org/10.1002/ejp.1297> (2018).
6. Bilbao, A. & Spanagel , R. Cannabinoides médicos: una revisión sistemática basada en farmacología y un metanálisis para todas las indicaciones médicas relevantes. *Medicina BMC* vol. 20 Preimpresión en <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1> (2022).
7. Johal, H. et al. Cannabinoides en el dolor crónico no relacionado con el cáncer: una revisión sistemática y un metanálisis. *Perspectivas de la medicina clínica: artritis y trastornos musculoesqueléticos* vol. 13 Preimpresión en <https://doi.org/10.1177/1179544120906461> (2020).
8. Hoch, E., Friemel, C. y Schneider, M. *Ergebnisse Der CaPRis -Studie - Cannabis: potencial y riesgo. Eine Wissenschaftliche Analizar* . (2018).
9. Whiting, PF y cols. Cannabinoides para uso médico: una revisión sistemática y un metanálisis. *JAMA - Revista de la Asociación Médica Estadounidense* vol. 313 2456–2473 Preimpresión en <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358> (2015).
10. Abrams, DI Los efectos terapéuticos del cannabis y los cannabinoides: una actualización del informe de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina. *Eur J Intern Med* 49, 7–11 (2018).
11. Barakji , J. et al. Cannabinoides versus placebo para el dolor: una revisión sistemática con metanálisis y análisis secuencial de ensayos. *Más uno* 18, (2023).
12. Dykukha , I., Malessa, R., Essner, U. y Überall , MA Nabiximols en el dolor neuropático crónico: un metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo. *Medicina del dolor (Estados Unidos)* vol. 22 861–874 Preimpresión en <https://doi.org/10.1093/pnab/050> (2021).
13. Boychuk, DG, Goddard, G., Mauro, G. y Orellana, MF La eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático crónico no maligno : una revisión sistemática. *J Dolor de cabeza oral y facial* 29, 7–14 (2015).
14. Petzke, F. et al. [Documento de posición sobre el cannabis medicinal y los medicamentos a base de cannabis en la medicina del dolor]. *Schmerz* 33, 449–465 (2019).
15. Moulin, D. et al. Manejo farmacológico del dolor neuropático crónico: declaración de consenso revisada de la Sociedad Canadiense del Dolor. *Pain Res Manag* 19, 328 (2014).
16. Schlereth, T. Directriz 'diagnóstico y terapia no intervencionista del dolor neuropático' de la Sociedad Alemana de Neurología (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract* 2, (2020).

17. Serpell , M. *et al.* Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos sobre el spray de THC/CBD en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Eur J Pain* 18, 999–1012 (2014).
18. Nurmikko , TJ *et al.* Sativex trata con éxito el dolor neuropático caracterizado por alodinia: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Dolor* 133, 210–220 (2007).
19. Hoggart , B. *et al.* Un estudio de seguimiento multicéntrico, abierto para evaluar el mantenimiento a largo plazo del efecto, la tolerancia y la seguridad del aerosol bucal de THC/CBD en el tratamiento del dolor neuropático. *J Neurol* 262, 27–40 (2015).
20. Rog, DJ, Nurmikko , TJ, Friede, T. & Young, CA Ensayo controlado y aleatorizado de medicamentos a base de cannabis para el dolor central en la esclerosis múltiple. *Neurología* 65, 812–9 (2005).
21. Berman, JS, Symonds, C. y Birch, R. Eficacia de dos extractos medicinales a base de cannabis para el alivio del dolor neuropático central provocado por la avulsión del plexo braquial: resultados de un ensayo controlado aleatorio. *Dolor* 112, 299–306 (2004).
22. Svendsen, KB, Jensen, TS y Bach, FW ¿El cannabinoide dronabinol reduce el dolor central en la esclerosis múltiple? Ensayo cruzado , aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . *BMJ* 329, 253 (2004).
23. Ueberall , MA, Vila Silván , C., Essner, U. & Mueller- Swefe , GHH Efectividad, seguridad y tolerabilidad de los nabiximols Aerosol oromucoso versus analgésicos opioides orales típicos de acción prolongada en pacientes con dolor de espalda neuropático severo: análisis de datos del mundo real de 6 meses del registro electrónico alemán del dolor. *Medicina del dolor (Estados Unidos)* 23, 745–760 (2022).
24. Tateo, S. Estado de la evidencia: cannabinoides y dolor por cáncer: una revisión sistemática. *J Am Assoc Nurse Pract* 29, 94-103 (2017).
25. Johnson, JR y cols. Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del THC: extracto de CBD y extracto de THC en pacientes con dolor intratable relacionado con el cáncer. *J Dolor Síntoma Manejar* 39, 167-179 (2010).
26. Portenoy , RK *et al.* Nabiximols para pacientes con cáncer tratados con opioides con dolor crónico mal controlado : un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y de dosis graduadas. *Revista de dolor* 13, 438–449 (2012).
27. Bar-Lev Schleider, L. *et al.* Análisis prospectivo de la seguridad y eficacia del cannabis medicinal en una gran población no seleccionada de pacientes con cáncer. *Eur J Intern Med* 49, 37–43 (2018).
28. Maida, V., Ennis, M., Irani, S., Corbo, M. y Dolzhykov , M. Nabilona complementaria en el tratamiento del dolor y los síntomas del cáncer: un estudio observacional prospectivo que utiliza puntuación de propensión. *J Support Oncol* 6, 119–24 (2008).
29. Bar-Sela, G. *et al.* La necesidad médica del cannabis medicinal: estudio observacional prospectivo que evalúa el tratamiento en pacientes con cáncer que reciben cuidados paliativos o de apoyo. *Basado en evidencia Medicina Complementaria y Alternativa* 2013, (2013).
30. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS). *DGS- PraxisLeitlinien Schmerzmedizin - Tumorschmerz V3.0* . (2022).
31. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS). *DGS- PraxisLeitlinien Schmerzmedizin - Cannabis en Der Schmerzmedizin V1.0* . (2018).
32. Aprikian , S. *et al.* El cannabis medicinal es eficaz para el dolor relacionado con el cáncer: resultados del Registro de Cannabis de Quebec. *BMJ Support Palliat Care* (2023) doi:10.1136/spcare-2022-004003.

33. Filippini, G., Minozzi, S., Borrelli, F., Cinquini, M. & Dwan, K. Cannabis y cannabinoides para el tratamiento sintomático de personas con esclerosis múltiple. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas* vol. Preimpresión de 2022 en <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013444.pub2> (2022).
34. Stadio , A. Di, Haddad, F., Dokmak , G. y Karaman, R. La eficacia del cannabis en los síntomas relacionados con la esclerosis múltiple. (2022) doi:10.3390/life1205.
35. Torres-Moreno, MC, Papaseit , E., Torrens, M. & Farré , M. Evaluación de la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides medicinales en pacientes con esclerosis múltiple: una revisión sistemática y un metanálisis. *JAMA Netw Open* 1, e183485 (2018).
36. Martínez-Paz, C., García-Cabrera, E. & Vilches-Arenas, Á. Efectividad y seguridad de los cannabinoides como terapia complementaria en el tratamiento de la espasticidad resistente en la esclerosis múltiple: una revisión sistemática. *Cannabis Cannabinoid Res* 8, 580–588 (2023).
37. Zajíček, J. et al. Cannabinoides para el tratamiento de la espasticidad y otros síntomas relacionados con la esclerosis múltiple (estudio CAMS): ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. *Lanceta* 362, 1517–26 (2003).
38. Vaney , C. et al. Eficacia, seguridad y tolerabilidad de un extracto de cannabis administrado por vía oral en el tratamiento de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple: un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Mult Scler* 10, 417–24 (2004).
39. Sartori, A. et al. Nabiximols e inyecciones de toxina botulínica para pacientes con esclerosis múltiple: eficacia sobre la espasticidad y los espasmos en una experiencia unicéntrica. *Neurol Sci* 42, 5037–5043 (2021).
40. Thiele, EA y cols. Tratamiento complementario con cannabidiol para las convulsiones resistentes a los medicamentos en el complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo. *JAMA Neurol* 78, 285–292 (2021).
41. Miller, I. et al. Efecto de ajuste de dosis del cannabidiol oral complementario frente al placebo sobre la frecuencia de las convulsiones en el síndrome de Dravet: un ensayo clínico aleatorizado. en *JAMA Neurología* vol. 77 613–621 (Asociación Médica Estadounidense, 2020).
42. Devinsky, O. et al. Efecto del cannabidiol sobre las convulsiones de gotas en el síndrome de Lennox-Gastaut . *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra* 378, 1888–1897 (2018).
43. Thiele, EA y cols. Cannabidiol en pacientes con convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE4): un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lanceta* 391, 1085–1096 (2018).
44. Devinsky, O. et al. Ensayo de cannabidiol para las convulsiones resistentes a los medicamentos en el síndrome de Dravet. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra* 376, 2011-2020 (2017).
45. da Silva Rodrigues, D., Santos Bastos Soares, A. & Dizioli Franco Bueno, C. El uso de cannabinoides en niños con epilepsia: una revisión sistemática. *Comportamiento de la epilepsia* 145, 109330 (2023).
46. Zhou, D., Dennis, E., Snehal, I. y Swaminathan, A. Cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia: una revisión. *Revista Médica Europea* (2021) doi:10.33590/ emj /21-000951.
47. Rosenberg, EC, Tsien, RW, Whalley, BJ y Devinsky, O. Cannabinoides y epilepsia. *Neuroterapéutica* vol. 12 747–768 Preimpresión en <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5> (2015).
48. Chesher, GB y Jackson, DM El efecto de la abstinencia del cannabis sobre el umbral convulsivo del pentilentetrazol en ratones. *Psicofarmacología* 40, 129–35 (1974).
49. Chesher, GB, Jackson, DM y Malor, RM Interacción del delta9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol con fenobarbitona para proteger a los ratones de las convulsiones inducidas eléctricamente. *J Pharm Pharmacol* 27, 608–9 (1975).

50. Lorenz, R. Sobre la aplicación del cannabis en pediatría y epileptología. *Neuro Endocrinol Lett* 25, 40–4 (2004).
51. Maa, E. & Figi, P. El caso de la marihuana medicinal en la epilepsia. *Epilepsia* 55, 783–786 (2014).
52. Mortati , K., Dworetzky , B. y Devinsky, O. Marihuana: ¿un tratamiento antiepiléptico eficaz en la epilepsia parcial? Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Neurol Dis* 4, 103–6 (2007).
53. Gordon, E. y Devinsky, O. Alcohol y marihuana: efectos sobre la epilepsia y uso por parte de pacientes con epilepsia. *Epilepsia* 42, 1266-1272 (2001).
54. Waissengrin , B., Urban, D., Leshem, Y., Garty, M. & Wolf, I. Patrones de uso de cannabis medicinal entre pacientes con cáncer israelíes: una experiencia de una sola institución. *J Dolor Síntoma Manejar* 49, 223-230 (2015).
55. Salud Canadá. *Información para profesionales de la salud El cannabis (marihuana, marihuana) y los cannabinoides* . (2018).
56. Solmi , M. et al. Equilibrio de riesgos y beneficios del consumo de cannabis: revisión general de metanálisis de ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales. *BMJ* (2023) doi:10.1136/bmj-2022-072348.
57. Lahat, A., Lang, A. y Ben-Horin, S. Impacto del tratamiento con cannabis en la calidad de vida, el peso y la actividad clínica de la enfermedad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio piloto prospectivo. *Digestión* 85, 1–8 (2012).
58. Arkell, TR, Downey, LA, Hayley, AC y Roth, S. Evaluación del cannabis medicinal y la calidad de vida relacionada con la salud. *JAMA Netw Open* 6, e2312522 (2023).
59. Belgers , V. et al. Cannabinoides para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades neurológicas u oncológicas: un metaanálisis. *Investigación sobre cannabis y cannabinoides* vol. 8 41–55 Preimpresión en <https://doi.org/10.1089/can.2021.0187> (2023).
60. Chaves, C., Bittencourt, PCT y Pelegrini , A. Ingestión de un aceite de cannabis rico en THC en personas con fibromialgia: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Medicina del dolor (Estados Unidos)* 21, 2212–2218 (2020).
61. Goldenberg, M., Reid, MW, Ishak , WW y Danovitch, I. El impacto del cannabis y los cannabinoides para las afecciones médicas en la calidad de vida relacionada con la salud: una revisión sistemática y un metanálisis. *Dependencia del alcohol y las drogas* 174, 80–90 (2017).
62. Chacon, FT, Raup- Konsavage , WM, Vrana, KE & Kellogg, JJ Terpenos secundarios en Cannabis sativa L.: Síntesis y sinergia. *Biomedicinas* vol. 10 Preimpresión en <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123142> (2022).
63. Christensen, C., Rose, M., Cornett, C. y Allesø, M. Decodificación del efecto séquito postulado del cannabis medicinal: qué es y qué no es. *Biomedicinas* vol. 11 Preimpresión en <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082323> (2023).
64. Anand, U., Pacchetti , B., Anand, P. & Sodergren, MH Medicamentos y dolor a base de cannabis: una revisión de los posibles efectos sinérgicos y de entorno. *Manejo del dolor* vol. 11 395–403 Preimpresión en <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0110> (2021).
65. Freeman, AM y cols. ¿Cómo influye el cannabidiol (CBD) en los efectos agudos del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en humanos? Una revisión sistemática. *neurociencias Biobehav Rev.* 107, 696–712 (2019).
66. Ueberall , MA, Essner, U., Silván , CV & Mueller- Schewe , GHH Comparación de la eficacia y tolerabilidad del aerosol bucal de nabiximols (THC:CBD) versus dronabinol oral (THC) como

tratamiento complementario para el dolor neuropático severo en la práctica clínica del mundo real: análisis retrospectivo del registro electrónico del dolor alemán. *J Pain Res* 15, 267–286 (2022).

67. Pamplona, FA, Da Silva, LR & Coan, AC Beneficios clínicos potenciales de los extractos de cannabis ricos en CBD sobre el CBD purificado en la epilepsia resistente al tratamiento: metanálisis de datos observacionales. *Fronteras en neurología* vol. 9 Preimpresión en <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00759> (2018).
68. Hazekamp, A., Ware, MA, Muller-Vahl, KR, Abrams, D. & Grotenhermen, F. El uso medicinal del cannabis y los cannabinoides: una encuesta transversal internacional sobre formas de administración. *J Drogas psicoactivas* 45, 199–210 (2013).
69. Englund, A. et al. ¿El cannabidiol hace que el cannabis sea más seguro? Un ensayo aleatorio, doble ciego y cruzado de cannabis con cuatro proporciones diferentes de CBD:THC. *Neuropsicofarmacología* 48, 869–876 (2023).
70. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Los efectos sociales y de salud del consumo de cannabis con fines no medicinales*. (2016).
71. Müller-Vahl, K. y Grotenhermen, F. *Cannabis Und Cannabinoide en Der Medizin*. (Medizinisch Wissenschaftliche Gesellschaft, 2019).
72. Wang, T., Collet, JP, Shapiro, S. & Ware, MA Efectos adversos de médico cannabinoides : una revisión sistemática . *CMAJ. Revista de la Asociación Médica Canadiense* vol. 178 1669–1678 Preimpresión en <https://doi.org/10.1503/cmaj.071178> (2008).
73. MacCallum, CA y Russo, EB Consideraciones prácticas en la administración y dosificación del cannabis medicinal. *Revista europea de medicina interna* vol. 49 12–19 Preimpresión en <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004> (2018).
74. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Abschlussbericht Der Begleiterhebung Nach § 31 Absatz 6 Des Fünften Buches Sozialgesetzbuch Zur Verschreibung Und Anwendung von Cannabisarzneimitteln* . (2022).
75. Schmidt-Wolf, G. & Cremer-Schaeffer, P. [Análisis provisional de la encuesta que acompaña a las recetas de medicamentos a base de cannabis cubiertas por seguros en Alemania]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62, 845–854 (2019).
76. Psiquiátrico americano Asociación . Manual *Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* . (Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 2013). doi:10.1176/appi.books .9780890425596.
77. Colizzi, M. & Bhattacharyya, S. Uso de cannabis y desarrollo de tolerancia: una revisión sistemática de la evidencia humana. *neurociencias Biobehav Rev* 93, 1-25 (2018).
78. Ziegler, AS *Cannabis - Ein Handbuch Für Wissenschaft Und Praxis* . (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (WVG), 2022).
79. Instituto de Medicina (EE.UU.). Primero, no hacer daño: Consecuencias del uso y abuso de la marihuana. en *Marihuana y medicina: Evaluación de la base científica* (eds. Joy, JE, Watson, J. & Benson, JA) (National Academy Press, Washington DC, 1999).
80. Gorelick , DA et al. Tolerancia a los efectos de altas dosis orales de Δ9-tetrahidrocannabinol y concentraciones de cannabinoides plasmáticos en fumadores diarios de cannabis masculinos. *J Anal Toxicol* 37, 11-16 (2013).
81. Schierenbeck, T., Riemann, D., Berger, M. y Hornyak, M. Efecto de las drogas recreativas ilícitas sobre el sueño: cocaína, éxtasis y marihuana. *Sleep Med Rev* 12, 381–389 (2008).
82. Compton, DR, Dewey, WL & Martin, BR Producción de dependencia y tolerancia de Cannabis . *Abuso de sustancias alcohólicas Adv* 9, 129-147 (1990).

83. Jones, RT, Benowitz, N. & Bachman, J. ESTUDIOS CLÍNICOS DE TOLERANCIA Y DEPENDENCIA AL CANNABIS*. *Ann NY Acad Sci* 282, 221–239 (1976).
84. Patti, F. Recopilación de datos de THC:CBD por parte de las autoridades sanitarias Spray oromucoso (L'Agenzia Registro Web Italiana del Farmaco): Cifras después de 1,5 años. *Eur Neurol* 75 Suppl 1, 9-12 (2016).
85. Sexton, M., Cuttler, C. y Mischley, LK Una encuesta sobre los efectos agudos del cannabis y los síntomas de abstinencia: respuestas diferenciales entre tipos de usuarios y edades. *La Revista de Medicina Alternativa y Complementaria* 25, 326–335 (2019).
86. Ware, MA, Wang, T., Shapiro, S. y Collet, JP Cannabis para el tratamiento del dolor: estudio de evaluación de la seguridad (COMPASS). *Diario del dolor* 16, 1233–1242 (2015).
87. Serpell , MG, Notcutt , W. & Collin, C. Uso a largo plazo de Sativex: un ensayo abierto en pacientes con espasticidad debida a esclerosis múltiple. *J Neurol* 260, 285–295 (2013).
88. Rog, D., Nurmikko , T. & Young, C. Δ9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol oromucoso para el dolor neuropático asociado con la esclerosis múltiple: un ensayo de extensión de 2 años, abierto y no controlado. *Clin Ther* 29, 2068–2079 (2007).
89. Beal, JE et al. Eficacia y seguridad a largo plazo del dronabinol para la anorexia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *J Dolor Síntoma Manejar* 14, 7-14 (1997).
90. Fraser, GA El uso de un cannabinoide sintético en el tratamiento de las pesadillas resistentes al tratamiento en el trastorno de estrés postraumático (TEPT). *CNS Neurosci Ther* 15, 84–88 (2009).

ANEXO 3: DOCUMENTOS DE CALIDAD

Quality – Context and Documentation submitted

Documentation submitted:

1. **Certificate of Analysis (CoA)** - Neuraxpharm submits the German **Certificate of Analysis (CoA) for all Naxiva Panaxol products**. For each batch of each product, a certificate of analysis is produced. CoA's for the 4 products submitted:
 - a. CDB 25 mg/ml [CDB 250mg/g] [attached document - 1.1. CoA THC25_CBD25]
 - b. THC 10 mg/ml + CBD 10 mg/ml [attached document - 1.2 CoA Naxiva Panaxol THC 25]
 - c. THC 25 mg/ml + CBD 25 mg/ml [attached document - 1.3 CoA Naxiva Panaxol THC CBD 10_10]
 - d. THC 25 mg/ml [attached document - 1.4 CoA Naxiva Panaxol THC CBD 25_25]
2. **German monograph for standardized cannabis extracts** [attached document - 2. Monograph for Standardized Medical Cannabis Products] that lists the quality requirements and methods to be used, as well as references to the European Pharmacopeia (in German language).
3. **Quality requirements for cannabis-based medicines in Europe** [attached document 3. Quality Requirements for Medical Cannabis]. In addition, Neuraxpharm attaches a publication providing a detailed summary of the **quality requirements for cannabis-based medicines in Europe**.
4. **EU-GMP Certificate** [attached document - 4. GMP Certificate (1st variation) Panaxia] from Panaxia (manufacturing site in Malta)

Europe/General Context

The manufacture of herbal drugs in Europe must be **EU-GMP compliant**, as well as complying with quality requirements of the **European Pharmacopeia (Ph. Eur.)**. More specifically for herbal drugs that are cannabis extracts, the quality requirements are defined in the **European Pharmacopeia “Herbal Drug Preparations”** and **“Extracts from Herbal Drugs”**, and in the **German monograph (DAB) “standardized cannabis extracts”**.

The methods to be used as well as the **specifications / acceptance limits** are defined in the DAB monograph and the Ph. Eur. Neuraxpharm and Naxiva Panaxol product portfolio **comply to all these requirements and transparently list both the methods used and the references to the relevant Ph. Eur. chapters on their certificates of analysis.**

The following quality attributes are relevant for standardized cannabis extracts:

- **Manufacturing process**
 - Extraction with appropriate solvent (such as CO₂ or ethanol): Naxiva Panaxol cannabis extracts are obtained from ethanol extraction
 - Standardization with a suitable excipient (preferably MCT: middle-chain triglyceride): Naxiva Panaxol cannabis extracts are standardized using MCT
- **Organoleptic properties**
 - visual inspection: homogenous greenish or yellow to brown liquid, no significant precipitate observed
- **Identification of cannabinoids (THC and CBD)**
- **Assay** (determination of the content in THC and CBD)
- **Purity** (CBN content, water content, solvent residues, heavy metals, pesticides, mycotoxins)

- **Microbiological quality** (total aerobic microbial count [TAMC], total yeast and mould count [TYMC], bacteria [E. Coli, Salmonella, bile-tolerant gram-negative])
- **Stability**


neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Certificate of Analysis and Release

Name, Strength/ Potency	NAXIVA-PANAXOL CBD 25 / 30 ml Cann. Ext. standardized Cannabis extract (CBD 2.6% w/w; 25 mg/ml) in MCT	
Dosage Form		
Batch Number	22/206-MT	
Manufacturing Date	23.01.2023	
Expiry Date	12/2024	

Test	Specification	Results
Organoleptic properties (visual Inspection)	Homogenous greenish or yellow to brown liquid, no significant precipitate observed	complies
Relative density (EP* 2.2.5)	Indicative for individual product	0.95 g/ml
Identification (TLC; DAB*)	Zonal pattern of test solution conforms to the zonal pattern of reference solution	complies
Assay – Cannabinoids concentration (HPLC; DAB*) CBD	95 - 105 % of CBD label claim	95.78% (2.49% (w/w))
Δ ⁹ THC	≤ 6% of CBD label claim	4.23% (0.11% (w/w))
Vitamin E (HPLC)	≥ 0.4%(w/w)	0.4% (w/w)
Heavy metals (EP* 2.4.27) Cadmium Lead Mercury	≤ 1.0 ppm ≤ 5.0 ppm ≤ 0.1 ppm	< 0.05 ppm < 0.1 ppm < 0.05 ppm
Toxins-Mycotoxins (EP* 2.8.18) Aflatoxin B1 Total Aflatoxins (B1, B2, G1, G2) Ochratoxin A	≤ 2 µg/kg ≤ 4 µg/kg ≤ 18.85 µg/kg	n.d. n.d. n.d.
Purity test (HPLC; DAB*) Cannabinol (CBN)	≤ 2.5 %(w/w)	< 0.001% (w/w)

page 1 of 2



Microbiological quality (EP* 2.6.12; 2.6.31) TAMC	10^4 CFU/g (max. acceptable count: 50000 CFU/g)	< 100 CFU/g
TYMC	10^2 CFU/g (max. acceptable count: 500 CFU/g)	< 10 CFU/g
Bile-tolerant gram-negative bacteria <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i>	< 10^2 CFU/g Absence (1 g) Absence (25 g)	< 10 CFU/g negative negative
Residual Solvents Ethanol (GC) Water content (EP* 2.5.32)	\leq 5000 ppm \leq 0.5 % (w/w)	n.d. < 0.2%
Pesticides (EP*2.8.13)	Complies with limits indicated in EP*2.8.13	complies

*current edition

Abbreviations: n.d.: not detectable; ppm: parts per million; EP: european pharmacopoeia; TLC: thin layer chromatography; TAMC: total aerobic microbial count; TYMC: total combined yeasts and molds count; CFU: colony-forming unit.

This batch of product has been manufactured and tested in full compliance with the EU-GMP requirements. The tested batch complies with the specification and can be released.

28. APR. 2023


Issued by:

M. Sliwinski
Quality Assurance

28. APR. 2023


Approved by:

Dr. Claudia Scholzen
Deputy Head of QC

16. MAI 2023


Approved by:

Dr. Jean-Paul M. Makosi
Qualified Person



IN01209 Appendix 01 Version 1

Certificate No: MT/028HM/2022

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER^{1,2}**Part 1****Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC**

The Medicines Authority of Malta confirms the following:

The manufacturer **Panaxia Pharmaceutical Malta (Operations) Ltd**
 Site address **HHF001A Industrial Estate, Hal Far BBG3000, Malta**

Other: Is a manufacturer of Cannabis for Medicinal Purposes and has been inspected in accordance with Art 4 (2d) of the Production of Cannabis for Medicinal and Research Purposes Act (Chapter 578 of the Laws of Malta)

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **18th – 21st May 2021**, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC3.

1 The certificate referred to in paragraph 111(5) of Directive 2001/83/EC, is also applicable to importers.

2 Guidance on the interpretation of this template can be found in the Help menu of EudraGMDP database.

3 These requirements fulfil the GMP recommendations of WHO.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field.

This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2.

The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMDP. If it does not appear, please contact the issuing authority.

27th June 2022


Dr. Mark Cilia¹
 Director IED
 Medicines Authority
 Tel: 00356 234 39 119
 Fax: 00356 234 39 161



Sir Temi Zammit Buildings, Life Sciences Park, SGN 3000, San Ġwann
info.medicinesauthority@gov.mt | (+356) 23 439 000
www.medicinesauthority.gov.mt



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: ITZIAR OBREGON <eusfac2@gmail.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 15:04
Para: Normativa AEMPS
Asunto: aportaciones a la normativa sobre cannabis
Datos adjuntos: Trámite de Consulta Pública - EUSFAC - RD Fórmulas magistrales cannabis[firmado].pdf

Buenos dias,

Adjuntamos aportaciones a la normativa sobre cannabis.

Un Saludo

Itziar Obregon
Presidenta Eusfac
Federacion Vasca de Asociaciones Cannabicas

TRÁMITE CONSULTA PÚBLICA

PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS

I. ANTECEDENTES DE LA NORMA

1. El Derecho Internacional no implica la prohibición del consumo personal

Recoge la ficha informativa de la consulta pública, que el cannabis es un estupefaciente a la luz de los tratados de control internacional, recogido en la Lista I de la C. Única de 1961 y, por tanto, dicha consideración implica que la fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión debe limitarse a fines médicos y científicos.

Sin embargo, dicha prohibición se aplica a las sustancias que se encuentran regocigadas en la Lista IV, de la cual fue eliminada el cannabis en 2020.

Además, en todo caso, dicha prohibición puede no afectar al ámbito del consumo personal. Una parte de la doctrina, ha venido entendiendo que el Derecho Internacional relativo al control de drogas basado en tres convenciones, a saber, la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, enmendada en 1972 ("Convención Única"), el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 ("Convenio de 1971") y la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988 ("Convención de 1988", establece una prohibición obligatoria de cualquier liberalización de las sustancias incluidas en las Listas I y IV. Sin embargo, dicha interpretación no es coherente con lo recogido en las propias normas. Durante el desarrollo de estas Convenciones se dio un intenso debate sobre la cuestión. Y, por un lado, tanto la Convención de 1961 como la de 1972, insisten en que la obligación de criminalizar está en todo caso sujeta a una reserva de compatibilidad constitucional, y hacen, además, hincapié en la no interferencia y en el respeto a los ordenamientos jurídicos nacionales. Por otro lado, fruto de la anterior disputa, la posterior Convención de 1988, distingue la prohibición para el consumo personal y otras actividades delictivas. De este modo, el Derecho Internacional concede un amplio margen de actuación para adoptar las "medidas" necesarias.

En línea con lo anterior, los Estados pueden considerar que el consumo personal está protegido por la libertad general de acción, y no pueden ser obligados a criminalizarlo en virtud del derecho internacional. Incluso, en el ámbito europeo, la Decisión Marco sobre el Tráfico de Drogas de 2004 estableció que se debía prescindir de una criminalización si las drogas son adquiridas exclusivamente para consumo personal.

Así lo han aplicado ya varios Estados a nivel internacional que han decidido la oportuna liberalización del mercado de cannabis a nivel nacional (p. ej., en Canadá, Portugal, Uruguay o en algunos Estados de los Estados Unidos)

Es importante advertir en este contexto que el estatus privilegiado del consumo personal no se limita a la posesión para este fin, sino que también abarca las acciones que necesariamente le preceden en el tiempo, especialmente el cultivo (producción) y la compra.

Además, la distribución para el consumo personal también debe estar cubierta, porque también precede necesariamente a la posesión (como esta última precede al consumo).

La regulación del Estado es imprescindible, en este punto para garantizar que el derecho al consumo personal se ejerce con todas las garantías a través de estructuras legales no criminales, incluyendo todas las fases de producción, suministro y tenencia, para evitar el favorecimiento de organizaciones criminales.

En definitiva, **el derecho internacional no se opone en lo fundamental a la despenalización del cannabis, incluso en el ámbito no medicinal, si su “distribución controlada” tiene lugar exclusivamente para consumo personal.**

* *La despenalización del cannabis y el derecho internacional. Koi Ambos. 25 de mayo de 2022. www.almacendedderecho.org*

2. Antecedentes de proposiciones legislativas en España

Así mismo, la ficha informativa parece obviar también que en los últimos años han existido diferentes proposiciones legislativas en relación con el cannabis.

Así, en septiembre de 2021 el Grupo Parlamentario Republicano propuso la Proposición de Ley de regulación integral del cannabis (122/000165) y el Grupo Parlamentario Plural Proposición de Ley integral del cannabis (122/000164). En octubre de 2021 el or: Grupo Parlamentario Confederado Unidos Podemos-En Comú Podem-Galicia en Común formuló la Proposición de Ley de regulación integral y control del cannabis en personas adultas (122/000169).

Es, por tanto, patente que la regulación del cannabis, y más concretamente su liberalización, es un asunto que ha preocupado a los representantes parlamentarios, y a su vez, al conjunto de la sociedad.

Nuevamente, a inicios del 2024, el Grupo Parlamentario Mixto volvió a proponer una Proposición de Ley de Regulación Integral y Control del Cannabis en Personas adulta (122/000041), y el Partido Popular una Proposición no de Ley en Comisión relativa a intensificar la prevención y la reducción del consumo de cannabis (161/000227 (CD) - 663/000007 (S)).

Sin embargo, pese a denominarse “Regulación Integral y Control del Cannabis en Personas Adultas” únicamente garantiza el derecho al consumo personal en el ámbito medicinal. Y, además, en las Recomendaciones realizadas por la Subcomisión, se insiste en la necesidad de emprender acciones que no comporten una mayor disponibilidad y consumo de cannabis fuera del contexto clínico.

Es decir, pese a que el título de la proposición podría hacer entender su ámbito de aplicación más allá del contexto medicinal, las recomendaciones se encaminan a garantizar el derecho al acceso medicinal del cannabis. Sin embargo, si aprovechan para regular otros aspectos no relacionados con el farmacéutico y exigen medidas que restrinjan el acceso fuera del uso medicinal.

II. PROBLEMAS A SOLUCIONAR, NECESIDAD Y OPORTUNIDAD DE APRTOBACIÓN.

En virtud del Informe realizado por la Subcomisión, la normativa busca únicamente garantizar el acceso a medicamentos a base de cannabis en forma de fórmulas magistrales.

El objetivo es garantizar otra forma de acceso a tratamientos cannabinoides en el ejercicio del derecho a la salud, que no pasen por el uso de los medicamentos industriales ya aprobados y comercializados por la AEPD.

Para ello, entienden oportuno el acceso a otro tipo de medicamentos, que actualmente, está restringido al ensayo clínico o medicamentos en situaciones especiales. Y señalan que es necesario contar con otras vías que permitan el acceso a preparados, al mismo tiempo que se garantiza la calidad de estos productos con el fin de maximizar su seguridad y eficacia.

De este modo, los objetivos de la norma serían establecer el procedimiento de evaluación de los preparados estandarizados, como materiales de partida, indicaciones para su utilización, y condiciones de suministro.

III. CRÍTICA A LA PROPUESTA

En consecuencia, lo que a priori podría parecer un avance en los derechos de las personas consumidoras de cannabis, esconde a su vez, otros importantes retrocesos en la materia, que resultan incoherentes con los principios y fundamentos políticos que dice ostentar el grupo parlamentario propulsor de esta regulación:

- **Desarrollo legislativo sin agentes sociales ni la sociedad civil**

En primer lugar, debemos poner de manifiesto, que una vez más, durante el trabajo realizado por la Subcomisión, han comparecido hasta 47 personas diferentes del ámbito investigador, científico, privado y público. La mayoría de ellas, enfocadas al ámbito medicinal y farmacológico.

Sin embargo, no ha comparecido ninguna persona en representación de personas usuarias de cannabis recreativo ni medicinal. Tampoco ha comparecido ninguna persona en representación de grupos de consumidores, como las asociaciones cannabis que amplia trayectoria y experiencia cuentan en este ámbito.

Lamentamos la escasa comunicación y la falta de voluntad para tener en cuenta las peticiones de las asociaciones cannábicas, que históricamente han sido el único apoyo para las personas usuarias de cannabis medicinal. La falta de regulación ha obligado a los pacientes a buscar alternativas fuera del sistema sanitario para aliviar su dolor crónico. Y, sin embargo, ahora que se regula se olvidan a todas esas asociaciones que han sido el único soporte de muchos pacientes durante todo este tiempo.

EUSFAC ha solicitado en reiteradas ocasiones participar en un diálogo abierto y constructivo sobre este tema, pero hasta la fecha no hemos recibido respuesta.

- **Privatización de la salud**

El informe realizado por la subcomisión centra sus esfuerzos en la regulación del acceso al cannabis con fines medicinales, únicamente dentro del ámbito farmacológico. Es evidente que la actividad farmacológica viene regulada por importantes controles normativos y el control ejecutivo realizado por la AEMPS.

Sin embargo, si el objetivo de la norma es ofrecer alternativas al uso de medicamentos industriales, a su vez, deja de lado la manera más asequible, históricamente y en la práctica diaria, de acceso al cannabis.

Nuevamente se obvia que la planta del cannabis, a diferencia de otras sustancias con fines medicinales, puede ser producida mediante su cultivo sin necesidad de técnicas avanzadas agrícolas y necesidad de producción en laboratorios.

El cultivo del cannabis para uso personal está regulado de manera indirecta en España, Ley Orgánica 4/2015, de 30 de marzo, de protección de la seguridad ciudadana y en el Código Penal. Además, es extensa la jurisprudencia que ha avalado el derecho al cultivo de marihuana cuando se destine exclusivamente a consumo personal.

No es casualidad, que mientras la AEMPS sigue aumentando el número de licencias de cultivo concedidas para la producción farmacológica para su venta en otros países, se sigua atacando el derecho al cultivo personal. Esto evidencia que el cultivo no es nunca tan problemático como se dice, si los beneficiados son los grandes intereses mercantiles, dotándoles de libertades que se procuran restringir al a ciudadanía de a pie.

Una regulación del cannabis medicinal que eluda esta cuestión es una regulación que privatiza el derecho a la salud de las personas, incluso impidiendo que los pacientes en el legítimo derecho a decidir de manera informada los tratamientos que quieren realizar.

Es por ello, que resulta notoria la exclusión del cultivo colectivo. E incluso, por medio de esta tramitación se pretende obligar a los ciudadanos a acudir a sistemas sanitarios privatizados, mediante el suministro obligatorio de manos de grandes empresas farmacológicas o productoras.

- **Exclusión del cultivo colectivo**

El cultivo colectivo de cannabis es un modelo que ha demostrado ser eficaz en varios países europeos, como Alemania, donde recientemente se ha ampliado la seguridad jurídica para este tipo de asociaciones. El cultivo colectivo debe ser reconocido en la regulación del cannabis medicinal, ya que permite a las personas usuarias ejercer su derecho al autocultivo, al mismo tiempo, que es posible disponer una serie de estrictos requisitos y controles, para garantizar que se obtenga un producto de calidad y adecuado para sus necesidades.

Por tanto, la presente tramitación podría haber sido utilizada para garantizar que las personas que desean acceder a su tratamiento por medio del cultivo compartido lo hacen con todas las garantías de calidad, seguridad, eficacia e información. Pues para ello, es necesario que el Estado regule controles, exigencias sobre este otro modelo de suministro que de manera reiterada ha sido avalado por la jurisprudencia de los altos tribunales españoles.

Excluir el modelo de cultivo colectivo del marco legal sería un nuevo atropello para miles de personas usuarias que llevan años sufriendo la prohibición y la persecución. Estas personas, que ya se encuentran en una situación vulnerable debido a su enfermedad, se verían privadas de la posibilidad de acceder a un tratamiento seguro y eficaz, sin necesidad de acudir a entidades privadas, y dentro del legítimo ejercicio de su derecho al autocultivo.

- **Protección indirecta de la prohibición**

En síntesis, todo lo hasta ahora señalado, lleva a la lamentable consecuencia de que nuevamente se ha utilizado una legislación que parecía avanzar en el acceso legal al cannabis, para de manera indirecta construir nuevos muros de resistencia que sirvan de justificar el mantenimiento de la Política de la Guerra Contra las Drogas, que tantas décadas en vigor después se ha demostrado reiteradamente ineficaz.

Los grupos parlamentarios que secunden esta nueva regulación, estarán secundado normativas que afectan al uso de ciertas sustancias, que vuelven a obviar el foco en garantizar el cumplimiento de todos los derechos humanos, sino que en el falso interés de un único derecho humano (el derecho a la salud) vulneran y dañan el resto de los derechos humanos. Olvidan así, que los derechos humanos no solo son universales e inalienables, sino también interdependientes e indivisibles.

La supuesta protección de un único derecho individual (derecho a la salud) por medio de mecanismos que refuerzan la vulneración de otros (incluido el derecho al libre desarrollo, y el derecho a la libertad y a la vida), no puede ser considerado jamás un avance.

Pues realmente, es un desarrollo que esconde un caballo de troya, una medida vendida como una mejora que se configura de tal manera, que podrá ser utilizada en adelante como justificación del no progreso en otros ámbitos relacionados con el cannabis.

PETICIONES

En base a lo expuesto, EUSFAC solicita que se dé respuesta a las siguientes preguntas:

- 1. ¿Piensa el gobierno garantizar y regular de alguna manera el derecho al tratamiento con cannabis que no obligue al suministro por entidades privadas?**
- 2. ¿Piensa el gobierno garantizar y regular el autocultivo medicinal?**
- 3. ¿Piensa el gobierno establecer un marco legal que garantice el derecho de los pacientes a asociarse y cultivar de manera compartida?**
- 4. ¿Va a iniciar el gobierno un diálogo abierto y transparente con colectivos de usuarios medicinales de cannabis y las asociaciones que les representas para conocer realmente sus necesidades?**

Firmado.
EUSFAC

Itziar Obregon
Presidenta



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Rosa Maria Tena Corominas <rosa.maría.tena@almirall.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 15:35
Para: Normativa AEMPS
Asunto: ALMIRALL, S.A. - Alegaciones al Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: ALEGACIONES (AMIRALL).pdf

INTERNAL USE

Buenas tardes

Por parte de Almirall, S.A., adjunto remitimos alegaciones al **Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis**

Un saludo

Rosa María Tena Corominas

Regulatory Affairs and Pricing Director
Regulatory Affairs - Spain

T. +34 932 913 515
M. +34 609 523 453

Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona, Spain

The information contained in this facsimile/electronic message is proprietary and confidential and is only and exclusively addressed to the named recipient(s). We have to advise you that any use, copying or distribution of the above referred information by any unintended recipient may be illicit and result in damage, harm and loss to the sender and/or to the intended recipient(s). If you have received this message in error, please immediately notify us.

**A LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS**

MINISTERIO DE SANIDAD

**ALEGACIONES DE ALMIRALL AL TRÁMITE DE CONSULTA PÚBLICA
PREVIA DEL PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE
ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA ELABORACION Y
DISPENSACION DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE
PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS**

D^a LIDIA MARTÍN PEREDA con DNI 46673910X y D^a ROSA MARÍA TENA COROMINAS con DNI 38498922G, en representación de la mercantil **ALMIRALL S.A** y domicilio a efectos de notificaciones en Ronda General Mitre 151, 08022, Barcelona, ante la Dirección de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, comparecen y como mejor proceda en Derecho, **DICEN:**

Que ALMIRALL, S.A. es el Representante Local del medicamento SATIVEX 2,7 MG/2,5 MG SOLUCION PARA PULVERIZACION BUCAL, formulado con extractos de cannabis (delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol), indicado como tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) y cuyo laboratorio Titular de la Autorización de Comercialización es JAZZ PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED.

Que esta compañía ha tenido conocimiento a través de la publicación en la página web del Ministerio de Sanidad, del trámite de consulta pública previa del proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Que, a través de la publicación, se emplaza a todos los interesados en el mismo para la presentación de alegaciones por plazo de veinte días naturales.

Que entendemos que esta consulta pública es el primer paso para elaborar una norma de carácter reglamentario –en este caso, un Real Decreto– para hacer posible que determinados preparados de Cannabis sativa puedan ser formulados como preparación magistral, eludiendo de este modo la normativa general sobre autorización y control de medicamentos estupefacientes.

Que para dar cumplimiento al citado trámite y en defensa de sus intereses legítimos, la compañía ALMIRALL S.A., dentro del plazo conferido al efecto, viene a formular las siguientes,

ALEGACIONES

PRIMERA. – RESPECTO A LOS ANTECEDENTES DE LA NORMA

Como reconoce la misma consulta, existen medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, que están autorizados y disponibles para prescripción y dispensación dentro de las condiciones determinadas por el regulador competente y recogidas en sus fichas técnicas; entre ellos SATIVEX 2,7 MG/2,5 MG SOLUCION PARA PULVERIZACION BUCAL y EPIDYOLEX 100 MG/ML SOLUCION ORAL (en adelante los “Medicamentos”).

Estos medicamentos son de Diagnóstico Hospitalario, ya que se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deben ser diagnosticadas en el medio hospitalario o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital.

Actualmente estos medicamentos están incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y tienen establecidas reservas singulares consistentes en limitar su dispensación, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. Adicionalmente requieren receta de estupefacientes para su dispensación.

Estos medicamentos han sido autorizados por los procedimientos habituales aplicables a medicamentos de fabricación industrial, previa evaluación de los elementos que acrediten su calidad, seguridad, eficacia para determinadas indicaciones terapéuticas, y con la realización de ensayos clínicos preceptivos.

- Todas las plantas utilizadas para la extracción de los ingredientes activos están sujetas a Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección (GACP), se cultivan a partir de esquejes (clones) tomados de una planta madre, se cultivan en un medio de cultivo especialmente creado, desarrollado por Jazz/GW y certificado como libre de pesticidas y metales pesados y el producto terminado se fabrica bajo las normas de Buenas Prácticas de Fabricación. (GMP).
- Estos medicamentos han pasado por programas de ensayos clínicos de alta calidad y han sido aprobados para su uso por las Autoridades Regulatorias basándose en pruebas sólidas de su eficacia, seguridad y calidad, estudiando en profundidad la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y farmacodinámica (efectos en humanos) de cada compuesto en dosis fijas y administrado a través de una vía de administración definida.
- Estos medicamentos están sujetos a un seguimiento continuo en términos de farmacovigilancia y reclamaciones de productos.

En consecuencia, las indicaciones autorizadas para estos medicamentos son:

- tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) (SATIVEX)
- tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad. (EPIDYOLEX® (Cannabidiol)*).
- tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad (EPIDYOLEX® (Cannabidiol)*).

Si bien existen expectativas de que, en determinados pacientes afectados por algunas enfermedades graves o incapacitantes, el empleo de cannabis como parte del tratamiento que ya están recibiendo, pudiera suponer una mejora en sus síntomas y en su calidad de vida, a nuestro entender, sólo mediante la realización de programas de desarrollo de fármacos de alta calidad se podrá recopilar la evidencia para garantizar que los pacientes estén protegidos mientras se evalúa adecuadamente la eficacia.

*Almirall S.A. no tiene ninguna relación con este medicamento - el titular de la autorización de comercialización de Epidyolex® (Cannabidiol) es Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited.

SEGUNDA.- RESPECTO A LOS PROBLEMAS QUE SE PRETENDEN SOLUCIONAR

El texto de la consulta pública no expresa claramente qué problema se pretende solucionar con el Real Decreto en cuestión. La lectura permite concluir que existirían patologías cuyas opciones terapéuticas actuales son insuficientes y podrían beneficiarse de la disponibilidad de medicamentos formulados a partir de preparados estandarizados de Cannabis pero, actualmente cualquier empresa suficientemente capacitada puede promover, impulsar y llevar a cabo investigaciones preclínicas y clínicas con medicamentos en investigación cuyos principios activos sean cannabinoides. Así pues, podría parecer que el auténtico propósito sea establecer una vía paralela para que las fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de Cannabis puedan llegar a los pacientes sin cumplir con el ordenamiento jurídico vigente en materia de medicamentos y sin acreditar eficacia y seguridad.

El conocimiento invocado sobre utilidad terapéutica del Cannabis en ciertas patologías es insuficiente para afirmar que un eventual medicamento formulado con preparados estandarizados de cannabinoides es eficaz en determinadas patologías. Los reguladores disponen de metodologías suficientes para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos en investigación, y actualmente los preparados estandarizados de Cannabis no acreditan dichos requisitos. Es por ello que son pocos los medicamentos formulados con cannabinoides que han obtenido la autorización de comercialización.

Además, según el texto de la consulta pública, el proyecto de Real Decreto deberá establecer las indicaciones y los criterios de eficacia y calidad en base a los que el regulador autorizaría cada uno de los preparados estandarizados de Cannabis. Estos criterios ya existen, están resumidos en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y han sido desarrollados por los reguladores competentes en materia de autorización y control de medicamentos.

Así pues, el problema que se pretende solucionar con el proyecto de Real Decreto no existe. Salvo en contadas ocasiones, la investigación preclínica y clínica de cannabinoides no ha proporcionado resultados suficientemente robustos para soportar una autorización de comercialización de medicamento. El problema puede ser de insuficiencia en la investigación –incluso puede tratarse de defectos en el diseño de los ensayos clínicos–, pero no se debe confundir con la negativa a autorizar medicamentos que no han acreditado ser seguros ni eficaces.

TERCERA. – RESPECTO A LA NECESIDAD Y OPORTUNIDAD DE SU APROBACION.

Almirall está muy preocupado por la salud de las personas y esperamos que muchos más pacientes con diferentes enfermedades se beneficien de los medicamentos basados en cannabinoides en los próximos años, pero en nuestra opinión, la mejor manera de lograrlo es a través de ensayos clínicos específicos de alta calidad y el rigor y estándares que exige el proceso de obtener la aprobación regulatoria.

Mientras esto ocurre, habiendo medicamentos formulados con cannabinoides autorizados para otras indicaciones, no deberían utilizarse preparados estandarizados de cannabis sino ampararse en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Tal como recoge el artículo 13.1 del citado Real Decretola utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Estos medicamentos autorizados, garantizan la calidad y seguridad para el paciente y permitirán generar datos de eficacia en aquellas indicaciones en las que de momento no existe evidencia suficiente.

CUARTA. – RESPECTO A LOS OBJETIVOS DE LA NORMA

- I. Respecto a establecer el procedimiento de evaluación de la calidad de los preparados estandarizados de cannabis, como materiales de partida en la elaboración de fórmulas magistrales.

La planta de cannabis es una planta muy versátil, pudiendo utilizarse distintas partes de la planta para distintos fines. Por ejemplo, las flores, y en menor medida las hojas, de la planta femenina son las partes más importantes de los medicamentos a base de cannabis, ya que contienen más de 100 sustancias

farmacológicamente activas llamadas cannabinoides que se unen a los receptores humanos (de los cuales los mejores conocidos son el CBD y el tetrahidrocannabinol (THC) antes mencionados).

Es importante señalar que, a menos que las plantas se clonen y cultiven siguiendo estrictas buenas prácticas agrícolas, la composición de cannabinoides resultante no se puede estandarizar y, por lo tanto, no se puede garantizar la dosificación exacta y consistente del producto resultante.

II. Respecto a establecer las indicaciones en las que pueden utilizarse estos medicamentos

Las indicaciones actualmente autorizadas para medicamentos que contienen cannabinoides son:

- tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) (SATIVEX)
- tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad. - EPIDYOLEX® (Cannabidiol)*
- tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad EPIDYOLEX® (Cannabidiol)*.

En otros países que posibilitan el acceso a productos a base de cannabis aprobados no reglamentariamente, incluidos Dinamarca, Italia, Alemania, Irlanda y el Reino Unido, en casi todos ellos la jerarquía de los medicamentos se respeta plenamente. Esto significa que cuando hay medicamentos aprobados reglamentariamente y autorizados para su uso en enfermedades o indicaciones específicas, esos medicamentos siempre deben usarse antes que los productos no aprobados reglamentariamente.

Sólo si todos los medicamentos autorizados existentes fracasan se podrán utilizar productos basados en cannabinoides no aprobados reglamentariamente y esto es un claro reconocimiento de que no ofrecen las mismas garantías ni los mismos perfiles de seguridad, calidad y eficacia que un medicamento autorizado.

*Almirall S.A. no tiene ninguna relación con este medicamento - el titular de la autorización de comercialización de Epidyolex® (Cannabidiol) es Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited.

El uso de medicamentos autorizados para otras indicaciones, al amparo del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, garantizarían la calidad y seguridad para el paciente y permitirán generar datos de eficacia en aquellas indicaciones en las que de momento no existe evidencia suficiente.

- III. Respecto a establecer las condiciones de prescripción, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de cannabis.

Condiciones de prescripción:

Los medicamentos actualmente autorizados SATIVEX 2,7 MG/2,5 MG SOLUCION PARA PULVERIZACION BUCAL y EPIDYOLEX 100 MG/ML SOLUCION ORAL, son de Diagnóstico Hospitalario, ya que se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deben ser diagnosticadas en el medio hospitalario o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas.

Elaboración

Para la elaboración de estos preparados deberían garantizarse las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), además de todas las garantías en el manejo de estupefacientes.

Dispensación

Actualmente los medicamentos autorizados SATIVEX 2,7 MG/2,5 MG SOLUCION PARA PULVERIZACION BUCAL y EPIDYOLEX 100 MG/ML SOLUCION ORAL están incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y tienen establecidas reservas singulares consistentes en limitar su dispensación, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. Adicionalmente requieren receta de estupefacientes para su dispensación.

Cualquier preparado debería estar sujeto a las mismas condiciones de dispensación.

- IV. Respecto a limitar la elaboración de fórmulas magistrales conteniendo cannabis a aquellas que cuentan con monografía en Formulario nacional

Estamos de acuerdo con esta limitación.

QUINTA – RESPECTO A LAS POSIBLES SOLUCIONES ALTERNATIVAS REGULATORIAS Y NO REGULATORIAS

A nuestro entender, sólo mediante la realización de programas de desarrollo de fármacos de alta calidad se podrá recopilar evidencia para garantizar que los pacientes estén protegidos mientras se evalúa adecuadamente la eficacia.

Esta profunda comprensión y calidad de la evidencia permitirá a los reguladores realizar una evaluación adecuada y objetiva del beneficio riesgo, garantizará que los pagadores y los sistemas de salud tengan la evidencia adecuada para garantizar el acceso y que los médicos tengan los datos y la confianza necesarios para decidir si el medicamento es apropiado para su paciente. Esto también permite a los pacientes revisar los pros y los contras de los tratamientos asignados.

De prosperar la elaboración, tramitación y promulgación del Real Decreto propuesto, se crearía una categoría de medicamentos diferente de las regidas por el ordenamiento general y no habrían acreditado ser eficaces ni seguros, lo que podría constituir un peligro para la Salud Pública.

Se repetiría la actual situación de algunos medicamentos formulados con alergenos, que en su inmensa mayoría son comercializados en la Unión Europea sin haber demostrado eficacia ni seguridad.

Al no tratarse de medicamentos fabricados industrialmente, carecerían de autorización de comercialización y, por tanto, no estarían sujetos al régimen de intervención de precios previsto en la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, quedando en situación de franco privilegio con respecto a los demás medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

Por todo lo anterior, **SOLICITAMOS:**

Se tengan en cuenta estas alegaciones y no se elabore el pretendido Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis ya que a nuestro entender, .

- No existe a nuestro entender razones científicas para impulsar la elaboración, tramitación ni, menos aún, promulgación de un Real Decreto que permita la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales preparadas con extractos normalizados de Cannabis.

- Su promulgación y entrada en vigor produciría privilegios a las empresas y entidades interesadas en la producción de dichos preparados estandarizados, que serían eximidos de los requisitos de demostrar eficacia y calidad que se aplican al resto de los medicamentos.
- Esta comercialización no cumpliría con los principios de salvaguarda de la Salud Pública y redundaría en costes no justificados para el Sistema Nacional de Salud.

En Barcelona a 29 de febrero de 2024.

46673910X
LIDIA MARTIN
 (R: A58869389)

Firmado digitalmente
 por 46673910X LIDIA
 MARTIN (R: A58869389)
 Fecha: 2024.03.04
 15:27:46 +01'00'

L. Martín
 Apoderado

38498922G ROSA
MARIA TENA (R:
A58869389)

Firmado digitalmente por 38498922G
 ROSA MARIA TENA (R: A58869389)
 38498922G ROSA MARIA
 TENA (R: A58869389), c=ES,
 o=ALMIRALL, S.A.
 email=rosa.maría.tena@almirall.com
 Fecha: 2024.03.04 14:21:47 +01'00'

R. Tena
 Apoderado

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: sita.schubert@eumca.org
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 16:02
Para: Normativa AEMPS
Asunto: "Prior Public Consultation on the Draft Royal Decree establishing the conditioned for the elaboration and dispensation of master formulas based on the standardized cannabis preparations."
Datos adjuntos: 20240304_Comment Spanish Initiative EUMCA.pdf; 20240304_Comment Spanish Initiative EUMCA es_DeepL Convenience translation.pdf; Devinsky_2017.pdf; 3151E Cannabidiol monograph.pdf; 3028E Cannabis Flower monograph.pdf; Abschlussbericht_Begleiterhebung.pdf; Anhang_1; Abschlussbericht_Begleiterhebung.pdf; Anhang_2; Abschlussbericht_Begleiterhebung.pdf; Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung.pdf

Dear Sirs,

We appreciate the step taken to allow citizens, organisations and associations to contribute with comments and experiences to the Spanish initiative, which reflects EU processes for legislative initiatives.

The European Medicinal Cannabis Association (EUMCA) is a coalition of pharmaceutical associations, medicinal cannabis companies, patient associations, medical associations and academia that informs governments, institutions, and public bodies on the various aspects of medicinal cannabis. This includes European legal, judicial, governmental, and public health developments.

We are commenting on this consultation based on our knowledge and experience of the members.

Of course, we are always available to answer any questions or discuss the position paper.

Best regards,
Sita Schubert (Law Attorney)
 EUMCA General Secretary

European Medicinal Cannabis Association
 Avenue Adolphe Lacomblé 69-71
 B-1030 Bruxelles
 VAT No: BE 0740929649
Phone: +32 233 90 281
Mobile: +49 (0) 173 26 19 774
Email: sita.schubert@eumca.org
Website: www.eumca.org



This email has been sent by the EUMCA. This email message, and any files transmitted with it as attachments, are confidential and intended solely for the use of the individual or entity to which it is addressed. If you are not the named addressee you should not disseminate, distribute or copy this e-mail.

Please notify the sender immediately if you have received this e-mail and any attachments by mistake and delete this e-mail from your system.

The recipient should check this email and any attachments for the presence of viruses. We take all reasonable precautions to ensure that the emails we send, and any files we attach, are free from computer viruses. The company accepts no liability for any loss or damage caused by any virus inadvertently transmitted by this email.



European Medicinal Cannabis Association · Avenue Adolphe Lacomblé 69-71 · B-1030 Bruxelles

Attention to

normativa.aemps@aemps.es

Brussels, 04. March 2024

Comment on “Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.”

“Prior Public Consultation on the Draft Royal Decree establishing the conditioned for the elaboration and dispensation of master formulas based on the standardized cannabis preparations.”

Dear Sirs,

We appreciate the step taken to allow citizens, organisations and associations to contribute with comments and experiences to the Spanish initiative, which reflects EU processes for legislative initiatives.

The European Medicinal Cannabis Association is a coalition of pharmaceutical associations, medicinal cannabis companies, patient associations, medical associations and academia that informs governments, institutions, and public bodies on the various aspects of medicinal cannabis. This includes European legal, judicial, governmental and public health developments. We are commenting on this consultation based on our knowledge and experience of the members.

Kind regards,

Sita Schubert
 General Secretary

Annex: Comment on Prior Public Consultation on the Draft Royal Decree establishing the conditioned for the elaboration and dispensation of master formulas based on the standardized cannabis preparation

European Medicinal Cannabis Association (EUMCA)

www.eumca.org – info@eumca.org - No. 0740929649

EU - Transparency Register No. 138219638308-52

Legal Domicile: Avenue Adolphe Lacomblé 69-71 · B-1030 Bruxelles ·

Phone: +32 (0) 233 90 281

General Secretary: Sita Schubert mar. Garbe

BNP PARIBAS FORTIS · IBAN: BE89 0018 8473 7985



ANNEX: Comment on “Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.”

“Prior Public Consultation on the Draft Royal Decree establishing the conditioned for the elaboration and dispensation of master formulas based on the standardized cannabis preparations.”

We fully support the AEMPS's initiative to establish regulations governing the formulation and distribution of cannabinoid master formulas for therapeutic use in Spain. This initiative is most comparable to the changes made across the European Union on access to medicinal cannabis. We are pleased to be able to contribute, thanks to our extensive expertise and insights garnered from our involvement in the cannabinoid medicine sector to the development of these regulations.

- a) **To establish the procedure for evaluating the quality of standardized cannabis preparations, as starting materials in the elaboration of master formulas**

To support this process, the German Pharmacopoeia monograph for standardized cannabis extracts (*Eingestellter Cannabisextrakt*) as well as the European Monograph on cannabis flowers can be found in the Appendix of this commentary. The starting material used to manufacture the extracts must comply with the *Ph. Eur. monograph on cannabis flos*. Cultivators must have at least the GACP standard to supply extracts manufacturers, following EU-GMP annex 7 provisions. The application for Good Practices of the manufacture of herbal medicinal products gives here guidance (https://health.ec.europa.eu/document/download/fd318dd6-2404-4e67-82b0-2324825e4d90_en?filename=vol4_an7_2008_09_en.pdf). The manufacturer of such standardized extracts can provide the compounding pharmacies with bulk, manufactured under EU GMP part 2 rules. Therefore, extracts manufacturers must be able to provide validated methods for both production (detailed flowchart), analysis (method validation and CoA in line with monograph provisions), and stability studies (ICH Q1A guidelines).

Regarding the extract, the German monograph can be considered a monograph on THC extracts, therefore can be used as base to write down a text inclusive of other existing therapies, such as the



extracts standardized in cannabidiol and other emerging cannabinoids. In the Spanish public consultation, it is actually mentioned the willing to regulate standardized extracts, ideally containing various cannabinoids: therefore, it can be useful to also include the isolate forms, especially because one of them, e.g. isolate forms of Cannabidiol, are already described in a communitarian monograph (Cannabidiol ph. Eur. Monograph).

b) Establish the indications in which these drugs may be used.

Since the implementation of the *Act Amending Narcotic and Other Regulations*, by March 2017 with amendment to Section 31 (6) German Social Code V (*SGB V*) on March 10, 2017, patients in Germany have been granted access to cannabis products in standardized forms, initially only in dried flowers form and lately as extracts, as well as medications containing active ingredients such as isolate cannabidiol of plant origin, synthetic dronabinol or nabilone. All these products are subjected to specific criteria and reimbursement by the statutory health insurance funds.

With the introduction of this legal regulation and the parallel evaluation of the 5-year accompanying survey <https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/node.html> by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (*BfArM*), including the publication of the results, the Federal Joint Committee (*GBA=Health Technology Assessment (HTA) Body in Germany*) <https://www.g-ba.de/english/> then had the opportunity to evaluate this data in the context of reimbursement. The positive results prompted the *GBA* to regulate cannabis (flowers and extracts) by law and thus to establish it as reimbursement regulation in the German Drug Directive (*Arzneimittel Richtlinie*) <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1098/>.

Section 31 (6) German Social Code V also mandated the governmental survey for the initial five years of medicinal cannabis availability in Germany (2017 – 2022) by Federal Institute for Drugs and Medical Devices (*BfArM*) in parallel. This survey (*Begleiterhebung*) aimed to comprehensively capture usage patterns and evaluate the benefit-risk balance. In 2022, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (*BfArM*) conducted an assessment based on this companion survey's findings and published the results <https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/node.html>. Subsequently, the HTA body, the Federal Joint Committee (*G-BA*) was tasked with evaluating



patients' eligibility within the established legal framework and confirmed the results with the formal inclusion of cannabis flowers and extracts in the German Drug Directive (*Arzneimittel Richtlinie*).

The G-BA's assessment concluded that patients with serious illnesses continue to be eligible for cannabis supply, including dried flowers or standardized extracts, as well as medicinal products containing active ingredients such as isolate cannabidiol, dronabinol or nabilone (referred to as cannabis medicinal products) in Germany (as per Sec. 4a German Pharmaceuticals Directive). According to the legislation, § 4a German Drug Directive "patients with serious illnesses are entitled to a supply of cannabis in the form of dried flowers or extracts in standardized quality and to a supply of medicinal products with the active ingredients dronabinol or nabilone (cannabis medicinal products)." The Definition of a "serious illness is defined as "if it is life-threatening or if it the severity of the health disorder caused by it has a lasting negative impact on the quality of life. Have a lasting negative impact on quality of life due to the severity of the health disorder they cause" (Sec. 44 para. 5 German Pharmaceuticals Directive).

This criterion serves as the basis for evaluating the indications for which cannabinoid-based magistral products can be prescribed, with coverage through public health insurance in Germany.

Furthermore, the assessment of the accompanying survey conducted by the BfArM provided valuable real-world data on the efficacy and safety of cannabinoid medicines across various medical conditions. The patients and corresponding indications included in the survey were those eligible for cost coverage by public health insurance during the initial five years of medicinal cannabinoid availability, based on a positive risk-benefit assessment grounded in the prevailing evidence at that time.

The survey revealed that nearly 70% of recorded cases reported an enhancement in quality of life.

The efficacy in improving patient's quality of life in 90% of cases.

Extracts showed symptom improvement in 69.9% of patients.

These encouraging efficacy outcomes correspond to the indications listed in Table 1, serving as a foundational reference for determining suitable medical conditions for cannabinoid drug utilization in Spain. The indications specified in Table 1 represent the primary reasons for prescription observed in the survey data.



(Convenience translation of the BfArM Survey: https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/_node.html)

Indication or symptom	case size (total)	Share in % of all cases (16809)	Share in % of cases treated with flowers (2773)	Share in % of cases treated with extracts (1351)	Share in % of cases treated with dronabinol (10463)	Share in % of cases treated with Sativex® (2188)
Pain	12842	76,4	66,8	88,8	78,0	73,5
Cancer	2434	14,5	10,5	8,1	18,0	5,9
Spasticity	1607	9,6	13,9	3,8	7,1	19,7
Anorexia/ Wasting	852	5,1	3,7	1,8	6,7	1,2
Multiple Sclerosis	989	5,9	12,5	3,2	4,2	7,3
Nausea/ Vomiting	376	2,2	0,8	0,9	3,1	0,5
Depression	471	2,8	4,7	2,8	2,4	2,3
Migraine	332	2,0	2,9	2,9	1,6	2,2
ADHD	163	1,0	5,2	0,2	0,1	0,4
Loss of appetite	198	1,2	0,8	0,3	1,6	0,2
Inflammatory bowel disease	182	1,1	3,2	1,0	0,6	1,0
Epilepsy	157	0,9	0,9	1,0	1,0	0,6
Tic- and Tourette	105	0,6	1,5	0,8	0,2	1,2
Restless-leg syndrome	165	1,0	0,9	1,3	0,9	1,5
Insomnia / sleeping disorder	150	0,9	1,8	0,7	0,8	0,5
Cluster-Headache	99	0,6	1,3	0,5	0,3	1,1

Table 1: Frequency of first main diagnoses justifying treatment with cannabis medicines (selection,,double entries possible) (BfArM, 2022)



Also data on safety corresponding to these indications could be collected in this publicly accessible survey.

In general, the side effect profile of cannabinoids corresponds to a class effect. Very common to common side effects are fatigue, dizziness, drowsiness, dry mouth and nausea. Rarer side effects are also known from the technical information on the finished medicinal products Sativex® and Canemes® or Marinol (dronabinol), which is approved in the USA and elsewhere." (Schmidt-Wolf and Cremer-Schaeffer, 2021).

The side effects documented in the accompanying survey of the BfArM, i.e. those of the regular use of magistral cannabinoid medicinal products from 2017 - 2022 and those of the off-label use of the finished medicinal products Nabilone and Sativex® in the same period, generally corresponded to this known side effect profile.

c) To establish the conditions for prescription, elaboration and dispensation of magistral formulas elaborated with standardized cannabis preparations.

Any treatment option offered must be accessible, appropriate to the patient's condition and prescribed by the attending physician. Only then can treatment be successful.

Accessibility is given if the patient can contact their treating doctor near their place of residence and does not have to overcome any additional hurdles in their critical condition. Hospitalization is an acute treatment. Especially in the case of chronic or palliative illnesses, hospitals cannot cover a consistent patient counselling.

These patients must be able to collect their medication from the nearest competent pharmacy. The pharmacy is the most competent place for the preparation of magistral preparation.

The general practitioner/family doctor, who not only knows the patient's medical history treating the patient over years, but also all other sensitivities and pharmacological tolerances, can be the sole decision-maker regarding treatment with medicinal cannabis. He or she can approve or reject this within the scope of his or her medical judgement and responsibility. This has proven successfully by the BfArM surveys data.

The physician can decide to prescribe extracts containing different cannabinoids' ratio, depending on the latest scientific discoveries. The existing regulation, for example in Germany, limits the prescription to



adults, because the THC minimum threshold is 1%. We auspicate that the new Spanish regulation will be more inclusive, taking into account the existing and extensive evidence on the role of Cannabidiol in the pediatric field. It is actual that such pediatric product should not contain THC more than 0.2% (see Devinsky_2017 as attached reference).

d) Limit the elaboration of master formulas containing cannabis to those that have a monograph in the National formulary

The decision as to which cannabinoid-containing medication should be used to treat a specific symptom matrix is based on various aspects in medical practice. In addition to the ingredients or active ingredients and their ratios to each other, other aspects to be considered in the treatment decision include tolerability, form of application, dosage and cost-effectiveness.

In general, various finished and authorized medicinal products (namely *Sativex®*, *Canemes®* and *Epidyolex®*) as well as magistral drugs are available in cannabinoid medicine.

In order to ensure the quality of the magistral preparations of Medicinal Cannabis in Germany on an ongoing basis, the analysis and release of cannabis flowers and cannabis extracts, as well as for finished medicinal products, is carried out in accordance with the German Pharmacopoeia Monograph and the European Pharmacopoeia. This includes analyzing the purity of the medicinal products by testing for pesticides, heavy metals, aflatoxins, and microbiological purity. Strict limits ensure that a flawless, high-quality medicinal product can be supplied, which is equivalent to finished medicinal products in terms of controlled quality.

7

Pharmacokinetically, the various cannabinoid medicines available differ. Therefore, cannabis flowers, which shall be inhaled by a medical device vaporization (not smoked) are an important addition to the therapeutic spectrum covered by finished medicinal products or magistral standardized cannabis extracts.

While *Sativex®* is used sublingually as an oral spray, with 15-minute breaks between sprays due to the ethanol, the oral administration of a standardized cannabis extract in oily solution offers a much less cumbersome and more patient-friendly application with a somewhat later onset of action.



The inhalation of cannabis flowers has a special therapeutic role, as the rapid onset of action can also provide relief in the treatment of acute symptoms with immediate effect (e.g. for severe palliative pain management) versus a delayed efficacy through the intestinal absorption.

In addition, the inhaled use of cannabis flowers, like the sublingual use of Sativex® or a cannabis extract, avoids the first-pass effect in the liver and possible interactions with cytochrome P450 enzymes.

In conclusion currently available finished drugs cannot cover the needed therapeutic spectrum of cannabinoid drugs. Rather, they are the last possible solution for unmet medical needs where patients have a constitutional right to treatment for their illnesses. Therefore, magistral preparations including standardized cannabis extracts for oral use as well as cannabis flowers for inhalation are important additions to consider.

Literature

BfArM, 2022. Abschlussbericht der Begleiterhebung

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Abschlussbericht_Begleiterhebung.html abgerufen am 08.06.2023

8

Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. Bundesgesundheitsbl. 64: 368–377 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>



Asociación Europea de Cannabis Medicinal - Avenue Adolphe Lacomblé 69-71 - B-1030 Bruxelles

Atención a normativa.aemps@aemps.es

Bruselas, 04. marzo 2024

Comentario sobre "Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis."

"Consulta Pública Previa sobre el Proyecto de Real Decreto por el que se establece el condicionado para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales basadas en los preparados estandarizados de cannabis."

Estimados señores,

Apreciamos el paso dado para permitir a los ciudadanos, organizaciones y asociaciones contribuir con comentarios y experiencias a la iniciativa española, que refleja los procesos de la UE para las iniciativas legislativas.

La Asociación Europea de Cannabis Medicinal es una coalición de asociaciones farmacéuticas, empresas de cannabis medicinal, asociaciones de pacientes, asociaciones médicas y el mundo académico que informa a gobiernos, instituciones y organismos públicos sobre los diversos aspectos del cannabis medicinal. Esto incluye desarrollos europeos legales, judiciales, gubernamentales y de salud pública. Comentamos esta consulta basándonos en nuestro conocimiento y experiencia de los miembros.

Saludos cordiales,

Sita Schubert
Secretaria General

Anexo: Comentario a la Consulta Pública Previa sobre el Proyecto de Real Decreto por el que se establece el condicionado para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales basadas en el preparado normalizado de cannabis



ANEXO: Comentario sobre "Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis".

"Consulta Pública Previa sobre el Proyecto de Real Decreto por el que se establece el condicionado para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales basadas en los preparados estandarizados de cannabis."

Apoyamos plenamente la iniciativa de la AEMPS de establecer una normativa que regule la formulación y distribución de fórmulas magistrales de cannabinoides para uso terapéutico en España. Esta iniciativa es muy comparable a los cambios realizados en toda la Unión Europea sobre el acceso al cannabis medicinal. Nos complace poder contribuir, gracias a nuestra amplia experiencia y conocimientos obtenidos de nuestra participación en el sector de los medicamentos cannabinoides, al desarrollo de esta normativa.

- a) **Establecer el procedimiento para evaluar la calidad de los preparados estandarizados de cannabis, como materiales de partida en la elaboración de fórmulas magistrales.**

Para apoyar este proceso, se puede consultar

a monografía de la Farmacopea Alemana sobre extractos estandarizados de cannabis (*Eingestellter Cannabisextrakt*), así como la monografía europea sobre flores de

annabis2

en el Apéndice del presente comentario. El material de partida utilizado para fabricar los extractos debe cumplir la *monografía Ph. Eur. sobre cannabis flos*. Los cultivadores deben cumplir al menos la norma GACP para suministrar extractos a los fabricantes, siguiendo las disposiciones del anexo 7 de las BPF de la UE. La aplicación de Buenas Prácticas de fabricación de medicamentos a base de plantas ofrece aquí orientación (https://health.ec.europa.eu/document/download/fd318dd6-2404-4e67-82b0-2324825e4d90_en?filename=vol4_an7_2008_09_en.pdf). El fabricante de dichos extractos estandarizados puede suministrar a las farmacias de compuestos a granel, fabricados con arreglo a las normas de la parte 2 de las BPF de la UE. Por lo tanto, los fabricantes de



extractos deben ser capaces de proporcionar métodos validados tanto para la producción (diagrama de flujo detallado), como para el análisis (validación del método y CoA en línea con las disposiciones de la monografía) y estudios de estabilidad (directrices ICH Q1A).

En cuanto al extracto, la monografía alemana puede considerarse una monografía sobre extractos de THC, por lo que puede utilizarse como base para redactar un texto que incluya otras terapias existentes, como el

Asociación Europea de Cannabis Medicinal (EUMCA)

www.eumca.org - info@eumca.org - Nº 0740929649

UE - Registro de Transparencia Nº 138219638308-52

Domicilio legal: Avenue Adolphe Lacomblé 69-71 - B-1030 Bruxelles -

Teléfono: +32 (0) 233 90 281

Secretaría General: Sita Schubert mar. Garbe

BNP PARIBAS FORTIS - IBAN: BE89 0018 8473 7985



extractos estandarizados en cannabidiol y otros cannabinoides emergentes. En la consulta pública española, de hecho, se menciona la voluntad de regular los extractos estandarizados, que idealmente contengan varios cannabinoides: por lo tanto, puede ser útil incluir también las formas aisladas, especialmente porque una de ellas, por ejemplo, las formas aisladas de Cannabidiol, ya están descritas en una monografía comunitaria (Cannabidiol ph. Eur. Monograph).

b) Establecer las indicaciones en las que se pueden utilizar estos fármacos.

Desde la aplicación de la *Ley por la que se modifican las normativas sobre estupefacientes y otras regulaciones*, en marzo de 2017 con la enmienda al artículo 31 (6) del Código Social alemán V (*SGB V*) el 10 de marzo de 2017, los pacientes en Alemania tienen acceso a productos derivados del cannabis en formas estandarizadas, inicialmente solo en forma de flores secas y últimamente como extractos, así como a medicamentos que contienen ingredientes activos como cannabidiol aislado de origen vegetal, dronabinol sintético o nabilona. Todos estos productos están sujetos a criterios específicos y son reembolsados por las cajas de enfermedad obligatorias.

Con la introducción de esta normativa legal y la evaluación paralela de la encuesta quinquenal de acompañamiento <https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/>

[node.html](#) por el Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios (*BfArM*), incluida la publicación del resultados, el Comité Mixto Federal (*GBA=Organismo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) en Alemania*) <https://www.g-ba.de/english/> tuvo entonces la oportunidad de evaluar estos datos en el contexto del reembolso. Los resultados positivos llevaron al *GBA* a regular el cannabis (flores y extractos) por ley y, por tanto, a establecerlo como norma de reembolso en la Directiva alemana sobre medicamentos (*Arzneimittel Richtlinie*) <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1098/>.

El artículo 31 (6) del Código Social alemán V también exigía que el Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios (*BfArM*) realizara paralelamente una encuesta gubernamental sobre los cinco primeros años de disponibilidad del cannabis medicinal en Alemania (2017-2022). Esta encuesta (*Begleiterhebung*) tenía como objetivo captar de forma exhaustiva los patrones de uso y evaluar el



equilibrio entre beneficios y riesgos. En 2022, el Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios (*BfArM*) llevó a cabo una evaluación basada en los resultados de esta encuesta paralela y publicó los resultados. https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/_node.html. Posteriormente, se encargó al órgano de HTA, el Comité Mixto Federal (*G-BA*), que evaluará



la elegibilidad de los pacientes dentro del marco legal establecido y confirmó los resultados con la inclusión formal de las flores y extractos de cannabis en la Directiva alemana sobre medicamentos (*Arzneimittel Richtlinie*).

La evaluación de la G-BA concluyó que los pacientes con enfermedades graves siguen teniendo derecho al suministro de cannabis, incluidas flores secas o extractos estandarizados, así como a medicamentos que contengan principios activos como cannabidiol aislado, dronabinol o nabilona (denominados medicamentos a base de cannabis) en Alemania (según el art. 4a de la Directiva alemana sobre medicamentos). Según la legislación, § 4a Directiva alemana sobre medicamentos "los pacientes con enfermedades graves tienen derecho a un suministro de cannabis en forma de flores secas o extractos de calidad estandarizada y a un suministro de medicamentos con los principios activos dronabinol o nabilona (medicamentos a base de cannabis)". La definición de "enfermedad grave" es "si pone en peligro la vida o si la gravedad del trastorno de salud que provoca tiene un impacto negativo duradero en la calidad de vida". Tienen un impacto negativo duradero en la calidad de vida debido a la gravedad del trastorno de salud que causan" (Art. 44 párr. 5 Directiva alemana sobre productos farmacéuticos).

Este criterio sirve de base para evaluar las indicaciones para las que se pueden prescribir productos magistrales a base de cannabinoides, con cobertura a través del seguro sanitario público en Alemania.

Además, la evaluación de la encuesta de acompañamiento realizada por el BfArM proporcionó valiosos datos del mundo real sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos cannabinoides en diversas afecciones médicas.

Los pacientes y las indicaciones correspondientes incluidos en la encuesta fueron los que podían acogerse a la cobertura de costes

por el seguro sanitario público durante los cinco años iniciales de disponibilidad de cannabinoides medicinales, basándose en una evaluación positiva de riesgos y beneficios fundamentada en las pruebas existentes en ese momento.

La encuesta reveló que casi el 70% de los casos registrados informaron de una mejora de la calidad de vida. La eficacia en la mejora de la calidad de vida del paciente en el 90% de los casos.

Los extractos mostraron una mejoría de los síntomas en el 69,9% de los pacientes.



Estos alentadores resultados de eficacia corresponden a las indicaciones enumeradas en la Tabla 1, que sirven de referencia fundamental para determinar las condiciones médicas adecuadas para la utilización de medicamentos cannabinoides en España. Las indicaciones especificadas en la Tabla 1 representan los principales motivos de prescripción observados en los datos de la encuesta.

Asociación Europea de Cannabis Medicinal (EUMCA)

www.eumca.org - info@eumca.org - Nº 0740929649

UE - Registro de Transparencia Nº 138219638308-52

Domicilio legal: Avenue Adolphe Lacomblé 69-71 - B-1030 Bruxelles -

Teléfono: +32 (0) 233 90 281

Secretaría General: Sita Schubert mar. Garbe

BNP PARIBAS FORTIS - IBAN: BE89 0018 8473 7985



(Traducción conveniente de la encuesta BfArM: https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/_node.html)

Indicación o síntoma	tamaño de la caja (total)	Proporción en % de todos los casos (16809)	Porcentaje de casos tratados con flores (2773)	Porcentaje de casos tratados con extractos (1351)	Porcentaje de casos tratados con dronabinol (10463)	Porcentaje de casos tratados con Sativex® (2188)
Dolor	12842	76,4	66,8	88,8	78,0	73,5
Cáncer	2434	14,5	10,5	8,1	18,0	5,9
Espasticidad	1607	9,6	13,9	3,8	7,1	19,7
Anorexia/ Emaciación	852	5,1	3,7	1,8	6,7	1,2
Esclerosis múltiple	989	5,9	12,5	3,2	4,2	7,3
Náuseas/ Vómitos	376	2,2	0,8	0,9	3,1	0,5
Depresión	471	2,8	4,7	2,8	2,4	2,3
Migraña	332	2,0	2,9	2,9	1,6	2,2
TDADH	163	1,0	5,2	0,2	0,1	0,4
Pérdida de apetito	198	1,2	0,8	0,3	1,6	0,2
Enfermedad inflamatoria intestinal	182	1,1	3,2	1,0	0,6	1,0
Epilepsia	157	0,9	0,9	1,0	1,0	0,6
Tic- y Tourette	105	0,6	1,5	0,8	0,2	1,2
Síndrome de la pierna inquieta	165	1,0	0,9	1,3	0,9	1,5
Insomnio / trastorno del sueño	150	0,9	1,8	0,7	0,8	0,5

Tabla de frecuencia de los primeros diagnósticos principales que justifican el tratamiento con medicamentos cannábicos (selección,, posibilidad de doble entrada) (BfArM, 2022)



También podrían recogerse datos sobre la seguridad correspondientes a estas indicaciones en esta encuesta de acceso público.

En general, el perfil de efectos secundarios de los cannabinoides corresponde a un efecto de clase. Los efectos secundarios más comunes son fatiga, mareos, somnolencia, sequedad de boca y náuseas. También se conocen efectos secundarios más raros por la información técnica sobre los medicamentos acabados Sativex® y Canemes® o Marinol (dronabinol), que está aprobado en EE.UU. y otros países". (Schmidt-Wolf y Cremer-Schaeffer, 2021).

Los efectos secundarios documentados en la encuesta adjunta del BfArM, es decir, los del uso regular de medicamentos cannabinoides magistrales de 2017 - 2022 y los del uso fuera de indicación de los medicamentos acabados Nabilone y Sativex® en el mismo periodo, correspondieron en general a este perfil de efectos secundarios conocido.

c) Establecer las condiciones para la prescripción, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de cannabis.

Cualquier opción de tratamiento que se ofrezca debe ser accesible, adecuada al estado del paciente y prescrita por el médico que lo atiende. Sólo entonces el tratamiento tendrá éxito.

La accesibilidad se da si el paciente puede ponerse en contacto con su médico tratante cerca de su lugar de residencia y hace

no tengan que superar ningún obstáculo adicional en su estado crítico. La hospitalización es un tratamiento agudo. Especialmente en el caso de enfermedades crónicas o paliativas, los hospitales no pueden cubrir un asesoramiento coherente al paciente.

Estos pacientes deben poder recoger su medicación en la farmacia competente más cercana. La farmacia es el lugar más competente para la preparación de preparados magistrales.

El médico generalista/médico de familia, que no sólo conoce el historial médico del paciente que ha sido tratado durante años, sino también todas las demás sensibilidades y tolerancias farmacológicas, puede ser el único que decide sobre el tratamiento con cannabis medicinal. Él o ella puede aprobarlo o rechazarlo dentro del ámbito de su criterio y responsabilidad médica. Así lo han demostrado con éxito los datos de las encuestas del BfArM.



El médico puede decidir prescribir extractos que contengan diferentes proporciones de cannabinoides, en función de los últimos descubrimientos científicos. La normativa vigente, por ejemplo en Alemania, limita la prescripción a

Asociación Europea de Cannabis Medicinal (EUMCA)

www.eumca.org - info@eumca.org - Nº 0740929649

UE - Registro de Transparencia Nº 138219638308-52

Domicilio legal: Avenue Adolphe Lacomblé 69-71 - B-1030 Bruxelles -
Teléfono: +32 (0) 233 90 281

Secretaría General: Sita Schubert mar. Garbe
BNP PARIBAS FORTIS - IBAN: BE89 0018 8473 7985



adultos, ya que el umbral mínimo de THC es del 1%. Auspiciamos que la nueva regulación española sea más inclusiva, teniendo en cuenta la amplia evidencia existente sobre el papel del Cannabidiol en el ámbito pediátrico. Es actual que dicho producto pediátrico no debe contener THC más del 0,2% (ver Devinsky_2017 como referencia adjunta).

d) Limitar la elaboración de fórmulas magistrales que contengan cannabis a aquellas que cuenten con monografía en el Formulario Nacional.

La decisión sobre qué medicamento que contiene cannabinoides debe utilizarse para tratar una matriz sintomática específica se basa en diversos aspectos en la práctica médica. Además de los ingredientes o principios activos y sus proporciones entre sí, otros aspectos a tener en cuenta en la decisión del tratamiento son la tolerabilidad, la forma de aplicación, la dosis y la rentabilidad.

En general, varios medicamentos acabados y autorizados (a saber, *Sativex®*, *Canemes®* y *Epidyolex®*), así como medicamentos magistrales, están disponibles en la medicina cannabinoide.

Con el fin de garantizar la calidad de los preparados magistrales de Cannabis Medicinal en Alemania de forma continua, el análisis y la liberación de las flores de cannabis y extractos de cannabis, así como para el acabado

medicamentos, se lleva a cabo de conformidad con la Monografía de la Farmacopea Alemana y la Farmacopea Europea. Esto incluye el análisis de la pureza de los medicamentos mediante pruebas de pesticidas, metales pesados, aflatoxinas y pureza microbiológica. Unos límites estrictos garantizan el suministro de un medicamento impecable y de alta calidad, equivalente a los medicamentos acabados en términos de calidad controlada.

Farmacocinéticamente, los diversos medicamentos cannabinoides disponibles difieren. Por lo tanto, las flores de cannabis, que deben ser inhaladas por vaporización de un dispositivo médico (no fumadas) son una adición importante al espectro terapéutico cubierto por los medicamentos acabados o los extractos magistrales estandarizados de cannabis.

Mientras que Sativex® se utiliza por vía sublingual en forma de aerosol oral, con pausas de 15 minutos entre pulverizaciones debido al etanol, la administración oral de un extracto estandarizado de cannabis



en solución oleosa ofrece una aplicación mucho menos engorrosa y más cómoda para el paciente, con un inicio de acción algo más tardío.

Asociación Europea de Cannabis Medicinal (EUMCA)

www.eumca.org - info@eumca.org - Nº 0740929649

UE - Registro de Transparencia Nº 138219638308-52

Domicilio legal: Avenue Adolphe Lacomblé 69-71 - B-1030 Bruxelles -

Teléfono: +32 (0) 233 90 281

Secretaría General: Sita Schubert mar. Garbe

BNP PARIBAS FORTIS - IBAN: BE89 0018 8473 7985



La inhalación de flores de cannabis tiene un papel terapéutico especial, ya que el rápido inicio de acción también puede proporcionar alivio en el tratamiento de síntomas agudos con efecto inmediato (por ejemplo, para el tratamiento del dolor paliativo severo) frente a una eficacia retardada a través de la absorción intestinal.

Además, el uso inhalado de flores de cannabis, al igual que el uso sublingual de Sativex® o de un extracto de cannabis, evita el efecto de primer paso en el hígado y las posibles interacciones con las enzimas del citocromo P450.

En conclusión, los medicamentos acabados disponibles actualmente no pueden cubrir el espectro terapéutico necesario de los cannabinoides. Por el contrario, son la última solución posible para las necesidades médicas insatisfechas en las que los pacientes tienen el derecho constitucional al tratamiento de sus enfermedades. Por lo tanto, las preparaciones magistrales que incluyen extractos estandarizados de cannabis para uso oral, así como flores de cannabis para inhalación, son adiciones importantes a considerar.

Literatura

BfArM, 2022. Abschlussbericht der Begleiterhebung

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Abschlussbericht_Begleiterhebung.html abgerufen am 08.06.2023

8

Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P. 3 Jahre Cannabis als Medizin - Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. Bundesgesundheitsbl. 64: 368-377 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 25, 2017

VOL. 376 NO. 21

Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome

Orrin Devinsky, M.D., J. Helen Cross, Ph.D., F.R.C.P.C.H., Linda Laux, M.D., Eric Marsh, M.D., Ian Miller, M.D., Rima Nabbout, M.D., Ingrid E. Scheffer, M.B., B.S., Ph.D., Elizabeth A. Thiele, M.D., Ph.D., and Stephen Wright, M.D., for the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

The Dravet syndrome is a complex childhood epilepsy disorder that is associated with drug-resistant seizures and a high mortality rate. We studied cannabidiol for the treatment of drug-resistant seizures in the Dravet syndrome.

METHODS

In this double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned 120 children and young adults with the Dravet syndrome and drug-resistant seizures to receive either cannabidiol oral solution at a dose of 20 mg per kilogram of body weight per day or placebo, in addition to standard antiepileptic treatment. The primary end point was the change in convulsive-seizure frequency over a 14-week treatment period, as compared with a 4-week baseline period.

RESULTS

The median frequency of convulsive seizures per month decreased from 12.4 to 5.9 with cannabidiol, as compared with a decrease from 14.9 to 14.1 with placebo (adjusted median difference between the cannabidiol group and the placebo group in change in seizure frequency, -22.8 percentage points; 95% confidence interval [CI], -41.1 to -5.4; $P=0.01$). The percentage of patients who had at least a 50% reduction in convulsive-seizure frequency was 43% with cannabidiol and 27% with placebo (odds ratio, 2.00; 95% CI, 0.93 to 4.30; $P=0.08$). The patient's overall condition improved by at least one category on the seven-category Caregiver Global Impression of Change scale in 62% of the cannabidiol group as compared with 34% of the placebo group ($P=0.02$). The frequency of total seizures of all types was significantly reduced with cannabidiol ($P=0.03$), but there was no significant reduction in nonconvulsive seizures. The percentage of patients who became seizure-free was 5% with cannabidiol and 0% with placebo ($P=0.08$). Adverse events that occurred more frequently in the cannabidiol group than in the placebo group included diarrhea, vomiting, fatigue, pyrexia, somnolence, and abnormal results on liver-function tests. There were more withdrawals from the trial in the cannabidiol group.

CONCLUSIONS

Among patients with the Dravet syndrome, cannabidiol resulted in a greater reduction in convulsive-seizure frequency than placebo and was associated with higher rates of adverse events. (Funded by GW Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov number, NCT02091375.)

From the New York University Langone Comprehensive Epilepsy Center, New York (O.D.); the University College London Great Ormond Street Institute of Child Health (J.H.C.) and GW Pharmaceuticals (S.W.) — both in London; Lurie Children's Epilepsy Center, Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago (L.L.); the Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia (E.M.); Miami Children's Hospital, Miami (I.M.); Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (R.N.); Florey Institute, Austin Health and Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia (I.E.S.); and Massachusetts General Hospital, Boston (E.A.T.). Address reprint requests to Dr. Devinsky at the Department of Neurology, NYU Langone School of Medicine, 223 E. 34th St., New York, NY 10016, or at od4@nyu.edu.

*A complete list of investigators in the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Devinsky and Cross contributed equally to this article.

N Engl J Med 2017;376:2011-20.

DOI: 10.1056/NEJMoa1611618

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

SEIZURES ARE DIFFICULT TO CONTROL IN the Dravet syndrome, a rare genetic form of epileptic encephalopathy primarily due to loss-of-function mutations in the SCN1A gene. Interest in cannabidiol for the treatment of epilepsy was generated by media reports of efficacy in children with the Dravet syndrome.¹ Four small trials of cannabidiol had yielded mixed results.²⁻⁵ A series of in vitro and in vivo preclinical models of seizure showed that cannabidiol had activity against convulsive seizures.⁶ Subsequently, the safety and effectiveness of a standardized oral solution of cannabidiol was tested in an open-label trial involving 214 children and young adults with drug-resistant epilepsy.⁷ We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cannabidiol to treat drug-resistant epilepsy in the Dravet syndrome.

METHODS

TRIAL DESIGN AND OVERSIGHT

This was a multinational, randomized, double-blind trial of adjunctive cannabidiol versus placebo in children and young adults 2 to 18 years of age with the Dravet syndrome whose seizures were not controlled by their current antiepileptic-drug regimen. The trial comprised a 4-week baseline period, a 14-week treatment period (2 weeks of dose escalation and 12 weeks of dose maintenance), a 10-day taper period, and a 4-week safety follow-up period. The trial was approved by the review board or ethics committee at each participating institution and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice guidelines. All the patients or their parents or legal representatives provided written informed consent, and children mature enough to understand the trial provided assent. Patients could withdraw at any point without prejudice.

The funding source, GW Pharmaceuticals, was responsible for the trial design (with input from investigators and other experts), trial management, site monitoring, trial pharmacovigilance, data analysis, and statistical analysis. GW Pharmaceuticals prepared and provided the active treatment and placebo. Trial procedures were reviewed at multisite investigator meetings. Services were used for clinical laboratory testing; bioanalytical laboratory testing; design of the

case-report form; data management; trial-agent distribution, returns, and destruction; the interactive voice-response system; diagnosis of the Dravet syndrome and seizure classification; and translation of documents. The authors vouch for the accuracy and completeness of the reported data and analyses and for the adherence of the trial to the protocol (available with the full text of this article at NEJM.org). The authors affirm that they approved the final draft of the manuscript.

Patients were eligible if they had an established diagnosis of the Dravet syndrome, were taking one or more antiepileptic drugs, and had had four or more convulsive seizures during the 28-day baseline period. An independent review of the previously documented diagnosis of the Dravet syndrome and the classification of seizure type was conducted for each patient by an independent panel appointed by the Epilepsy Study Consortium, under a standard protocol (see the protocol). All medications or interventions for epilepsy, including a ketogenic diet and vagus-nerve stimulation, were stable for 4 weeks before screening and were to remain unchanged throughout the trial. The dose of cannabidiol used in the trial was recommended by an independent data and safety monitoring committee (see the protocol), whose members reviewed data from a dose-ranging pharmacokinetic and safety evaluation of three doses of cannabidiol (5, 10, and 20 mg per kilogram of body weight per day) and identified the maximum dose that was safe and was not associated with unacceptable side effects.

PROCEDURES

After informed consent was obtained, patients entered a 4-week baseline period. The investigator trained the caregiver to record daily seizure information. Patients who satisfied all eligibility criteria were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive cannabidiol or matching placebo, in addition to their stable antiepileptic-drug regimens. Cannabidiol oral solution contained 100 mg of cannabidiol per milliliter. The placebo solution was identical to the cannabidiol solution except for the absence of cannabidiol. The dose was escalated up to 20 mg per kilogram per day (or the equivalent volume of placebo) with the use of a 14-day dosing regimen that was approved by the data and safety monitoring committee.

All doses were administered twice daily. At the end of the treatment period, the cannabidiol and placebo solutions were tapered (10% each day) over a period of 10 days. After trial completion, all patients could enter a long-term open-label study.

Each day, patients or their caregivers recorded the number and type of convulsive seizures (tonic, clonic, tonic-clonic, or atonic) for the primary end-point measure of convulsive-seizure frequency, using an interactive voice-response system. Clinical laboratory assessments were performed at baseline and after 2, 4, 8, and 14 weeks of the trial regimen, as well as at the end of the taper period for those patients who did not enter the open-label extension study or who withdrew early and tapered the trial agent.

END POINTS

The primary end point was the percentage change per 28 days from the 4-week baseline period in convulsive-seizure frequency during the 14-week treatment period among patients who received cannabidiol as compared with placebo. The treatment period extended from randomization to the end of the 14-week trial or the date of the last dose. The maintenance period extended from the end of the 2-week dose-escalation period to the end of the 14-week trial or the date of the last dose. The intention-to-treat analysis set included all patients in the safety analysis set who had postbaseline efficacy data.

The secondary end-point measures were the Caregiver Global Impression of Change (CGIC), assessed on a 7-point Likert-like scale that used three categories of improvement (slightly improved, much improved, or very much improved), three categories of worsening (slightly worse, much worse, or very much worse), and an option of “no change”; the number of patients with a reduction in convulsive-seizure frequency of at least 25%, at least 50%, at least 75%, and 100%; reduction in total seizure frequency and reduction of seizure subtypes; the duration of seizure subtypes, as assessed by the Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration (CGICSD) on a 3-point scale (decrease, no change, or increase in average duration); sleep disruption, assessed on a numerical rating scale from 0 to 10, with higher scores indicating greater disruption; the change in the score on the Epworth Sleepiness Scale (range, 0 to 24, with higher

scores indicating greater daytime sleepiness); the score on the Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire (range, 0 to 100, with higher scores indicating better function); the age-standardized score on the Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition (Vineland-II; range, 20 to 160, with higher scores indicating better behavioral adaptation); the number of hospitalizations due to epilepsy; the number of patients with the emergence of seizure types that had not occurred during the baseline period; and the use of rescue medication.

The safety profile of cannabidiol was assessed on the basis of the number, type, and severity of adverse events as well as the Columbia Suicide Severity Rating Scale (for patients ≥ 6 years of age, when appropriate), vital signs, electrocardiographic variables, laboratory safety variables, and physical examination variables; safety end points were monitored at each visit. The palatability of the trial agents was assessed by caregivers on a 5-point scale, ranging from “liked it a lot” to “did not like it at all.”

STATISTICAL ANALYSIS

A total of 100 randomly assigned patients were planned. We calculated that this sample size would provide 80% power to detect an absolute difference of 32 percentage points between groups in the primary end point in an intention-to-treat analysis, with a standard deviation of 56% and a two-sided significance level of 5%. Randomization was performed and assigned independently, held centrally, and not divulged to any other person involved in the trial until after database lock.

Analysis of the primary end point was performed with the use of a Wilcoxon rank-sum test. An estimate of the median difference between cannabidiol and placebo, together with the 95% confidence interval, was calculated with the use of the Hodges–Lehmann approach. Sensitivity analyses of this primary end point were prespecified in the trial protocol and statistical analysis plan.

The percentage of patients with a reduction in convulsive-seizure frequency from baseline of at least 25%, at least 50%, at least 75%, or 100% was analyzed with the use of a Cochran–Mantel–Haenszel test and presented with odds ratios. The changes from baseline in the CGIC and the CGICSD were analyzed with the use of an ordinal logistic-regression model. For the secondary

end points, there were no adjustments of P values for multiple comparisons.

RESULTS

TRIAL POPULATION

At 23 centers in the United States and Europe, 177 patients were screened and 120 underwent randomization (Fig. 1). The characteristics of the trial groups were similar (Table 1). The mean age of the patients was 9.8 years (range, 2.3 to 18.4), and 52% were male. The baseline convulsive-seizure frequency was a median of 13.0 seizures per month (range, 3.7 to 1717). A total of 108 patients (90%) completed the treatment period (52 of 61 patients [85%] in the cannabidiol group and 56 of 59 patients [95%] in the placebo group). A total of 12 patients (10%) withdrew from the trial before completion (9 in the cannabidiol group and 3 in the placebo group). Of the 108 patients who completed the trial, 105 entered the open-label extension study.

Patients had previously tried a median of 4.0 antiepileptic drugs (range, 0 to 26) and were taking a median of 3.0 (range, 1 to 5). The most common were clobazam (65%), valproates (all forms, 59%), stiripentol (42%), levetiracetam (28%), and topiramate (26%). The most common type of convulsive seizure was generalized tonic-clonic, in 94 patients (78%), with secondarily generalized tonic-clonic seizures in 25 patients (21%) and other convulsive-seizure types less frequently. Nonconvulsive seizures were reported in 37 patients in the cannabidiol group (61%) and 41 patients in the placebo group (69%). Developmental delay was observed in 114 of the 118 children with available data and was described as severe or profound in 56 (48%) and mild or moderate in 58 (50%).

Adherence to the data acquisition and voice-response system was 97% for the cannabidiol group and 98% for the placebo group during the baseline period and 97% and 96%, respectively, during the treatment period. The mean (\pm SD) number of days on which a dose was missed was 0.6 ± 2.1 in the cannabidiol group and 0.6 ± 2.9 in the placebo group.

SEIZURE FREQUENCY

In the cannabidiol group, the primary end point of convulsive-seizure frequency decreased from

a median of 12.4 seizures per month (range, 3.9 to 1717) at baseline to 5.9 (range, 0.0 to 2159) over the entire treatment period (Table 2), representing a median change of -38.9% (interquartile range, -69.5 to -4.8) from baseline. In the placebo group, the median monthly convulsive-seizure frequency decreased from 14.9 (range, 3.7 to 718) to 14.1 (range, 0.9 to 709), representing a median change of -13.3% (interquartile range, -52.5 to 20.2). The adjusted median difference in convulsive seizures between the cannabidiol group and the placebo group was -22.8 percentage points (95% confidence interval [CI], -41.1 to -5.4 ; $P=0.01$). Prespecified sensitivity analyses supported the primary analysis (Fig. S1 in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org). The difference in favor of cannabidiol was seen in the first month of the maintenance period, during which the median number of convulsive seizures per month declined from 12.4 to 5.0 in the cannabidiol group and from 14.9 to 13.0 in the placebo group ($P=0.002$).

SECONDARY END POINTS

The results of the secondary end-point measures are shown in Table 3. The end point of a reduction in convulsive-seizure frequency by 50% or more during the treatment period occurred in 43% of the patients in the cannabidiol group and in 27% of the patients in the placebo group (odds ratio, 2.00; 95% CI, 0.93 to 4.30; $P=0.08$). During the treatment period, 3 patients in the cannabidiol group and no patients in the placebo group were free of seizures ($P=0.08$). For total seizures (all seizure types), the median frequency of seizures per month decreased from 24.0 to 13.7 in the cannabidiol group (adjusted reduction, 28.6%), versus a decrease from 41.5 to 31.1 in the placebo group (adjusted reduction, 9.0%). The adjusted median difference between groups of -19.2 percentage points was significant ($P=0.03$). For reduction in nonconvulsive seizures, there was no significant difference between groups ($P=0.88$). Rescue medication was used by 36 patients (59%) in the cannabidiol group and by 41 patients (69%) in the control group.

On the CGIC scale, 37 of 60 caregivers (62%) judged their child's overall condition improved in the cannabidiol group, as compared with 20 of 58 caregivers (34%) in the placebo group ($P=0.02$). There was no significant difference between groups in the sleep-disruption score



Figure 1. Screening, Randomization, Treatment Period, and Taper Period.

The primary reason that a patient in the cannabidiol group was withdrawn by an investigator on day 43 was non-adherence to trial-agent dosing. However, this patient also had seven serious adverse events that emerged during treatment by day 32, resulting in discontinuation of the trial agent. The 29 patients in the cannabidiol group who continued to taper the dose included 3 patients who were withdrawn during the treatment period and who tapered the trial agent. The 5 patients in the cannabidiol group who completed the dose taper but did not enter the open-label extension (OLE) study included 2 patients who were not eligible to enter the OLE study because they were withdrawn during the treatment period.

and Epworth Sleepiness Scale score, suggesting that there was no negative effect of cannabidiol on sleep. The Quality of Life in Childhood Epilepsy and Vineland-II scores showed no significant difference between cannabidiol and place-

bo. Changes in individual seizure types and the number of patients with the emergence of seizure types that had not occurred during the baseline period are reported in Table S2 in the Supplementary Appendix.

Table 1. Key Baseline Characteristics of the Trial Groups.*

Characteristic	Cannabidiol (N=61)	Placebo (N=59)	Total (N=120)
Age — yr			
Mean	9.7±4.7	9.8±4.8	9.8±4.8
Median (range)	9.1 (2.5–18.0)	9.2 (2.3–18.4)	9.2 (2.3–18.4)
Sex — no. (%)			
Female	26 (43)	32 (54)	58 (48)
Male	35 (57)	27 (46)	62 (52)
Geographic region — no. (%)			
United States	35 (57)	37 (63)	72 (60)
Rest of world	26 (43)	22 (37)	48 (40)
Body-mass index at baseline†	18.3±4.5	19.1±4.7	18.7±4.6
No. of previous antiepileptic drugs‡	4.6±4.3	4.6±3.3	4.6±3.8
No. of concomitant antiepileptic drugs	3.0±1.0	2.9±1.0	2.9±1.0
Antiepileptic drugs — no. (%)			
Clobazam	40 (66)	38 (64)	78 (65)
Valproate, all forms	37 (61)	34 (58)	71 (59)
Stiripentol	30 (49)	21 (36)	51 (42)
Levetiracetam	16 (26)	17 (29)	33 (28)
Topiramate	16 (26)	15 (25)	31 (26)
Other interventions — no. (%)			
Ketogenic diet	6 (10)	4 (7)	10 (8)
Vagus-nerve stimulation	6 (10)	9 (15)	15 (12)

* Plus-minus values are means ±SD.

† The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

‡ These drugs were no longer being taken.

Table 2. Primary Efficacy End Point of Percentage Change in Convulsive-Seizure Frequency in Each Trial Group.*

Variable	Cannabidiol	Placebo	Adjusted Median Difference (95% CI) percentage points	P Value†		
No. of convulsive seizures per mo — median (range)						
Baseline	12.4 (3.9 to 1717)	14.9 (3.7 to 718)				
Treatment period	5.9 (0.0 to 2159)	14.1 (0.9 to 709)	-38.9 (-100 to 337)	-13.3 (-91.5 to 230)	-22.8 (-41.1 to -5.4)	0.01

* CI denotes confidence interval.

† The P value was calculated with the use of a Wilcoxon rank-sum test with the Hodges-Lehmann approach.

SAFETY

Adverse events that emerged during the treatment period were reported in 93% of the patients in the cannabidiol group and 75% of the patients in the placebo group. Among patients

with adverse events, 89% had events that were mild or moderate in severity (84% in the cannabidiol group and 95% in the placebo group). In the cannabidiol group, 75% of the patients with adverse events had events that were deemed

Table 3. Summary of Secondary End-Point Results during the Treatment Period (Intention-to-Treat Analysis Set).^{*}

End Point	Cannabidiol vs. Placebo	P Value [†]
	Difference (95% CI)	Odds Ratio (95% CI) [‡]
Change from baseline in CGIC score	-1.0 (-1.0 to 0.0) [§]	0.02
Reduction in convulsive seizures from baseline [¶]		
≥25% reduction	2.10 (1.01 to 4.35)	0.05
≥50% reduction: key secondary end point	2.00 (0.93 to 4.30)	0.08
≥75% reduction	2.21 (0.82 to 5.95)	0.11
100% reduction	4.9 (-0.5 to 10.3)	0.08
Percentage change from baseline in seizure frequency**		
Total seizures	-19.20 (-39.25 to -1.17) [§]	0.03
Total nonconvulsive seizures	0.00 (-21.36 to 31.59) [§]	0.88
Reduction from baseline in duration of seizure subtypes ^{††}		
Tonic-clonic seizures	2.48 (0.94 to 6.51)	0.07
Tonic seizures	3.40 (0.52 to 22.23)	0.20
Clonic seizures	1.25 (0.15 to 10.57)	0.84
Atonic seizures	7.44 (0.27 to 204.96)	0.24
Myoclonic seizures	2.89 (0.58 to 14.47)	0.20
Countable partial seizures	6.01 (0.83 to 43.21)	0.08
Other partial seizures	1.00 (<0.01 to >999.99)	1.00
Absence seizures	0.61 (0.14 to 2.62)	0.50
Change from baseline in other variables ^{‡‡}		
Sleep-disruption score	-0.4 (-1.5 to 0.7)	0.45
Epworth Sleepiness Scale score	1.5 (-0.2 to 3.2)	0.08
Quality of Life in Childhood Epilepsy score	1.5 (-3.8 to 6.8)	0.58
Vineland-II score	-2.6 (-6.8 to 1.6)	0.21
Inpatient hospitalizations due to epilepsy	0.0 (0.0 to 0.1)	0.54

* Scores on the Caregiver Global Impression of Change (CGIC) scale range from 1 (very much improved) to 7 (very much worse). Scores on the numerical rating scale for sleep disruption range from 0 to 10, with higher scores indicating greater disruption. Scores on the Epworth Sleepiness Scale range from 0 to 24, with higher scores indicating greater daytime sleepiness. Scores on the Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire range from 0 to 100, with higher scores indicating better function. Age-standardized scores on the Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition (Vineland-II), range from 20 to 160, with higher scores indicating better behavioral adaptation.

† P values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. P values for change in CGIC score and percentage change from baseline in seizure frequency were calculated with the use of a Wilcoxon rank-sum test. P values for reduction in convulsive seizures for baseline were calculated with the use of a Cochran–Mantel–Haenszel test. P values for reduction from baseline in duration of seizure subtypes were calculated with the use of ordinal logistic regression. P values for change from baseline in other variables were calculated with the use of an analysis of covariance. P values were not adjusted for multiple comparisons.

‡ Odds ratios for reduction in convulsive seizures from baseline were calculated with the use of a Cochran–Mantel–Haenszel test. Odds ratios for reduction from baseline in duration of seizure subtypes were calculated with the use of ordinal logistic regression. Values greater than 1 are in favor of cannabidiol, and values less than 1 are in favor of placebo.

§ Shown is the estimated median difference (Hodges–Lehmann estimate). Negative values are numerically in favor of cannabidiol, and positive values are numerically in favor of placebo.

¶ The number of patients in each category was as follows: reduction of 25% or more, 38 patients in the cannabidiol group and 26 patients in the placebo group; reduction of 50% or more, 26 and 16, respectively; reduction of 75% or more, 14 and 7; and 100% reduction, 3 and 0. Because there were no patients in the placebo group with a 100% reduction, an odds ratio could not be calculated.

|| Shown is the difference in percentage points, calculated with the use of a Cochran–Mantel–Haenszel test. Positive values indicate a difference in favor of cannabidiol, and negative values indicate a difference in favor of placebo.

** The number of patients analyzed was as follows: total seizures, 61 patients in the cannabidiol group and 59 patients in the placebo group; and total nonconvulsive seizures, 37 and 41, respectively.

†† This end point was assessed by means of the Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration (responses included decrease, no change, or increase in average duration). The number of patients analyzed was as follows: tonic-clonic seizures, 49 patients in the cannabidiol group and 41 patients in the placebo group; tonic seizures, 12 and 15, respectively; clonic seizures, 11 and 7; atonic seizures, 3 and 7; myoclonic seizures, 14 and 18; countable partial seizures, 12 and 13; other partial seizures, 3 and 5; and absence seizures, 16 and 19.

‡‡ Shown is the adjusted mean difference, calculated with the use of an analysis of covariance. For the sleep-disruption score, Epworth Sleepiness Scale score, and Vineland-II score, negative values are numerically in favor of cannabidiol, and positive values are numerically in favor of placebo. For the Quality of Life in Childhood Epilepsy score, positive values indicate a difference in favor of cannabidiol, and negative values indicate a difference in favor of placebo.

to be related to the trial agent, as compared with 36% in the placebo group. In both groups, the first occurrence of an adverse event was most commonly reported during the 14 days of dose escalation. Common adverse events (>10% frequency) in the cannabidiol group were vomiting, fatigue, pyrexia, upper respiratory tract infection, decreased appetite, convulsion, lethargy, somnolence, and diarrhea (Table 4). In the cannabidiol group, 8 patients withdrew from the trial owing to adverse events, as compared with 1 in the placebo group. The most common adverse event was somnolence, reported in 22 patients (36%) in the cannabidiol group and 6 patients (10%) in the placebo group. Of the 22 patients in the cannabidiol group in whom somnolence was reported, 18 were taking clobazam, as compared with 5 of 6 patients in the placebo group. Adverse events led to a dose reduction in 10 patients in the cannabidiol group. After dose reduction, the adverse events resolved completely in 8 patients and partially in 1 patient; in the remaining patient, the adverse event (loss of appetite) was ongoing. There were few dose adjustments of concomitant antiepileptic drugs during the trial.

Serious adverse events were reported in 10 patients in the cannabidiol group and 3 in the placebo group. Status epilepticus was reported in 3 patients in the cannabidiol group and 3 in the placebo group; none of these events led to withdrawal from the trial, and none were deemed to be related to the trial agent. Elevated levels of liver aminotransferase enzymes (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase level >3 times the upper limit of the normal range) led to withdrawal from the trial of 3 patients in the cannabidiol group and 1 in the placebo group. Overall, elevated aminotransferase levels occurred in 12 patients in the cannabidiol group and 1 in the placebo group. All these patients were taking a form of valproate. Shift tables (in which baseline clinical laboratory values were categorized as “low,” “normal,” or “high” and any shift between categories was noted for post-baseline visits) confirmed that raised aminotransferase levels were more frequent in the cannabidiol group than in the placebo group. In the 9 cases of raised aminotransferase levels in which the patient continued in the trial, the enzyme levels returned to normal while the patient was receiving cannabidiol. There were no other clinically significant changes in clinical laboratory safety measures and no instances of suicidal ideation on the Columbia Suicide Severity Rating Scale in the 77 patients who completed the questionnaire. There were no deaths.

System Organ Class and Preferred Term	Cannabidiol (N=61)	Placebo (N=59)
	no. of patients (%)	
Gastrointestinal		
Diarrhea	19 (31)	6 (10)
Vomiting	9 (15)	3 (5)
General		
Fatigue	12 (20)	2 (3)
Pyrexia	9 (15)	5 (8)
Infections: upper respiratory tract infection	7 (11)	5 (8)
Metabolism: decreased appetite	17 (28)	3 (5)
Nervous system		
Convulsion	7 (11)	3 (5)
Lethargy	8 (13)	3 (5)
Somnolence	22 (36)	6 (10)

* Events were classified according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 17.0.

DISCUSSION

The Dravet syndrome is a catastrophic early-onset encephalopathic epilepsy, with a high mortality rate,⁸ for which no antiepileptic drug has been approved in the United States. Convulsive seizures are associated with the risk of sudden unexpected death in epilepsy.⁹ This randomized, controlled trial showed that cannabidiol resulted in a greater reduction in convulsive-seizure frequency than placebo among children and young adults with drug-resistant Dravet syndrome.

The screening criteria ensured that patients in the trial had severe epilepsy and met the International League against Epilepsy definition of drug-resistant epilepsy.¹⁰ In this context, complete freedom from seizures was attained in three patients in the cannabidiol group and no patients in the placebo group during the entire treatment

period. An additional four patients were seizure-free in the maintenance period, but three of them withdrew early from the trial.

The global impression of change is an end point used in epilepsy studies to indicate the clinical relevance of a reduction in seizure frequency,¹¹ and the findings in this trial suggest that the reduction in convulsive-seizure frequency was meaningful as assessed by caregivers. The lack of a significant reduction in nonconvulsive-seizure frequency suggests that the antiseizure effect of cannabidiol may be specific to convulsive seizures in the Dravet syndrome or that the frequency of nonconvulsive seizures (e.g., brief staring spells) cannot be reliably counted by parents in developmentally delayed children. Nonconvulsive-seizure frequency was a secondary end point but not part of the primary efficacy assessment in this trial.

The adverse-event profile of cannabidiol in this trial was similar to that in the previous open-label trial.⁷ Serious adverse events were more common in the cannabidiol group than in the placebo group (16% vs. 5%), and adverse events led to the withdrawal of eight patients in the cannabidiol group as compared with one in the placebo group. Some effects of cannabidiol may relate to interactions with other antiepileptic drugs.¹² Notable among these are somnolence (36% in the cannabidiol group vs. 10% in the placebo group), loss of appetite (28% vs. 5%), and diarrhea (31% vs. 10%). Abnormalities of hepatic aminotransferase levels occurred only in patients taking valproate, suggesting an interaction in which cannabidiol may potentiate a valproic acid-induced change in hepatic aminotransferase levels. The observation that the increases in hepatic aminotransferase levels mostly resolved while the patients continued taking the drug suggests that a transient metabolic stress on the liver may be responsible.

The trial design used here and the primary end point are common to other trials of recently approved antiepileptic drugs. A potential limitation to this partially subjective end point of convulsive-seizure frequency reported by caregivers is that the side effects of the drug being tested might unblind patients or caregivers to the trial-group assignments. However, a post hoc analysis of the reduction in seizure frequency showed that there was no relationship between

the most common side effect (somnolence) and the treatment effect (see the Supplementary Appendix). Caregiver assessment showed differences in unpalatability between the active treatment and placebo (Table S1 in the Supplementary Appendix), which could have affected blinding in a small number of patients.

Cannabidiol lacks appreciable affinity or activity at the cannabinoid receptors and lacks the psychoactivity of the archetypal cannabinoid, tetrahydrocannabinol (THC). Cannabidiol did not provoke suicidality according to the approved assessment instrument, the Columbia Suicide Severity Rating Scale,^{13,14} although its applicability to the population with the Dravet syndrome is unclear, because most patients have cognitive impairment.

This trial showed that cannabidiol reduced the frequency of convulsive seizures among children and young adults with the Dravet syndrome over a 14-week period but was associated with adverse events including somnolence and elevation of liver-enzyme levels. Additional data are needed to determine the long-term efficacy and safety of cannabidiol for the Dravet syndrome.

Supported by GW Pharmaceuticals.

Dr. Devinsky reports receiving grant support from Novartis, PTC Therapeutics, and Zogenix and holding equity interest in Rettco, Pairnomix, Tilray, and Egg Rock Holdings. Dr. Cross reports receiving grant support, paid to her institution, from GW Pharmaceuticals, Zogenix, Sanofi, and Vitaflo; fees for serving on an advisory board, paid to her institution, from Eisai; lecture fees, paid to her institution, from Shire and Nutricia; and consulting fees, paid to her institution, from Takeda. Dr. Marsh reports serving as a site primary investigator for a trial supported by Neuren Pharmaceuticals and receiving consulting fees from Stanley Brothers Social Enterprises. Dr. Miller reports receiving honoraria and travel support from INSYS Therapeutics. Dr. Scheffer reports receiving travel support and fees for serving on a scientific advisory board from GlaxoSmithKline; receiving travel support and lecture fees from UCB and Sanofi; receiving lecture fees from Eisai and Transgenomic; holding a patent on diagnostic and therapeutic methods for epilepsy and mental retardation limited to female patients, for which a single royalty payment has been made to University of Melbourne Commercial (WO2009086591); and holding a patent on methods of treatment and diagnosis of epilepsy by detecting mutations in the SCN1A gene, which has been licensed by Bionomics (WO2006133508). Dr. Thiele reports receiving consulting fees from Eisai, grant support and consulting fees from Zogenix Pharmaceuticals, and grant support from Courtagen. Dr. Wright reports being an employee of GW Pharmaceuticals, holding a pending patent on the use of cannabinoids in the treatment of epilepsy (WO2015193667), and holding a patent on the use of phytocannabinoids in the treatment of epilepsy (EP2448637). No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

REFERENCES

1. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:574-7.
2. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AB, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21:175-85.
3. Trembly B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Presented at the Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari, Crete, July 8-11, 1990.
4. Mechoulam R, Carlini EA. Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften* 1978;65:174-9.
5. Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J* 1986;69:14.
6. Jones NA, Hill AJ, Smith I, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;332:569-77.
7. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label intervention trial. *Lancet Neurol* 2016;15:270-8.
8. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016;128:43-7.
9. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:1801-11.
10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
11. Zadeh WW, Escartin A, Byrnes W, et al. Efficacy and safety of lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: a multicentre open-label trial. *Seizure* 2015;31:72-9.
12. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:1246-51.
13. Statistical review and evaluation: anti-epileptic drugs and suicidality. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2008 (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm192556.pdf>).
14. Guidance for industry — suicidal ideation and behavior: prospective assessment of occurrence in clinical trials. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2012 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM225130.pdf>).

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

TRACK THIS ARTICLE'S IMPACT AND REACH

Visit the article page at NEJM.org and click on the Metrics tab for a dashboard that logs views, citations, media references, and commentary, with easy linking.

Learn more at www.nejm.org/page/article-metrics-faq.



07/2024:0982

recognised as being suitable for the purpose, but other methods can also be used. Wherever results for a particular characteristic are reported, the control method must be indicated.
The following characteristics may be relevant for calcium sulfate dihydrate used as filler in tablets and capsules.

Particle-size distribution (2.9.31 or 2.9.38).**Bulk density of powders** (2.9.34).**Powder flow** (2.9.36).

CALCIUM SULFATE DIHYDRATE

Calcii sulfas dihydricus

CaSO₄·2H₂O
[10101-41-4]M_r 172.2

DEFINITION

Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent of CaSO₄·2H₂O.

CHARACTERS

Appearance: white or almost white fine powder.

Solubility: very slightly soluble in water, practically insoluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

- A. Loss on ignition (see Tests).
- B. Solution S (see Tests) gives reaction (a) of sulfates (2.3.1).
- C. Solution S gives reaction (a) of calcium (2.3.1); use *methylene chloride R* instead of *chloroform R* for the extraction.

TESTS

Solution S. Dissolve 1.0 g in 50 mL of a 10 per cent V/V solution of *hydrochloric acid R* by heating at 50 °C for 5 min. Allow to cool.

Acidity or alkalinity. Shake 1.5 g with 15 mL of *carbon dioxide-free water R* for 5 min. Allow to stand for 5 min and filter. To 10 mL of the filtrate add 0.1 mL of *phenolphthalein solution R* and 0.25 mL of 0.01 M *sodium hydroxide*. The solution is red. Add 0.30 mL of 0.01 M *hydrochloric acid*. The solution is colourless. Add 0.2 mL of *methyl red solution R*. The solution is reddish-orange.

Chlorides (2.4.4): maximum 300 ppm.

Shake 0.5 g with 15 mL of *water R* for 5 min. Allow to stand for 15 min and filter. Dilute 5 mL of the filtrate to 15 mL with *water R*.

Iron (2.4.9): maximum 100 ppm.

To 0.25 g add a mixture of 5 mL of *hydrochloric acid R* and 20 mL of *water R*. Heat to boiling, cool and filter.

Loss on ignition: 18.0 per cent to 22.0 per cent, determined on 1.000 g by ignition to constant mass at 800 ± 50 °C.

ASSAY

Dissolve 0.150 g in 120 mL of *water R*. Carry out the complexometric titration of calcium (2.5.11).

1 mL of 0.1 M *sodium edetate* is equivalent to 17.22 mg of CaSO₄·2H₂O.

FUNCTIONALITY-RELATED CHARACTERISTICS

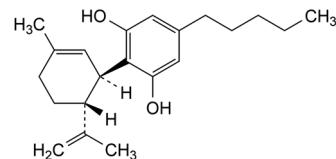
This section provides information on characteristics that are recognised as being relevant control parameters for one or more functions of the substance when used as an excipient (see chapter 5.15). Some of the characteristics described in the Functionality-related characteristics section may also be present in the mandatory part of the monograph since they also represent mandatory quality criteria. In such cases, a cross-reference to the tests described in the mandatory part is included in the Functionality-related characteristics section. Control of the characteristics can contribute to the quality of a medicinal product by improving the consistency of the manufacturing process and the performance of the medicinal product during use. Where control methods are cited, they are



07/2024:3151

CANNABIDIOL

Cannabidiolum

C₂₁H₃₀O₂
[13956-29-1]M_r 314.5

DEFINITION

(1'R,2'R)-5'-Methyl-4-pentyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-1',2',3',4'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]-2,6-diol.

Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance). It is isolated from the *Cannabis sativa L.* plant.

CHARACTERS

Appearance: white to pale yellow powder.

Solubility: practically insoluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent) and in methanol, soluble in heptane.

IDENTIFICATION

- A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: *cannabidiol CRS*.

- B. Specific optical rotation (see Tests).

TESTS

Specific optical rotation (2.2.7): –135.0 to –128.0 (anhydrous substance).

Dissolve 0.200 g in *ethanol (96 per cent) R* and dilute to 20.0 mL with the same solvent.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution (a). Dissolve 15.0 mg of the substance to be examined in *methanol R* and dilute to 10.0 mL with the same solvent.

Test solution (b). Dilute 2.0 mL of test solution (a) to 10.0 mL with *methanol R*.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of test solution (a) to 10.0 mL with *methanol R*. Dilute 1.0 mL of the solution to 100.0 mL with *methanol R*.

Reference solution (b). Dissolve 7.5 mg of *cannabidiol for system suitability CRS* (containing impurities A, B, C and E) in *methanol R* and dilute to 5 mL with the same solvent.

Reference solution (c). Dissolve 15.0 mg of *cannabidiol CRS* in *methanol R* and dilute to 10.0 mL with the same solvent.

Reference solution (d). Transfer 1 mL of reference solution (c) to a vial and add 25 µL of a 103 g/L solution of *hydrochloric acid R*. Keep at room temperature for 2 h before injection to allow the *in situ* formation of impurity D.

Reference solution (e). Dissolve the contents of a vial of *cannabidiol impurity J CRS* in 1 mL of *methanol R*.

Reference solution (f). Dilute 2.0 mL of reference solution (c) to 10.0 mL with methanol R.

Column:

- size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: end-capped, charged surface, ethylene-bridged phenylhexylsilyl silica gel for chromatography (hybrid material) R ($2.5\ \mu\text{m}$);
- temperature: 45°C .

Mobile phase:

- mobile phase A: a 1 g/L solution of formic acid R;
- mobile phase B: acetonitrile R;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 1	50	50
1 - 14	50 → 35	50 → 65
14 - 24	35 → 5	65 → 95

Flow rate: 1.2 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 275 nm.

Autosampler: set at 5°C .

Injection: 10 μL of test solution (a) and reference solutions (a), (b), (d) and (e).

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with cannabidiol for system suitability CRS and the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peaks due to impurities A, B, C and E; use the chromatogram obtained with reference solution (d) to identify the peak due to impurity D; use the chromatogram obtained with reference solution (e) to identify the peak due to impurity J.

Relative retention with reference to cannabidiol (retention time = about 12 min): impurity J = about 0.49; impurity A = about 0.72; impurity B = about 0.85; impurity C = about 1.15; impurity D = about 1.21; impurity E = about 1.26.

System suitability: reference solution (b):

- **resolution:** minimum 2.0 between the peaks due to cannabidiol and impurity C.

Calculation of percentage contents:

- **correction factors:** multiply the peak area of the impurity by its correction factor: impurity C = 0.05; impurity E = 0.08;
- for each impurity, use the concentration of the substance to be examined in reference solution (a).

Limits:

- **impurity A:** maximum 0.80 per cent;
- **impurity B:** maximum 0.50 per cent;
- **impurities C, E and J:** for each impurity, maximum 0.15 per cent;
- **impurity D:** maximum 0.10 per cent;
- **unspecified impurities:** for each impurity, maximum 0.10 per cent;
- **total:** maximum 1.5 per cent;
- **reporting threshold:** 0.05 per cent.

Water (2.5.32): maximum 0.5 per cent.

Dissolve 50.0 mg in anhydrous methanol R and dilute to 2.0 mL with the same solvent. Inject 0.8 mL of the solution through the septum.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent determined on 1.0 g.

ASSAY

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modification.

Injection: test solution (b) and reference solution (f).

Calculate the percentage content of $C_{21}H_{30}O_2$ taking into account the assigned content of cannabidiol CRS.

STORAGE

In an airtight container, protected from light.

LABELLING

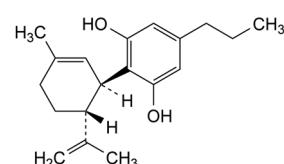
The label states the origin of the substance:

- isolated from the *Cannabis sativa* L. plant.

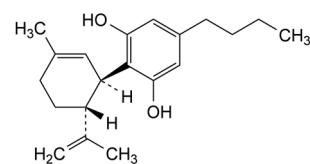
IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, D, E, J.

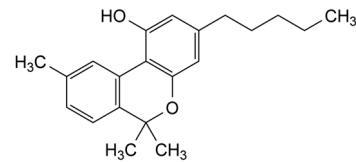
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use* (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): F, G, H, I, K.



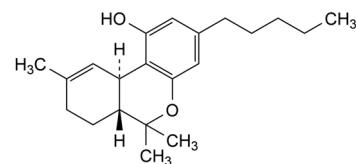
A. (1'R,2'R)-5'-methyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-4-propyl-1',2',3',4'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]-2,6-diol (cannabidivarin),



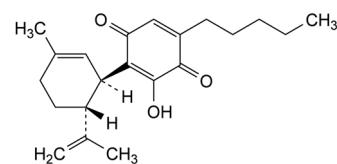
B. (1'R,2'R)-4-butyl-5'-methyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-1',2',3',4'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]-2,6-diol (cannabidibutol),



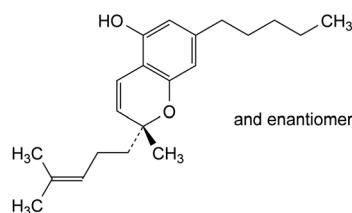
C. 6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol (cannabinol),



D. (6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, dronabinol),

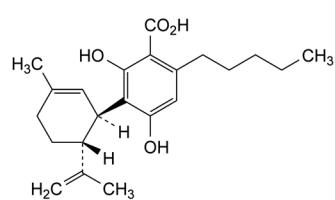


E. (1'R,6'R)-6-hydroxy-3'-methyl-4-pentyl-6'-(prop-1-en-2-yl)[[1,1'-bi(cyclohexane)]-2',3,6-triene]-2,5-dione,

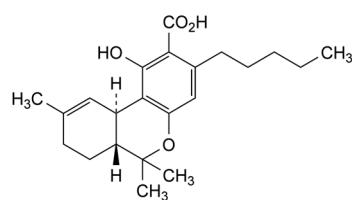


07/2024:0891

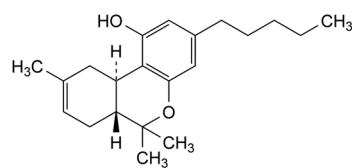
F. (2RS)-2-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)-7-pentyl-2H-1-benzopyran-5-ol (cannabichromene),



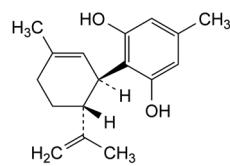
G. (1'R,2'R)-2,6-dihydroxy-5'-methyl-4-pentyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-1',2',3',4'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid (cannabidiolic acid),



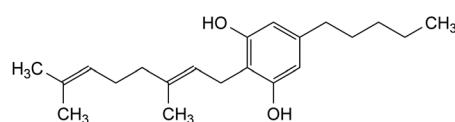
H. (6aR,10aR)-1-hydroxy-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-2-carboxylic acid (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid),



I. (6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol (Δ^8 -tetrahydrocannabinol),



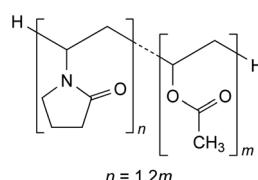
J. (1'R,2'R)-4,5'-dimethyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-1',2',3',4'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]-2,6-diol (cannabidiorcol),



K. 2-[(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol (cannabigerol).

COPovidone⁽³⁾

Copovidonum



$(C_6H_9NO)_n(C_4H_6O_2)_m$
[25086-89-9]

$M_r (111.1)_n + (86.1)_m$

DEFINITION

Copolymer of 1-ethenylpyrrolidin-2-one and ethenyl acetate in the mass proportion 3:2.

Content:

- *nitrogen* (N; A_r 14.01): 7.0 per cent to 8.0 per cent (dried substance);
- *ethenyl acetate* ($C_4H_6O_2$; M_r 86.10): 35.3 per cent to 42.0 per cent (dried substance).

◆CHARACTERS

Appearance: white or yellowish-white hygroscopic powder or flakes.

Solubility: freely soluble in water, in ethanol (96 per cent) and in methylene chloride.◆

IDENTIFICATION

First identification: A.

◊*Second identification*: B, C.◊

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: dry the substance to be examined and the reference substance at 105 °C for 3 h.

Comparison: copovidone CRS.

◊B. To 1 mL of solution S (see Tests) add 5 mL of *water R* and 0.2 mL of 0.05 M *iodine*. A red colour appears.

C. Dissolve 0.7 g of *hydroxylamine hydrochloride R* in 10 mL of *methanol R*, add 20 mL of a 40 g/L solution of *sodium hydroxide R* and filter if necessary. To 5 mL of the solution add 0.1 g of the substance to be examined and boil for 2 min. Transfer 50 µL to a filter paper and add 0.1 mL of a mixture of equal volumes of *ferric chloride solution R1* and *hydrochloric acid R*. A violet colour appears.◊

TESTS

Solution S. Dissolve 10.0 g in *water R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Add the substance to be examined to the *water R* in small portions with constant stirring.

Appearance of solution. Solution S is not more opalescent than reference suspension III (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution B₅, R₅ or BY₅ (2.2.2, Method II).

pH (2.2.3): 3.0 to 7.0 for solution S.

(3) This monograph has undergone pharmacopoeial harmonisation. See chapter 5.8. *Pharmacopoeial harmonisation*.

	Time (min)	Temperature (°C)
Column	0 - 60	60 → 210
Injection port		230
Detector		250

Detection: flame ionisation.

Injection: 1 µL.

Identification of peaks: use the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peaks due to camphor and bornyl acetate.

Relative retention with reference to camphor (retention time = about 26 min): bornyl acetate = about 1.1.

System suitability: reference solution (a):

- *resolution:* minimum 5.0 between the peaks due to camphor and bornyl acetate.

Calculate the percentage content of bornyl acetate. Disregard any peak due to the solvent or with an area less than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

LABELLING

The label states the species present.

07/2024:3028



CANNABIS FLOWER

Cannabis flos

DEFINITION

Dried, whole or fragmented, fully developed female inflorescence of *Cannabis sativa* L.

Content: if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product, the measured contents of total tetrahydrocannabinol and total cannabidiol, respectively, do not deviate from the values stated on the label by more than ± 10 per cent.

THC-dominant type:

- *total tetrahydrocannabinol, expressed as Δ⁹-tetrahydrocannabinol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): minimum 5.0 per cent (dried drug);*
- *total cannabidiol, expressed as cannabidiol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): maximum 1.0 per cent (dried drug).*

THC/CBD-intermediate type:

- *total tetrahydrocannabinol, expressed as Δ⁹-tetrahydrocannabinol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): minimum 1.0 per cent (dried drug);*
- *total cannabidiol, expressed as cannabidiol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): minimum 1.0 per cent (dried drug);*
- *total tetrahydrocannabinol / total cannabidiol ratio: 0.2 to 5.0 (dried drug).*

CBD-dominant type:

- *total tetrahydrocannabinol, expressed as Δ⁹-tetrahydrocannabinol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): maximum 1.0 per cent (dried drug);*
- *total cannabidiol, expressed as cannabidiol (C₂₁H₃₀O₂; M_r 314.5): minimum 5.0 per cent (dried drug).*

PRODUCTION

If the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product, the inflorescence is cut at the base with minimal rachis remaining.

IDENTIFICATION

A. Depending on the variety, the colour of the herbal drug varies from dark green to pale yellow or from light brown to reddish-brown. The whole female inflorescence is a dense or more or less lax panicle, comprising sessile or almost sessile, elongated bracts (about 10 mm long) with dentate margins, intermingled with the flowers. The fragmented inflorescence, comprises parts of the axis of the inflorescence, the bracts and panicle, together with individual flowers or floral organs. The female flowers are very small (about 2 mm) with a short pedicel. The perianth is monosepalous and apetalous. The sepal, often referred to as the bracteole, is wrapped around the unilocular ovary which bears two styles, each terminating in a fine, orange-brown stigma that is longer than the calyx. The inflorescence is more or less densely pilose, with covering trichomes and glandular trichomes that produce a sticky resin with an aromatic odour.

B. Microscopic examination (2.8.23), on the milled or ground herbal drug (not sieved). The colour varies from dark green to yellowish-green or from light brown to reddish-brown. Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The milled or ground herbal drug shows the following diagnostic characters (Figure 3028.-1): very numerous glandular or covering trichomes, free or attached to epidermis, of different types: a) whole glandular trichomes, with a multiseriate, multicellular stalk and a multicellular head covered by a domed cuticle (transverse section [E]), or fragments of these trichomes comprising the stalk or head [A] only; some have a very short stalk [Ha], others are sessile; some still have the domed cuticle over the glandular cells (surface view [Da], transverse section [Ea]) while others no longer have it [A]; b) small glandular trichomes with a uni- or biserrate stalk and a uni-, bi- or quadricellular head containing orange-yellow droplets (surface view [Bc, Ca, J], side view [Cb, La, Lb]); c) cystolithic [Fa, Ka] and non-cystolithic unicellular covering trichomes; the conical, cystolithic covering trichomes have either thickened walls, a broad base and a curved, pointed end, with a clearly visible, lumpy, globular calcium carbonate deposit (surface view [Ba], transverse section [Ka]), or a narrower base and markedly pitted walls [Fa]; the non-cystolithic covering trichomes are more elongated and have thickened, smooth walls [Hb]; fragments of the upper epidermis of the bracts (surface view [B, F, L]) sometimes covered by a fine, striated cuticle composed of polygonal cells with rigid walls [Bb], cystolithic covering trichomes [Ba, Fa] and small glandular trichomes (surface view [Bc], side view [La, Lb]); the upper epidermis is usually associated with palisade parenchyma with some cells containing small cluster crystals of calcium oxalate [Bd]; fragments of the lower epidermis of the bracts [D] comprising cells with slightly sinuous walls [Db], anomocytic stomata (2.8.3) [Dc], small glandular trichomes [Dd] and glandular trichomes with a multicellular stalk and a multicellular head [Da]; fragments of the lamina of the bracts (transverse section [K]) comprising the upper epidermis covered by a cuticle [Kb], with rectangular cells and cystolithic covering trichomes [Ka], and the palisade parenchyma layer with some cells containing a small cluster crystal of calcium oxalate [Kc]; fragments of the lower epidermis of the bracteoles [H] with slightly wavy cells [Hc], glandular trichomes with a short stalk [Ha], anomocytic stomata [Hd], non-cystolithic covering trichomes [Hb] and small glandular trichomes [He]; small cluster crystals of the underlying mesophyll are clearly visible in the fragments of the bracteole epidermises [Hf]; fragments of the orange-brown stigmas showing epidermal cells with very fine, faintly visible walls, terminating in large papillae with a rounded end [G]; fragments of the axis of the inflorescence [N] comprising cellulose fibres, spiral [Na] or annular vessels, and cells of the pith with

reticulate walls [Nb], some of which contain cluster crystals of calcium oxalate of about 30 µm in diameter; free cluster crystals of calcium oxalate [M].

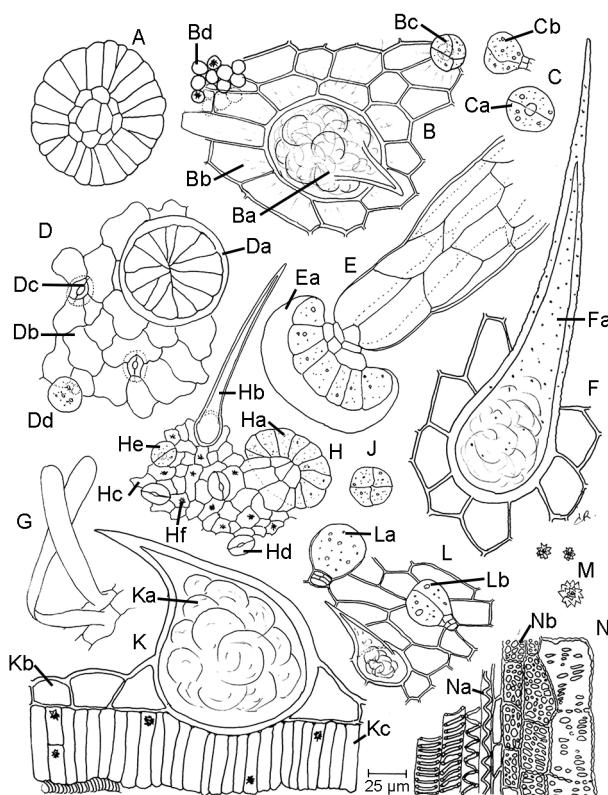


Figure 3028.-1. – Illustration for identification test B of milled or ground herbal drug of cannabis flower

C. High-performance thin-layer chromatography (2.8.25).

Test solution. Introduce 0.5 g of the cut or milled herbal drug (not sieved) into a test tube and add 5.0 mL of methanol R. Stopper the tube and mix using a vortex mixer for 10 s. Sonicate for 5 min, then mix using a vortex mixer for 10 s. Repeat this operation twice. Centrifuge and use the supernatant.

Reference solution (a). Dissolve 5.0 mg of cannabidiol R in 1.0 mL of Δ^9 -tetrahydrocannabinol solution R.

Reference solution (b). Dilute 0.25 mL of reference solution (a) to 1.0 mL with methanol R.

Reference solution (c). Dissolve 1 mg of cannabidiol R and 1 mg of cannabidiolic acid R in methanol R and dilute to 1 mL with the same solvent.

Intensity marker: reference solutions (a) and (b):

– Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

Plate: TLC octadecylsilyl silica gel F₂₅₄ plate R (2–10 µm).

Mobile phase: water R, glacial acetic acid R, methanol R (10:10:80 V/V/V).

Application: 2.0 µL, as bands of 8 mm.

Development: 70 mm from the lower edge of the plate.

Drying: in a current of air at room temperature for 5 min.

Detection: treat with vanillin reagent R, heat at 100 °C for 3 min and then allow to cool for 3 min; examine in daylight.

System suitability: reference solution (c):

- the chromatogram shows in the middle third 2 distinct zones, which may be touching; the lower zone (cannabidiolic acid) and the upper zone (cannabidiol) are grey to reddish-violet.

Results: see below the sequence of zones present in the chromatograms obtained with reference solution (a) and the test solution. Furthermore, in the chromatogram obtained with the test solution, other very faint zones may be present.

If present, the zone due to Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid is more intense than the zone due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol. If present, the zone due to cannabidiolic acid is more intense than the zone due to cannabidiol.

Top of the plate			
Reference solution (a)	Test solution (THC-dominant type)	Test solution (THC/CBD-intermediate type)	Test solution (CBD-dominant type)
Cannabidiol: a reddish-violet zone	A reddish-violet zone, faint to very faint (cannabidiol) A reddish-violet zone, intense (cannabidiolic acid)	A reddish-violet zone, faint to very faint (cannabidiol) A reddish-violet zone, intense (cannabidiolic acid)	A reddish-violet zone, faint to very faint (cannabidiol) A reddish-violet zone, intense (cannabidiolic acid)
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol: a reddish-violet zone	A reddish-violet zone, faint to equivalent (Δ^9 -tetrahydrocannabinol)	A reddish-violet zone, faint (Δ^9 -tetrahydrocannabinol)	A grey to reddish-violet zone, very faint, may be absent (Δ^9 -tetrahydrocannabinol)
	A reddish-violet zone, intense (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid)	A reddish-violet zone (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid)	A reddish-violet zone, very faint (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid)

TESTS

Total CBN. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution (a). To 0.50 g of the cut or milled herbal drug (not sieved) in a suitable centrifuge tube fitted with a screw cap, add 40 mL of ethanol (96 per cent) R and shake for 15 min. Centrifuge at about 1700 g and transfer the clear supernatant into a flask. Repeat the extraction twice with 25 mL of ethanol (96 per cent) R. Combine the supernatants and dilute to 100.0 mL with ethanol (96 per cent) R. Filter through a membrane filter (nominal pore size 0.22 µm).

Test solution (b). Dilute 1.0 mL of test solution (a) to 10.0 mL with methanol R.

Reference solution (a). Dissolve 20.0 mg of cannabidiol for cannabis CRS in methanol R and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Reference solution (b). Dilute 5.0 mL of reference solution (a) to 20.0 mL with methanol R.

Reference solution (c). Dilute 10.0 mL of reference solution (a) to 25.0 mL with methanol R.

Reference solution (d). To 50 mg of cannabis flower for system suitability HRS in a suitable centrifuge tube fitted with a screw cap, add 4 mL of ethanol (96 per cent) R and shake for 15 min. Centrifuge the solution at about 1700 g and transfer the clear supernatant into a flask. Repeat the extraction twice with 2.5 mL of ethanol (96 per cent) R. Combine the supernatants and dilute to 10 mL with ethanol (96 per cent) R. Filter through a membrane filter (nominal pore size 0.22 µm).

Reference solution (e). Dilute 1 mL of reference solution (d) to 10 mL with methanol R.

Column:

- size: $l = 0.15 \text{ m}$, $\varnothing = 4.6 \text{ mm}$;
- stationary phase: end-capped solid core polar-embedded octadecylsilyl silica gel for chromatography R ($2.7 \mu\text{m}$);
- temperature: 35°C .

Mobile phase: 0.1 per cent V/V solution of *trifluoroacetic acid* R, *acetonitrile* for chromatography R (41:59 V/V).

Flow rate: 2.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 228 nm.

Injection: 5 μL of test solution (a) and reference solutions (b) and (d).

Run time: 5.0 times the retention time of cannabidiol.

Identification of peaks: use the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peak due to cannabidiol; use the chromatogram supplied with *cannabis flower for system suitability HRS* and the chromatogram obtained with reference solution (d) to identify the peaks due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid, cannabidiolic acid, cannabinol, cannabinolic acid, cannabichromene, cannabigerol and cannabigerolic acid.

Relative retention with reference to cannabidiol (retention time = about 6.9 min): cannabidiolic acid = about 1.10; cannabigerol = about 1.17; cannabinol = about 1.48; cannabigerolic acid = about 1.63; Δ^9 -tetrahydrocannabinol = about 1.76; cannabinolic acid = about 2.38; cannabichromene = about 2.48; Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid = about 2.78.

System suitability: reference solution (d):

- **resolution:** minimum 2.0 between the peaks due to cannabigerolic acid and Δ^9 -tetrahydrocannabinol;
- **peak-to-valley ratio:** minimum 1.5, where H_p = height above the baseline of the peak due to cannabigerol and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to cannabidiolic acid; minimum 5.0, where H_p = height above the baseline of the peak due to cannabinolic acid and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to cannabichromene.

Calculate the percentage content of total CBN, using the following expression:

$$\frac{((A_1 \times 0.405) + (A_3 \times 0.901 \times 0.876)) \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1 \times 4}$$

- A_1 = area of the peak due to cannabinol in the chromatogram obtained with test solution (a);
 A_2 = area of the peak due to cannabidiol in the chromatogram obtained with reference solution (b);
 A_3 = area of the peak due to cannabinolic acid in the chromatogram obtained with test solution (a);
 m_1 = mass of the herbal drug to be examined used to prepare test solution (a), in grams;
 m_2 = mass of *cannabidiol for cannabis CRS* used to prepare reference solution (a), in grams;
 p = percentage content of cannabidiol in *cannabidiol for cannabis CRS*;
0.405 = correction factor of cannabinol with reference to cannabidiol;
0.901 = correction factor of cannabinolic acid with reference to cannabidiol;
0.876 = ratio of the molecular mass of cannabinol to that of cannabinolic acid.

Limit:

- **total CBN:** maximum 1.0 per cent.

Foreign matter (2.8.2): maximum 2 per cent; if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product, it does not contain any seeds and the whole herbal drug does not contain any leaves more than 1.0 cm in length.

Carry out the determination using 25–50 g.

Loss on drying (2.2.32): maximum 12.0 per cent, determined on 1.000 g of the cut or milled herbal drug (not sieved) by drying over about 100 g of *molecular sieve R* at a pressure between 1.5 kPa and 2.5 kPa at 40°C for 24 h.

Arsenic (2.4.27): maximum 0.2 ppm if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product.

Cadmium (2.4.27): maximum 1.0 ppm, or maximum 0.3 ppm if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product.

Lead (2.4.27): maximum 5.0 ppm, or maximum 0.5 ppm if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product.

Mercury (2.4.27): maximum 0.1 ppm.

ASSAY

This procedure has been validated for an analytical range of 0.2 per cent to 32.0 per cent of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid, cannabidiol and cannabidiolic acid respectively.

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for total CBN, with the following modifications.

Injection: test solution (b) and reference solutions (c) and (e).

System suitability: reference solution (e):

- **resolution:** minimum 2.0 between the peaks due to cannabidiol and cannabidiolic acid.

Calculate the percentage content of total tetrahydrocannabinol, expressed as Δ^9 -tetrahydrocannabinol, using the following expression:

$$\frac{((A_1 \times 1.097) + (A_3 \times 0.691 \times 0.877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1}$$

- A_1 = area of the peak due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the chromatogram obtained with test solution (b);
 A_2 = area of the peak due to cannabidiol in the chromatogram obtained with reference solution (c);
 A_3 = area of the peak due to Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid in the chromatogram obtained with test solution (b);
 m_1 = mass of the herbal drug to be examined used to prepare test solution (a), in grams;
 m_2 = mass of *cannabidiol for cannabis CRS* used to prepare reference solution (a), in grams;
 p = percentage content of cannabidiol in *cannabidiol for cannabis CRS*;
1.097 = correction factor of Δ^9 -tetrahydrocannabinol with reference to cannabidiol;
0.691 = correction factor of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid with reference to cannabidiol;
0.877 = ratio of the molecular mass of Δ^9 -tetrahydrocannabinol to that of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid.

Calculate the percentage content of total cannabidiol, expressed as cannabidiol, using the following expression:

$$\frac{(A_1 + (A_3 \times 0.596 \times 0.877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1}$$

- A_1 = area of the peak due to cannabidiol in the chromatogram obtained with test solution (b);
- A_2 = area of the peak due to cannabidiol in the chromatogram obtained with reference solution (c);
- A_3 = area of the peak due to cannabidiolic acid in the chromatogram obtained with test solution (b);
- m_1 = mass of the herbal drug to be examined used to prepare test solution (a), in grams;
- m_2 = mass of *cannabidiol for cannabis CRS* used to prepare reference solution (a), in grams;
- p = percentage content of cannabidiol in *cannabidiol for cannabis CRS*;
- 0.596 = correction factor of cannabidiolic acid with reference to cannabidiol;
- 0.877 = ratio of the molecular mass of cannabidiol to that of cannabidiolic acid.

STORAGE

In an airtight container.

LABELLING

The label states the percentage contents of total tetrahydrocannabinol and total cannabidiol.

In addition, the label states if the herbal drug is to be prescribed to patients as a medicinal product.

07/2024:1301



CENTAURY

Centaurii herba

DEFINITION

Whole or fragmented dried flowering aerial parts of *Centaurium erythraea* Rafn s.l. (syn. *Centaurium umbellatum* Gilib.; *Erythraea centaurium* Pers.).

CHARACTERS

Bitter taste.

IDENTIFICATION

- A. The hollow cylindrical, light green to dark brown stem has longitudinal ridges, and is branched only in its upper part. The sessile leaves are entire, decussately arranged, and have an ovate to lanceolate lamina, up to about 3 cm long. Both surfaces are glabrous and green to brownish-green. The inflorescence is diaxially branched. The tubular calyx is green and has 5 lanceolate, acuminate teeth. The corolla consists of a whitish tube divided into 5 elongated lanceolate pink to reddish lobes, about 5–8 mm long. 5 stamens are present attached to the top of the corolla tube. The ovary is superior and has a short style, a broad bifid stigma and numerous ovules. Cylindrical capsules, about 7–10 mm long, with small brown markedly rough seeds are frequently present.
- B. Microscopic examination (2.8.23). The powder is greenish-yellow or brownish. Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The powder shows the following diagnostic characters (Figure 1301.-1): fragments of the stem consisting of groups of lignified fibres [D] or

diverse elements in groups [A] composed of fibres [Ac], tracheids [Ab], occasional vessels with spiral thickening [Aa] and pitted parenchymatous cells [Ad] of the pith and of the medullary rays; fragments of leaf lamina with sinuous epidermal cells [B] and a striated cuticle, especially over the margins and surrounding the stomata, numerous stomata, mainly anisocytic (2.8.3) [Ba], and fragments of the palisade mesophyll, each cell containing a prism crystal of calcium oxalate [Bb] or, less frequently, a cluster crystal of calcium oxalate [Bc]; fragments of calyx [E] with an epidermis consisting of straight-walled cells and stomata and covered by a finely striated cuticle; fragments of corolla [C], whose inner epidermis shows obtuse papillae and a radially striated cuticle; parts of the endothecium [F] with reticulate or ridge-shaped wall thickenings; triangular, rounded or elliptical, yellow pollen grains [G], about 30 µm in diameter, with a distinctly pitted exine and 3 germinal pores; fragments of the wall of the fruit capsule [H] composed of crossed layers of fusiform cells; oil droplets from the seeds; ovoid seeds or fragments of seeds whose epidermis shows large, wavy, brown reticulations and a pitted surface [J]; numerous single, small prisms of calcium oxalate [K].

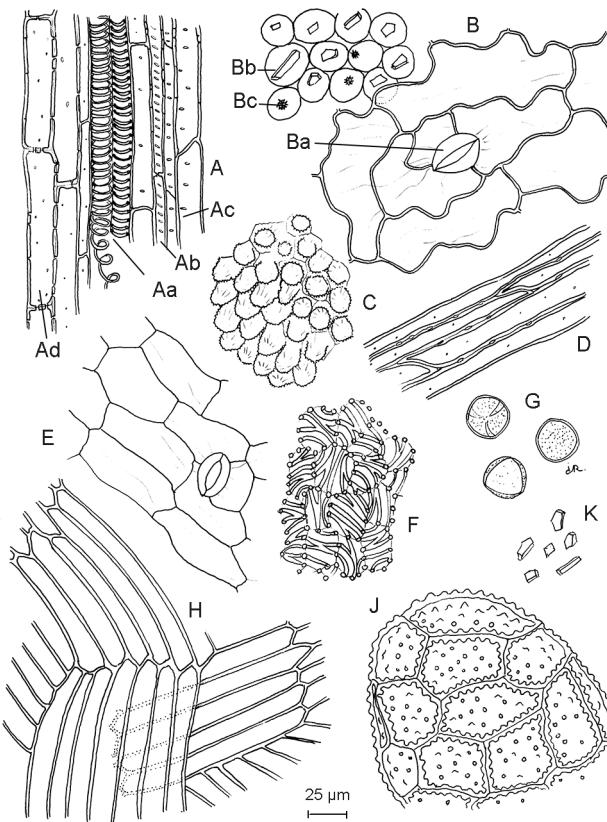


Figure 1301.-1. – Illustration for identification test B of powdered herbal drug of centaury

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. To 1.0 g of the powdered herbal drug (355) (2.9.12) add 25 mL of *methanol R*, shake for 15 min and filter. Evaporate the filtrate to dryness under reduced pressure and at a temperature not exceeding 50 °C. Take up the residue with small quantities of *methanol R* so as to obtain 5 mL of solution, which may contain a sediment.

Reference solution. Dissolve 1 mg of *rutoside trihydrate R* and 1 mg of *swertiamarin R* in *methanol R* and dilute to 1 mL with the same solvent.

Plate: TLC silica gel F_{254} plate R (5–40 µm) [or TLC silica gel F_{254} plate R (2–10 µm)].

Mobile phase: water R, formic acid R, ethyl formate R (4:8:88 V/V/V).



**Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des
Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und
Anwendung von Cannabisarzneimitteln**

Inhalt

Vorbemerkungen	3
Zusammenfassung	3
Rechtsgrundlage	4
Hintergrund	4
Ziele	5
Ablauf der Datenerhebung	5
Methode	6
Ergebnisse	7
Zu Frage 1: Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten.	9
Zu Frage 2: Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.	12
Zu Frage 3: Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.	14
Zu Frage 4: Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismäßige Nebenwirkungen, Kontraindikation.	15
Zu Frage 5: Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.	16
Zu Frage 6: Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.	17
Zu Frage 7: Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.	19
Zu Frage 8: Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.	21
Zu Frage 9: Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.	24
Zu Frage 10: Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.	26
Zu Frage 11: Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.	27
Zu Frage 12: Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.	31
Zu Frage 13: Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.	38
Zu Frage 14: Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten	42
Zusammenfassende Bewertung	45

Vorbemerkungen

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat über einen Zeitraum von fünf Jahren Daten zur Therapie mit Cannabisarzneimitteln gesammelt. Die Zusammenstellung und Auswertung der Daten wird im nachfolgenden Abschlussbericht der Begleiterhebung dargestellt. Der Bericht wird dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) -entsprechend der gesetzlichen Regelung- zur Verfügung gestellt und der Öffentlichkeit auf der Homepage des BfArM bekannt gemacht. Die insgesamt ca. 21.000 übermittelten Datensätze beziehen sich auf Behandlungen mit Cannabisblüten, Cannabisextrakten, Sativex®, Nabilon und Dronabinol zulasten der gesetzlichen Krankenkassen nach deren expliziter Genehmigung. Auch wenn die gesetzliche Regelung eine Verpflichtung zur Datenübermittlung vorsah, erfolgte diese aufgrund der weitgehenden Anonymisierung von Ärztinnen und Ärzten faktisch freiwillig.

Die Erhebung dieser Behandlungsdaten aus der ärztlichen Praxis ist wertvoll, um insbesondere Hinweise zu möglichen Anwendungsgebieten von Cannabisarzneimitteln und zu Nebenwirkungen einer Therapie mit denselben zu erhalten. Solche Erkenntnisse können wiederum zur Planung und Durchführung klinischer Studien genutzt werden. Denn zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln ist die Durchführung klinischer Studien nach internationalen Standards erforderlich. Die hier vorgestellte Begleiterhebung erfüllt die Anforderungen an eine solche klinische Studie in keiner Weise und wurde folgerichtig auch zu keinem Zeitpunkt als klinische Studie bezeichnet.

Zusammenfassung

Entsprechend gesetzlicher Vorgaben hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zwischen April 2017 und März 2022 eine nicht-interventionelle Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln durchgeführt. Die Erhebung umfasste Cannabisarzneimittel, die gesetzlich Versicherten nach Genehmigung der Krankenkassen verschrieben wurden und die zur Behandlung der bestehenden Erkrankung bzw. Symptomatik nicht als Fertigarzneimittel zugelassen waren. Dies waren Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon (ggf. als Fertigarzneimittel Canemes®) und Sativex®.

Bei Berücksichtigung der gesetzlichen Verpflichtung für Ärztinnen und Ärzte an der Begleiterhebung teilzunehmen, ist die Anzahl gemeldeter Fälle mit insgesamt ca. 21.000 gering. 16.809 vollständige Datensätze wurden im nachfolgenden Hauptteil des Berichts in die Auswertung einbezogen.

Mit Cannabisarzneimitteln behandelte Patientinnen und Patienten waren im Durchschnitt 57 Jahre alt, in gut 54% der Fälle weiblich und in nahezu 46% männlich. Bei der Behandlung mit Cannabisblüten lag das Durchschnittsalter bei 45,5 Jahren, mehr als zwei Drittel der Behandelten waren männlich. In mehr als drei Viertel aller Fälle (76,4%) wurden Cannabisarzneimittel zur Behandlung chronischer Schmerzen angewendet. Weitere häufig behandelte Symptome waren Spastik (9,6%), Anorexie/Wasting (5,1%) und Übelkeit/Erbrechen (2,2%). In 14,5% der Fälle lag eine Tumorerkrankung vor, in 5,9% eine Multiple Sklerose. Vor Behandlungsbeginn mit einem Cannabisarzneimittel wurden die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt bereits acht Jahre aufgrund der bestehenden Symptomatik behandelt. Die häufigsten Verordnungen von Cannabisarzneimitteln wurden von Ärztinnen und Ärzten der Fachrichtung Anästhesiologie vorgenommen, gefolgt von denen der hausärztlichen Versorgung und der Neurologie. Diese Ergebnisse decken sich nicht mit veröffentlichten Informationen der Krankenkassen. Nach deren Daten verordnen Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung am häufigsten Cannabisarzneimittel. Bei den in der Begleiterhebung übermittelten Fällen wird am häufigsten Dronabinol (62,2%) als Cannabisarzneimittel verordnet, gefolgt von Blüten (16,5%), Extrakt (13%)

und Sativex® (8%). Veröffentlichte Daten der Krankenkassen können diese Anteile nicht bestätigen. Insbesondere die Verordnung von Cannabisblüten dürfte in der Praxis einen deutlich höheren Anteil ausmachen. Die mittlere Tagesdosis an THC, dem Hauptwirkstoff der Cannabispflanze, liegt bei Verwendung von Dronabinol, Cannabisextrakten und Sativex® bei etwa 15mg. Bei den Cannabisblüten liegt die mittlere Tagesdosis jedoch bei 249mg und damit weit über jeglicher Dosierungsempfehlung zu therapeutischen Zwecken, die bisher wissenschaftlich untersucht und publiziert wurde. In nahezu 75% der Fälle wurde durch die Anwendung von Cannabisarzneimitteln eine Besserung der Symptomatik erreicht. Nebenwirkungen waren häufig, aber in der Regel nicht schwerwiegend. Müdigkeit und Schwindel (insbesondere bei Frauen) traten sehr häufig auf. In einem Drittel der Fälle wurde die Therapie vor Ablauf eines Jahres abgebrochen, hauptsächlich aufgrund fehlender Wirkung (38,5%). In 25,9% waren Nebenwirkungen der Abbruchgrund, in 20,2% das Versterben der Patientin bzw. des Patienten. In 70% der Fälle wurde eine Besserung der Lebensqualität berichtet. Mit Cannabisblüten behandelte Patientinnen und Patienten bewerten den Therapieerfolg grundsätzlich höher, brechen die Therapie seltener ab und geben seltener Nebenwirkungen an. Lediglich die Nebenwirkung „euphorisierende Wirkung“ wird dreimal häufiger berichtet als bei den anderen Cannabisarzneimitteln. Bei gleichzeitig sehr hohen THC-Dosen, dem hohen Männeranteil und dem geringen Durchschnittsalter sollten Ärztinnen und Ärzte die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit bei der Therapieplanung mit Cannabisblüten beachten. Die Daten der Begleiterhebung können klinische Studien in keiner Weise ersetzen, bilden jedoch eine wertvolle Grundlage für die Planung und Durchführung ebendieser.

Rechtsgrundlage

Mit dem Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften, das am 10. März 2017 in Kraft getreten ist, wurde das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beauftragt, eine nicht-interventionelle Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln durchzuführen.¹ Datenumfang und Verfahren zur Begleiterhebung wurden durch Rechtsverordnung vom 23.03.2017 geregelt.² Die Begleiterhebung erfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten denen die Übernahme der Behandlungskosten durch die gesetzliche Krankenversicherung auf Antrag nach § 31 Absatz 6 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) gewährt wurde.³

Hintergrund

Vor Inkrafttreten des o.g. Gesetzes verfügten mehr als 1100 Patientinnen und Patienten über eine Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 Betäubungsmittelgesetz (BtMG) zum Erwerb von Cannabis zum Zweck der ärztlich begleiteten Selbsttherapie. Die Ausnahmeerlaubnisse wurden nach individueller Prüfung der Voraussetzungen durch das BfArM erteilt. Wegen fehlender rechtlicher Voraussetzungen durften Ärztinnen und Ärzte die Selbsttherapie der Patientinnen und Patienten lediglich begleiten, jedoch keine Verschreibungen vornehmen oder strikte Therapievorgaben machen. Seit dem 10. März 2017 können neben den bereits verfügbaren Cannabisarzneimitteln Sativex® und Canemes® sowie dem Rezepturarzneimittel Dronabinol auch Cannabis-Blüten oder nicht als Fertigarzneimittel zugelassene Cannabis-Extrakte auf einem Betäubungsmittel(BtM)-Rezept verschrieben werden. Wie bei der Verschreibung anderer Arzneimittel auch, stellen Ärztinnen und Ärzte die Indikation zur Therapie mit Cannabisarzneimitteln und müssen diese u.a. in Übereinstimmung mit § 13 BtMG verantworten. Liegen die Voraussetzungen nach § 31 Absatz 6 SGB V vor, haben die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für die Therapie mit Cannabisarzneimitteln zu tragen.

Ziele

Die zwischen März 2017 und März 2022 durchgeführte Begleiterhebung diente der Sammlung und Auswertung anonymisierter Behandlungsdaten zu Cannabisarzneimitteln, die entsprechend § 31 Absatz 6 SGB V verschrieben wurden. Diese Behandlungsdaten mussten von der verschreibenden Ärztin bzw. dem verschreibenden Arzt erhoben und dem BfArM übermittelt werden. Ärztinnen und Ärzte blieben bei der Übermittlung der Daten ebenfalls anonym.

Die Ergebnisse der Begleiterhebung sind unter anderem Grundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), um die zukünftige Übernahme der Behandlungskosten im Rahmen einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln nach SGB V zu regeln.

Kommentierung des BfArM

Die vorliegende Erhebung von Behandlungsdaten zu Cannabisarzneimitteln ist ein wichtiges wissenschaftliches Instrument, um insbesondere Hinweise zu Anwendungsgebieten und der sicheren Anwendung dieser Arzneimittel zu erhalten. Eine reine Erhebung von Daten, wie in dieser Begleiterhebung, ist jedoch in ihrer Aussagekraft begrenzt und kann wissenschaftliche Studien, die im Bereich der Arzneimittelzulassung häufig als sogenannte doppelt verblindete Placebo-kontrollierte Studien (also Studien, bei denen weder die behandelnden Ärztinnen und Ärzte noch die behandelten Patientinnen und Patienten wissen, ob sie ein Arzneimittel oder ein Scheinmedikament verabreicht bekommen bzw. zur Einnahme erhalten haben) durchgeführt werden, in keiner Weise ersetzen. Mit Daten der Begleiterhebung kann ein Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln nicht erbracht werden. Der ausdrückliche politische Wille (der auch durch die Einstimmigkeit bei Verabschiedung des Gesetzes im Bundestag zum Ausdruck gebracht wurde) in der Begleiterhebung sowohl Patientinnen und Patienten als auch Ärztinnen und Ärzte zu anonymisieren und zudem eine Pseudonymisierung nicht vorzusehen, hatte erheblichen Einfluss auf Durchführung und Auswertung der Begleiterhebung. Weder konnte geprüft werden, ob Ärztinnen und Ärzte überhaupt ihrer Pflicht zur Meldung der Daten nachgekommen sind, noch konnte bei fraglich fehlerhaften Daten eine Klärung erfolgen. Wurden einzelne Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Cannabisarzneimitteln behandelt und wurde für jede dieser Behandlungen eine Meldung in der Begleiterhebung abgegeben, so konnten diese Daten nicht zusammengeführt werden. Genauso wenig wie die Daten von Patientinnen und Patienten, zu denen nach einem Jahr der Behandlung sowie zum Ablauf der Begleiterhebung, zwischen dem 1.1.2022 und dem 31.03.2022, Daten übermittelt wurden. Diese und weitere begrenzende Faktoren müssen bei der Bewertung der dargestellten Ergebnisse berücksichtigt werden. Nichtsdestotrotz liefert die Begleiterhebung wichtige Daten zu möglichen Anwendungsgebieten von Cannabisarzneimitteln, zu Nebenwirkungen in der Anwendung, zur Wirkung auf spezifische Symptome einer Erkrankung und auch zu Patientencharakteristika, wie Alter und Geschlecht. All diese Daten können eine bedeutsame Grundlage für weiterführende klinische Studien sein, wie das BfArM sie bereits seit Jahren einfordert. Insofern ist es sehr ermutigend, dass in jüngster Zeit klinische Studien mit Cannabisarzneimitteln, auch in Deutschland, begonnen wurden.⁴

Ablauf der Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte zwischen dem 30.03.2017 und dem 31.03.2022. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte mussten die Daten erstmals nach einem Jahr der Therapie mit einem Cannabisarzneimittel übermitteln oder nach Beendigung der Therapie, wenn dieser Zeitpunkt vor Ablauf eines Jahres lag. Wurden Daten zu Patientinnen und Patienten zwischen dem 30.03.2017 und

dem 31.12.2021 übermittelt und befanden sich diese Patientinnen und Patienten nach dem 31.12.2021 weiterhin in Behandlung so mussten Vertragsärztinnen und Vertragsärzte spätestens bis zum 31.03.2022 einen weiteren Erhebungsbogen an das BfArM übermitteln. Nach der Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung (CanBV) in Verbindung mit § 31 Absatz 6 SGB V bestand die Verpflichtung zur Übermittlung dieser Daten.

Methode

Die Laufzeit der Begleiterhebung reicht vom 30.03.2017 bis zum 31.03.2022 mit einer Sonderregelung für die Dateneingabe nach dem 31.12.2021. Die Erhebung betraf alle Patientinnen und Patienten, die im genannten Zeitraum mit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschriebenen Cannabisarzneimitteln behandelt wurden. Ausgenommen waren die Fälle, in denen die Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® entsprechend der zugelassenen Anwendungsgebiete verordnet wurden. Die Übermittlung der Daten zur Begleiterhebung erfolgte über ein Onlineportal, welches vom BfArM betrieben wurde. Ärztinnen und Ärzte übermittelten dem BfArM die für die Begleiterhebung erforderlichen Daten in anonymisierter Form. Über diese Übermittlung war die oder der Versicherte vor Verordnung von Cannabisarzneimitteln von der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt zu informieren. Ein entsprechendes Informationsblatt wurde auf der Website des BfArM zum Download zur Verfügung gestellt. Um den Aufwand für Ärztinnen und Ärzte möglichst gering zu halten, wurden ausschließlich Daten erhoben, die innerhalb der Praxisroutine ohnehin in der jeweiligen Patientenakte dokumentiert werden. Zusätzliche Untersuchungen und weitere Befragungen der Patientinnen und Patienten waren nicht erforderlich. Folgende Angaben waren - entsprechend der Vorgaben in der CanBV - über das Onlineportal zu übermitteln:

1. Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten.
2. Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.
3. Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.
4. Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismäßige Nebenwirkungen, Kontraindikation.
5. Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.
6. Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.
7. Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.
8. Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.
9. Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.
10. Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.
11. Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.

12. Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.

13. Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.

14. Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten.

Die Datenerfassung erfolgte mit der Online-Umfrage-Applikation LimeSurvey, die Auswertung mit der Statistik- und Analyse-Software SPSS® (IBM®) und die Tabellenkalkulation mit Excel. Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon und das Fertigarzneimittel Sativex® wurden getrennt voneinander ausgewertet. Die Auswertung erfolgte zunächst rein deskriptiv mit der Berechnung des Medians zu stetigen Variablen und von Häufigkeiten und Prozentangaben zu kategorialen Variablen. Der Aufbau der Befragung in LimeSurvey ist Anlage 1 zu entnehmen.

Die Auswertung der Datensätze lässt eine Zuordnung zu folgenden Patientengruppen zu:

- Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Cannabisarzneimittel begonnen und innerhalb eines Jahres wieder beendet wurde;
- Patientinnen und Patienten, die mit dem gleichen Cannabisarzneimittel mindestens zwölf Monate behandelt wurden;
- Patientinnen und Patienten, die länger als zwölf Monate mit dem gleichen Cannabisarzneimittel behandelt wurden und sich nach dem 31. Dezember 2021 noch in Behandlung befanden;
- Patientinnen und Patienten, deren Behandlung nach dem 1. April 2021 begonnen und fortgeführt wurde und die im ersten Quartal 2022 eine Behandlungsdauer von zwölf Monaten noch nicht erreicht haben.

Die nachfolgende Auswertung bezieht sich auf alle vollständigen Datensätze der ersten beiden Patientengruppen, die bis zum 03.01.2022 erfasst wurden. Auswertungen zu den anderen Gruppen werden dem Bericht als Anhang 2 zugefügt.

Ergebnisse

Bis zum 03.01.2022 waren insgesamt 16.809 vollständige Datensätze zur Begleiterhebung im BfArM eingegangen. (Vollständig bedeutet, dass zu allen 14 Punkten nach § 1 CanBV Eintragungen vorgenommen wurden. Da in der Befragung auch optionale Felder vorhanden waren, kann sich der Datenumfang je übermitteltem Fall unterscheiden.) Die Anzahl der übermittelten Fälle pro Monat ergibt sich aus Abbildung 1:

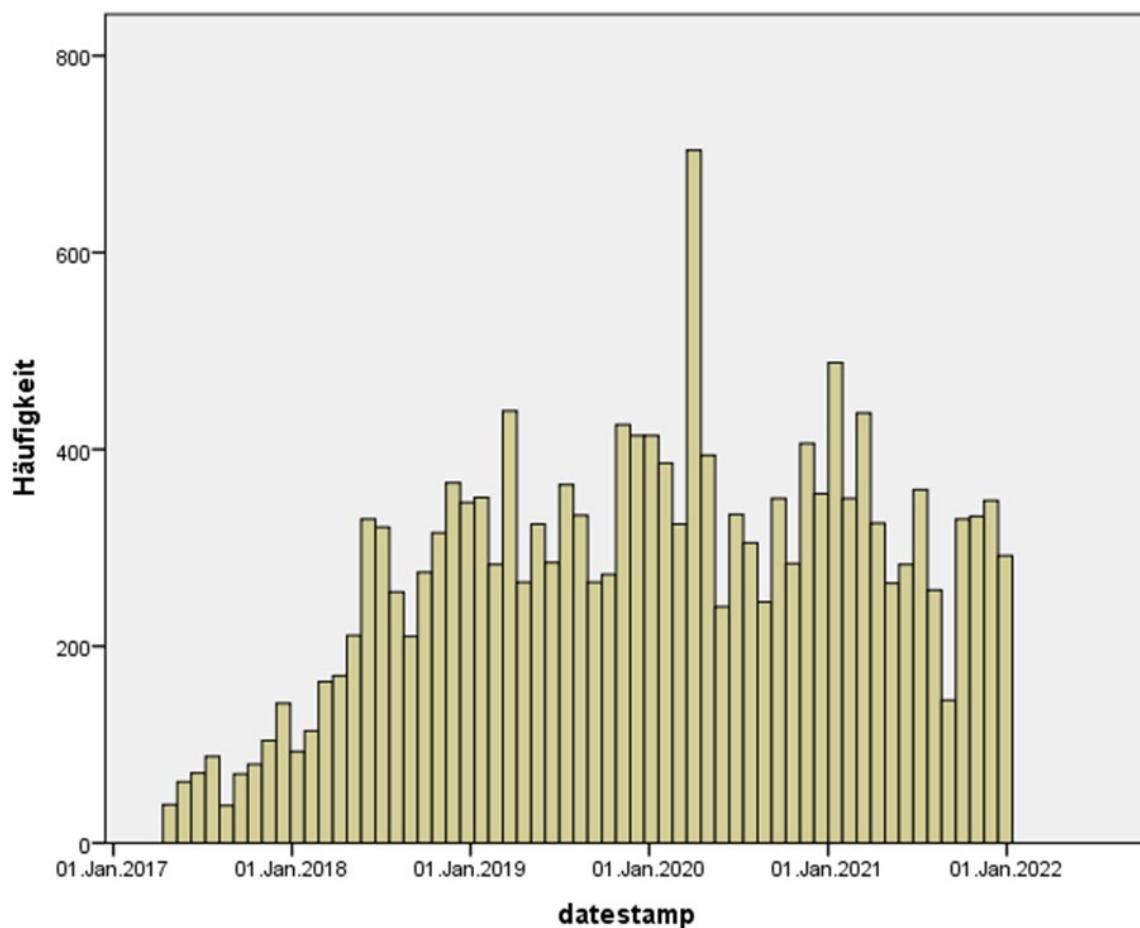


Abb.1 Fallzahlen in der Cannabis-Begleiterhebung, Anzahl der eingegebenen vollständigen Datensätze pro Monat:

Die vergleichsweise geringe Menge an Datensätzen im ersten Jahr ergibt sich aus der Tatsache, dass eine Datenübermittlung erst ein Jahr nach Beginn der Therapie erfolgen sollte. Lediglich bei Abbruch der Therapie vor Ablauf eines Jahres ist eine zeitnahe Meldung erforderlich gewesen. Im ersten Jahr nach Beginn der Erhebung wurden somit ausschließlich Datensätze von Patientinnen und Patienten gemeldet bei denen die Therapie vor Ablauf eines Jahres abgebrochen wurde.

Diskussion

Auch wenn für die Meldung in der Begleiterhebung eine gesetzliche Verpflichtung bestand, war die Rücklaufquote relativ gering. Laut Handelsblatt wurden bei AOK, Barmer und Techniker Krankenkasse bis Ende 2020 etwa 70.000 Anträge auf Genehmigung einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung gestellt, von denen etwa zwei Drittel, also mehr als 46.000 genehmigt wurden.⁵ Bei Hochrechnung der Zahlen auf alle gesetzlich Versicherten ist von mehr als 70.000 genehmigten Therapien bis Ende 2020 auszugehen, die alle in der Begleiterhebung hätten gemeldet werden müssen, wenn die Therapie tatsächlich begonnen wurde. Selbst bei sehr konservativer Betrachtung ist somit davon auszugehen, dass zu weit weniger als der Hälfte der Patientinnen und Patienten tatsächlich Daten in der Begleiterhebung vorliegen. Daten zu Patientinnen und Patienten, die privat versichert sind oder deren Kostenübernahmeantrag von der zuständigen Krankenkasse abgelehnt wurde, flossen nicht in die Erhebung ein.

Zu Frage 1: Alter in Jahren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten

Im Durchschnitt sind mit Cannabisarzneimitteln behandelte Patientinnen und Patienten 57 Jahre alt, wobei in allen Altersgruppen Behandlungsfälle vorhanden sind. Während bei Cannabisextrakten (58,5 Jahre), Dronabinol (60 Jahre), Nabilon (59 Jahre) und Sativex® (57,5 Jahre) das Alter nur leicht über dem Mittelwert liegt, fällt bei den Cannabisblüten ein Altersdurchschnitt von 45,5 Jahren auf. Im Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten (45,5 Jahre) und denen, die mit allen anderen Cannabisarzneimitteln (59,5 Jahre) behandelt werden, ergibt sich ein Altersunterschied von 14 Jahren.

Alter	Anzahl	Alters-median (J.)	Bereich	Mittelwert	Standard-abweichung
Alle vollständigen Datensätze	16809	57	0-103	57,1	17,14
Cannabisblüten	2773	46	0-93	45,5	13,72
Cannabisextrakt	1351	58	0-100	58,5	16,44
Dronabinol	10463	60	0-103	60	16,95
Nabilon	34	59	13-82	59	16,08
Sativex®	2188	57,5	0-96	57,5	16,33

Tab. 1.1 Alter der Patientinnen und Patienten nach verschriebenem Cannabisarzneimittel in Jahren

Im Durchschnitt sind mehr als 54% der mit Cannabisarzneimitteln behandelten Patientinnen und Patienten weiblich. Werden auch hier die mit Blüten behandelten Patientinnen und Patienten ausgeklammert, so liegt der Anteil gar bei 58,5%. Mehr als zwei Drittel (67,4%) der Patientinnen und Patienten, die mit Blüten behandelt werden, sind männlich. In drei Fällen wurde das Geschlecht „trans“ in einem Fall „divers“ angegeben. In sieben Fällen fehlte die Angabe.

Geschlecht	Männlich (%)	Weiblich (%) %
Alle vollständigen Datensätze	7705 (45,8)	9093 (54,1)
Cannabisblüten	1870 (67,4)	901 (32,5)
Cannabisextrakt	542 (40,1)	806 (59,7)
Dronabinol	4296 (41,1)	6162 (58,9)
Nabilon	15 (44,1)	19 (55,9)
Sativex®	983 (44,9)	1205 (55,1)

Tab. 1.2 Anzahl der Patientinnen (weiblich) und Patienten (männlich) nach verschriebenem Cannabisarzneimittel

Die nachfolgenden Populationspyramiden zeigen die männlichen und weiblichen Behandlungsfälle nach fünf bzw. acht Alterskategorien, bezogen auf alle vollständigen Datensätze. Der hohe Männeranteil bei unter 40-jährigen wird in der Darstellung nach acht Alterskategorien besonders deutlich.

Welches Geschlecht hat die mit Cannabisarzneimitteln behandelte Person?

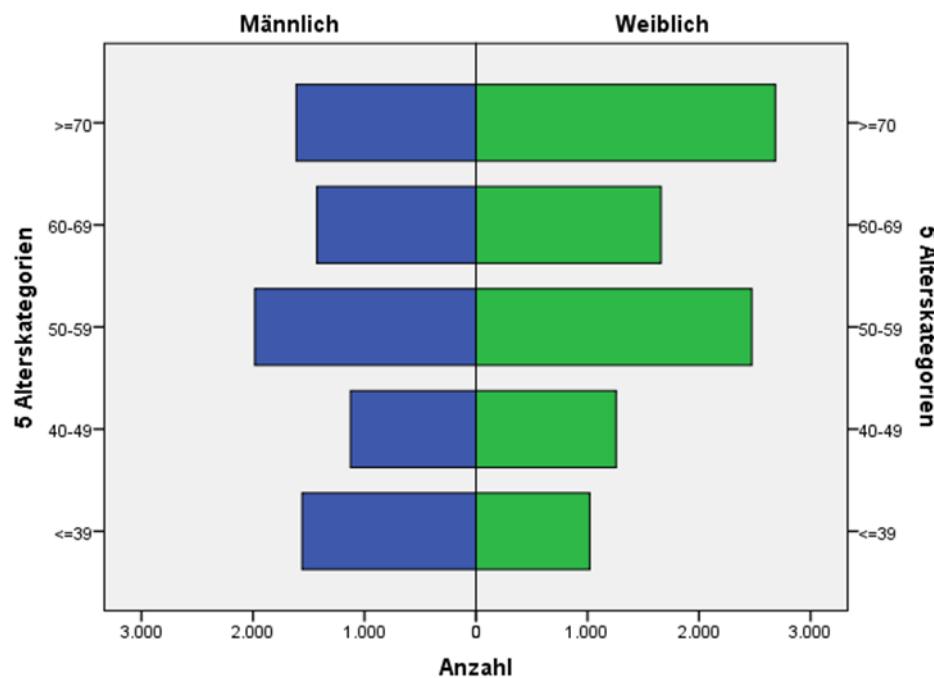


Abb. 1.1 Populationspyramide, fünf Alterskategorien, Jahre, Gesamtheit der vollständigen Datensätze

Welches Geschlecht hat die mit Cannabisarzneimitteln behandelte Person?

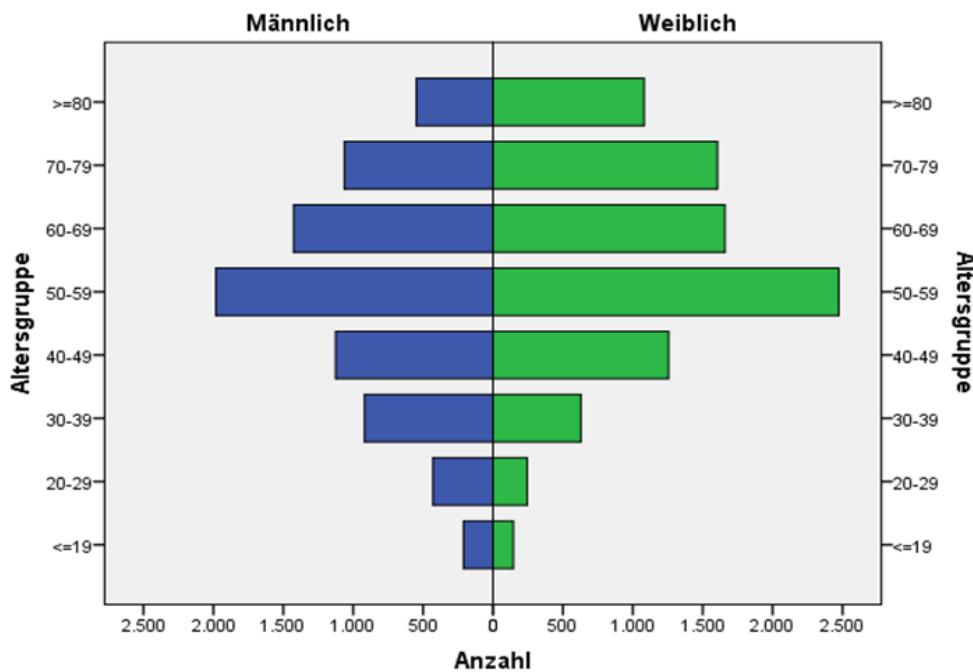


Abb. 1.2 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Gesamtheit der vollständigen Datensätze

Diskussion

Sehr auffällig, jedoch nicht leicht erklärbar ist, dass die mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten deutlich jünger und in mehr als zwei Dritteln der Fälle männlich sind. Wie später noch gezeigt wird, werden Cannabisblüten häufiger bei Tic-Störungen, ADHS, Clusterkopfschmerz und auch bei mit Sativex® vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose eingesetzt, die im Durchschnitt jünger und bezüglich der drei erstgenannten Erkrankungen auch häufiger männlich sind als z.B. chronische Schmerzpatientinnen und -patienten. Als alleinige Erklärung reicht dies allerdings nicht aus. Vermutlich verfügen mehr Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt werden über Vorerfahrungen aus dem illegalen Erwerb von Cannabisblüten (der bei Männern deutlich häufiger vorliegt als bei Frauen), wie es sich schon vor 2017 bei den Inhabern einer Ausnahmeverlautnis nach § 3 Abs. 2 BtMG zum Erwerb von Cannabis zum Zweck der Selbsttherapie zeigte.

Diskutiert wird auch, ob es alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Rezeptor-Expression und der Funktionalität des Endocannabinoidsystems gibt.⁶

Zu Frage 2: Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.

In der Begleiterhebung war die Eingabe einer Hauptdiagnose, die die Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel begründet, obligat. Optional konnten insgesamt bis zu drei Hauptdiagnosen und bis zu drei Nebendiagnosen angegeben werden. Nachfolgend werden in einer ersten Übersicht (Tabelle 2.1) die häufigsten Diagnosegruppen und einzelne ausgewählte Diagnosen genannt und anschließend als Balkendiagramm bezüglich der angewendeten Cannabisarzneimittel dargestellt. Hierbei sind Doppelnenntungen möglich, da alle Hauptdiagnosen ausgewertet wurden und sich Überschneidungen zwischen Hauptgruppen wie z.B. Schmerz und Einzeldiagnosen wie z.B. Migräne ergeben. Aufgrund der geringen Fallzahl werden die Fälle zu Nabilon nicht aufgeführt. Eine differenziertere Darstellung findet sich in Anhang 1 zu Frage 2.

Erkrankung bzw. Symptomatik	Fallzahl gesamt	Anteil in % aller Fälle (16809)	Anteil in % aller Fälle mit Cannabisblüten (2773)	Anteil in % aller Fälle mit Cannabisextrakt (1351)	Anteil in % aller Fälle mit Dronabinol (10463)	Anteil in % aller Fälle mit Sativex® (2188)
Schmerz	12842	76,4	66,8	88,8	78,0	73,5
Neubildung	2434	14,5	10,5	8,1	18,0	5,9
Spastik	1607	9,6	13,9	3,8	7,1	19,7
Anorexie/Wasting	852	5,1	3,7	1,8	6,7	1,2
Multiple Sklerose	989	5,9	12,5	3,2	4,2	7,3
Übelkeit/Erbrechen	376	2,2	0,8	0,9	3,1	0,5
Depression	471	2,8	4,7	2,8	2,4	2,3
Migräne	332	2,0	2,9	2,9	1,6	2,2
ADHS	163	1,0	5,2	0,2	0,1	0,4
Appetitmangel/Inappetenz	198	1,2	0,8	0,3	1,6	0,2
Darmkrankheit, entzündlich,	182	1,1	3,2	1,0	0,6	1,0
Epilepsie	157	0,9	0,9	1,0	1,0	0,6
Tic-Störung inkl. Tourette-Syndrom	105	0,6	1,5	0,8	0,2	1,2
Restless-Legs-Syndrom	165	1,0	0,9	1,3	0,9	1,5
Insomnie/Schlafstörung	150	0,9	1,8	0,7	0,8	0,5
Cluster-Kopfschmerz	99	0,6	1,3	0,5	0,3	1,1

Tab. 2.1 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen, die eine Behandlung mit Cannabisarzneimitteln begründen (Auswahl, Doppelnenntungen möglich).

Im Balkendiagramm der Abbildung 2.1 werden die in der Tabelle genannten Diagnosen entsprechend ihrer Häufigkeit in Bezug auf das jeweils verwendete Cannabisarzneimittel (entsprechend der Spalten 4-7 der Tabelle) dargestellt.

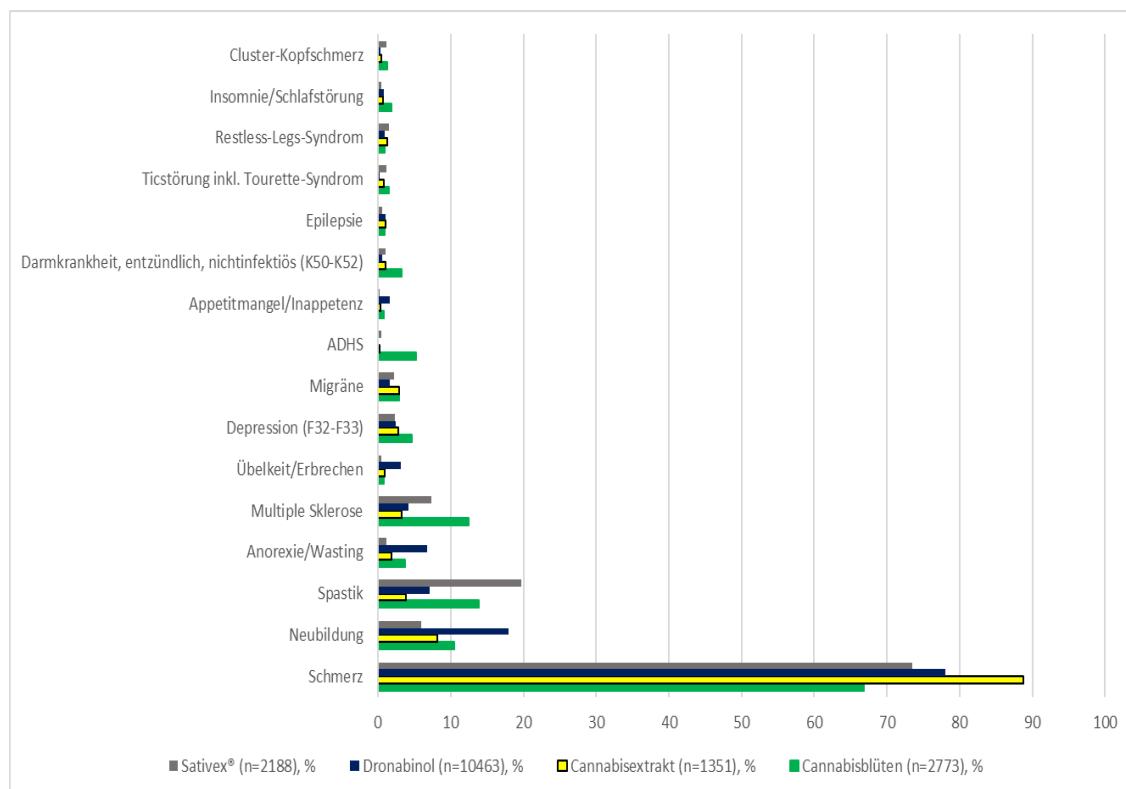


Abb. 2.1 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen nach verwendetem Cannabisarzneimittel (Auswahl, Doppelnennungen möglich)

Diskussion

Wie bereits in den Zwischenabschreibungen zur Begleiterhebung dargestellt, ist Schmerz die mit Abstand am häufigsten genannte Hauptdiagnose.^{7,8,9,10} Bei mehr als drei Viertel der Patientinnen und Patienten werden chronische Schmerzen unterschiedlicher Ursache mit Cannabisarzneimitteln behandelt. Bei den mit Cannabisextrakten behandelten Patientinnen und Patienten liegt der Anteil mit nahezu 90% noch höher, bei der Anwendung von Cannabisblüten mit etwa 67% niedriger. Die Blüten werden hingegen bei ADHS, entzündlichen Darmerkrankungen oder Tic-Störungen, wie dem Tourettesyndrom, häufiger angewendet als andere Cannabisarzneimittel. Auffällig auch die hohe Anwendungsquote von Blüten bei Multipler Sklerose und Spastik. Zur Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose steht das Fertigarzneimittel Sativex® zur Verfügung. Patientinnen und Patienten mit einer Spastik und/oder Multipler Sklerose wurden in bis zu 45,5% mit Sativex® therapiert bevor sie Cannabisblüten erhalten haben. (Siehe hierzu auch die Darstellung in Anhang 1 zu Frage 2.) Dies spricht in dieser Patientengruppe für eine nicht ausreichende Wirkung von Sativex® bzw. eine schlechte Verträglichkeit. Bei der Patientengruppe mit Neubildungen ist zu beachten, dass die Behandlung mit Cannabisarzneimitteln nicht der Therapie der Tumorerkrankung, sondern der Therapie von Symptomen wie Schmerzen oder Übelkeit und Erbrechen bzw. Appetitlosigkeit dient. Wird bei der Bewertung der Indikationen berücksichtigt, dass zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose, von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie und Anorexie/Wasting mit Sativex® (Nabiximols), Canemes® (Nabilon) und Marinol® (Dronabinol) (letzteres u.a. in den USA) grundsätzlich zugelassene Cannabisarzneimittel zur Verfügung stehen, ist chronischer Schmerz die zentrale Indikation für die Cannabisarzneimittel angewendet werden. Dies spiegelt sich ebenfalls in den verfügbaren Publikationen zur Anwendung von Cannabis zu therapeutischen Zwecken wieder, die sich überwiegend auf die Behandlung von Schmerzen beziehen.¹¹ Ein arzneimittelrechtlich zugelassenes Cannabisarzneimittel zur Behandlung chronischer Schmerzen ist allerdings bisher nicht verfügbar.

Zu Frage 3: Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.

Wie Tabelle 3.1 zu entnehmen ist, bestand die Erkrankung bzw. Symptomatik, die bei den Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel auf Grundlage der Sonderregelung nach SGB V geführt hat, im Median seit acht Jahren. Für Dronabinol liegt die durchschnittliche Dauer bei sieben Jahren, für Cannabisblüten, Cannabisextrakte und Sativex® bei zehn Jahren, was besonders bemerkenswert für die mit Cannabisblüten therapierten Patientinnen und Patienten ist, die mit 45,5 Jahren vergleichsweise jung sind.

Erkrankungsdauer	Fallzahl	Median (Monate)	Bereich (Monate)	Mittelwert	Standardabweichung
Alle	16798	96	1-1008	128,47	121,5
Cannabisblüten	2771	120	1-720	142,60	118,6
Cannabisextrakt	1351	120	1-780	139,21	119,8
Dronabinol	10457	84	1-1008	119,97	119,1
Nabilon	34	24	1-180	48,76	49,4
Sativex®	2185	120	1-888	145,86	133,5

Tab. 3.1 Dauer der Erkrankung bzw. Symptomatik in Monaten vor Behandlungsbeginn mit einem Cannabisarzneimittel (In 11 Fällen wurde fehlerhaft eine Behandlungsdauer von mehr als 99 Jahren angegeben. Diese Fälle wurden nicht berücksichtigt.)

Diskussion

Entsprechend der Anforderung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V, Cannabisarzneimittel nur dann anzuwenden, wenn eine schwere Erkrankung vorliegt, die mit anderen zur Verfügung stehenden Arzneimitteln nicht ausreichend therapiert werden kann, ist eine Erkrankungsdauer von durchschnittlich acht Jahren nicht überraschend. Auch Krankengeschichten von mehreren Jahrzehnten sind, insbesondere bei dem hohen Anteil chronischer Schmerzen, plausibel. Die vergleichsweise lange Erkrankungsdauer bei niedrigem Durchschnittsalter für die mit Cannabisblüten therapierten Patientinnen und Patienten ist am ehesten mit Unterschieden bei den behandelten Indikationen zu erklären. ADHS und Tic-Störungen, aber auch verschiedene Formen einer Spastik (z.B. bei infantiler Zerebralparese) treten in geringem Alter auf und zeigen einen sehr langen Krankheitsverlauf.

Zu Frage 4: Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismäßige Nebenwirkungen, Kontraindikation.

Aus vorgegebenen Kategorien konnten bis zu fünf Vortherapien ausgewählt werden. Die Angabe mindestens einer vorhergehenden Therapieform war erforderlich. Bleiben Patientinnen und Patienten, die mit Nabilon therapiert wurden, aufgrund der geringen Fallzahl bei der Bewertung außen vor, sind kaum Unterschiede zwischen den nach verwendetem Cannabisarzneimittel aufgeteilten Behandlungsgruppen erkennbar. Lediglich die mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten wurden weniger häufig mit Opioiden und überdurchschnittlich häufig mit anderen Therapiemaßnahmen behandelt.

Vorhergehende Therapien (Häufigkeit der Nennung, % der Fallzahl)	Alle (16809)	Cannabisblüten (2773)	Cannabisextrakt (1351)	Dronabinol (10463)	Nabilon (34)	Sativex® (2188)
Physikalische Therapiemaßnahme	8741 (52%)	1315 (47%)	709 (53%)	5456 (52%)	2 (6%)	1250 (57%)
Operative Therapiemaßnahme	4193 (25%)	571 (21%)	365 (27%)	2712 (26%)	6 (18%)	535 (25%)
Schmerztherapie mit nichtsteroidalen antientzündlichen Arzneimitteln (z.B. ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Metamizol, Naproxen etc.)	11156 (66%)	1694 (61%)	946 (70%)	7047 (67%)	5 (15%)	1452 (66%)
Schmerztherapie mit Opiaten/Opioiden (z.B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin etc.)	11748 (70%)	1659 (60%)	992 (73%)	7605 (73%)	12 (35%)	1467 (67%)
Therapie mit Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin etc.)	8435 (50%)	1358 (49%)	682 (51%)	5248 (50%)	11 (32%)	1134 (52%)
Andere Therapiemaßnahmen	5047 (30%)	1055 (38%)	313 (23%)	2854 (27%)	4 (12%)	681 (31%)

Tab. 4.1 Häufigkeit der Durchführung spezifischer Therapiemaßnahmen vor der Behandlung mit Cannabisarzneimitteln

Diskussion

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl erfolgt auch an dieser Stelle keine Kommentierung zur Anwendung von Nabilon. Bezüglich der vorhergehenden Therapien ergeben sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den nach angewendetem Cannabisarzneimittel aufgeteilten Behandlungsgruppen. Dennoch fällt eine insgesamt geringere Quote von Vorbehandlungen mit Schmerzmitteln in der Gruppe der mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten auf, die wiederum häufiger mit anderen Therapiemaßnahmen vortherapiert wurden. Diese Abweichung von den Durchschnittswerten ist insbesondere durch Unterschiede bei den Indikationen erklärbar. Zwar macht die Gruppe der chronischen Schmerzpatienten, die bei protrahiertem Krankheitsverlauf grundsätzlich häufig mit Opioiden behandelt werden, auch bei den mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten mit fast 67% die größte Behandlungsgruppe aus, allerdings liegt der Anteil in den anderen Behandlungsgruppen mit 73 bis 89% deutlich darüber. Die in der Behandlungsgruppe Cannabisblüten im Verhältnis deutlich stärker vertretenen Erkrankungen, wie Spastik, Multiple Sklerose, Tourette-Syndrom, ADHS, Depression und auch entzündliche Darmerkrankungen werden nur selten mit Opioiden behandelt.

Zu Frage 5: Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.

Bevor das am 10.03.2017 in Kraft getretene Gesetz die Möglichkeiten zur Verschreibung von Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausweitete, waren mehr als eintausend Patientinnen und Patienten im Besitz einer Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 BtMG, die ihnen den Erwerb von Cannabisblüten bzw. -extrakten in Apotheken zu medizinischen Zwecken ermöglichte. Bis zu 877 Erlaubnisinhaber, von denen etwa 90% von der Erlaubnis auch Gebrauch gemacht hatten, wurden nach Inkrafttreten des Gesetzes mit Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung therapiert. (Da in der Begleiterhebung, nach Wechsel eines Cannabisarzneimittels, auch mehrere Meldungen zu einer Patientin bzw. einem Patienten vorliegen können, kann die Gesamtzahl der ermittelten Erlaubnisinhaber auch leicht unter 877 liegen.) Allerdings wurden weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten weiterhin mit Cannabisblüten bzw. Cannabisextrakten behandelt. Mehr als 46% erhielten Dronabinol, etwa 7 % Sativex®.

Lag Ausnahmeerlaubnis vor?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	877 (5,2%)	13596 (80,9%)	2336 (13,9%)
Cannabisblüten (n=2773)	358 (12,9%)	2024 (73,0%)	391 (14,1%)
Cannabisextrakt (n=1351)	49 (3,6%)	1115 (82,5%)	187 (13,8%)
Dronabinol (n=10463)	405 (3,9%)	8566 (81,9%)	1492 (14,3%)
Nabilon (n=34)	1 (2,9%)	26 (76,5%)	7 (20,6%)
Sativex® (n=2188)	64 (2,9%)	1865 (85,2%)	259 (11,8%)

Tab. 5.1 Angaben zum Vorliegen einer Ausnahmeerlaubnis nach Cannabisarzneimittel

Wurde von Ausnahmeerlaubnis Gebrauch gemacht?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Gesamt (n=877)	784 (89,4%)	54 (6,2%)	39 (4,4%)
Cannabisblüten (n=358)	327 (91,3%)	22 (6,1%)	9 (2,5%)
Cannabisextrakt (n=49)	45 (91,8%)	2 (4,1%)	2 (4,1%)
Dronabinol (n=405)	354 (87,4%)	25 (6,2%)	26 (6,4%)
Nabilon (n=1)	1 (100%)	-	-
Sativex® (n=64)	57 (89,1%)	5 (7,8%)	2 (3,1%)

Tab. 5.2 Angaben zum Gebrauch der Ausnahmeerlaubnis nach Cannabisarzneimittel

Grundsätzlich weichen die Indikationen in dieser speziellen Gruppe nicht von den Indikationen aller gemeldeten Patientinnen und Patienten ab. Bei mehr als zwei Dritteln der 877 Fälle (in der Gesamtpopulation sind es etwa 76%) lagen Schmerzen als eine der drei Hauptdiagnosen vor. In 13% der Fälle eine Spastik (9,6% in der Gesamtpopulation), bei 5% Anorexie/Wasting (5,2% in der Gesamtpopulation), selten Übelkeit und Erbrechen (2,2% in der Gesamtpopulation) und in 15% sonstige Diagnosen. Siehe hierzu auch Anhang 1 zu Frage 5.

Diskussion

Die Angaben in dieser Kategorie sind insofern von Interesse als die Fortführung der Therapie nicht zwingend mit Cannabisblüten erfolgte, auch wenn diese im Rahmen der Ausnahmeverlaubnis in mehr als 90% der Fälle genutzt wurden. In nahezu der Hälfte der Fälle wurde nach Genehmigung der Krankenkasse Dronabinol verordnet. In Nachbetrachtung der Verfahren zur Erteilung der Ausnahmeverlaubnisse wird deutlich, wie die fehlende Bereitschaft bzw. die fehlende Möglichkeit der Krankenkassen, die Kosten für das stets als Rezepturarzneimittel verfügbare Dronabinol zu übernehmen, zu mehr Anträgen auf Erteilung einer Erlaubnis zum Erwerb von Cannabisblüten führte. Für die Patientinnen und Patienten war dadurch vor Inkrafttreten der gesetzlichen Änderung am 10.03.2017 wenig gewonnen. Viele konnten weder die Kosten für Dronabinol noch die Kosten für Cannabisblüten übernehmen.

Zu Frage 6: Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.

Fachärztinnen und -ärzte für Anästhesiologie sind mit 52,5% die in der Begleiterhebung am häufigsten meldenden Ärztinnen und Ärzte, gefolgt von Ärztinnen und Ärzten der Allgemeinmedizin (15%), der Neurologie (12,7%), Inneren Medizin (8,4%) sowie physikalischer und rehabilitativer Medizin (4%). Die genannten Facharztgruppen sind somit für mehr als 90% der Verschreibungen von Cannabisarzneimitteln verantwortlich. Bezogen auf die verwendeten Arzneimittel fällt bei Anästhesisten eine Priorisierung von Cannabisextrakten, Sativex® und Dronabinol auf, wo hingegen Allgemeinmediziner überdurchschnittlich häufig Cannabisblüten verordnen. Sie meldeten insgesamt lediglich 15% der Behandlungen in der Begleiterhebung, zeichnen jedoch für 30,6% der Behandlungen mit Cannabisblüten verantwortlich.

Mehr als 60% der Patientinnen und Patienten wurden von Ärztinnen und Ärzten mit der Zusatzbezeichnung ‚spezielle Schmerztherapie‘ behandelt. Bei 37,8% der Fälle lag die Zusatzbezeichnung ‚Palliativmedizin‘ vor. Wie in der Fachrichtung Anästhesiologie fällt auch bei den Schmerztherapeutinnen und -therapeuten (die in vielen Fällen aus dem Bereich Anästhesie stammen) eine Priorisierung von Cannabisextrakten, Dronabinol und Sativex® auf und eine im Verhältnis deutlich seltener Nutzung von Cannabisblüten.

Fachrichtung (Häufigkeit, %)	Alle voll- ständigen Datensätze (n=16809)	Cannabis- blüten (n=2773)	Cannabis- extrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
Allgemein- medizin	2523 (15,0%)	849 (30,6%)	120 (8,9%)	1284 (12,3%)	11 (32,4%)	259 (11,8%)
Anästhesiologie	8830 (52,5%)	767 (27,7%)	925 (68,5%)	5879 (56,2%)	11 (32,4%)	1248 (57,0%)
Innere Medizin	1412 (8,4%)	329 (11,9%)	63 (4,7%)	902 (8,6%)	6 (17,6%)	112 (5,1%)
Kinder- und Jugendmedizin	222 (1,3%)	2 (0,1%)	11 (0,8%)	206 (2,0%)	0	3 (0,1%)
Neurologie	2130 (12,7%)	467 (16,8%)	121 (9,0%)	1096 (10,5%)	4 (11,8%)	442 (20,2%)
Orthopädie und Unfallchirurgie	191(1,1%)	38(1,4%)	9(0,7%)	136(1,3%)	0	8(0,4%)
Physikalische und Rehabilitative Medizin	665(4,0%)	78(2,8%)	66(4,9%)	493(4,7%)	0	28(1,3%)
Psychiatrie und Psychotherapie	302(1,8%)	142(5,1%)	23(1,7%)	103(1,0%)	0	34(1,6%)
Sonstiges	534(3,2%)	101(3,6%)	13(1,0%)	364(3,5%)	2(5,9%)	54(2,5%)

Tab. 6.1 Fachrichtung der verordnenden Ärztinnen und Ärzte. (Unter „Sonstiges“ werden alle Fachrichtungen mit einem Anteil unter einem Prozent zusammengefasst.)

Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabis- blüten (n=2773)	Cannabis- extrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
	10129 (60,3%)	918 (33,1%)	1070 (79,2%)	6719 (64,2%)	14 (41,2%)	1408 (64,4%)

Tab. 6.2 Fachärztinnen und -ärzte mit Zusatzbezeichnung spezielle Schmerztherapie

Zusatzbezeichnung „Palliativmedizin“ (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabis- blüten (n=2773)	Cannabis- extrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
	6351 (37,8%)	588 (21,2%)	462 (34,2%)	4698 (44,9%)	16 (47,1%)	587 (26,8%)

Tab. 6.3 Fachärztinnen und -ärzte mit Zusatzbezeichnung Palliativmedizin

Weiterführende Darstellungen finden sich in Anhang 1 zu Frage 6.

Diskussion

Während mehr als 52% der Meldungen in der Begleiterhebung von Fachärztinnen und -ärzten für Anästhesiologie stammen, sind die vereinfachend als Arztgruppen der hausärztlichen Versorgung zusammengefassten mit weniger als 25% an den Meldungen beteiligt.

Diese Daten decken sich nicht mit den bislang bekannten Krankenkassenauswertungen. Die BARMER-Krankenkasse hatte 2018 erste Daten zu den Facharztgruppen veröffentlicht, wonach der Bereich Anästhesiologie lediglich mit 7,2% an den Verschreibungen beteiligt war.¹² 38,8% der verschreibenden Ärztinnen und Ärzte stammten aus der hausärztlichen Versorgung und 29% aus der Neurologie. Allerdings ist zu bedenken, dass die Verordnungen von Sativex® zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose bei der Berechnung ebenfalls berücksichtigt wurden, was in der Begleiterhebung nicht der Fall war, da es sich hierbei um die Verordnung eines Fertigarzneimittels entsprechend der zugelassenen Indikation handelt. Daten der Techniker Krankenkasse (TK) aus 2017 zeigen jedoch ähnliche Ergebnisse.¹³ Hausärztinnen und -ärzte versorgen mehr als 32% der Patientinnen und Patienten mit Cannabisarzneimitteln, der Bereich Anästhesiologie ist mit lediglich 8,3% vertreten. Bei der TK-Auswertung ist der Bereich Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie mit 39% der Behandlungen führend. Daten der BKK Oil zeigen für die Jahre 2017 bis 2019 ähnliche Tendenzen, auch wenn sich diese auf die Kosten durch Cannabisarzneimittel und nicht die Zahl der Fälle beziehen.¹⁴ Nahezu die Hälfte der Kosten entsteht durch Verordnungen von Ärztinnen und Ärzten der Inneren und der Allgemeinmedizin. Es folgen die Neurologie mit etwa 17% und die Anästhesiologie mit ca. 11%. Auch die IQVIA Collaboration GmbH stellt bei den Verordnungen von Cannabisarzneimitteln über die letzten Jahre eine sich nur wenig verändernde Verteilung fest.¹⁵ In 2020 erfolgten 35% der Verschreibungen durch Allgemeinmediziner und Internisten, 15% durch Neurologen und 9% durch Anästhesisten. 23% der Verschreibungen erfolgten in Ambulanzen und medizinischen Versorgungszentren und müssten demnach unterschiedlichen Facharztgruppen zugeordnet werden.

Die Meldungen in der Begleiterhebung stellen somit nicht die Versorgungsrealität dar. Der sehr hohe Anteil an Meldungen durch Fachärztinnen und -ärzte der Anästhesiologie lässt vermuten, dass diese konsequenter an der Begleiterhebung teilgenommen haben und insbesondere Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung offensichtlich einen großen Teil ihrer mit Cannabisarzneimitteln behandelten Patientinnen und Patienten nicht gemeldet haben. Dies muss bei Bewertung aller Ergebnisse der Begleiterhebung berücksichtigt werden.

Auffällig ist die Bevorzugung einzelner Cannabisarzneimittel durch die verschiedenen Facharztgruppen. Während z.B. Anästhesisten etwa zwei Drittel ihrer Patientinnen und Patienten mit Dronabinol behandeln und Cannabisblüten in weniger als 10% der Fälle verschreiben, verwenden Allgemeinmediziner bei mehr als einem Drittel ihrer Patientinnen und Patienten die Blüten. Neurologen hingegen verwenden in 50% der Fälle Dronabinol und in je 20% ihrer Fälle Sativex® bzw. Cannabisblüten. Die unterschiedliche Priorisierung ist einerseits sicher durch die behandelten Krankheitsbilder zu erklären, kann zudem durch wirtschaftliche Aspekte und im Einzelfall durch Vorlieben von Patientinnen und Patienten bei der Verwendung von Cannabisblüten beeinflusst sein.

Zu Frage 7: Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.

Mit großem Abstand am häufigsten (62,2 % der Fälle) wurde bei den in der Begleiterhebung gemeldeten Patientinnen und Patienten Dronabinol angewendet. Der Anteil für die Cannabisblüten lag bei 16,5%, für Extrakte bei 8% und für Sativex® bei 13%. Nabilon wurde nur selten angewendet.

Alle vollständigen Datensätze, Anzahl	Cannabisblüten (Häufigkeit, %)	Cannabisextrakt (Häufigkeit, %)	Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®) (Häufigkeit, Prozent)	Nabilon (z.B. Canemes®) (Häufigkeit, Prozent)	Sativex® (Häufigkeit, Prozent)
16809	2773(16,5%)	1351(8,0%)	10463(62,2%)	34(0,2%)	2188(13,0%)

Tab. 7.1 Anteil der verwendeten Cannabisarzneimittel

Bei Betrachtung der einzelnen Cannabisarzneimittel über die Zeit fällt eine im Verlauf immer häufigere Anwendung von Extrakten auf. Während für die anderen Cannabisarzneimittel im zweiten bis vierten Jahr der Erhebung eine jeweils ähnliche Behandlungshäufigkeit zu beobachten ist, nahm die Verschreibung von Cannabisextrakten auf das Siebenfache zu. Die Zahlen aus dem letzten Jahr der Erhebung (siehe Tabelle 7.2) enthalten Doppelmeldungen von Patientinnen und Patienten zu denen bereits in den ersten vier Jahren eine Übermittlung von Daten erfolgte und die sich nach dem 01.01.2022 noch in Behandlung befanden. Doch auch hier ist sichtbar, wie die Anzahl der Verschreibungen von Extrakten überproportional zugenommen hat.

	Erstes Jahr: Laufzeit- beginn bis 31März2018	Zweites Jahr: 01April2018 bis 31März2019	Drittes Jahr: 01April2019 bis 31März2020	Viertes Jahr: 01April2020 bis 31März2021	Fünftes Jahr: 01April2021 bis Laufzeitende
Cannabisblüten	255	793	706	616	988
Cannabisextrakt	7	76	227	534	1610
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	656	2424	3012	2746	3663
Nabilon (z.B. Canemes®)	9	11	8	5	3
Sativex®	161	466	597	656	838

Tab. 7.2 Zahl der übermittelten Fälle nach Jahr und Cannabisarzneimittel

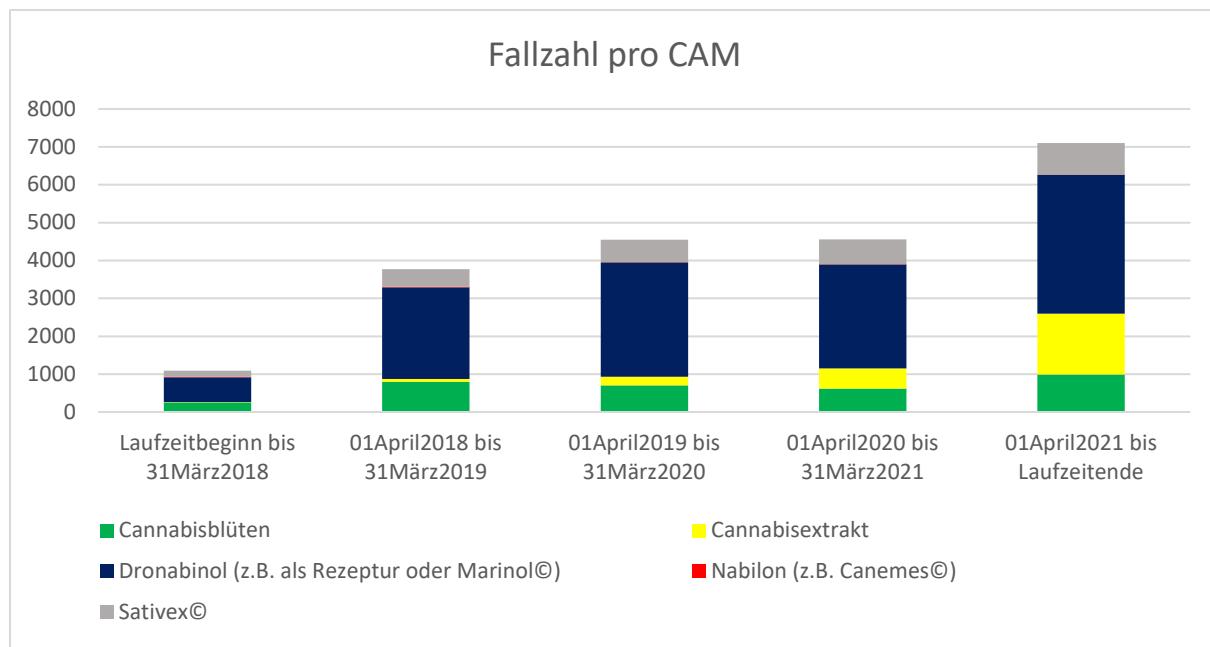


Abb. 7.1 Zahl der übermittelten Fälle nach Jahr, mit farblicher Trennung nach Cannabisarzneimittel

Diskussion

Über die gesamte Laufzeit der Begleiterhebung hat das synthetische Cannabinoid Nabilon, das als Fertigarzneimittel unter dem Namen Canemes® zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie in Deutschland zugelassen ist, keinerlei Rolle gespielt. Bei den anderen Arzneimitteln zeigte sich im Verlauf eine Zunahme der Verwendung, wobei der Gebrauch von Cannabisextrakten am stärksten innerhalb der fünf Jahre anstieg. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass in 2017 nur sehr wenige Extrakte überhaupt zur Verfügung standen und in der Ärzteschaft nur wenig Vorwissen zur Anwendung dieser Arzneimittel bestand. Anders als bei Dronabinol, welches seit vielen Jahren als Rezepturarzneimittel zur Verfügung steht und Sativex®, das zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose als Fertigarzneimittel im Markt etabliert ist. Bei den Cannabisblüten besteht auch hier eine Besonderheit. Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der mit Cannabisblüten therapierten Patientinnen und Patienten Vorerfahrungen mit dem Konsum von Cannabis hatte. Das betrifft nahezu alle Patientinnen und Patienten, die bereits vor dem Inkrafttreten des Gesetzes über eine Ausnahmeverlaubnis zum Erwerb der Blüten verfügten. Darüber hinaus können Vorerfahrungen aus dem illegalen Gebrauch von Cannabis bestehen, insbesondere bei den Patientinnen und Patienten, die unter diesem Konsum eine therapeutische Wirkung bezüglich der bei ihnen bestehenden Symptomatik oder Erkrankung erfahren haben.

Die verschiedenen Cannabisarzneimittel verursachen unterschiedlich hohe Behandlungskosten. Dieser Aspekt hat ggf. Einfluss auf das Verordnungsverhalten von Ärztinnen und Ärzten und die Genehmigungsentscheidung der Krankenkassen.

Wie bereits angemerkt, führt das Underreporting insbesondere von Ärztinnen und Ärzten der hausärztlichen Versorgung zu einer verzerrten Darstellung. Das bezieht sich auch auf die verwendeten Arzneimittel. Während Fachärztinnen und -ärzte der Anästhesiologie eine vergleichsweise hohe Verwendungsquote von Dronabinol aufweisen, verschreiben Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung vermehrt Cannabisblüten. Betreffen die gemeldeten Fälle in der Begleiterhebung lediglich zu 16,5% eine Behandlung mit Cannabisblüten, dürfte der Anteil in der realen Versorgung deutlich höher liegen, wie die bereits zu Frage 6 zitierten Krankenkassendaten vermuten lassen.

Zu Frage 8: Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.

In der Begleiterhebung war jeweils anzugeben, mit welcher Dosierung die Behandlung begonnen wurde und ob es während der Behandlung zu Therapieanpassungen gekommen ist. Da es sich um Freitextangaben handelte, war eine automatisierte Auswertung nicht möglich. In einer Stichprobe der bis Ende 2021 übermittelten Datensätze wurden Angaben zur Dosierung von 1681 Fällen, getrennt nach verschiedenen Cannabisarzneimitteln, bezüglich der mittleren letzten angegebenen Tagesdosis an Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), der Anwendungsart und Anwendungshäufigkeit sowie der Gehalte an THC in den verschriebenen Sorten Cannabisblüten, ausgewertet.

In 211 Fällen der Stichprobe wurden Cannabisblüten verschrieben. Für die letzte bekannte und damit auswertbare Tagesdosis an THC ergab sich ein Mittelwert von 249 mg. In 159 der 211 Fälle (75,4%) wurden Cannabissorten mit einem THC-Gehalt von mindestens 20% angewendet. In die Auswertung flossen 248 Fälle einer Behandlung mit Cannabisextrakten ein, die als Rezeptur verschrieben und oral bzw. in der Mundhöhle angewendet wurden (vergl. NRF 22.11). Der Mittelwert der Tagesdosis lag für die Extrakte bei 9,6 mg. Bei der Verwendung von Dronabinol (526 Fälle), das oral in Form von öligen Tropfen (vergl. NRF 22.8) oder Kapseln (NRF 22.7) und zur Inhalation als ethanolische Lösung (vergl. NRF 22.16) angewendet wird, ergab sich für die mittlere letzte auswertbare Tagesdosis an THC ein Wert von 8,5 mg. In den 673 Fällen einer Verschreibung des Fertigarzneimittels Sativex®, das in der Mundhöhle angewendet wird, ergab sich eine mittlere Tagesdosis von 14,9 mg THC.

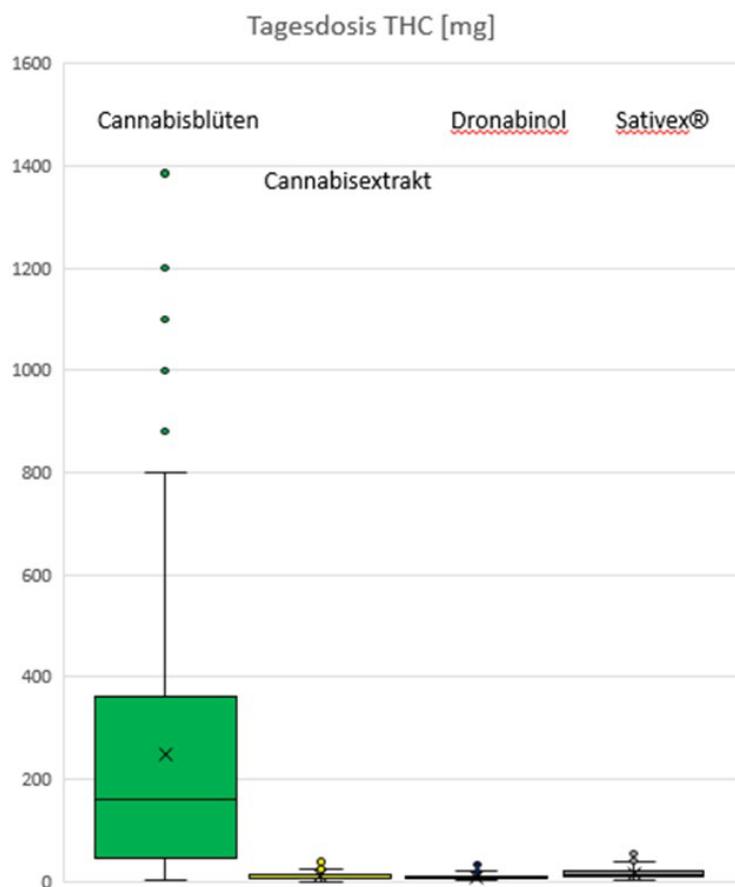


Abb. 8.1 Durchschnittliche Tagesdosis THC nach Cannabisarzneimittel

Unterschiede in der Anwendungshäufigkeit pro Tag sind in Abbildung 8.2 dargestellt.

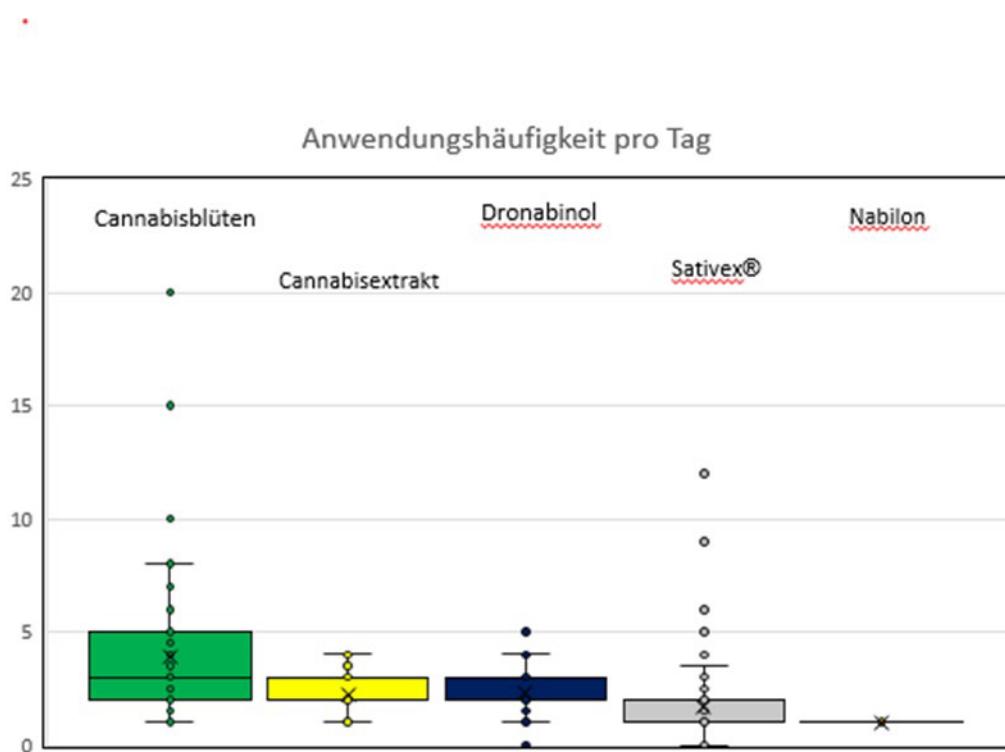


Abb.

Abb. 8.2 Anwendungshäufigkeit pro Tag nach Cannabisarzneimittel

Diskussion

Die THC-Dosis bei der Verwendung von Cannabisblüten ist um ein Vielfaches höher als bei der Anwendung aller anderen Cannabisarzneimittel. Während bei den Extrakten, Sativex® und Dronabinol die mittlere Tagesdosis unterhalb von 15 mg THC liegt, erreicht sie bei den Blüten im Mittel 249 mg und damit mehr als das 16-fache! Da durch die meist inhalative Anwendung eine sehr schnelle Anflutung von THC im Blut und damit im Gehirn erfolgt und dieser hohe Spiegel auch schnell wieder abfällt, stellt sich die Frage, inwiefern eine andere Art der Wirkung eintritt, als es bei den anderen Cannabisarzneimitteln der Fall ist. Die schnelle An- und Abflutung macht eine häufigere Anwendung erforderlich. Inwiefern andere Bestandteile der Cannabisblüten die Wirkung des THC vermindern, z.B. wird ein antagonisierender Effekt des CBD am Rezeptor diskutiert, oder protektiv wirken und damit die Verträglichkeit bei diesen hohen Dosierungen verbessern, ist noch nicht ausreichend untersucht.¹⁶ Gleichermaßen gilt für die Frage, ob die Akkumulation von THC im Fettgewebe bei der Therapieplanung bzw. der Dosistitration berücksichtigt werden muss.¹⁷

Eine mittlere Tagesdosis THC von 249 mg liegt weit über jeglicher Dosierungsempfehlung zu therapeutischen Zwecken, die bisher wissenschaftlich untersucht und publiziert wurde.¹⁸ Einzelne Studien weisen zudem darauf hin, dass es bei der Therapie mit Cannabis zu einem sogenannten ceiling-Effekt kommen kann, also weitere Dosissteigerungen ab einem bestimmten Plasmaspiegel von THC nicht mehr zu einem weiteren therapeutischen Effekt führen.¹⁹ Grundsätzlich sind Cannabisblüten therapeutisch schwieriger steuerbar als alle anderen verfügbaren Arzneimittel, da die Art der Anwendung (z.B. als Tee, als gebackene Kekse, inhalativ über einen Vaporisator bzw. durch Rauchen) eine genaue Dosierung erschwert.

Tabelle 8.1 gibt Auskunft über Therapieanpassungen im Verlauf der Behandlung. In 46,5 % der Fälle wurde die Dosis erhöht. In 37,9 % der Fälle mit Cannabisblüten wurde im Verlauf der Therapie die Sorte gewechselt. Auch bei den Cannabisextrakten war die Umstellung der Sorte in 22,8 % der Fälle notwendig.

	Alle vollständigen Datensätze, n=16809 (Häufigkeit, %)	Cannabisblüten, n=2773 (Häufigkeit, %)	Cannabisextrakt, n=1351 (Häufigkeit, %)	Dronabinol, n=10463 (Häufigkeit, %)	Nabilon, n=34 (Häufigkeit, %)	Sativex®, n=2188 (Häufigkeit, %)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 10026 (59,6%)	Ja: 1633 (58,9%)	Ja: 903 (66,8%)	Ja: 6346 (60,7%)	Ja: 13 (38,2%)	Ja: 1131 (51,7%)
	Nein: 6783 (40,4%)	Nein: 1140 (41,1%)	Nein: 448 (33,2%)	Nein: 4117 (39,3%)	Nein: 21 (61,8%)	Nein: 1057 (48,3%)
Dosierung wurde erhöht.	7797 (46,4%)	753 (27,2%)	612 (45,3%)	5543 (53,0%)	7 (20,6%)	882 (40,3%)
Dosierung wurde vermindert.	718 (4,3%)	96 (3,5%)	40 (3,0%)	446 (4,3%)	3 (8,8%)	133 (6,1%)
Sorte wurde umgestellt.	1868 (11,1%)	1050 (37,9%)	308 (22,8%)	366 (3,5%)	1 (2,9%)	143 (6,5%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	436 (2,6%)	169 (6,1%)	46 (3,4%)	182 (1,7%)	1 (2,9%)	38 (1,7%)

Tab. 8.1 Therapieanpassungen während der Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel

Diskussion

Anpassungen in der Dosierung sind bei erstmals angewendeten Arzneimitteln häufig und somit auch bei der Verwendung von Cannabisarzneimitteln nicht ungewöhnlich. Die in der Begleiterhebung berichtete Anpassung der Dosierung in der Hälfte der Fälle ist somit zu erwarten gewesen. Meist wird mit einer niedrigen Dosis begonnen und auftitriert, bis die wirksame Dosis erreicht wird. Nur in seltenen Fällen kam es zur Reduzierung der Dosis. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile einzelner Cannabissorten, ist ein Wechsel der Blütensorte im Verlauf der Therapie ebenfalls nicht ungewöhnlich. Insbesondere die unterschiedlichen Verhältnisse von THC und CBD in den einzelnen Sorten können Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit haben, jedoch auch unterschiedliche Profile an Terpenen und weiteren Inhaltsstoffen, die sich u.a. aus der unterschiedlichen Genetik der Pflanze ergeben können.

Weiterführende Informationen ergeben sich aus Anhang 1 zu Frage 8.

Zu Frage 9: Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.

Nach CanBV sollte die Übermittlung der Daten in der Begleiterhebung nach einem Jahr Therapie erfolgen oder, wenn die Behandlung vor Ablauf eines Jahres beendet wurde, unmittelbar nach Beendigung der Therapie. Wie der Grafik 9.1 zu entnehmen ist, wurden sehr viele Fälle nach einer Behandlungsdauer von weniger als einem Jahr gemeldet, wobei nicht bei allen diesen Fällen eine Beendigung der Therapie, z.B. durch die Bekanntgabe eines Abbruchgrundes in der Antwort zu Frage 13, eindeutig festzustellen ist. Solche Fälle treten über die gesamte Laufzeit der Begleiterhebung auf.

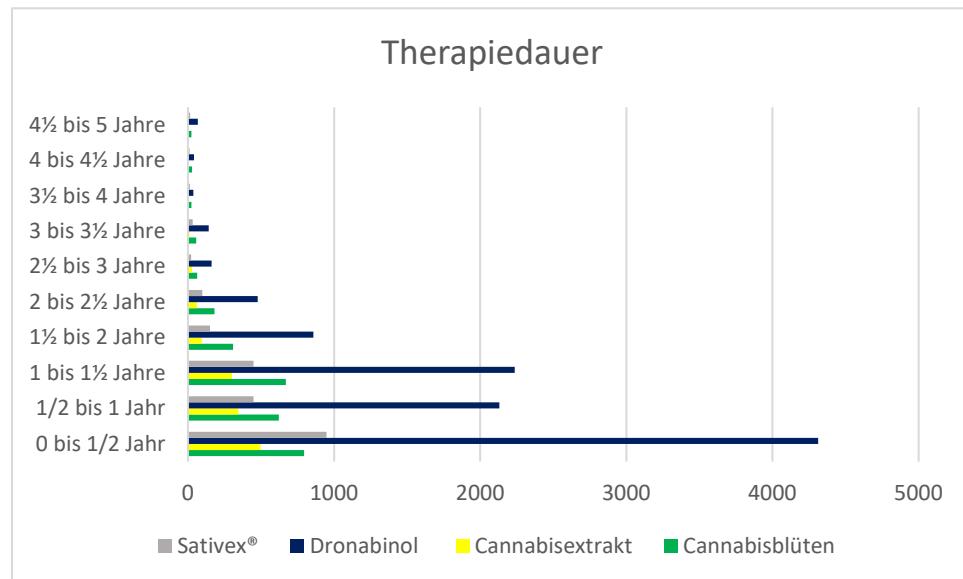


Abb. 9.1 Therapiedauer nach Cannabisarzneimittel

Diskussion

Wie oben dargestellt, gibt es in der Begleiterhebung Fälle, die formal Behandlungen von weniger als einem Jahr betreffen ohne dass diese Behandlungen abgebrochen wurden. Ggf. wurden bei der Bearbeitung der Fragen in der Begleiterhebung die Begriffe Beendigung und Abbruch einer Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel unterschiedlich interpretiert. Möglich ist, dass die Therapie tatsächlich beendet wurde und eine Angabe von Gründen in Frage 13 nicht erfolgte. Möglich ist auch, dass Fälle übermittelt wurden, die noch laufende Behandlungen betrafen, aber ein Jahr der Behandlung noch nicht erreicht war. Da sich bei der Auswertung dieser Fälle in den Ergebnissen keine relevanten Abweichungen von allen anderen Fällen ergaben, wurden sie weder von der Auswertung ausgeschlossen noch gesondert dargestellt. Eine Therapiedauer von 1,5 und mehr Jahren kann durch verspätete Eingabe, bereits laufende Behandlungen mit Cannabisarzneimitteln vor Inkrafttreten des Gesetzes mit nachträglicher Genehmigung durch die Krankenkasse, Selbsttherapie auf Grundlage einer Erlaubnis zum Erwerb von Cannabisarzneimitteln vor März 2017 und durch fehlerhafte Miteinbeziehung eines vorhergehenden illegalen Verbrauchs als Selbsttherapie erklärt werden.

Wurde ein Therapieabbruch in Frage 13 bejaht, so erfolgte dieser weit überwiegend in den ersten drei Monaten der Therapie, wie der Grafik in Abbildung 9.2 zu entnehmen ist.

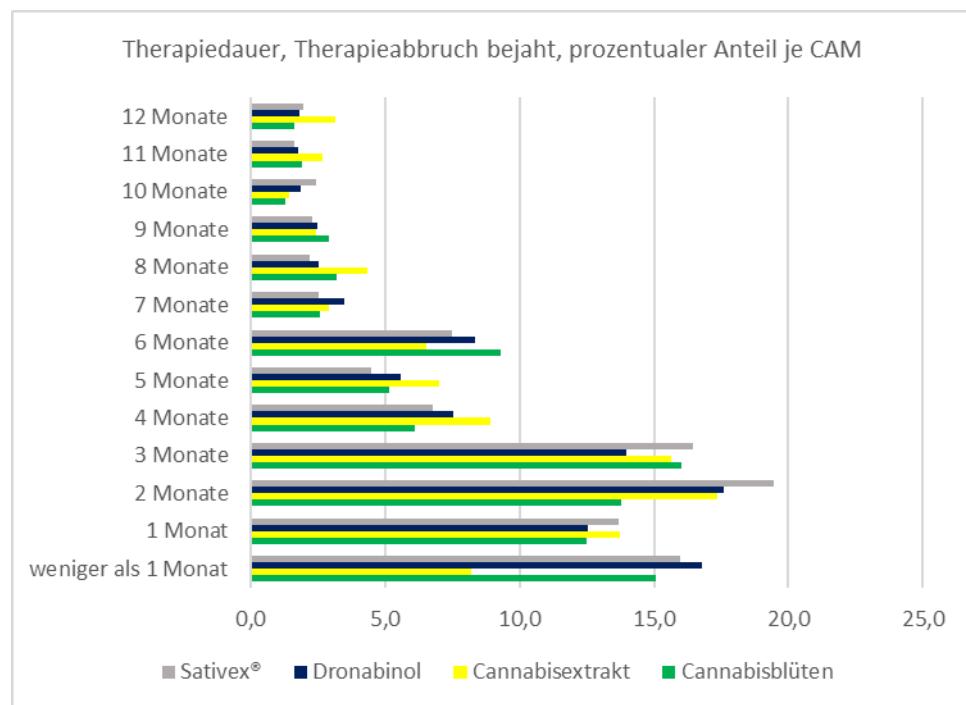


Abb. 9.2 Therapiedauer bei Therapieabbruch vor Ablauf eines Jahres

Diskussion

Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen oder fehlender Wirkung erfolgt ein Abbruch der Therapie früh, so dass bei allen verwendeten Cannabisarzneimitteln in ca. 60% der Fälle eines Therapieabbruchs, dieser innerhalb der ersten drei Monate erfolgte. Danach stehen als Abbruchgrund die fehlende weitere Notwendigkeit oder das Versterben der Patientin bzw. des Patienten im Vordergrund.

Zu Frage 10: Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.

In Form von Freitextangaben hatten Ärztinnen und Ärzte die Möglichkeit Angaben zur Begleitherapie zu machen. Bei Durchsicht dieser Anmerkungen zeigte sich, dass diese besonders relevant bezüglich einer begleitenden Opioidtherapie bei der Hauptindikation Schmerz sind. Tabelle 10.1 bezieht sich daher auf 12.842 Fälle mit der Hauptindikation Schmerz.

Insgesamt 12842 Fälle mit Primärsymptom Schmerz	Fallzahl mit Schmerz als Primärsymptom	Anzahl mit Opioidbegleittherapie	Anteil mit Opioidbegleittherapie, in Prozent
Cannabisblüten	1851	431	23,3
Cannabisextrakt	1200	468	39,0
Dronabinol	8160	3037	37,2
Nabilon	22	10	45,5
Sativex®	1609	584	36,3

Tab. 10.1 Fälle mit Opioidbegleittherapie nach Cannabisarzneimittel

Da Nabilon lediglich in 22 Fällen verordnet wurde, kann es bei der Betrachtung vernachlässigt werden. Während bei einer Therapie mit Cannabisblüten lediglich in 23,3% Opioide als Begleitherapie angewendet wurden, lag der Anteil bei einer Behandlung mit Cannabisextrakten (39,0%), Dronabinol (37,2%) und Sativex® (36,3%) deutlich darüber.

Diskussion

Bei chronischen Schmerzen werden häufig Opioide zur Behandlung angewendet. Abhängig ist dies von zahlreichen Faktoren wie Schmerzstärke, Schmerzform, Schmerzlokalisation, Vorbehandlung, Dauer der Schmerzen, u.a. Aus den vorliegenden Daten heraus ist nicht erklärbar, aus welchem Grund Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt wurden, in weniger als einem Viertel der Fälle gleichzeitig Opioide erhielten, wo hingegen in den anderen Cannabisarzneimittelgruppen mehr als ein Drittel eine solche Begleitherapie erhielten. Das geringere Durchschnittsalter reicht als Erklärung insofern nicht aus, als die Dauer der Schmerzerkrankung bis zum Behandlungsbeginn mit Cannabisblüten trotz des geringeren Alters nicht kürzer war als bei Verwendung anderer Cannabisarzneimittel. Grundsätzlich kann ein Opioid-sparender Effekt durch die Verwendung sehr hoher THC-Dosen nicht ausgeschlossen werden. Aus der Literatur ergeben sich hierzu jedoch keine Hinweise. Diskutiert wird auch eine gegenseitige Beeinflussung von Opioidrezeptoren und dem Cannabinoidrezeptor CB1, wodurch sich ggf. Auswirkungen auf den Opioidbedarf ergeben könnten.^{20,21} Generell ist eine Unverträglichkeit durch additive ZNS hemmende, sedierende Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Opioiden, wie von anderen sedierenden Substanzen auch, bei hoher THC-Dosierung zu erwarten.^{22,23}

Zu Frage 11: Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.

Cannabisarzneimittel werden ausschließlich zur symptomatischen Therapie angewendet. In Tabelle 11.1 werden die häufigsten Symptome nochmals aufgeführt und der jeweilige Anteil der Behandlungen je Cannabisarzneimittel dargestellt.

Primär therapierte Symptomatik (Häufigkeit, %)	Schmerz	Spastik	Anorexie/Wasting	Sonstiges
Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	12842(76,4%)	1607(9,6%)	852(5,1%)	1508(9,0%)
Cannabisblüten (n=2773)	1851(66,8%)	385(13,9%)	102(3,7%)	435(15,7%)
Cannabisextrakt (n=1351)	1200(88,8%)	51(3,8%)	24(1,8%)	76(5,6%)
Dronabinol (n=10463)	8160(78%)	738(7,1%)	698(6,7%)	867(8,3%)
Nabilon (n=34)	22(64,7%)	3(8,8%)	1(2,9%)	8(23,5%)
Sativex® (n=2188)	1609(73,5%)	430(19,7%)	27(1,2%)	122(5,6%)

Tab. 11.1 Verwendete Cannabisarzneimittel nach Symptomatik

Tabelle 11.2 stellt den Therapieerfolg bezüglich der Gesamtheit der Fälle nach Cannabisarzneimittel dar. Während in 70% der zu Cannabisextrakt, Dronabinol und Sativex® gemeldeten Fälle eine Besserung der Symptomatik übermittelt wurde, liegt der Anteil für die Cannabisblüten bei 91%.

Gesamtheit der Datensätze, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle voll- ständigen Datensätze (n=16809)	Cannabis- blüten (n=2773)	Cannabis- extrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
Deutlich verbessert	5974 (35,5%)	1741 (62,8%)	425 (31,5%)	3137 (30,0%)	7 (20,6%)	664 (30,3%)
Moderat verbessert	6507 (38,7%)	783 (28,2%)	565 (41,8%)	4319 (41,3%)	15 (44,1%)	825 (37,7%)
Unverändert	4036 (24,0%)	233 (8,4%)	330 (24,4%)	2811 (26,9%)	12 (35,3%)	650 (29,7%)
Moderat verschlechtert	206 (1,2%)	13 (0,5%)	21 (1,6%)	132 (1,3%)	0	40 (1,8%)
Deutlich verschlechtert	86 (0,5%)	3 (0,1%)	10 (0,7%)	64 (0,6%)	0	9 (0,4%)

Tab. 11.2 Therapieerfolg bei der Gesamtheit der Datensätze nach Cannabisarzneimittel

Für die drei in Tabelle 11.1 genannten Symptomgruppen wird in den Tabellen 11.3 bis 11.5 der von der Ärztin bzw. dem Arzt in der Begleiterhebung eingetragene Therapieerfolg aufgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahl wird Nabilon bei der Betrachtung nicht berücksichtigt. In nahezu 75% der Fälle wird einer Besserung der bestehenden Schmerzsymptomatik berichtet. Bei der Verwendung der Cannabisblüten liegt der Anteil mit nahezu 90% deutlich höher. Behandlungen mit Sativex® weisen in 65% der Fälle eine Besserung der Symptomatik auf. Verschlechtert hat sich die Symptomatik bei Einnahme eines Cannabisarzneimittels nur in seltenen Fällen. In etwa 25% der Fälle hatte die Anwendung der Cannabisarzneimittel keinen Einfluss auf die Symptome.

Schmerz, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=12842)	Cannabis- blüten (n=1851)	Cannabis- extrakt (n=1200)	Dronabinol (n=8160)	Sativex® (n=1609)
Deutlich verbessert	4455 (34,7%)	1170 (63,2%)	383 (31,9%)	2448 (30,0%)	451 (28,0%)
Moderat verbessert	4971 (38,7%)	493 (26,6%)	488 (40,7%)	3378 (41,4%)	601 (37,4%)
Unverändert	3204 (24,9%)	181 (9,8%)	303 (25,3%)	2192 (26,9%)	520 (32,3%)
Moderat verschlechtert	154 (1,2%)	7 (0,4%)	19 (1,6%)	98 (1,2%)	30 (1,9%)
Deutlich verschlechtert	58(0,5%)	0	7 (0,6%)	44 (0,5%)	7 (0,4%)

Tab. 11.3 Therapieerfolg bei Schmerzen nach Cannabisarzneimittel

Bei der Behandlung einer Spastik zeigt sich ein noch stärkerer positiver Effekt, mit einer Verbesserung der Symptomatik in mehr als 80% der Fälle.

Spastik, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze(n=1607)	Cannabisblüten (n=385)	Cannabisextrakt (n=51)	Dronabinol (n=738)	Sativex® (n=430)
Deutlich verbessert	639(39,8%)	198(51,4%)	13(25,5%)	266(36,0%)	160(37,2%)
Moderat verbessert	685(42,6%)	158(41,0%)	28(54,9%)	329(44,6%)	170(39,5%)
Unverändert	261(16,2%)	26(6,8%)	10(19,6%)	131(17,8%)	93(21,6%)
Moderat verschlechtert	15(0,9%)	3(0,8%)	0	6(0,8%)	6(1,4%)
Deutlich verschlechtert	7(0,4%)	0	0	6(0,8%)	1(0,2%)

Tab. 11.4 Therapieerfolg bei Spastik nach Cannabisarzneimittel

Bei Anorexie/Wasting werden die Erfolge mit etwa 64% etwas geringer eingestuft. In einem Drittel der Fälle ist kein Einfluss auf die Symptomatik festzustellen.

Anorexie/Wasting, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=852)	Cannabisblüten (n=102)	Cannabisextrakt (n=24)	Dronabinol (n=698)	Sativex® (n=27)
Deutlich verbessert	197(23,1%)	44(43,1%)	3(12,5%)	143(20,5%)	7(25,9%)
Moderat verbessert	346(40,6%)	39(38,2%)	10(41,7%)	282(40,4%)	15(55,6%)
Unverändert	279(32,7%)	16(15,7%)	11(45,8%)	247(35,4%)	4(14,8%)
Moderat verschlechtert	20(2,3%)	2(2,0%)	0	17(2,4%)	1(3,7%)
Deutlich verschlechtert	10(1,2%)	1(1,0%)	0	9(1,3%)	0

Tab. 11.5 Therapieerfolg bei Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Weitere Darstellungen finden sich in Anhang 1 zu Frage 11.

Diskussion

Bei Patientinnen und Patienten, die über ein Jahr mit einem Cannabisarzneimittel therapiert wurden, ist von einem positiven Effekt auf die Symptomatik auszugehen, da ansonsten die Therapie beendet worden wäre. Bei etwa einem Drittel aller Fälle wurde die Therapie abgebrochen, wobei als Abbruchgrund auch das Versterben vorliegen konnte. Somit ist nachvollziehbar, dass in nahezu 75% der Fälle ein positiver Therapieeffekt berichtet wurde, auch wenn in deutlich weniger Fällen die Therapie über ein Jahr hinaus fortgesetzt wurde. Darüber hinaus gab es Einzelfälle bei denen eine Fortführung der Therapie aus anderen Gründen nicht mehr notwendig war.

Es sei an dieser Stelle noch einmal betont, dass mit dieser Einschätzung zum Therapieerfolg nicht die Wirksamkeit eines Arzneimittels beurteilt werden kann, wie es in klinischen Studien möglich ist. Insbesondere kann der Placeboeffekt, der in allen relevanten Studien zu Cannabisarzneimitteln eine bedeutende Rolle spielt, nicht eingeordnet werden. Darüber hinaus findet die Anwendung konkreter Instrumente zur Messung einer Symptomverbesserung nicht statt.

Die vergleichende Bewertung des Therapieerfolgs wird zudem durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Cannabisarzneimittel und Unterschiede in der Darreichungsform erschwert. Cannabisblüten stehen in zahlreichen Sorten verschiedenen genetischen Ursprungs und mit unterschiedlichen THC- und CBD-Gehalten zur Verfügung. Ähnliches gilt für die Cannabisextrakte. Auswirkungen von anderen Bestandteilen der Pflanze, wie weiteren Cannabinoiden, Terpenen, usw. sind nicht abschätzbar. Cannabisblüten werden vorwiegend vaporisiert und inhaliert oder geraucht, Sativex® wird als Spray in der Mundhöhle appliziert, Dronabinol steht in Form von Tropfen oder Kapseln zur Verfügung, Cannabisextrakte werden als Tropfen oder Kapseln zur oralen Einnahme bereitgestellt, ebenso Nabilon.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass in der Mehrzahl der Fälle eine Symptomverbesserung eintritt und eine Therapie mit Cannabisarzneimitteln in diesen Fällen auch fortgeführt wird. Für die Cannabisblüten wird insgesamt ein noch positiverer Effekt beschrieben. Dies sollte jedoch nicht überbewertet werden. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt wird, ist bezüglich zahlreicher Einzelaspekte nur bedingt mit den anderen Behandlungsgruppen vergleichbar. Das Durchschnittsalter ist deutlich geringer, es sind weit überwiegend Männer, häufiger bestehen Vorerfahrungen bei der Anwendung bzw. dem Konsum von Cannabisprodukten und zudem bestehen Unterschiede bei Haupt- und Nebendiagnosen.

Die Skala in Abbildung 11.1 macht für einzelne ICD-10-Diagnosen die Ausprägung des Therapieerfolgs noch einmal deutlicher sichtbar. Dabei fällt der etwas größere Effekt bei Verwendung der Cannabisblüten auch hier ins Auge.

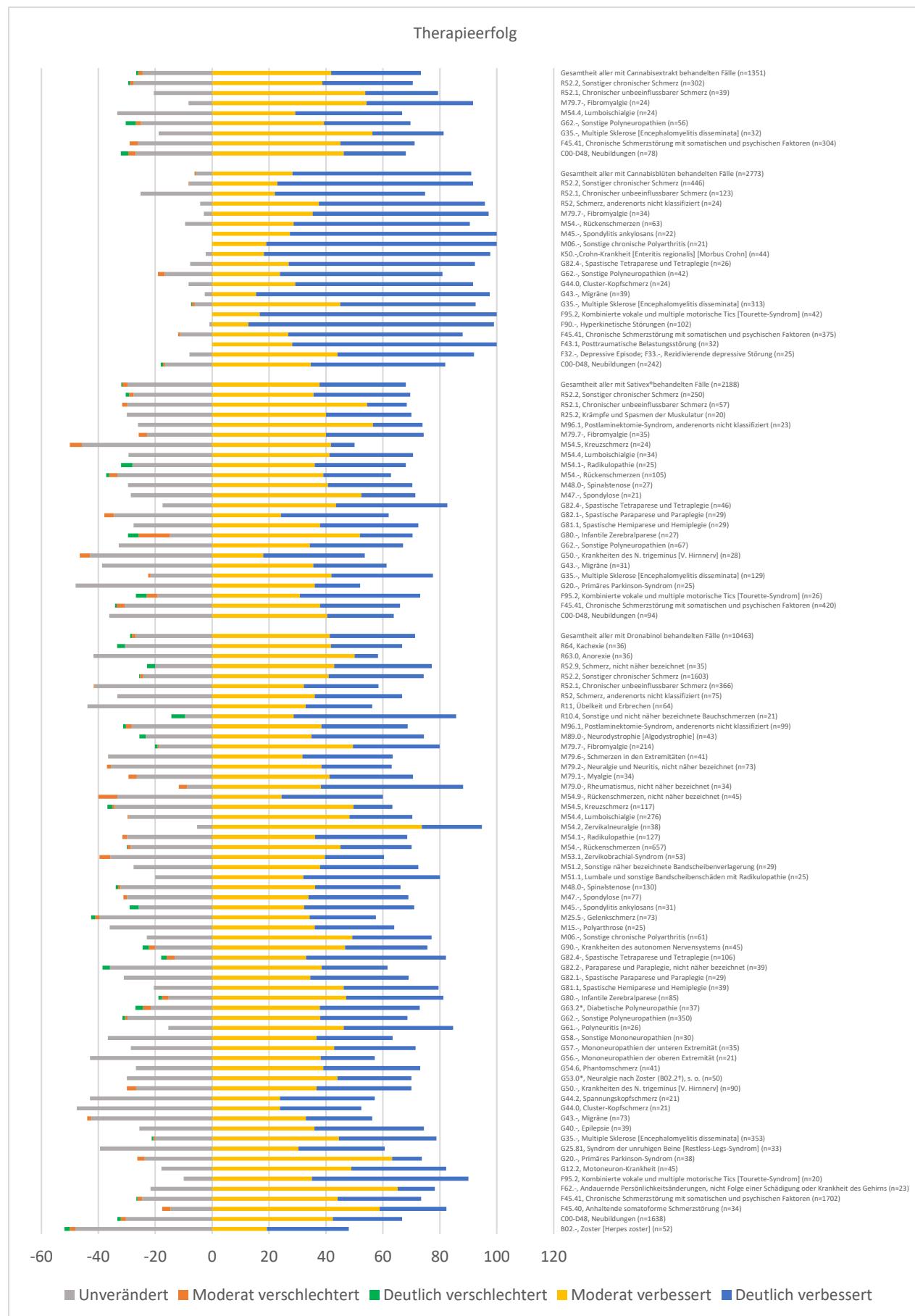


Abb. 11.1 Therapieerfolg nach Cannabisarzneimittel und ausgewählten ICD-10-Diagnosen

Zu Frage 12: Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.

Nebenwirkungen von Arzneimitteln werden in Europa nach den folgenden Häufigkeiten kategorisiert:

- Sehr häufig: bei mindestens einem von 10 Behandelten ($\geq 10\%$).
- Häufig: bei mindestens einem von hundert und weniger als einem von 10 Behandelten ($\geq 1\%$ bis $< 10\%$).
- Gelegentlich: bei mindestens einem von tausend und weniger als einem von hundert Behandelten ($\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$).
- Selten: bei mindestens einem von zehntausend und weniger als einem von tausend Behandelten ($\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$).
- Sehr selten: bei mindestens einem von einhunderttausend und weniger als einem von zehntausend Behandelten ($\geq 0,001\%$ bis $< 0,01\%$).

Unter einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln tritt sehr häufig Müdigkeit als Nebenwirkung auf.

Häufig sind Schwindel, Schläfrigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Desorientierung, Lethargie, Depression, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme sowie euphorische Stimmung (als ggf. auch gewünschte Nebenwirkungen) und Diarrhoe. Bei den gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen sollen an dieser Stelle die besonders bedrohlichen, wie Palpitationen und Tachykardien, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Halluzinationen, Dissoziation und Suizidgedanken genannt werden. Nebenwirkungen treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern.

Das Nebenwirkungsprofil ist Tabelle 12.1 zu entnehmen und wird zusätzlich für Männer und Frauen getrennt dargestellt. In den dann nachfolgenden Tabellen 12.2 bis 12.5 werden die Nebenwirkungen je nach verwendetem Cannabisarzneimittel dargestellt.

Nebenwirkungen	Anzahl der Nennungen in allen vollständigen Datensätzen (n=16809)	Prozentualer Anteil	Prozentualer Anteil bei Betrachtung der Fälle: weiblich (n=9093)	Prozentualer Anteil bei Betrachtung der Fälle: männlich (n=7705)
Übelkeit	820	4,9	6,3	3,2
Erbrechen	142	0,8	1,1	0,5
Appetitsteigerung	705	4,2	4,1	4,3
Gewichtszunahme	360	2,1	2,3	2,0
Konstipation	145	0,9	1,0	0,7
Diarröh	197	1,2	1,5	0,8
Mundtrockenheit	823	4,9	5,3	4,4
Tachykardie	140	0,8	1,0	0,6
Palpitationen	127	0,8	0,8	0,7
Hypertonie	54	0,3	0,4	0,2
Hypotonie	127	0,8	0,9	0,6
Schwindel	1640	9,8	12,2	6,9
Gleichgewichtsstörungen	522	3,1	3,6	2,6

Verschwommenes Sehen	260	1,5	1,8	1,2
Aufmerksamkeitsstörungen	727	4,3	4,8	3,8
Gedächtnisstörungen	499	3,0	3,1	2,8
Dysarthrie	58	0,3	0,4	0,3
Desorientierung	282	1,7	1,8	1,6
Müdigkeit	2506	14,9	16,2	13,4
Schläfrigkeit	1006	6,0	6,4	5,5
Lethargie	251	1,5	1,4	1,6
Euphorische Stimmung	237	1,4	1,2	1,6
Depression	198	1,2	1,3	1,0
Suizidgegedanken	21	0,1	0,1	0,1
Wahnvorstellungen	62	0,4	0,4	0,3
Sinnestäuschungen	103	0,6	0,6	0,6
Halluzinationen	122	0,7	0,9	0,6
Dissoziation	30	0,2	0,2	0,2

Tab. 12.1 Nebenwirkungen nach Häufigkeit und ergänzend nach weiblich und männlich

Nebenwirkungen, Cannabisblüten (n=2773)	Anzahl der Nennungen, Cannabisblüten (n=2773)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisblüten (n=2773)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisblüten, weiblich(n=901)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisblüten, männlich (n=1870)
Übelkeit	55	2,0	3,6	1,2
Erbrechen	6	0,2	0,2	0,2
Appetitsteigerung	185	6,7	8,1	6,0
Gewichtszunahme	74	2,7	3,3	2,4
Konstipation	13	0,5	0,9	0,3
Diarröhö	12	0,4	0,7	0,3
Mundtrockenheit	145	5,2	5,9	4,9
Tachykardie	14	0,5	0,9	0,3
Palpitationen	16	0,6	0,9	0,4
Hypertonie	0	0	0	0
Hypotonie	11	0,4	0,6	0,3
Schwindel	114	4,1	6,2	3,1
Gleichgewichtsstörungen	27	1,0	1,2	0,9
Verschwommenes Sehen	18	0,6	1,1	0,4
Aufmerksamkeitsstörungen	84	3,0	4,3	2,4
Gedächtnisstörungen	45	1,6	1,8	1,6
Dysarthrie	5	0,2	0,2	0,2
Desorientierung	17	0,6	0,4	0,7
Müdigkeit	343	12,4	15,0	11,1
Schläfrigkeit	100	3,6	4,8	3,0
Lethargie	34	1,2	1,1	1,3

Euphorische Stimmung	83	3,0	3,6	2,7
Depression	20	0,7	0,7	0,7
Suizidgedanken	1	0,0	0	0,1
Wahnvorstellungen	12	0,4	0,7	0,3
Sinnestäuschungen	6	0,2	0,3	0,2
Halluzinationen	7	0,3	0,6	0,1
Dissoziation	4	0,1	0,1	0,2

Tab. 12.2 Nebenwirkungsprofil Cannabisblüten (gesamt, weiblich, männlich):

Nebenwirkungen, Cannabisextrakt (n=1351)	Anzahl der Nennungen, Cannabisextrakt (n=1351)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisextrakt (n=1351)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisextrakt, weiblich (n=806)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisextrakt, männlich (n=542)
Übelkeit	64	4,7	5,6	3,5
Erbrechen	7	0,5	0,7	0,2
Appetitsteigerung	41	3,0	3,2	2,8
Gewichtszunahme	19	1,4	1,2	1,7
Konstipation	9	0,7	1,0	0,2
Diarröh	19	1,4	1,5	1,3
Mundtrockenheit	64	4,7	5,6	3,3
Tachykardie	17	1,3	1,7	0,6
Palpitationen	7	0,5	0,6	0,4
Hypertonie	6	0,4	0,5	0,4
Hypotonie	12	0,9	1,1	0,6
Schwindel	145	10,7	11,4	9,8
Gleichgewichtsstörungen	43	3,2	3,2	3,1
Verschwommenes Sehen	21	1,6	1,4	1,8
Aufmerksamkeitsstörungen	65	4,8	4,6	5,2
Gedächtnisstörungen	45	3,3	3,6	3,0
Dysarthrie	6	0,4	0,2	0,7
Desorientierung	23	1,7	1,7	1,7
Müdigkeit	217	16,1	17,2	14,4
Schlaftrigkeit	91	6,7	6,2	7,6
Lethargie	21	1,6	1,2	2,0
Euphorische Stimmung	12	0,9	0,6	1,3
Depression	17	1,3	1,0	1,7
Suizidgedanken	2	0,1	0,2	0
Wahnvorstellungen	11	0,8	1,0	0,6
Sinnestäuschungen	12	0,9	0,7	1,1
Halluzinationen	12	0,9	1,0	0,7
Dissoziation	2	0,1	0,2	0

Tab. 12.3 Nebenwirkungsprofil Cannabisextrakt (gesamt, weiblich, männlich):

Nebenwirkungen, Dronabinol (n=10463)	Anzahl der Nennungen, Dronabinol (n=10463)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Dronabinol (n=10463)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Dronabinol, weiblich (n=6162)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Dronabinol, männlich (n=4296)
Übelkeit	508	4,9	6,1	3,1
Erbrechen	88	0,8	1,0	0,6
Appetitsteigerung	436	4,2	4,1	4,3
Gewichtszunahme	234	2,2	2,4	2,0
Konstipation	94	0,9	0,9	0,8
Diarröh	125	1,2	1,5	0,7
Mundtrockenheit	381	3,6	4,2	2,8
Tachykardie	75	0,7	0,7	0,7
Palpitationen	76	0,7	0,7	0,8
Hypertonie	38	0,4	0,4	0,3
Hypotonie	80	0,8	0,8	0,7
Schwindel	1048	10,0	12,0	7,2
Gleichgewichts- störungen	334	3,2	3,3	2,9
Verschwommenes Sehen	160	1,5	1,8	1,2
Aufmerksamkeits- störungen	438	4,2	4,5	3,7
Gedächtnis- störungen	323	3,1	3,1	3,0
Dysarthrie	29	0,3	0,3	0,2
Desorientierung	182	1,7	1,8	1,7
Müdigkeit	1543	14,7	15,7	13,4
Schlaftrigkeit	644	6,2	6,5	5,7
Lethargie	145	1,4	1,5	1,3
Euphorische Stimmung	115	1,1	1,0	1,3
Depression	118	1,1	1,3	0,9
Suizidgegedanken	9	0,1	0,1	0,1
Wahnvorstel- lungen	27	0,3	0,3	0,2
Sinnestäuschungen	65	0,6	0,6	0,7
Halluzinationen	75	0,7	0,8	0,6
Dissoziation	14	0,1	0,1	0,1

Tab. 12.4 Nebenwirkungsprofil Dronabinol (gesamt, weiblich, männlich):

Überdurchschnittlich häufig treten bei der Anwendung von Sativex® Übelkeit sowie Mundtrockenheit auf.

Nebenwirkungen, Sativex® (n=2188)	Anzahl der Nennungen, Sativex® (n=2188)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Sativex® (n=2188)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Sativex®, weiblich (n=1205)	Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Sativex®, männlich (n=982)
Übelkeit	188	8,6	10,2	6,6
Erbrechen	41	1,9	2,5	1,1
Appetitsteigerung	43	2,0	1,8	2,1
Gewichtszunahme	33	1,5	1,3	1,7
Konstipation	28	1,3	1,3	1,2
Diarröh	40	1,8	1,9	1,7
Mundtrockenheit	231	10,6	10,1	11,1
Tachykardie	34	1,6	1,9	1,1
Palpitationen	27	1,2	1,5	0,9
Hypertonie	10	0,5	0,6	0,7
Hypotonie	24	1,1	1,2	1,0
Schwindel	329	15,0	17,9	11,5
Gleichgewichts- störungen	116	5,3	6,5	3,9
Verschwommenes Sehen	61	2,8	3,0	2,5
Aufmerksamkeits- störungen	138	6,3	6,3	6,3
Gedächtnis- störungen	86	3,9	3,5	4,5
Dysarthrie	18	0,8	0,8	0,8
Desorientierung	58	2,7	2,7	2,5
Müdigkeit	398	18,2	19,1	17,1
Schlaftrigkeit	164	7,5	7,4	7,6
Lethargie	51	2,3	1,7	3,2
Euphorische Stimmung	25	1,1	1,1	1,2
Depression	43	2,0	2,0	1,9
Suizidgedanken	9	0,4	0,4	0,4
Wahnvorstellungen	11	0,5	0,4	0,6
Sinnestäuschungen	20	0,9	0,8	1,0
Halluzinationen	26	1,2	1,2	1,1
Dissoziation	9	0,4	0,5	0,3

Tab. 12.5 Nebenwirkungsprofil Nabiximols/Sativex® (gesamt, weiblich, männlich):

Abb. 12.1 stellt die Nebenwirkungshäufigkeit nach den verwendeten Cannabisarzneimitteln in einer Grafik dar. Dabei wird besser sichtbar, dass bei der Verwendung unterschiedlicher Cannabisarzneimittel grundsätzlich die gleichen Nebenwirkungen auftreten und sich lediglich (meist) geringfügige Unterschiede in der Häufigkeit ergeben

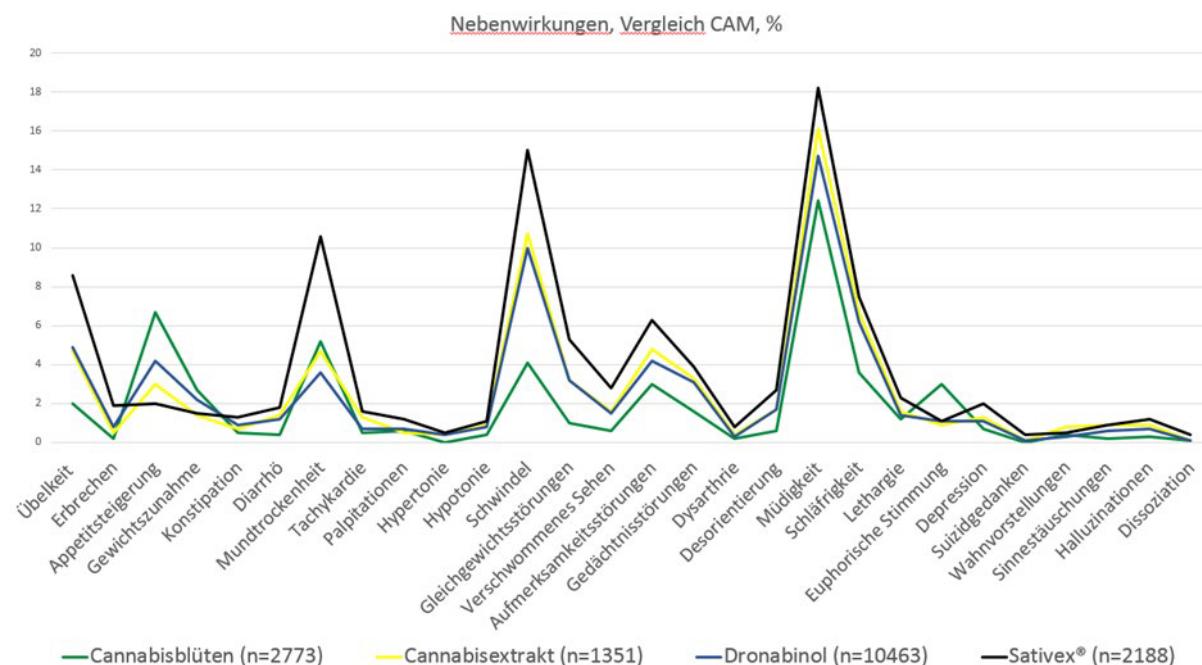


Abb. 12.1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Cannabisarzneimittel in %

Diskussion

Nebenwirkungen unter der Therapie mit Cannabisarzneimitteln sind häufig. Über die Schwere der Nebenwirkungen werden in der Begleiterhebung keine Angaben gemacht. Da Nebenwirkungen nur selten zum Therapieabbruch geführt haben, ist grundsätzlich von weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen auszugehen. Dennoch darf gerade das Auftreten psychotischer Nebenwirkungen schon bei niedrigen Dosierungen bzw. nach längeren nebenwirkungsfreien Therapieintervallen nicht unterschätzt werden. Solche Nebenwirkungen wurden in Einzelfällen gemeldet.

Nebenwirkungen treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Bei einer Therapie mit Cannabisblüten werden im Vergleich zu den anderen Cannabisarzneimitteln weniger Nebenwirkungen gemeldet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Durchschnittsalter dieser Patientinnen und Patienten deutlich geringer ist und ggf. Erfahrungen mit der Anwendung von Cannabisblüten (u.a. bei den Patientinnen und Patienten, die bereits über eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis verfügen) vorliegen.

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen entsprechen denen, die bereits aus den Fachinformationen zu Sativex®, Canemes® und dem u.a. in den USA zugelassenen Marinol® bekannt sind.^{22,23,24} Das betrifft auch die seltenen und ggf. bedrohlichen Nebenwirkungen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder gar Suizidgedanken. Viele Nebenwirkungen betreffen die Vigilanz, was bei der Therapieplanung zu berücksichtigen ist und insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten zu einer erhöhten Sturzgefahr führen kann. Auch stellt sich in der klinischen Praxis die Frage, ob aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen möglich ist.

Bei einem Vergleich der Nebenwirkungen von CBD-haltigen (Cannabisblüten, Cannabisextrakt, Sativex®) und nicht-CBD-haltigen Cannabisarzneimitteln (Dronabinol, Nabilon) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, wie Tabelle 12.6 zu entnehmen ist.

Nebenwirkungen	Anzahl der Nennungen, CBD-haltige Cannabis- arzneimittel	Prozentualer Anteil an der Zahl der Datensätze (n=6312) mit CBD- haltigen Cannabis- arzneimitteln	Anzahl der Nennungen, nicht-CBD- hältige Cannabis- arzneimittel	Prozentualer Anteil an der Zahl der Datensätze (n=10497) mit nicht-CBD- hältigen Cannabis- arzneimitteln
Übelkeit	307	4,9	513	4,9
Erbrechen	54	0,9	88	0,8
Appetitsteigerung	269	4,3	436	4,2
Gewichtszunahme	126	2,0	234	2,2
Konstipation	50	0,8	95	0,9
Diarröhö	71	1,1	126	1,2
Mundtrockenheit	440	7,0	383	3,6
Tachykardie	65	1,0	75	0,7
Palpitationen	50	0,8	77	0,7
Hypertonie	16	0,3	38	0,4
Hypotonie	47	0,7	80	0,8
Schwindel	588	9,3	1052	10,0
Gleichgewichtsstörungen	186	2,9	336	3,2
Verschwommenes Sehen	100	1,6	160	1,5
Aufmerksamkeitsstörungen	287	4,5	440	4,2
Gedächtnisstörungen	176	2,8	323	3,1
Dysarthrie	29	0,5	29	0,3
Desorientierung	98	1,6	184	1,8
Müdigkeit	958	15,2	1548	14,7
Schlaftrigkeit	355	5,6	651	6,2
Lethargie	106	1,7	145	1,4
Euphorische Stimmung	120	1,9	117	1,1
Depression	80	1,3	118	1,1
Suizidgedanken	12	0,2	9	0,1
Wahnvorstellungen	34	0,5	28	0,3
Sinnestäuschungen	38	0,6	65	0,6
Halluzinationen	45	0,7	77	0,7
Dissoziation	15	0,2	15	0,1

Tab. 12.6 Häufigkeit von Nebenwirkungen in CBD- und nicht-CBD-haltigen Cannabisarzneimitteln

Diskussion

In der Literatur wurde die Frage aufgeworfen, ob das in Cannabisextrakten und Cannabisblüten enthaltene CBD ggf. die Nebenwirkungsrate, die insbesondere dem THC zugeschrieben wird, senkt.²⁵

²⁶ Nach den Daten der Begleiterhebung ist dies nicht der Fall. Die Unterschiede in den Behandlungsgruppen sind gering. Lediglich zwei Nebenwirkungen zeigen markante Unterschiede, jedoch treten diese in der Gruppe der mit Cannabisblüten und -extrakten behandelten Patientinnen

und Patienten häufiger auf. Mundtrockenheit und euphorische Stimmung werden bei der Anwendung von Dronabinol deutlich seltener als Nebenwirkung benannt als bei der Anwendung CBD-haltiger Arzneimittel. Bezuglich der Mundtrockenheit ist dies u.a. durch die Anwendungsform begründbar. Dronabinol wird in Form von Tropfen oder Kapseln geschluckt. Cannabisblüten werden z.T. inhalativ angewendet und Sativex® direkt in die Mundhöhle gesprührt. Die euphorisierende Wirkung tritt insbesondere bei der Anwendung von Blüten auf, was im Zusammenhang mit den sehr hohen zugeführten THC-Mengen diskutiert werden muss.

Zu Frage 13: Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.

In mehr als 30% der Fälle wird die Therapie mit Cannabisarzneimitteln vor Ablauf eines Jahres abgebrochen. Als Grund wird bei einem Drittel dieser Fälle die unzureichende Wirkung des Cannabisarzneimittels angegeben. Nebenwirkungen sind für 25% der Therapieabbrüche verantwortlich. Der Tod der Patientin bzw. des Patienten beendete in 20% der Fälle die Therapie. Insgesamt wird die Therapie mit Cannabisblüten seltener abgebrochen als bei Verwendung der anderen Cannabisarzneimittel. In den Tabellen 13.1 bis 13.4 wird zunächst die Häufigkeit des Therapieabbruchs für die Gesamtpopulation und nachfolgend für die Hauptindikationen nach Cannabisarzneimittel dargestellt.

Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabis- blüten (n=2773)	Cannabis- extrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
Gesamt	5305 (31,6%)	312 (11,3%)	415 (30,7%)	3696 (35,3%)	13 (38,2%)	869 (39,7%)
Männlich	2308 von 7705 (30,0%)	175 von 1870 (9,4%)	181 von 542 (33,4%)	1571 von 4296 (36,6%)	5 von 15 (33,3%)	376 von 982 (38,3%)
Weiblich	2994 von 9093 (32,9%)	137 von 901 (15,2%)	234 von 806 (29,0%)	2122 von 6162 (34,4%)	8 von 19 (42,1%)	493 von 1205 (40,9%)

Tab. 13.1 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel, ergänzend aufgeteilt nach Männern und Frauen

Schmerz, Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle CAM (n=12842),	Cannabisblüten (n=1851)	Cannabisextrakt (n=1200)	Dronabinol (n=8160)	Sativex® (n=1609)
Gesamt	3855 (30,0%)	203 (11,0%)	354 (29,5%)	2618 (32,1%)	674 (41,9%)
Männlich	1643 von 5654 (29,1%)	112 von 1217 (9,2%)	152 von 476 (31,9%)	1092 von 3263 (33,5%)	284 von 689 (41,2%)
Weiblich	2209 von 7180 (30,8%)	91 von 632 (14,4%)	202 von 722 (28,0%)	1523 von 4893 (31,1%)	390 von 920 (42,4%)

Tab. 13.2 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel bei der Indikation Schmerz, ergänzend aufgeteilt nach Männern und Frauen

Spastik, Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle CAM (n=1226),	Cannabisblüten (n=385)	Cannabisextrakt (n=51)	Dronabinol (n=738)	Sativex® (n=430)
Gesamt	381 (23,7%)	37 (9,6%)	12 (23,5%)	195 (26,4%)	136 (31,6%)
Männlich	184 von 836 (22,0%)	20 von 251 (8,0%)	8 von 21 (38,1%)	94 von 356 (26,4%)	62 von 207 (30,0%)
Weiblich	197 von 769 (25,6%)	17 von 134 (12,7%)	4 von 30 (13,3%)	101 von 381 (26,5%)	74 von 222 (33,3%)

Tab. 13.3 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel bei der Indikation Spastik, ergänzend aufgeteilt nach Männern und Frauen

Anorexie/Wasting, Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle CAM (n=852)	Cannabisblüten (n=102)	Cannabisextrakt (n=24)	Dronabinol (n=698)	Sativex® (n=27)
Gesamt	488 (57,3%)	26 (25,5%)	17 (70,8%)	430 (61,6%)	14 (51,9%)
Männlich	233 von 402 (58,0%)	19 von 66 (28,8%)	6 von 11 (54,5%)	202 von 313 (64,5%)	6 von 12 (50,0%)
Weiblich	255 von 450 (56,7%)	7 von 36 (19,4%)	11 von 13 (84,6%)	228 von 385 (59,2%)	8 von 15 (53,3%)

Tab. 13.4 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel bei der Indikation Anorexie/Wasting, ergänzend aufgeteilt nach Männern und Frauen

Gründe für den Therapieabbruch sind insbesondere die ausbleibende bzw. nicht ausreichende Wirkung, Nebenwirkungen, die ein Weiterführen der Therapie ausschließen, im Einzelfall Wechselwirkungen und die Beendigung der Therapie durch den Tod der Patientin bzw. des Patienten. Tabelle 13.5 stellt die Abbruchgründe nach Cannabisarzneimittel für alle gemeldeten Therapieabbrüche dar. Bleibt bei der Betrachtung Nabilon aufgrund der geringen Fallzahl außen vor, fällt für Sativex® der recht hohe Anteil der Nebenwirkungen und für die Cannabisblüten der hohe Anteil an anderen Gründen als Abbruchgrund auf.

Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle Fälle mit Therapieabbruch (n=5305)	Cannabis-blüten (n=312)	Cannabis-extrakt (n=415)	Dronabinol (n=3696)	Nabilon (n=13)	Sativex® (n=869)
Nicht ausreichende Wirkung	2043 (38,5%)	76 (24,4%)	160 (38,6%)	1435 (38,8%)	3 (23,1%)	369 (42,5%)
Nebenwirkungen	1373 (25,9%)	52 (16,7%)	128 (30,8%)	857 (23,2%)	4 (30,8%)	332 (38,2%)
Wechselwirkungen	15(0,3%)	1(0,3%)	2(0,5%)	9(0,2%)	0	3(0,3%)
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	137 (2,6%)	7 (0,3%)	11 (2,7%)	103 (2,8%)	0	16 (1,8%)
Versterben	1070 (20,2%)	76 (24,4%)	62 (14,9%)	869 (23,5%)	2 (15,4%)	61 (7,0%)
Andere Gründe	667 (12,6%)	100 (32,1%)	52 (12,5%)	423 (11,5%)	4 (30,8%)	88 (10,1%)

Tab. 13.5 Gründe für einen Therapieabbruch nach Cannabisarzneimittel

Tabellen 13.6 bis 13.8 beziehen sich auf die Therapieabbruchgründe bei den Hauptdiagnosen. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl wird auf die Darstellung von Nabilon verzichtet.

Schmerz, Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	alle CAM (n=3855)	Cannabis-blüten (n=203)	Cannabis-extrakt (n=354)	Dronabinol (n=2618)	Sativex® (n=674)
Nicht ausreichende Wirkung	1687(43,8%)	59(29,2%)	148(41,8%)	1185(45,3%)	293(43,5%)
Nebenwirkungen	1118(29,0%)	31(15,3%)	115(32,5%)	708(27,0%)	263(39,0%)
Wechselwirkungen	14(0,4%)	0	2(0,6%)	9(0,3%)	3(0,4%)
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	75(1,9%)	4(2,0%)	8(2,3%)	49(1,9%)	14(2,1%)
Versterben	481(12,5%)	42(20,7%)	40(11,3%)	363(13,9%)	35(5,2%)
Andere Gründe	480(12,5%)	67(33,0%)	41(11,6%)	304(11,6%)	10166(9,8%)

Tab. 13.6 Gründe für einen Therapieabbruch bei der Indikation Schmerz nach Cannabisarzneimittel

Spastik, Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	alle CAM (n=381)	Cannabis-blüten (n=37)	Cannabis-extrakt (n=12)	Dronabinol (n=195)	Sativex® (n=136)
Nicht ausreichende Wirkung	159(41,7%)	11(29,7%)	6(50,0%)	83(42,6%)	59(43,4%)
Nebenwirkungen	126(33,1)	13(35,1%)	3(25,0%)	58(29,7%)	51(37,5%)
Wechselwirkungen	0	0	0	0	0
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	8(2,1%)	0	0	6(3,1%)	2(1,5%)
Versterben	36(9,5%)	4(10,8%)	2(16,7%)	18(9,2%)	12(8,8%)
Andere Gründe	52(13,7%)	9(24,3%)	1(8,3%)	30(15,4%)	12(8,8%)

Tab. 13.7 Gründe für einen Therapieabbruch bei der Indikation Spastik nach Cannabisarzneimittel

Anorexie/Wasting Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	alle CAM (n=488)	Cannabis-blüten (n=26)	Cannabis-extrakt (n=17)	Dronabinol (n=430)	Sativex® (n=14)
Nicht ausreichende Wirkung	84(17,2%)	3(11,5%)	2(11,8%)	76(17,7%)	2(14,3%)
Nebenwirkungen	58(11,9%)	4(15,4%)	4(23,5%)	47(10,9%)	3(21,4%)
Wechselwirkungen	1(0,2%)	1(3,8%)	0	0	0
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	22(4,5%)	0	1(5,9%)	21(4,9%)	0
Versterben	278(57,0%)	17(65,4%)	8(47,1%)	245(57,0%)	8(57,1%)
Andere Gründe	45(9,2%)	1(3,9%)	2(11,8%)	41(9,5%)	1(7,1%)

Tab. 13.8 Gründe für einen Therapieabbruch bei der Indikation Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Ergänzend werden in Tabelle 13.9 die Gründe des Therapieabbruchs für die Indikation Übelkeit/Erbrechen dargestellt. Mit einer Rate von nahezu 70% wird in dieser Gruppe das Versterben als Grund für die Therapiebeendigung angegeben. Dies verdeutlicht, dass Übelkeit und Erbrechen häufig im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung behandelt wurden.²⁷

Übelkeit/Erbrechen, Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	alle CAM, (n=277)	Cannabis-blüten (n=11)	Cannabis-extrakt (n=10)	Dronabinol (n=245)	Sativex® (n=7)
Nicht ausreichende Wirkung	28(10,1%)	0	0	27(11,0%)	1(14,3%)
Nebenwirkungen	23(8,3%)	2(18,2%)	0	17(6,9%)	2(28,6%)
Wechselwirkungen	0	0	0	0	0
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	18(6,5%)	2(9,1%)	1(10%)	15(6,1%)	0
Versterben	186(67,2%)	6(54,6%)	7(70%)	167(68,2%)	4(%)
Andere Gründe	22(7,9%)	1(9,1%)	2(20%)	19(7,8%)	0

Tab. 13.9 Gründe für einen Therapieabbruch bei der Indikation Übelkeit/Erbrechen nach Cannabisarzneimittel

Diskussion

Insgesamt ist die Abbruchrate bei der Therapie mit Cannabisarzneimitteln gering, wenn bei der Bewertung berücksichtigt wird, dass die Therapie nur begonnen werden kann, wenn bisher verfügbare Arzneimittel keinen ausreichenden Therapieerfolg zeigten. Allerdings bleiben Daten der Krankenkassen zur Dauer einer Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel zunächst abzuwarten. Nach den in SGB V festgelegten Kriterien dürfen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung behandelt werden, die mit bisher durchgeföhrten Therapieformen nicht zufriedenstellend behandelt werden konnten, weitere sinnvolle Therapieoptionen nicht zur Verfügung stehen und die Therapie mit einem Cannabisarzneimittel Aussicht auf eine Symptomverbesserung hat. Im allgemeinen Sprachgebrauch werden diese Patientinnen und Patienten oft als ‚austherapiert‘ bezeichnet, was eine gewisse Ratlosigkeit bezüglich weiterer Therapieangebote deutlich macht. Bleiben Sterbefälle bei der Betrachtung der Abbruchgründe außen vor, so liegt die Abbruchrate unter 25%. Die noch geringere Abbruchrate bei den mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten ist im Zusammenhang mit dem deutlich geringeren Durchschnittsalter und der ggf. bereits vorhandenen

Vorerfahrung mit der Anwendung von Cannabisblüten zu betrachten. Die Therapie mit Cannabisarzneimitteln wird deutlich häufiger aufgrund fehlender Wirksamkeit als aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen abgebrochen. Lediglich in 1373 Fällen (das entspricht 8,2% der gesamten 16809 Fälle) führten Nebenwirkungen zur Beendigung der Therapie. Es sei noch einmal betont, dass nach Abbruch einer Therapie mit einem Cannabisarzneimittel auch ein anderes Cannabisarzneimittel verwendet werden kann, dies jedoch in der Begleiterhebung aufgrund der Anonymisierung und der Vorgabe, für eine neu begonnene Therapie mit einem anderen Cannabisarzneimittel eine separate Meldung abzugeben, nicht sichtbar wird. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln führen nur selten zum Therapieabbruch.²⁸

Inwiefern auch genetische Faktoren in Bezug auf das Endocannabinoidsystem für ausbleibende Wirkung bei einem Anteil der Patientinnen und Patienten verantwortlich sein können, ist noch nicht ausreichend untersucht, jedoch Inhalt derzeitiger Forschung.²⁹

Zu Frage 14: Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten.

In nahezu 70% der erfassten Fälle wird eine Verbesserung der Lebensqualität berichtet, bei Verwendung von Cannabisblüten sind es fast 90%. Bei Anorexie/Wasting sowie Übelkeit und Erbrechen fällt die Verbesserung mit 64% etwas geringer aus, bei einer bestehenden Spastik kommt es bei mehr als 75% der Patientinnen und Patienten zu einer Besserung. Die Tabellen 14.1 bis 14.5 stellen die Ergebnisse für die Hauptindikationen sowie die Diagnose Übelkeit und Erbrechen dar.

Gesamtheit der Datensätze, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabis-blüten (n=2773)	Cannabis-extrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
Deutlich verbessert	5557 (33,1%)	1701 (61,3%)	404 (29,9%)	2884 (27,6%)	4 (11,8%)	564 (25,8%)
Moderat verbessert	6216 (37,0%)	796 (28,7%)	541 (40,0%)	4052 (38,7%)	17 (50,0%)	810 (37,0%)
Unverändert	3931 (23,4%)	247 (8,9%)	314 (23,2%)	2757 (26,3%)	11 (32,4%)	602 (27,5%)
Moderat verschlechtert	747 (4,4%)	18 (0,6%)	62 (4,6%)	519 (5,0%)	0	148 (6,8%)
Deutlich verschlechtert	358 (2,1%)	11 (0,4%)	30 (2,2%)	251 (2,4%)	2 (5,9%)	64 (2,9%)

Tab. 14.1 Veränderung der Lebensqualität bei der Gesamtheit der Datensätze nach Cannabisarzneimittel

Schmerz, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle voll- ständigen Datensätze (n=12842)	Cannabis- blüten (n=1851)	Cannabis- extrakt (n=1200)	Dronabinol (n=8160)	Nabilon (n=22)	Sativex® (n=1609)
Deutlich verbessert	4205 (32,7%)	1162 (62,8%)	362 (30,2%)	2300 (28,2%)	2 (9,1%)	379 (23,6%)
Moderat verbessert	4700 (36,6%)	479 (25,9%)	466 (38,8%)	3139 (38,5%)	12 (54,5%)	604 (37,5%)
Unverändert	3063 (23,9%)	193 (10,4%)	289 (24,1%)	2107 (25,8%)	7 (31,8%)	467 (29,0%)
Moderat verschlechtert	610 (4,8%)	13 (0,7%)	53 (4,4%)	434 (5,3%)	0	110 (6,8%)
Deutlich verschlechtert	264 (2,1%)	4 (0,2%)	30 (2,5%)	180 (2,2%)	1 (4,5%)	49 (3,0%)

Tab. 14.2 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Schmerz nach Cannabisarzneimittel

Spastik, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	Alle voll- ständigen Datensätze (n=1607)	Cannabis- blüten (n=385)	Cannabis- extrakt (n=51)	Dronabinol (n=738)	Nabilon (n=3)	Sativex® (n=430)
Deutlich verbessert	539 (33,5%)	179 (46,5%)	10 (19,6%)	212 (28,7%)	1	137 (31,9%)
Moderat verbessert	675 (42,0%)	173 (44,9%)	29 (56,9%)	313 (42,4%)	1	159 (37,0%)
Unverändert	313 (19,5%)	29 (7,5%)	10 (19,6%)	179 (24,3%)	1	94 (21,9%)
Moderat verschlechtert	57(3,5%)	3(0,8%)	2(3,9%)	24(3,3%)		28(6,5%)
Deutlich verschlechtert	23(1,4%)	1(0,3%)	0	10(1,4%)		12(2,8%)

Tab. 14.3 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Spastik nach Cannabisarzneimittel

Anorexie/Wasting, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	Alle voll- ständigen Datensätze (n=852)	Cannabis- blüten (n=102)	Cannabis- extrakt (n=24)	Dronabinol (n=698)	Nabilon (n=1)	Sativex® (n=27)
Deutlich verbessert	188 (22,1%)	46 (45,1%)	3 (12,5%)	134 (19,2%)		5 (18,5%)
Moderat verbessert	323 (37,9%)	40 (39,2%)	11 (45,8%)	263 (37,7%)		9 (33,3%)
Unverändert	256 (30,0%)	11 (10,8%)	8 (33,3%)	226 (32,4%)	1	10 (37,0%)
Moderat verschlechtert	41(4,8%)	1(1,0%)	2(8,3%)	35(5,0%)		3(11,1%)
Deutlich verschlechtert	44(5,2%)	4(3,9%)	0	40(5,7%)		0

Tab. 14.4 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Übelkeit/Erbrechen, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=376)	Cannabis-blüten (n=22)	Cannabis-extrakt (n=12)	Dronabinol (n=327)	Nabilon (n=5)	Sativex® (n=10)
Deutlich verbessert	103(27,4%)	8(36,4%)	4(33,3%)	87(26,6%)	1(20%)	3(30%)
Moderat verbessert	140(37,2%)	12(54,5%)	8(66,7%)	114(34,9%)	3(60%)	3(30%)
Unverändert	112(29,8%)	1(4,5%)	0	107(32,7%)	1(20%)	3(30%)
Moderat verschlechtert	12(3,2%)	1(4,5%)	0	10(3,1%)	0	1(10%)
Deutlich verschlechtert	9(2,4%)	0	0	9(2,8%)	0	0

Tab. 14.5 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Übelkeit/Erbrechen nach Cannabisarzneimittel

Diskussion

Die Einschätzung zur Entwicklung der Lebensqualität hängt einerseits unmittelbar mit dem Therapieerfolg zusammen, andererseits aber auch mit dem weiteren Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung. So kann z.B. die Entwicklung der Lebensqualität eines ansonsten gesunden 46-jährigen Schmerzpatienten kaum mit der Lebensqualität einer 57-jährigen Patientin mit fortschreitender Multipler Sklerose oder eines 80-jährigen Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs verglichen werden. Daher sollten die Ergebnisse zur Entwicklung der Lebensqualität nicht überbewertet werden. Eine unveränderte oder gar schlechtere Lebensqualität muss nicht im Zusammenhang mit einer erfolglosen Therapie stehen.

Bei einer Besserung der Lebensqualität ist es zudem möglich, dass diese trotz gleichbleibender Symptomstärke auftritt. Aus zahlreichen Studien zum Schmerz ist beispielsweise bekannt, dass Arzneimittel im Einzelfall kaum die Schmerzstärke selbst beeinflussen, jedoch die Wahrnehmung des „Leids“ was daraus entsteht. („Die Schmerzen sind gleich schwer, aber es macht mir nicht so viel aus“) Bei der Anwendung von Betäubungsmitteln, wie den hier untersuchten Cannabisarzneimitteln auch, besteht die Gefahr der Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung. Ärztinnen und Ärzte müssen daher im Therapieverlauf überprüfen, ob die berichtete Steigerung der Lebensqualität auf die Wirkung eines Betäubungsmittels auf die bestehende Symptomatik oder auf eine Abhängigkeitsentwicklung zurückzuführen ist.

Zusammenfassende Bewertung des BfArM

Am 10. März 2017 hat der Gesetzgeber Regelungen in Kraft gesetzt, die Ärztinnen und Ärzten die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenkassen ermöglichen, auch wenn diese Arzneimittel zur Behandlung der bestehenden Erkrankung bzw. Symptomatik nicht als Fertigarzneimittel zugelassen sind. Ein Systembruch in der Arzneimittelversorgung, der als notwendig erachtet wurde, um Patientinnen und Patienten, denen zur Behandlung ihrer Symptome keine weiteren Arzneimittel zur Verfügung stehen und bei denen die Behandlung mit Cannabisarzneimitteln eine Aussicht auf Erfolg hat, nicht der Selbsttherapie, u.a. aus dem Selbstanbau von Cannabis, zu überlassen.

Die eingeleiteten Maßnahmen sollten sowohl die Versorgungssicherheit herstellen als auch Anreize für die Erforschung von Cannabisarzneimitteln bieten, um mittelfristig die arzneimittelrechtliche Zulassung von Fertigarzneimitteln zu erreichen, die als sichere und wirksame Arzneimittel den Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen.

Um die Auswirkungen der gesetzlichen Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von Cannabisarzneimitteln zu überprüfen, wurde das BfArM mit der Durchführung einer über fünf Jahre laufenden Begleiterhebung beauftragt, deren Ergebnisse hier nun vorgestellt wurden. Die Ergebnisse sollen es dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermöglichen, über die Regelungen zur Erstattung der Behandlungskosten mit Cannabisarzneimitteln neu zu entscheiden.

Wie in der Einleitung dieses Berichts erwähnt, handelt es sich bei der Begleiterhebung nicht um eine klinische Studie, die zur Prüfung von Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels unabdingbar ist. Es handelt sich um die Sammlung nicht überprüfbarer, anonymisierter Behandlungsdaten, die wichtige Hinweise auf mögliche Anwendungsgebiete, Nebenwirkungen, Patientencharakteristika und auch mögliche Begrenzungen einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln liefern. Diese Daten bieten eine Grundlage um klinische Studien und die Entwicklung zulassungsfähiger Arzneimittel vorzubereiten bzw. bereits begonnene Entwicklungen weiterzuführen.

Mit insgesamt rund 21.000 vollständigen und damit auswertbaren Datensätzen steht eine relevante Datenmenge zur Verfügung. In Anbetracht der gesetzlichen Verpflichtung für Ärztinnen und Ärzte, an der auch für sie anonymen Erhebung teilzunehmen, ist die Rücklaufquote gering. Bereits publizierte Daten von Krankenkassen und Analysten lassen im Abgleich mit den gemeldeten Fällen in der Begleiterhebung darauf schließen, dass die Meldelücke insbesondere die Verordnung von Cannabisblüten durch Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung betrifft.

Die Ergebnisse der Begleiterhebung entsprechen denen, die sich bereits bei den in 2019 und 2021 publizierten Zwischenauswertungen abgezeichnet hatten. Chronische Schmerzen sind in mehr als drei Viertel der übermittelten Fälle Grund für die Therapie mit einem Cannabisarzneimittel. Die Behandlung einer Spastik unterschiedlicher Ursache folgt mit etwa 10%. Viele der behandelten Symptome (mindestens 15%) stehen im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung. Neben Schmerzen sind dies insbesondere Übelkeit und Erbrechen sowie starker Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit.

Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisarzneimitteln behandelt werden, sind im Durchschnitt 57 Jahre alt und in der Mehrzahl weiblich. Dies gilt für alle Cannabisarzneimittel, nur nicht für die Blüten. Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt werden, sind im Mittel lediglich 45,5 Jahre alt und in zwei Dritteln der Fälle männlich. Dies sind nur zwei der zahlreichen Besonderheiten, die sich für die Gruppe der mit Blüten Behandelten ergeben. Bezogen auf den THC-Gehalt werden diese Patientinnen und Patienten mit einer vielfach höheren Dosis therapiert. Sie bewerten den Therapieerfolg grundsätzlich höher, brechen die Therapie seltener ab und geben

seltener Nebenwirkungen an. Lediglich die Nebenwirkung „euphorisierende Wirkung“ wird dreimal häufiger berichtet als bei den anderen Cannabisarzneimitteln.

Bezogen auf alle gemeldeten Fälle wurde die Therapie mit einem Cannabisarzneimittel in etwa einem Drittel der Fälle vor Ablauf eines Jahres abgebrochen. Bleiben die Todesfälle bei der Betrachtung der Therapieabbrüche außen vor, waren es 25%. Der Hauptgrund für einen Abbruch der Therapie war die ausbleibende bzw. nicht ausreichende Wirkung.

Nebenwirkungen sind bei der Therapie mit Cannabisarzneimitteln vergleichsweise häufig. Die Nebenwirkungen scheinen überwiegend nicht schwerwiegend zu sein, da die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen vergleichsweise gering war. Die Nebenwirkungen entsprechen in Art und Häufigkeit denen, die bereits von den zugelassenen Fertigarzneimitteln auf Cannabisbasis (Sativex®, Canemes® und dem u.a. in den USA zugelassenen Marinol® (entsprechend Dronabinol)) bekannt sind. Im Sinne der Therapiesicherheit bei der Verwendung nicht ausreichend geprüfter Arzneimittel ist dies eine positive Nachricht, die eine Überprüfung im Rahmen klinischer Prüfungen jedoch nicht entbehrlich macht.

Die positive Einschätzung zur therapeutischen Wirkung und zur Entwicklung der Lebensqualität ist für alle Patientinnen und Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr therapiert wurden, folgerichtig, da ansonsten die Therapie nicht fortgeführt worden wäre. Aufgrund der großen Meldelücke in der Begleiterhebung bleiben zunächst Daten der Krankenkassen abzuwarten, die Auskunft darüber geben, ob tatsächlich zwei Drittel der genehmigten Therapien über einen Zeitraum von einem Jahr fortgeführt wurden.

Unter Berücksichtigung der bereits weltweit verfügbaren Informationen zu arzneimittelrechtlich zugelassenen Arzneimitteln auf Cannabisbasis, die für die Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose, des wasting-Syndroms, seltener Formen einer kindlichen Epilepsie sowie von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bestehen, hat sich die Behandlung chronischer Schmerzen als die zentrale Indikation in der Begleiterhebung herausgestellt. Chronische Schmerzen sind in der Bevölkerung sehr häufig. Dies birgt die Gefahr, dass seltene Erkrankungen, wie z.B. Tic-Störungen oder Sonderformen des Kopfschmerzes (wie Clusterkopfschmerz oder Migräne), die nur einen sehr geringen Anteil bei den gemeldeten Fällen ausmachen, bei der Entwicklung weiterer Fertigarzneimittel auf Cannabisbasis, aus dem Fokus geraten. Dies sollte nicht passieren.

Nicht ohne Sorge sehen wir die Ergebnisse zu den Cannabisblüten. Das vergleichsweise geringe Alter, der hohe Männeranteil, die auf THC bezogen hohe Dosis, bei gleichzeitig fehlenden Erkenntnissen aus wissenschaftlichen Publikationen zu Wirksamkeit und Sicherheit bei solchen Dosierungen, wirft die Frage nach Abgrenzung zwischen tatsächlich therapeutischen Effekten und erlebter Steigerung des Wohlbefindens bei hoher Abhängigkeitsgefahr auf. Dies gilt es von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten stets im Blick zu halten, um Fehlentwicklungen vorzubeugen.

Die Sorge wird durch die noch nicht abgeschlossene Analyse einer Stichprobe von Verschreibungen mit Cannabisarzneimitteln verstärkt. Unter Einbeziehung von Privatrezepten, die Patientinnen und Patienten außerhalb der Begleiterhebung betreffen, zeigt sich ein noch höherer Männeranteil und ein noch geringeres Durchschnittsalter bezüglich der Verschreibung von Cannabisblüten.

Positiv zu bewerten ist, dass klinische Studien mit Cannabisarzneimitteln in der Zwischenzeit auch in Deutschland begonnen wurden. Ziel muss es bleiben, die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln in klinischen Studien zu belegen und die Zulassung von Fertigarzneimitteln anzustreben, um den eingangs beschriebenen Systembruch wieder zu heilen.

¹ Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 06. März 2017; BGBl I, S. 403

² Verordnung über die Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung – CanBV) vom 23. März 2017 (BGBl IS. 520)

³ Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. März 2022 (BGBl. I S. 473) geändert worden ist

⁴ CANNA-TICS: Hannover Medical School: EudraCT Number: 2016-000564-42: A randomized multi-centre double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders (CANNA-TICS)

VER-CLBP-001: EudraCT Number: 2020-000107-36: Proof of efficacy, maintenance of efficacy, long-term safety and investigation of the potential for dependence and abuse and the effect of abrupt drug withdrawal of VER-01 in a multicenter study.

AGMT_DISCOVER: EudraCT Number: 2019-000616-28: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III clinical trial to investigate the efficacy and safety of Dronabinol in the Improvement of ChemOTherapy-induced and tumor-Related... <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000616-28/DE>

Weitere klinische Studien weltweit sind u.a. über Eudra-CT recherchierbar.

⁵ www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/marihuana-als-medizin-zahlender-cannabis-patienten-steigt-aber-nichtso-schnell-wie-erwartet/26793480.html?

⁶ Ginsburg BC, Hensler JG. Age-related changes in CB1 receptor expression and function and the behavioral effects of cannabinoid receptor ligands. *Pharmacol Biochem Behav*. 2022 Feb;213:173339. doi: 10.1016/j.pbb.2022.173339. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35077729.

⁷ Schmidt-Wolf, G. & Cremer-Schaeffer, P. Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland – Zwischenauswertung. *Bundesgesundheitsbl* (2019) 62: 845. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02968-0>

Schmidt-Wolf, G., Cremer-Schaeffer, P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. *Bundesgesundheitsbl* 64, 368–377 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>

⁸ Cremer-Schaeffer, P., Schmidt-Wolf, G. & Broich, K. Cannabisarzneimittel in der Schmerztherapie - Zwischenauswertung der Cannabisbegleiterhebung hinsichtlich der primär behandelten Symptomatik Schmerz. *Schmerz* (2019) 33: 415. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00399-z>

⁹ Schmidt-Wolf G, Peter Cremer-Schaeffer P. Zwischenergebnisse der Cannabis-Begleiterhebung zu Dronabinol. Interim results of the survey accompanying the prescription of cannabis-based medicines in Germany regarding dronabinol. *Dtsch Arzteblatt Int* 2021; 118: 177-8; DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0125 <https://www.aerzteblatt.de/archiv/inhalt?heftid=6573>

¹⁰ Schmidt-Wolf, G., Cremer-Schaeffer, P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. *Bundesgesundheitsbl* 64, 368–377 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>

¹¹ Wallace MS, Marcotte TD, Atkinson JH, Padovano HT, Bonn-Miller M. A Secondary Analysis from a Randomized Trial on the Effect of Plasma Tetrahydrocannabinol Levels on Pain Reduction in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Pain*. 2020 Nov-Dec;21(11-12):1175-1186. doi: 10.1016/j.jpain.2020.03.003. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565122.

Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, Hayon Y, Eisenberg E. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2020 Sep;24(8):1505-1516. doi: 10.1002/ejp.1605. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32445190; PMCID: PMC7496774.

Bonomo Y, Norman A, Collins L, O'Neill H, Galettis P, Trinca J, Strauss N, Martin J, Castle D. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Medicinal Cannabis Formulation in Patients with Chronic Non-cancer Pain on Long-Term High Dose Opioid Analgesia: A Pilot Study. *Pain Ther*. 2022 Mar;11(1):171-189. doi: 10.1007/s40122-021-00344-y. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34921662; PMCID: PMC8861237.

Wang L, Hong P J, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong C J et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials *BMJ* 2021; 374 :n1034 doi:10.1136/bmj.n1034

Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, Granan LP, Aertgeerts B, Buchbinder R, Coen M, Juurlink D, Samer C, Siemieniuk RAC, Kumar N, Cooper L, Brown J, Lytvyn L, Zeraatkar D, Wang L,

-
- Guyatt GH, Vandvik PO, Agoritsas T. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021 Sep 8;374:n2040. doi: 10.1136/bmj.n2040. PMID: 34497062.
- IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. *Pain*. 2021 Jul 1;162(Suppl 1):S1-S2. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002265. PMID: 33729207.
- Kraft, B., Stromer, W. Der Einfluss von Cannabis und Cannabinoiden auf Anästhesie und Analgesie in der perioperativen Phase. *Schmerz* 34, 314–318 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00482-020-00449-x>
- Cuttler C, Spradlin A, Cleveland MJ, Craft RM. Short- and Long-Term Effects of Cannabis on Headache and Migraine. *J Pain*. 2020 May-Jun;21(5-6):722-730. doi: 10.1016/j.jpain.2019.11.001. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715263.
- Jahn F, Wörmann B, Brandt J, Freidank A, Feyer P, Jordan K: The prevention and treatment of nausea and vomiting during tumor therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 382–92. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0093
- Horneber M, Landwehr C, Kalbermatten-Magaya N, et al.: Medizinischer Cannabis und Cannabinoide – Onkopedia Leitlinie, URL: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/medizinischer-cannabis-und-cannabinoide/@/guideline/html/index.html. (last accessed on 16 December 2021).
- Chow R, Valdez C, Chow N, et al.: Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020; 28: 2095–103 [CrossRef MEDLINE](#)
- Grimison P, Mersiades A, Kirby A, et al.: Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol* 2020; 31: 1553–60 [CrossRef MEDLINE](#)
- Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Almog S, Meiri D, Konikoff FM. Oral CBD-rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn's Disease, a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2021 Nov 8;15(11):1799-1806. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab069. PMID: 33858011.
- ¹² Ursula Marschall, Helmut L'hoest, Beata Hennig
- Heilsbringer Cannabis – wirklich ein Segen für die Schmerzmedizin? Auszug aus: BARMER Gesundheitswesen aktuell 2018 (Seite 218–271)
- ¹³ Glaeske G, Sauer K (2018). TK Cannabis Report 2018.
- ¹⁴ Glaeske Muth Cannabis report 2020, Socium, Universität Bremen
- ¹⁵ Johnson E, Maag G. Medizinal-Cannabis Markt und Versorgung im Jahr 2020, Pharm. Ind. 83, Nr. 6, 752–762 (2021)
- ¹⁶ Marina Santiago, Shivani Sachdev, Jonathon C. Arnold, Iain S. McGregor, and Mark Connor. Absence of Entourage: Terpenoids Commonly Found in Cannabis sativa Do Not Modulate the Functional Activity of D9-THC at Human CB1 and CB2 Receptors. *Cannabis and Cannabinoid Research*. Sep 2019.165-176.<http://doi.org/10.1089/can.2019.0016>
- Suraev, A., Lintzeris, N., Stuart, J. et al. Composition and Use of Cannabis Extracts for Childhood Epilepsy in the Australian Community. *Sci Rep* 8, 10154 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28127-0>
- Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No "Strain," No Gain. *Front Plant Sci*. 2019 Jan 9;9:1969. doi: 10.3389/fpls.2018.01969. PMID: 30687364; PMCID: PMC6334252.
- Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, Vandrey R, Irwin C, Haber PS, McGregor IS. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Sep;236(9):2713-2724. doi: 10.1007/s00213-019-05246-8. Epub 2019 May 1. PMID: 31044290; PMCID: PMC6695367.
- Colizzi M, Ruggeri M and Bhattacharyya S (2020) Unraveling the Intoxicating and Therapeutic Effects of Cannabis Ingredients on Psychosis and Cognition. *Front. Psychol.* 11:833. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00833
- Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry*. 2018 Sep 5;8(1):181. doi: 10.1038/s41398-018-0191-x. PMID: 30185793; PMCID: PMC6125482.
- Lawn W, Freeman TP, Pope RA, Joye A, Harvey L, Hindocha C, Mokrysz C, Moss A, Wall MB, Bloomfield MA, Das RK, Morgan CJ, Nutt DJ, Curran HV. Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: an evaluation of the cannabis 'amotivational' hypotheses. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Oct;233(19-20):3537-52. doi: 10.1007/s00213-016-4383-x. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27585792; PMCID: PMC5021728.
- Dalton, William S., Martz, Robert, Lemberger, Louis, Rodda, Bruce E., Forney, Robert B., (1976), Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 19, doi: 10.1002/cpt1976193300.

-
- DL Boggs, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, and Ranganathan M (2018) Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology REVIEWS* (2018) 43, 142–154
- ¹⁷ Mørland J, Bramness JG. Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) is present in the body between smoking sessions in occasional non-daily cannabis users. *Forensic Sci Int.* 2020 Apr;309:110188. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110188. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32120192.
- ¹⁸ Bhaskar A, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *Journal of Cannabis Research* (2021) 3:22 <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1>
- Freeman TP, Lorenzetti V. 'Standard THC units': a proposal to standardize dose across all cannabis products and methods of administration. *Addiction*. 2020 Jul;115(7):1207-1216. doi: 10.1111/add.14842. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31606008.
- ¹⁹ Wallace MS, Marcotte TD, Atkinson JH, Padovano HT, Bonn-Miller M. A Secondary Analysis from a Randomized Trial on the Effect of Plasma Tetrahydrocannabinol Levels on Pain Reduction in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Pain.* 2020 Nov-Dec;21(11-12):1175-1186. doi: 10.1016/j.jpain.2020.03.003. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565122.
- ²⁰ Hojo M et al. μ-Opioid Receptor Forms a Functional Heterodimer With Cannabinoid CB1 Receptor: Electrophysiological and FRET Assay Analysis. *J Pharmacol Sci* 108, 308 – 319 (2008)
- ²¹ Gomez DM, Everett TJ, Hamilton LR, Ranganath A, Cheer JF, Oleson EB. Chronic cannabinoid exposure produces tolerance to the dopamine releasing effects of WIN 55,212-2 and heroin in adult male rats. *Neuropharmacology*. 2021 Jan;182:108374. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108374. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33115642; PMCID: PMC7836093.
- ²² Sativex® (2015) Fachinformation <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013156> Zugegriffen: 15.Juni2022
- ²³ Canemes® (2019) Fachinformation. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021517> Zugegriffen: 15.Juni2022
- ²⁴ Marinol® (2017) Prescribing Information (U.S.) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf Zugegriffen:15.Juni2022
- ²⁵ Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, Vandrey R, Irwin C, Haber PS, McGregor IS. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Sep;236(9):2713-2724. doi: 10.1007/s00213-019-05246-8. Epub 2019 May 1. PMID: 31044290; PMCID: PMC6695367.
- ²⁶ Maguire RF, Wilkinson DJ, England TJ, O'Sullivan SE. The Pharmacological Effects of Plant-Derived versus Synthetic Cannabidiol in Human Cell Lines. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2021 Jul 29;4(2):86-96. doi: 10.1159/000517120. PMID: 35224428; PMCID: PMC8832208. (no pharmacological difference in vitro found)
- ²⁷ Stith SS, Li X, Orozco J, Lopez V, Brockelman F, Keeling K, Hall B, Vigil JM. The Effectiveness of Common Cannabis Products for Treatment of Nausea. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Apr 1;56(4):331-338. doi: 10.1097/MCG.0000000000001534. PMID: 35258504.
- ²⁸ Thomas TF, Metaxas ES, Nguyen T, Bennett W, Skiedzielewski KV, Quinn DH, Scaletta AL. Case report: Medical cannabis-warfarin drug-drug interaction. *J Cannabis Res.* 2022 Jan 10;4(1):6. doi: 10.1186/s42238-021-00112-x. PMID: 35012687; PMCID: PMC8744571.
- Antoniou T, Ho J. Drug interactions with cannabinoids.CMAJ 2020 March 2;192:E206. doi: 10.1503/cmaj.191097
- ²⁹ Bourgault Z, Matheson J, Mann RE, Brands B, Wickens CM, Tiwari AK, Zai CC, Kennedy J, Le Foll B. Mu opioid receptor gene variant modulates subjective response to smoked cannabis. *Am J Transl Res.* 2022 Jan 15;14(1):623-632. PMID: 35173880; PMCID: PMC8829626.

Anhang 1 zum Abschlussbericht: Ergänzende Informationen zu den Fragen 1 bis 14 der Begleiterhebung:

In Anhang 1 finden sich weiterführende Tabellen und Abbildungen, die als Ergänzung zum Hauptteil des Berichts vorgestellt werden. Die Nummerierungen der Tabellen und Abbildungen aus dem Hauptteil werden weitergeführt.

Inhalt

Ergänzungen zu Frage 1	2
Ergänzungen zu Frage 2	3
Ergänzungen zu Frage 2, in Verbindung mit Frage 7	8
Ergänzungen zu Frage 5	21
Ergänzungen zu Frage 6	24
Ergänzungen zu Frage 8	28
Ergänzungen zu Frage 9, in Verbindung mit Frage 11	33
Ergänzungen zu Frage 11	33
Ergänzungen zu Frage 12	34

zu Frage 1

Nachfolgende Darstellung verdeutlicht nochmals, dass Cannabisblüten vorwiegend Männern verschrieben werden, alle anderen Cannabisarzneimittel hingegen häufiger Frauen.

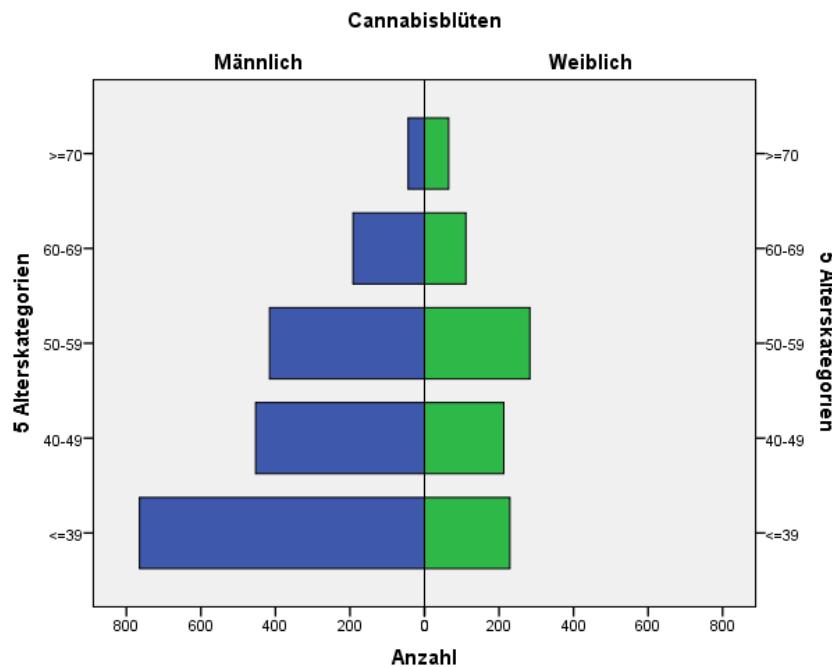


Abb. 1.3 Populationspyramide, fünf Alterskategorien, Jahre, Cannabisblüten

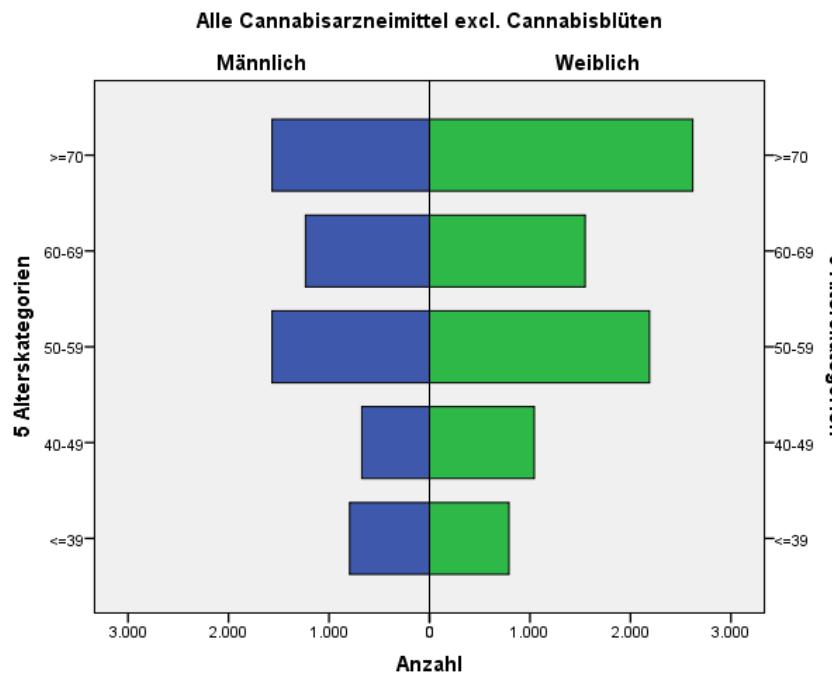


Abb. 1.4 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon und Sativex®

zu Frage 2:

In Tabelle 2.2 sind alle Diagnosen (bezogen auf die Nennung als erste Hauptdiagnose) aufgenommen, zu denen mindestens 50 Datensätze vorlagen.

Alle vollständigen Datensätze (n=16809): ICD-10 Code, Bedeutung, nur erste Hauptdiagnose	Anzahl
B02.-, Zoster [Herpes zoster]	78
C00-D48, Neubildungen	2068
F32.-, Depressive Episode; F33.-, Rezidivierende depressive Störung	50
F45.40, Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	65
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	2804
F90.-, Hyperkinetische Störungen	115
F95.2, Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]	98
G12.2, Motoneuron-Krankheit	65
G20.-, Primäres Parkinson-Syndrom	73
G25.81, Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	59
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	828
G40.-, Epilepsie	63
G43.-, Migräne	158
G44.0, Cluster-Kopfschmerz	69
G50.-, Krankheiten des N. trigeminus [V. Hirnnerv]	145
G53.0*, Neuralgie nach Zoster (B02.2†), s. o.	69
G54.6, Phantomschmerz	70
G57.-, Mononeuropathien der unteren Extremität	50
G62.-, Sonstige Polyneuropathien	515
G63.2*, Diabetische Polyneuropathie	58
G80.-, Infantile Zerebralparese	115
G81.1, Spastische Hemiparese und Hemiplegie	87
G82.1-, Spastische Paraparese und Paraplegie	78
G82.2-, Paraparese und Paraplegie, nicht näher bezeichnet	59
G82.4-, Spastische Tetraparese und Tetraplegie	183
G90.-, Krankheiten des autonomen Nervensystems	73
K50.-, Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]	70
M06.-, Sonstige chronische Polyarthritiden	108
M15.-, Polyarthrose	54
M25.5-, Gelenkschmerz	88
M45.-, Spondylitis ankylosans	68
M47.-, Spondylose	111
M48.0-, Spinalstenose	186
M51.2, Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung	50
M53.1, Zervikobrachial-Syndrom	68
M54.-, Rückenschmerzen	888
M54.1-, Radikulopathie	180
M54.2, Zervikalneuralgie	50
M54.4, Lumboischialgie	347
M54.5, Kreuzschmerz	167
M54.9-, Rückenschmerzen, nicht näher bezeichnet	69
M79.0-, Rheumatismus, nicht näher bezeichnet	54
M79.1-, Myalgie	56
M79.2-, Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet	98

M79.6-, Schmerzen in den Extremitäten	57
M79.7-, Fibromyalgie	307
M96.1, Postlaminektomie-Syndrom, anderenorts nicht klassifiziert	143
R11, Übelkeit und Erbrechen	72
R52, Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert	116
R52.1, Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	587
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	2603
R52.9, Schmerz, nicht näher bezeichnet	52

Tab. 2.2 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen nach ICD 10 (≥ 50), die eine Behandlung mit Cannabisarzneimitteln begründen

Bei der Darstellung zu den einzelnen Cannabisarzneimitteln werden alle Diagnosen berücksichtigt, zu denen mindestens 20 Datensätze (wiederum bezogen auf die erste Hauptdiagnose) übermittelt wurden. Zu Nabilon wurden in keiner Indikation 20 oder mehr Datensätze übermittelt.

Cannabisblüten (n=2773): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
C00-D48, Neubildungen	242
F32.-, Depressive Episode; F33.-, Rezidivierende depressive Störung	25
F43.1, Posttraumatische Belastungsstörung	32
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	375
F90.-, Hyperkinetische Störungen	102
F95.2, Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]	42
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	313
G43.-, Migräne	39
G44.0, Cluster-Kopfschmerz	24
G62.-, Sonstige Polyneuropathien	42
G82.4-, Spastische Tetraparese und Tetraplegie	26
K50.-, Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]	44
M06.-, Sonstige chronische Polyarthritiden	21
M45.-, Spondylitis ankylosans	22
M54.-, Rückenschmerzen	63
M79.7-, Fibromyalgie	34
R52, Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert	24
R52.1, Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	123
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	446

Tab. 2.3 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen nach ICD 10 (≥ 20), die eine Behandlung mit Cannabisblüten begründen

Cannabisextrakt (n=1351): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
C00-D48, Neubildungen	78
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	304
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	32
G62.-, Sonstige Polyneuropathien	56
M54.4, Lumboischialgie	24
M79.7-, Fibromyalgie	24
R52.1, Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	39
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	302

Tab. 2.4 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen nach ICD 10 (≥ 20), die eine Behandlung mit Cannabisextrakten begründen

Sativex® (n=2188): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
C00-D48, Neubildungen	94
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	420
F95.2, Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]	26
G20.-, Primäres Parkinson-Syndrom	25
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	129
G43.-, Migräne	31
G50.-, Krankheiten des N. trigeminus [V. Hirnnerv]	28
G62.-, Sonstige Polyneuropathien	67
G80.-, Infantile Zerebralparese	27
G81.1, Spastische Hemiparese und Hemiplegie	29
G82.1-, Spastische Paraparese und Paraplegie	29
G82.4-, Spastische Tetraparese und Tetraplegie	46
M47.-, Spondylose	21
M48.0-, Spinalstenose	27
M54.-, Rückenschmerzen	105
M54.1-, Radikulopathie	25
M54.4, Lumboischialgie	34
M54.5, Kreuzschmerz	24
M79.7-, Fibromyalgie	35
M96.1, Postlaminektomie-Syndrom, anderenorts nicht klassifiziert	23
R25.2, Krämpfe und Spasmen der Muskulatur	20
R52.1, Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	57
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	250

Tab. 2.5 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen nach ICD 10 (≥ 20), die eine Behandlung mit Sativex® begründen

Dronabinol (n=10463): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
B02.-, Zoster [Herpes zoster]	52
C00-D48, Neubildungen	1638
F45.40, Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	34
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	1702
F54.41, (Fehlkodierung, es gibt nur F54)	23
F62.-, Andauernde Persönlichkeitsänderungen, nicht Folge einer Schädigung oder Krankheit des Gehirns	23
F95.2, Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]	20
G12.2, Motoneuron-Krankheit	45
G20.-, Primäres Parkinson-Syndrom	38
G25.81, Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	33
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	353
G40.-, Epilepsie	39
G43.-, Migräne	73
G44.0, Cluster-Kopfschmerz	21
G44.2, Spannungskopfschmerz	21
G50.-, Krankheiten des N. trigeminus [V. Hirnnerv]	90
G53.0*, Neuralgie nach Zoster (B02.2†), s. o.	50
G54.6, Phantomschmerz	41
G56.-, Mononeuropathien der oberen Extremität	21

G57.-, Mononeuropathien der unteren Extremität	35
G58.-, Sonstige Mononeuropathien	30
G61.-, Polyneuritis	26
G62.-, Sonstige Polyneuropathien	350
G63.2*, Diabetische Polyneuropathie	37
G80.-, Infantile Zerebralparese	85
G81.1, Spastische Hemiparese und Hemiplegie	39
G82.1-, Spastische Paraparese und Paraplegie	29
G82.2-, Paraparese und Paraplegie, nicht näher bezeichnet	39
G82.4-, Spastische Tetraparese und Tetraplegie	106
G90.-, Krankheiten des autonomen Nervensystems	45
M06.-, Sonstige chronische Polyarthritiden	61
M15.-, Polyarthrose	25
M25.5-, Gelenkschmerz	73
M45.-, Spondylitis ankylosans	31
M47.-, Spondylose	77
M48.0-, Spinalstenose	130
M51.1, Lumbale und sonstige Bandscheibenschäden mit Radikulopathie	25
M51.2, Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung	29
M53.1, Zervikobrachial-Syndrom	53
M54.-, Rückenschmerzen	657
M54.1-, Radikulopathie	127
M54.2, Zervikalneuralgie	38
M54.4, Lumboischialgie	276
M54.5, Kreuzschmerz	117
M54.9-, Rückenschmerzen, nicht näher bezeichnet	45
M79.0-, Rheumatismus, nicht näher bezeichnet	34
M79.1-, Myalgie	34
M79.2-, Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet	73
M79.6-, Schmerzen in den Extremitäten	41
M79.7-, Fibromyalgie	214
M89.0-, Neurodystrophie [Algodystrophie]	43
M96.1, Postlaminektomie-Syndrom, anderenorts nicht klassifiziert	99
R10.4, Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	21
R11, Übelkeit und Erbrechen	64
R52, Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert	75
R52.1, Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	366
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	1603
R52.9, Schmerz, nicht näher bezeichnet	35
R63.0, Anorexie	36
R64, Kachexie	36

Tab. 2.6 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen nach ICD 10 (≥ 20), die eine Behandlung mit Dronabinol begründen

Bei 233 Patientinnen und Patienten wurde als eine von bis zu drei Hauptdiagnosen und bis zu drei Nebendiagnosen eine Palliativbehandlung (ICD 10: Z51.5) angegeben. Das entspricht einem Anteil von 1,4% aller Datensätze.

Diskussion

Die Darstellung der Einzeldiagnosen nach ICD 10 gibt einen gewissen Einblick in die Art und Weise der Diagnosestellung von Ärztinnen und Ärzten, wie bei den Schmerzdiagnosen recht gut sichtbar wird. Werden einerseits sehr differenzierte Diagnosen genannt, die eine klare Einschätzung zu Lokalisation und Schmerzform zulassen, überwiegen die allgemein gefassten Diagnosen wie „chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“ oder „sonstiger chronischer Schmerz“ bei Weitem. So werden mehr als 40% der Schmerzdiagnosen mit den beiden zuletzt genannten Kategorien angegeben.

Palliativbehandlungen, die laut Begründung für die gesetzliche Regelung aus 2017 im Fokus standen, spielten eine untergeordnete Rolle, wobei die Zahl von 233 Fällen, bei welchen der ICD10-Code Z51.5 für Palliativbehandlung eingegeben wurde, mit Vorsicht zu betrachten ist. Denn immerhin lag bei mehr als 2000 Patientinnen und Patienten die Diagnose einer Tumorerkrankung vor, und in 1070 Fällen wurde im Freitext der Abbruchgrund Versterben eingegeben.

Zu Frage 2 in Verbindung mit Frage 7

Für ausgewählte Diagnosen wird nachfolgend die Häufigkeit des Auftretens nach Geschlecht und die Auswahl des Cannabisarzneimittels dargestellt.

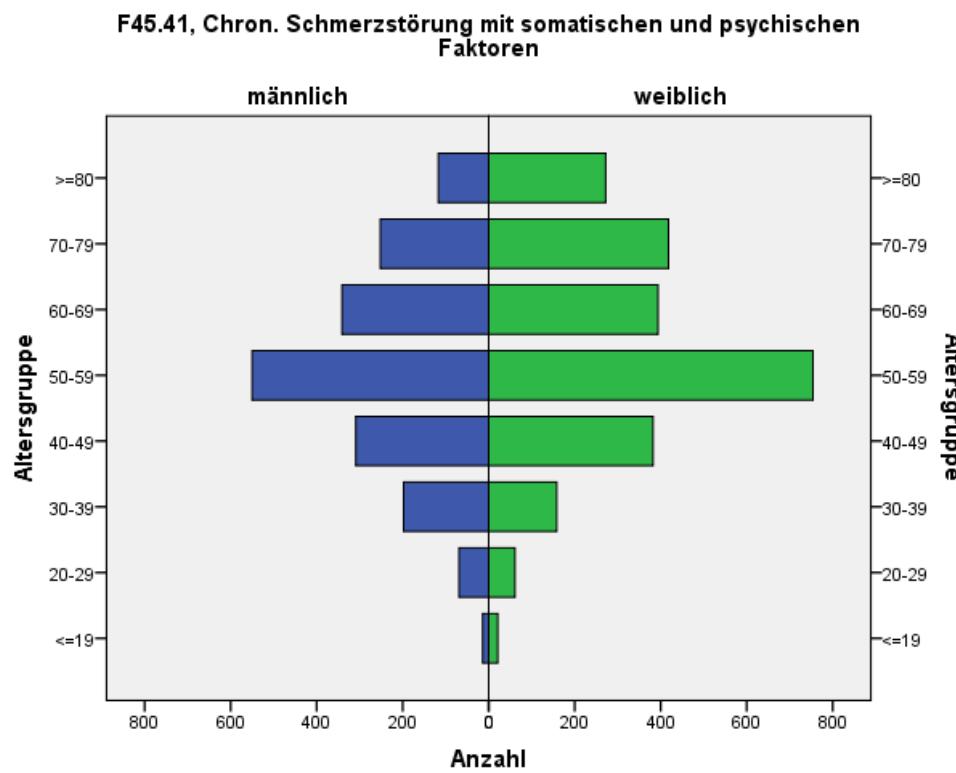


Abb. 2.2 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose F45.41, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	Häufigkeit	Prozent
	Cannabisblüten	574	13,3
F45.41	Cannabisextrakt	445	10,3
	Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	2621	60,8
	Nabilon (z.B. Canemes®)	5	,1
	Sativex®	665	15,4
	Gesamt	4310	100,0

Tab. 2.7 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose F45.41

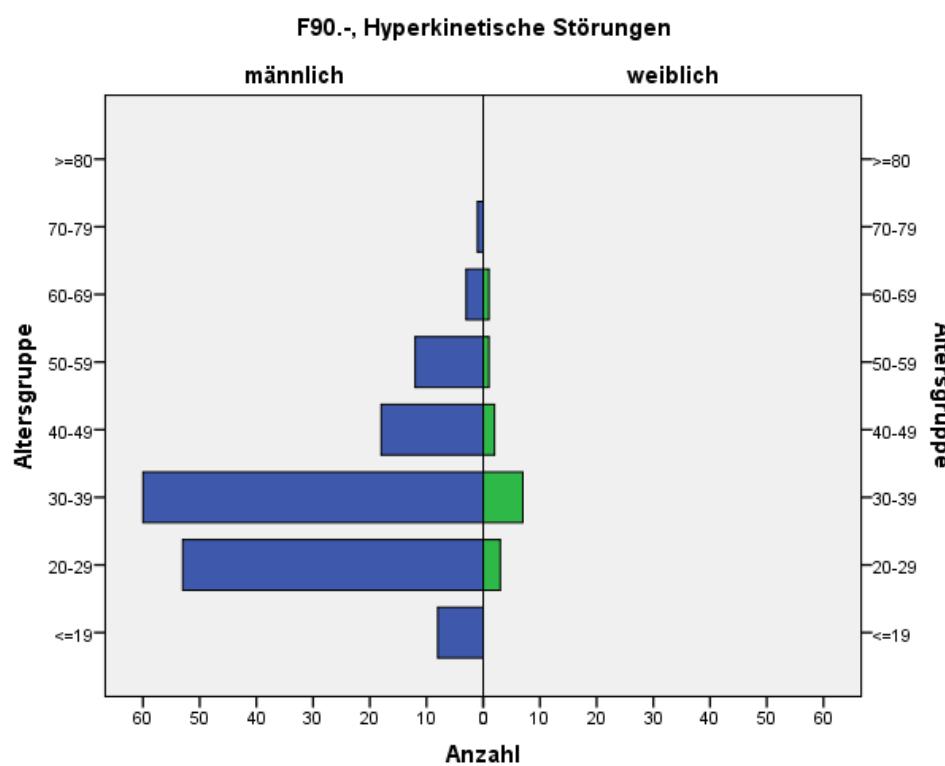


Abb. 2.3 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose F90, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

Hyperkinetische Störungen	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	144	85,2
Cannabisextrakt	3	1,8
F90,- Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	14	8,3
Sativex®	8	4,7
Gesamt	169	100,0

Tab. 2.8 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose F90

F95.2, Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]

Welches Geschlecht hat die mit Cannabisarzneimitteln behandelte Person?

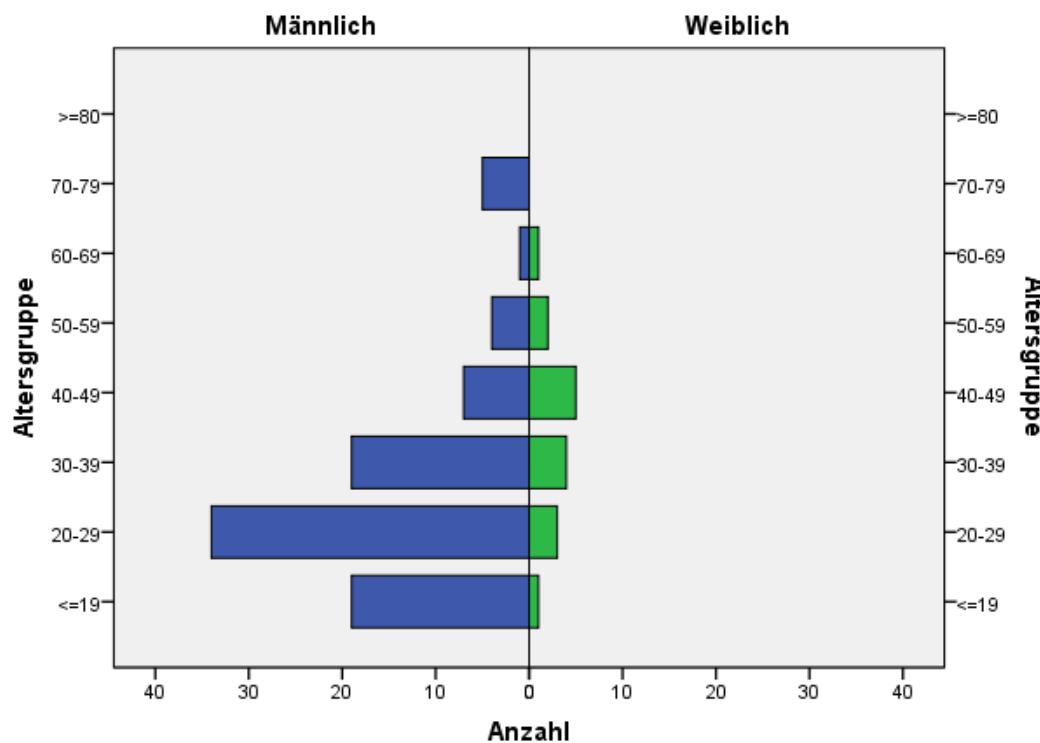


Abb. 2.4 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose F95.2, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

Kombinierte vokale und multiple motorische Tics	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	42	40,0
Cannabisextrakt	11	10,5
F95.2	25	23,8
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	27	25,7
Sativex®	105	100,0
Gesamt		

Tab. 2.9 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose F95.2

G35.-, Multiple Sklerose

Welches Geschlecht hat die mit Cannabisarzneimitteln behandelte Person?

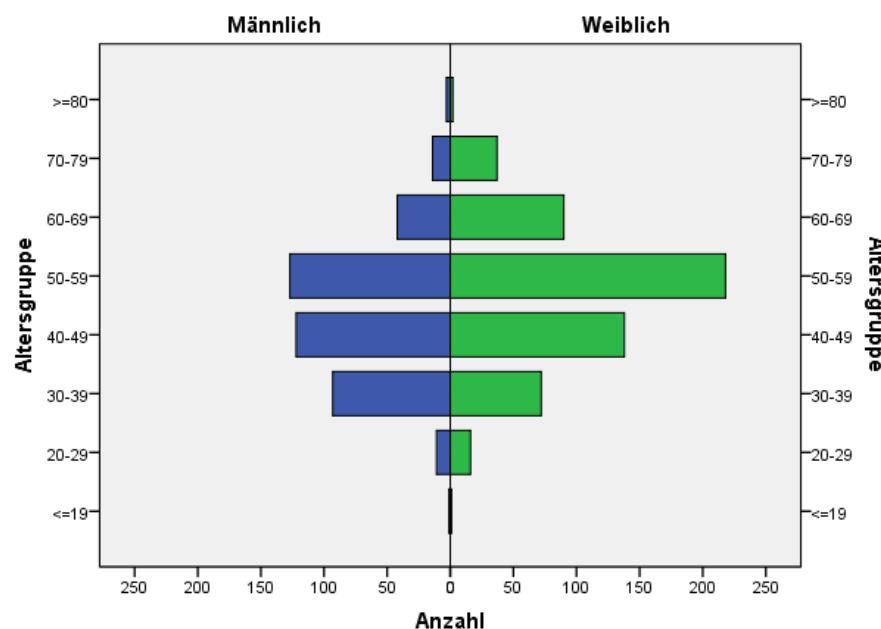


Abb. 2.5 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose G35, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

Multiple Sklerose	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	346	35,0
Cannabisextrakt	43	4,3
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	439	44,4
Nabilon (z.B. Canemes®)	1	,1
Sativex®	160	16,2
Gesamt	989	100,0

Tab. 2.10 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose G35

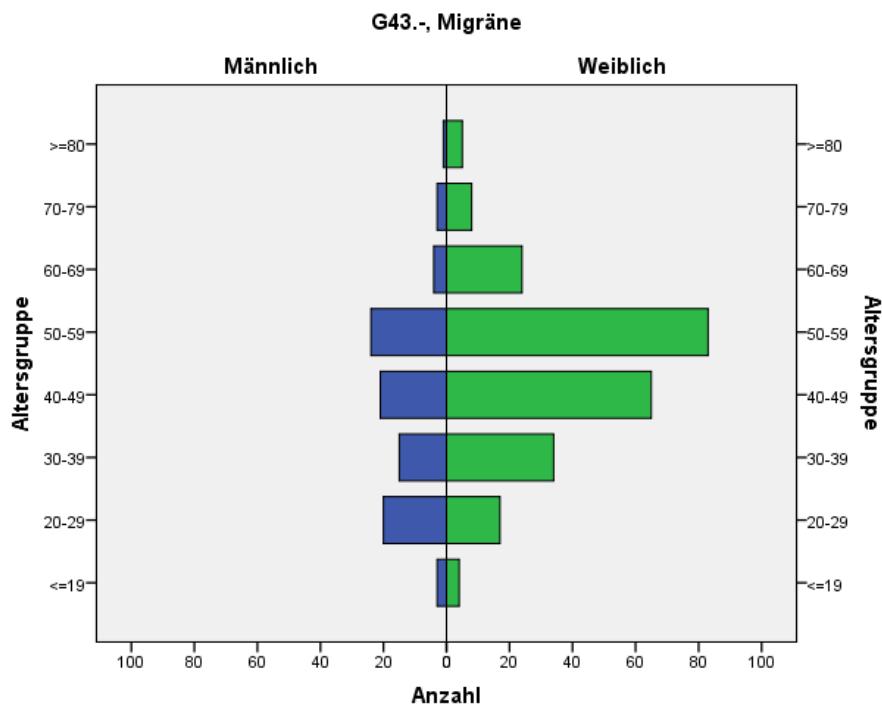


Abb. 2.6 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose G43, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

G43.-, Migräne	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	79	23,8
Cannabisextrakt	39	11,7
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	165	49,7
Sativex®	49	14,8
Gesamt	332	100,0

Tab. 2.11 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose G43

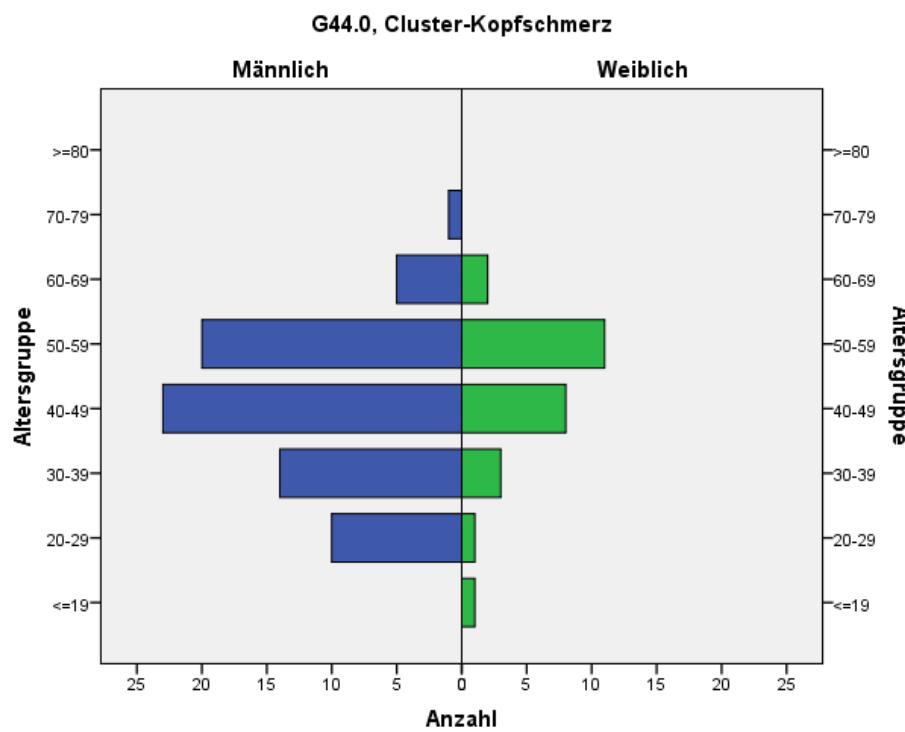


Abb. 2.7 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose G44.0, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

Cluster-Kopfschmerz	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	35	35,4
Cannabisextrakt	7	7,1
G44.0 Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	33	33,3
Sativex®	24	24,2
Gesamt	99	100,0

Tab. 2.12 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose G44.0

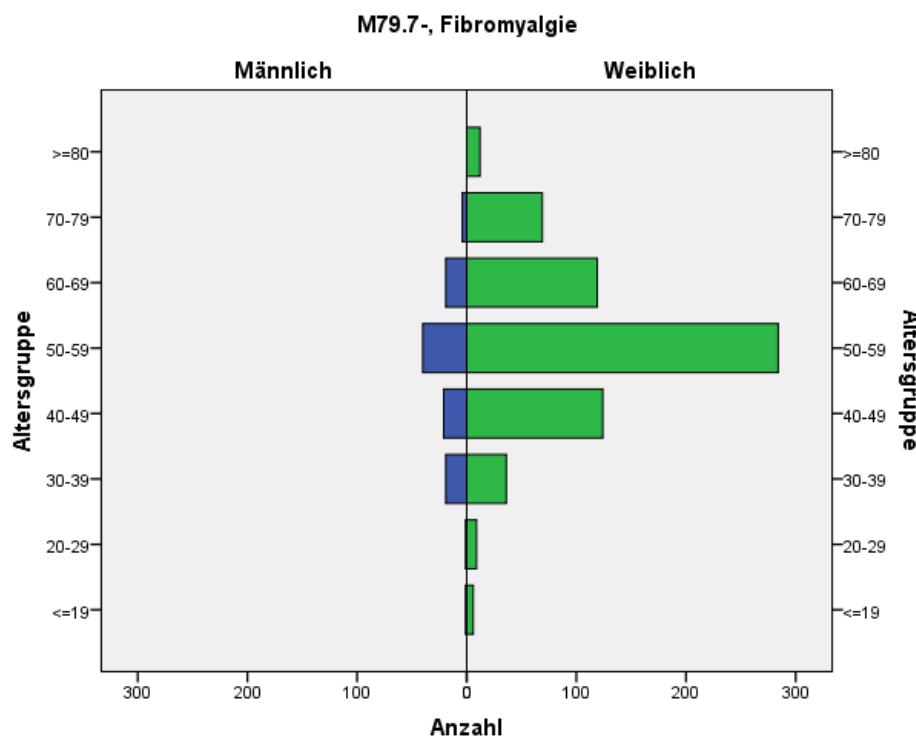


Abb. 2.8 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose M79.7, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

M79.7-, Fibromyalgie	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	93	12,2
Cannabisextrakt	80	10,5
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	491	64,3
Sativex®	100	13,1
Gesamt	764	100,0

Tab. 2.13 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose M79.7

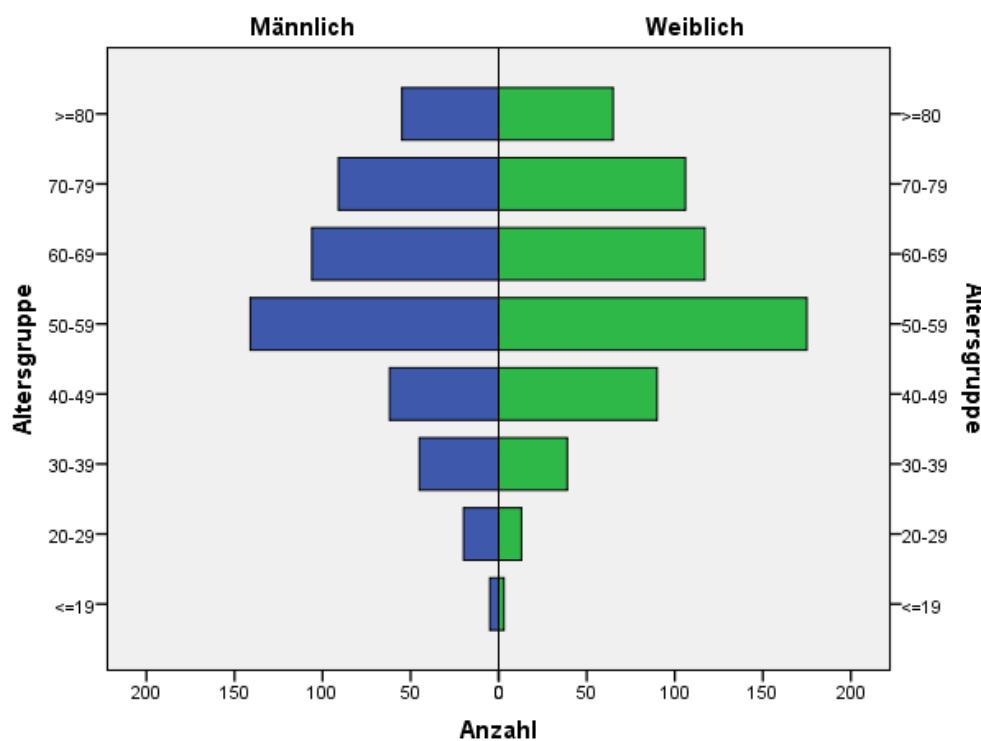
R52.1, Chron. unbeeinflussbarer Schmerz

Abb. 2.9 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose R52.1, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

	Chron. unbeeinflussbarer Schmerz	Häufigkeit	Prozent
R52.1	Cannabisblüten	186	16,4
	Cannabisextrakt	67	5,9
	Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol©)	754	66,5
	Nabilon (z.B. Canemes©)	4	,4
	Sativex©	122	10,8
	Gesamt	1133	100,0

Tab. 2.14 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose R52.1

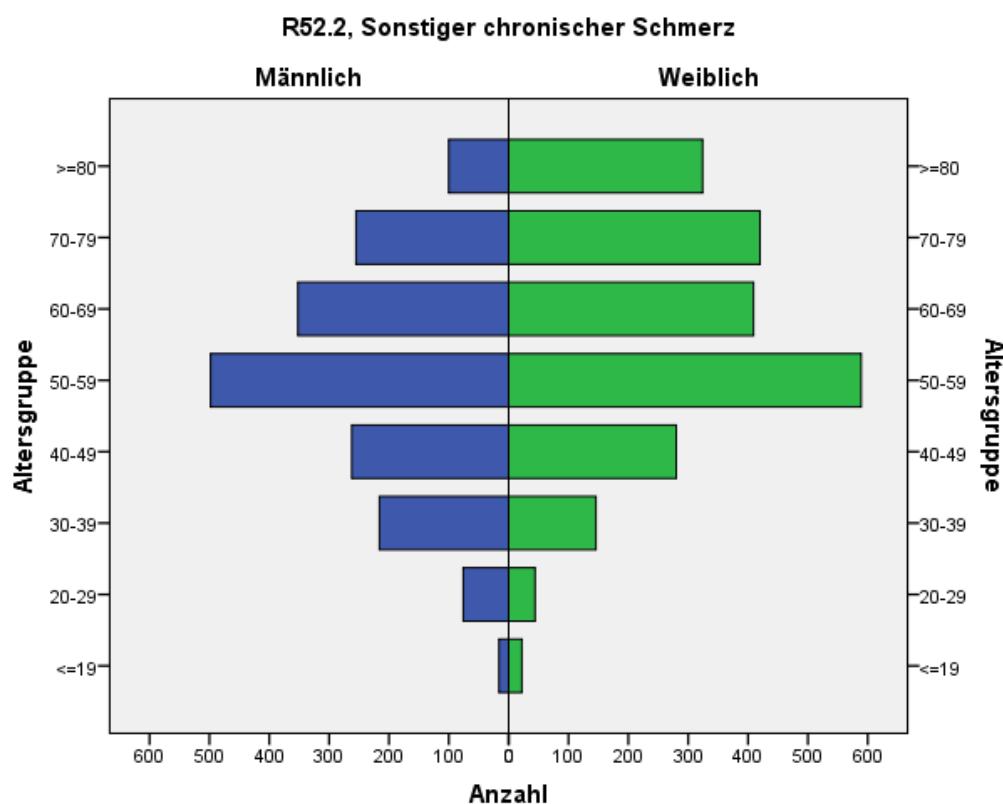


Abb. 2.10 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose R52.2, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	673	16,8
Cannabisextrakt	391	9,7
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	2483	61,9
Nabilon (z.B. Canemes®)	5	,1
Sativex®	459	11,4
Gesamt	4011	100,0

Tab. 2.15 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose R52.2

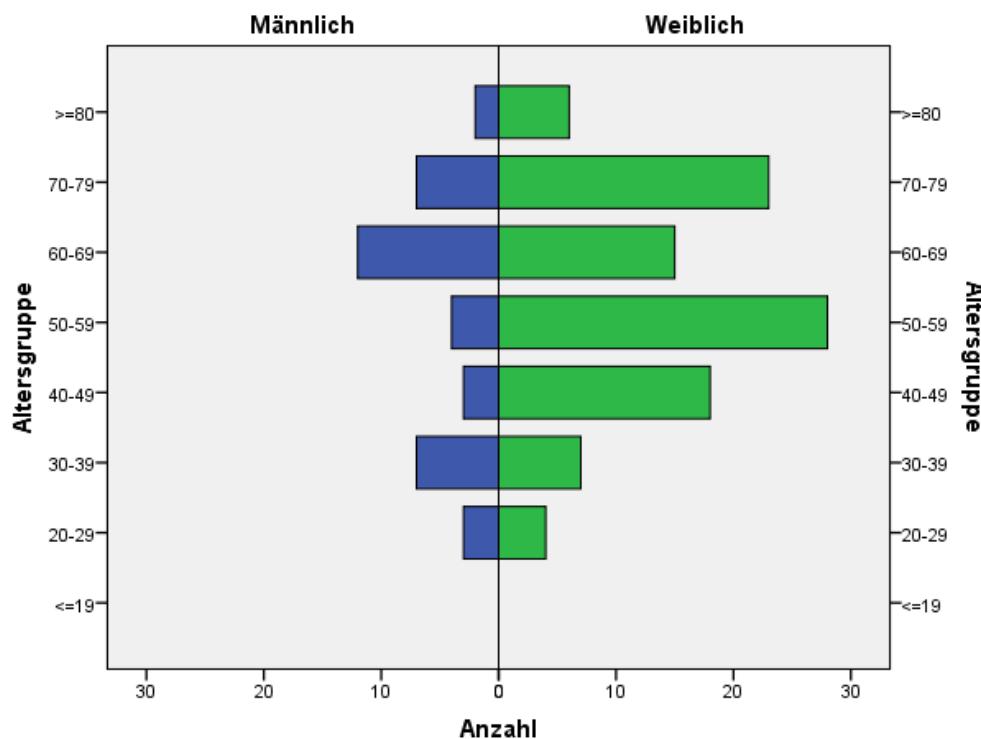
Schmerz bei G50, Krankheiten des N. trigeminus [V. Hirnnerv]

Abb. 2.11 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose G50, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

G50, Krankheiten des N. trigeminus	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	10	7,2
Cannabisextrakt	13	9,4
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	88	63,3
Sativex®	28	20,1
Gesamt	139	100,0

Tab. 2.16 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose G50

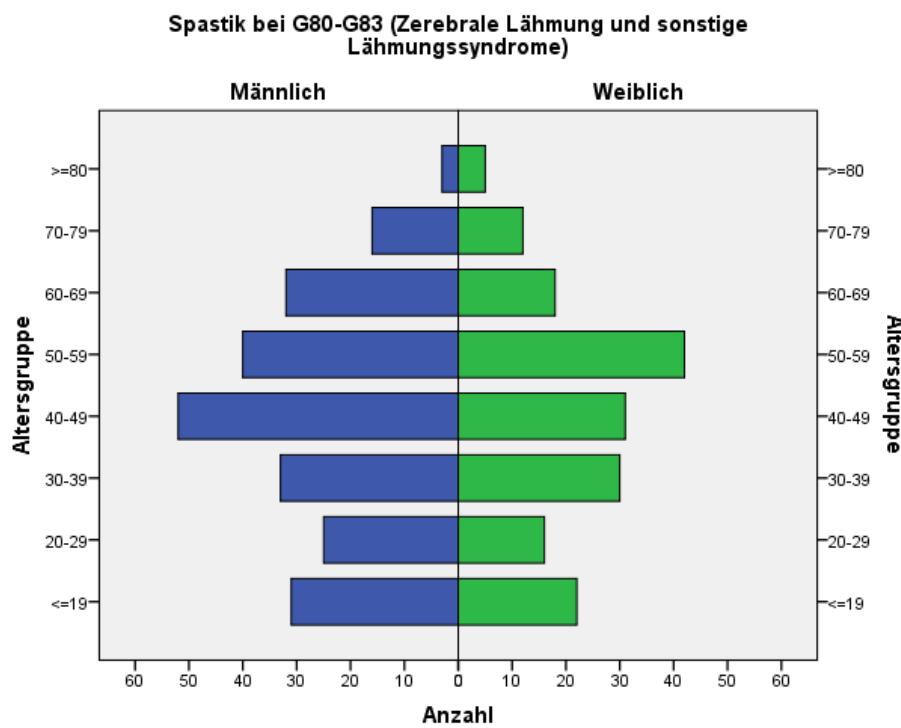


Abb. 2.12 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnose G80-G83, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

Spastik bei G80-G83	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	56	13,7
Cannabisextrakt	7	1,7
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	211	51,7
Sativex®	134	32,8
Gesamt	408	100,0

Tab. 2.17 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose G80-G83

**Chronischer Schmerz: Schmerz bei R52.1, Chronischer
unbeeinflussbarer Schmerz + R52.2, Sonstiger chronischer
Schmerz**

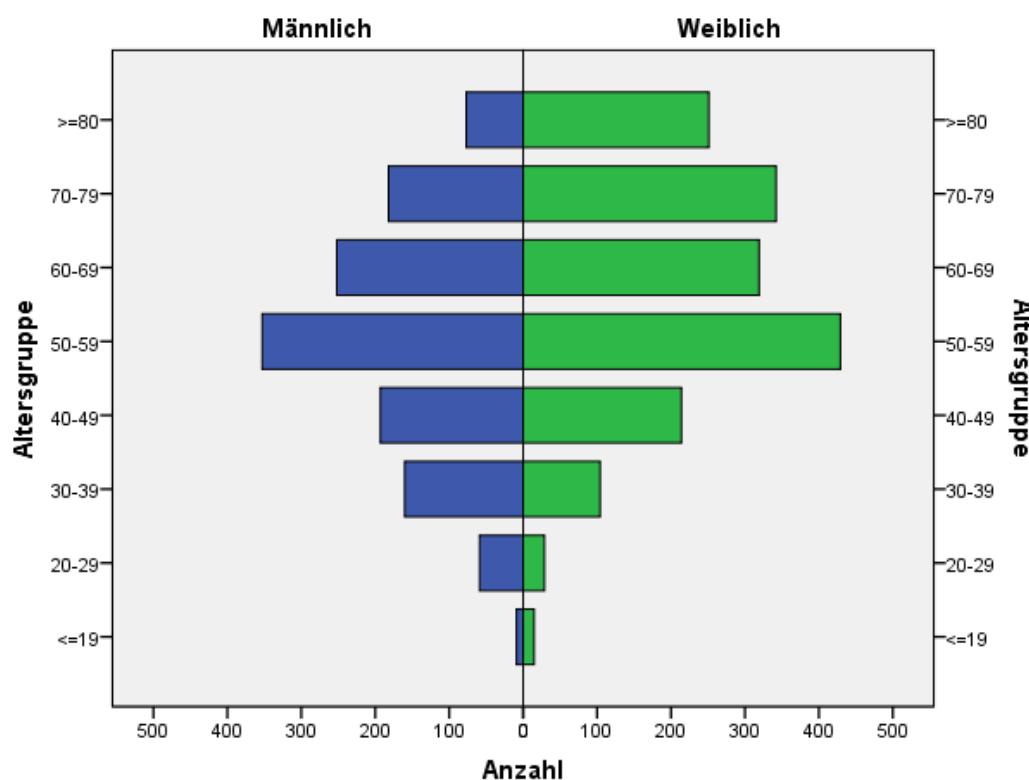


Abb. 2.13 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnosen R52.1/R52.2, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

Schmerz bei R52.1-2, chronischer Schmerz	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	523	17,5
Cannabisextrakt	332	11,1
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	1861	62,2
Nabilon (z.B. Canemes®)	4	,1
Sativex®	270	9,0
Gesamt	2990	100,0

Tab. 2.18 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnose R52.1/R52.2

In nachfolgender Abbildung und Tabelle werden mehrere Indikationen zusammengefasst dargestellt, die der Indikation ‚Neuropathischer Schmerz‘ zugeordnet werden können. Daraus ergibt sich ein kombiniertes Datenblatt von Deafferentierungsschmerz bei Schädigungen des Rückenmarkes (G95.85), Krankheiten von Nerven, Nervenwurzeln und Nervenplexus (G50-G59), Polyneuropathien und sonstige Krankheiten des peripheren Nervensystems (G60-G64) sowie Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet (M79.2)

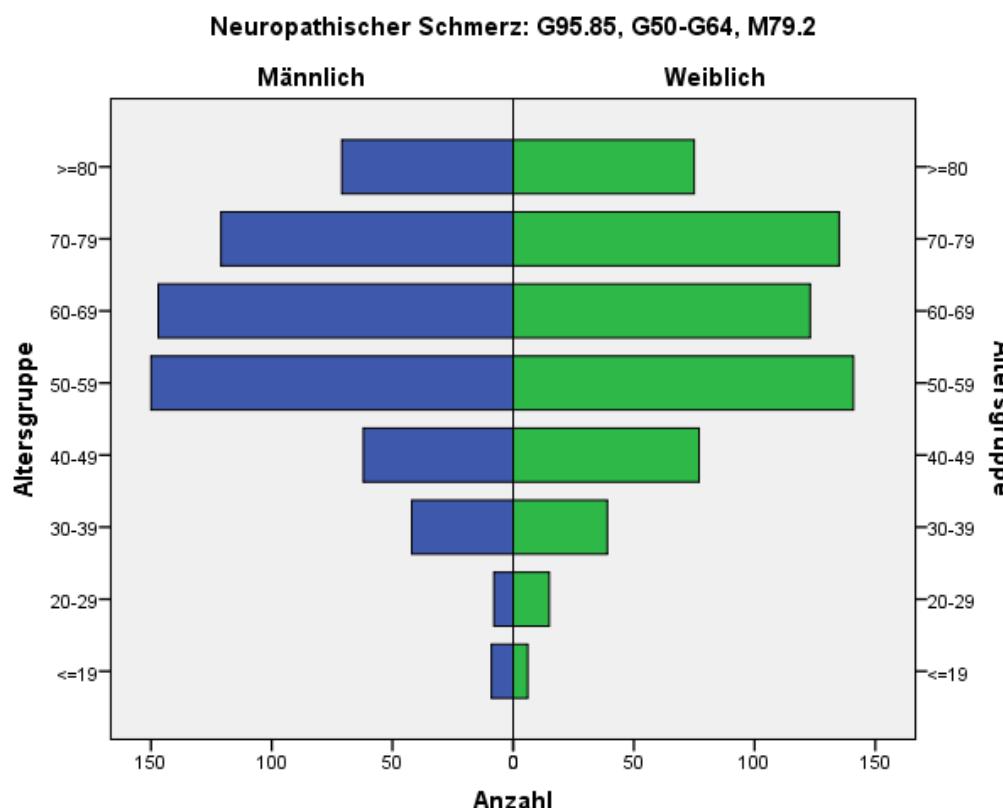


Abb. 2.14 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Diagnosen G95.85, G50-G64 und M79.2, Gesamtheit der Cannabisarzneimittel

Welches Cannabisarzneimittel haben Sie zuletzt für die betreffende Person verordnet?

Neuropathischer Schmerz: G95.85, G50-G64, M79.2	Häufigkeit	Prozent
Cannabisblüten	96	7,8
Cannabisextrakt	116	9,5
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	819	67,0
Sativex®	192	15,7
Gesamt	1223	100,0

Tab. 2.19 Verwendetes Cannabisarzneimittel bei Diagnosen G95.85, G50-G64 und M79.2

zu Frage 5:

Weiterführende Tabellen zum Vorliegen und zur Nutzung einer Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 Betäubungsmittelgesetz zum Erwerb von Cannabis zu medizinischen Zwecken vor März 2017:

Lag Ausnahmeerlaubnis vor?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle vollständigen Datensätze zu Schmerz (n=12842)	582 (4,5%)	10477 (81,6%)	1783 (13,9%)
Cannabisblüten, Schmerz (n=1851)	215 (11,6%)	1374 (74,2%)	262 (14,2%)
Cannabisextrakt, Schmerz (n=1200)	40 (3,3%)	994 (82,8%)	166 (13,8%)
Dronabinol, Schmerz (n=8160)	289 (3,5%)	6699 (82,1%)	1172 (14,4%)
Nabilon, Schmerz (n=22)	1 (4,5%)	17 (77,3%)	4 (18,2%)
Sativex®, Schmerz (n=1609)	37 (2,3%)	1393 (86,6%)	179 (11,1%)

Tab. 5.3 Vorhandensein einer Ausnahmeerlaubnis vor 2017, bezogen auf die Indikation Schmerz

Wurde von Ausnahmeerlaubnis Gebrauch gemacht?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle vollständigen Datensätze zu Schmerz (n=12842)	514 (4,0%)	39 (0,3%)	29 (0,2%)
Cannabisblüten, Schmerz (n=1851)	195 (10,5%)	15 (0,8%)	5 (0,3%)
Cannabisextrakt, Schmerz (n=1200)	37 (3,1%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)
Dronabinol, Schmerz (n=8160)	249 (3,1%)	18 (0,2%)	22 (0,3%)
Nabilon, Schmerz (n=22)	1 (4,5%)		
Sativex®, Schmerz (n=1609)	32 (2,0%)	4 (0,2)	1 (0,1%)

Tab. 5.4 Nutzung einer Ausnahmeerlaubnis vor 2017, bezogen auf die Indikation Schmerz

Lag Ausnahmeerlaubnis vor?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle vollständigen Datensätze zu Spastik (n=1607)	117 (7,3%)	1254 (78,0%)	236 (14,7%)
Cannabisblüten, Spastik (n=385)	61 (15,8%)	255 (66,2%)	69 (17,9%)
Cannabisextrakt, Spastik (n=51)	3 (5,9%)	42 (82,4%)	6 (11,8%)
Dronabinol, Spastik (n=738)	33 (4,5%)	614 (83,2%)	91 (12,3%)
Nabilon, Spastik (n=3)		2 (66,7%)	1 (33,3%)
Sativex®, Spastik (n=430)	20 (4,7%)	341 (79,3%)	69 (16,0%)

Tab. 5.5 Vorhandensein einer Ausnahmeerlaubnis vor 2017, bezogen auf die Indikation Spastik

Wurde von Ausnahmeerlaubnis Gebrauch gemacht?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle vollständigen Datensätze zu Spastik (n=1607)	106 (6,6%)	6 (0,4%)	5 (0,3%)
Cannabisblüten; Spastik (n=385)	54 (14,0%)	3 (0,8%)	4 (1,0%)
Cannabisextrakt, Spastik (n=51)	3 (5,9%)		
Dronabinol, Spastik (n=738)	31 (4,2%)	2 (0,3%)	
Nabilon, Spastik (n=3)			
Sativex®, Spastik (n=430)	18 (4,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)

Tab. 5.6 Nutzung einer Ausnahmeerlaubnis vor 2017, bezogen auf die Indikation Spastik

Lag Ausnahmeerlaubnis vor?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle vollständigen Datensätze zu Anorexie/Wasting(n=852)	47 (5,5%)	700 (82,2%)	105 (12,3%)
Cannabisblüten, Anorexie/Wasting (n=102)	9 (8,8%)	78 (76,5%)	15 (14,7%)
Cannabisextrakt, Anorexie/Wasting (n=24)	2 (8,3%)	20 (83,3%)	2 (8,3%)
Dronabinol, Anorexie/Wasting (n=698)	36 (5,2%)	576 (82,5%)	86 (12,3%)
Nabilon, Anorexie/Wasting (n=1)			1
Sativex®, Anorexie/Wasting (n=27)		26 (96,3%)	1 (3,7%)

Tab 5.7 Vorhandensein einer Ausnahmeerlaubnis vor 2017, bezogen auf die Indikation Anorexie/Wasting

Wurde von Ausnahmeerlaubnis Gebrauch gemacht?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle vollständigen Datensätze zu Anorexie/Wasting(n=852)	41 (4,8%)	4 (0,5%)	2 (0,2%)
Cannabisblüten, Anorexie/Wasting (n=102)	8 (7,8%)	1 (1,0%)	
Cannabisextrakt, Anorexie/Wasting (n=24)	2 (8,3%)		
Dronabinol, Anorexie/Wasting (n=698)	31 (4,4%)	3 (0,4%)	2 (0,3%)
Nabilon, Anorexie/Wasting (n=1)			
Sativex®, Anorexie/Wasting (n=27)			

Tab. 5.8 Nutzung einer Ausnahmeerlaubnis vor 2017 bezogen auf die Indikation Anorexie/Wasting

zu Frage 6:

Weiterführende Informationen zu gemeldeten Fällen nach den behandelnden Facharztgruppen und den verwendeten Cannabisarzneimitteln pro Laufzeitjahr der Begleiterhebung.

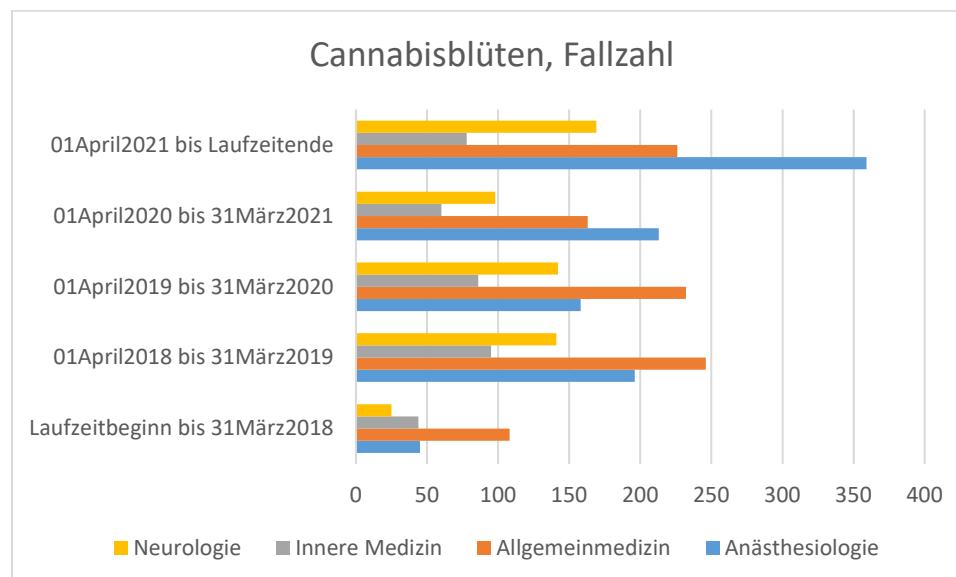


Abb. 6.1 Anzahl gemeldeter Fälle nach Facharztbezeichnung und Zeitraum für Cannabisblüten

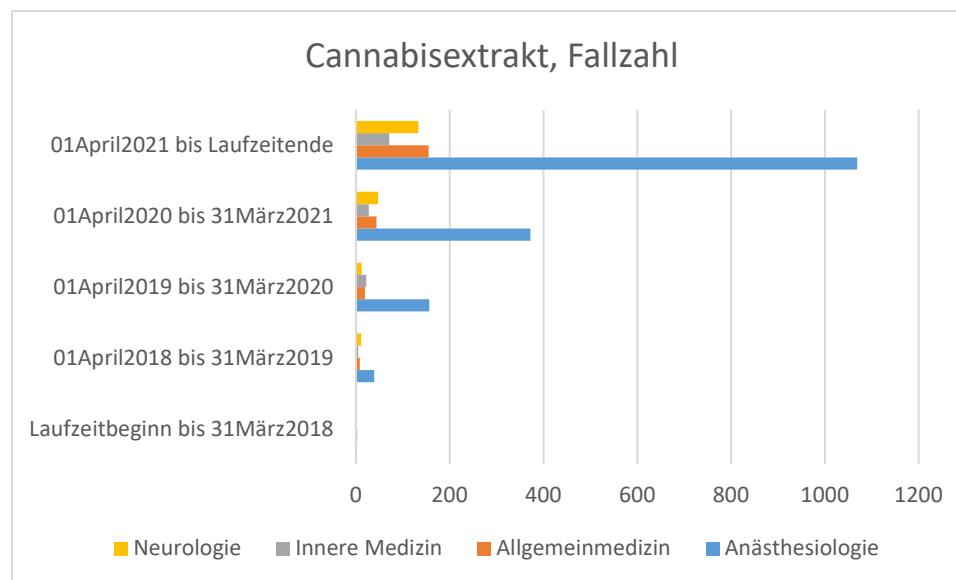


Abb. 6.2 Anzahl gemeldeter Fälle nach Facharztbezeichnung und Zeitraum für Cannabisextrakt

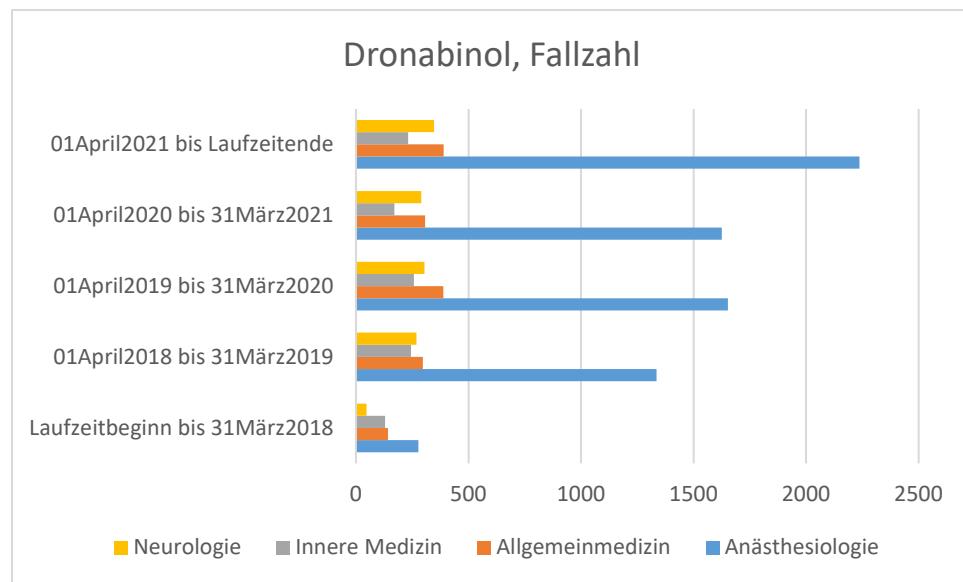


Abb. 6.3 Anzahl gemeldeter Fälle nach Facharztbezeichnung und Zeitraum für Dronabinol

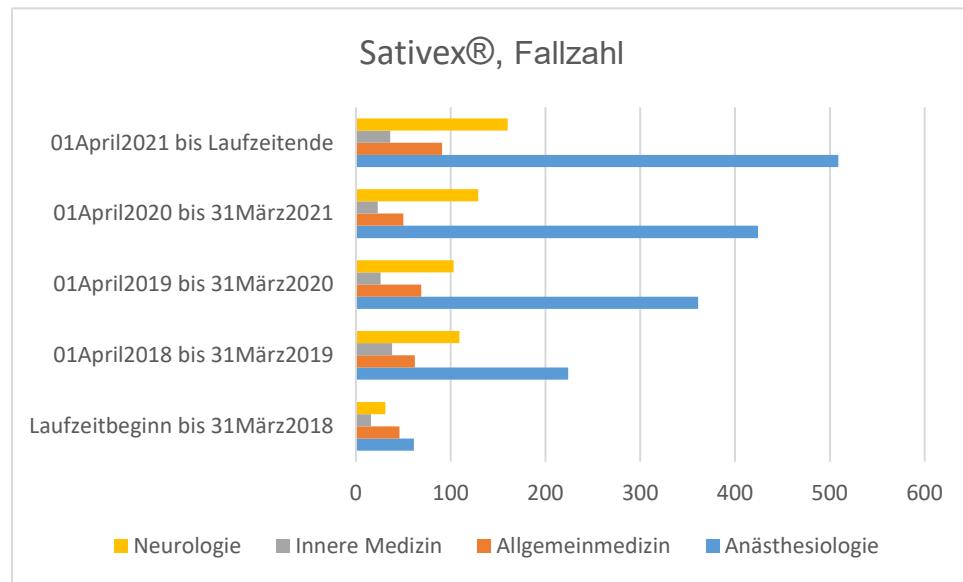


Abb. 6.4 Anzahl gemeldeter Fälle nach Facharztbezeichnung und Zeitraum für Sativex®

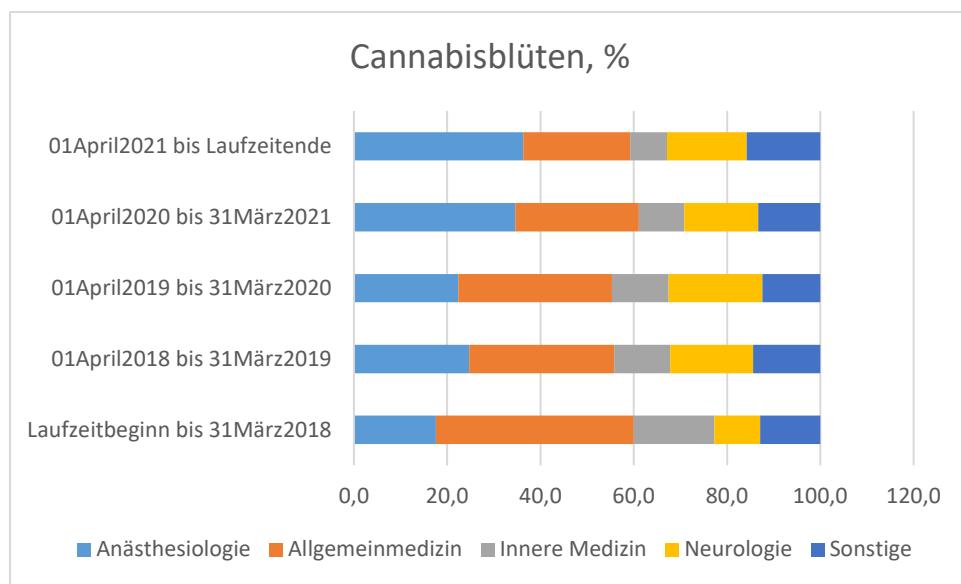


Abb. 6.5 Anteil gemeldeter Fälle nach Facharztbezeichnung und Zeitraum für Cannabisblüten

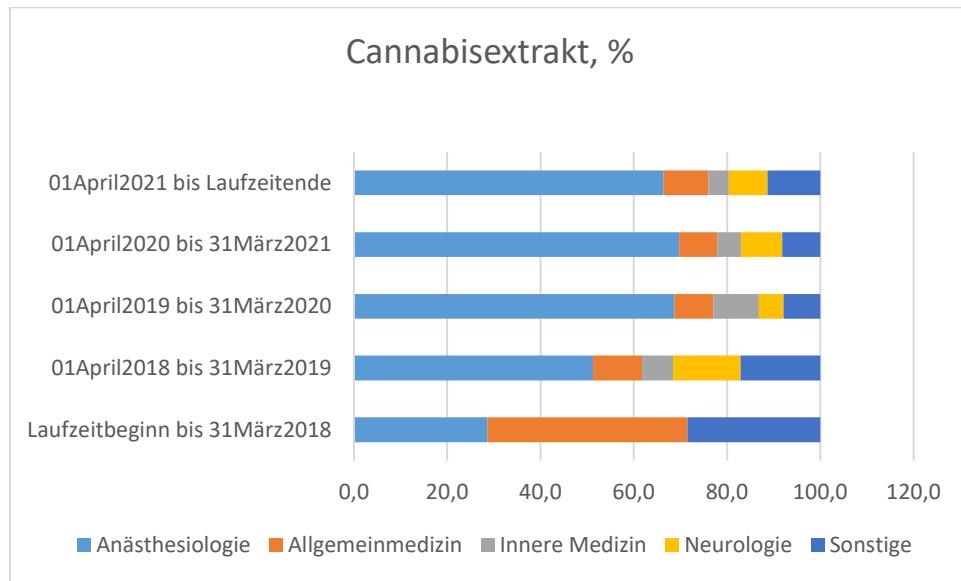


Abb. 6.6 Anteil gemeldeter Fälle nach Facharztbezeichnung und Zeitraum für Cannabisextrakt

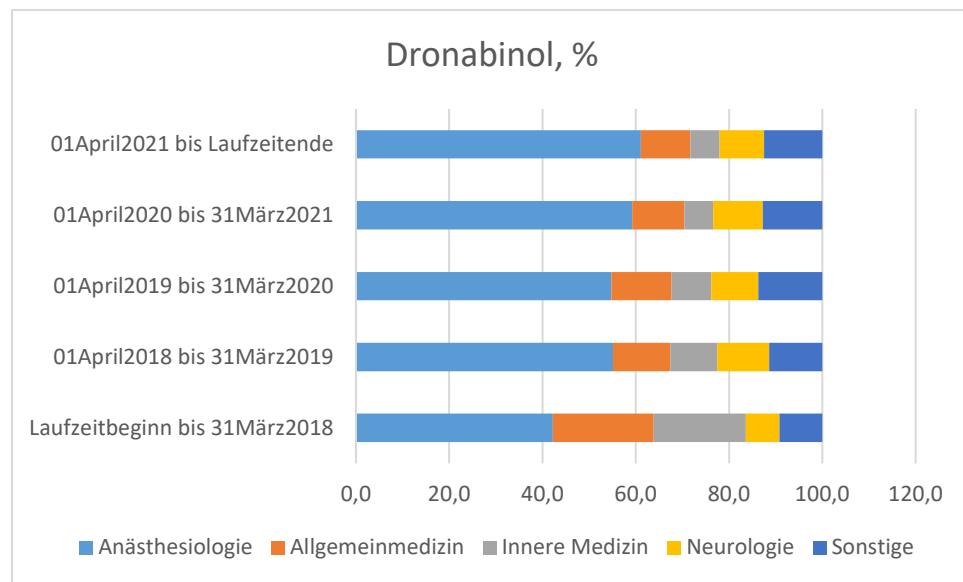


Abb. 6.7 Anteil gemeldeter Fälle nach Facharztbezeichnung und Zeitraum für Dronabinol

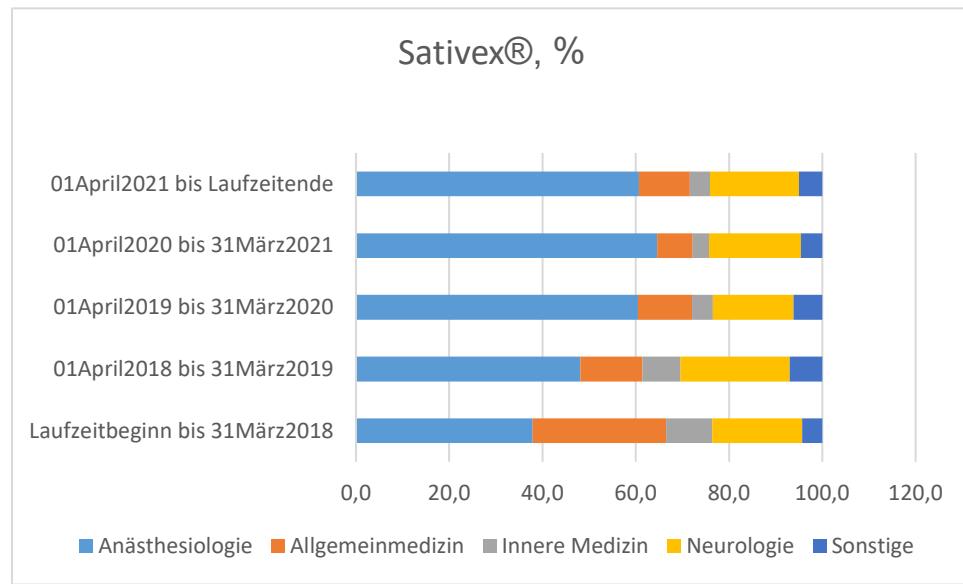


Abb. 6.8 Anteil gemeldeter Fälle nach Facharztbezeichnung und Zeitraum für Sativex®

zu Frage 8:

Nachfolgend sind weitere Tabellen und Grafiken zur Dosierung verschiedener Cannabisarzneimittel aufgeführt:

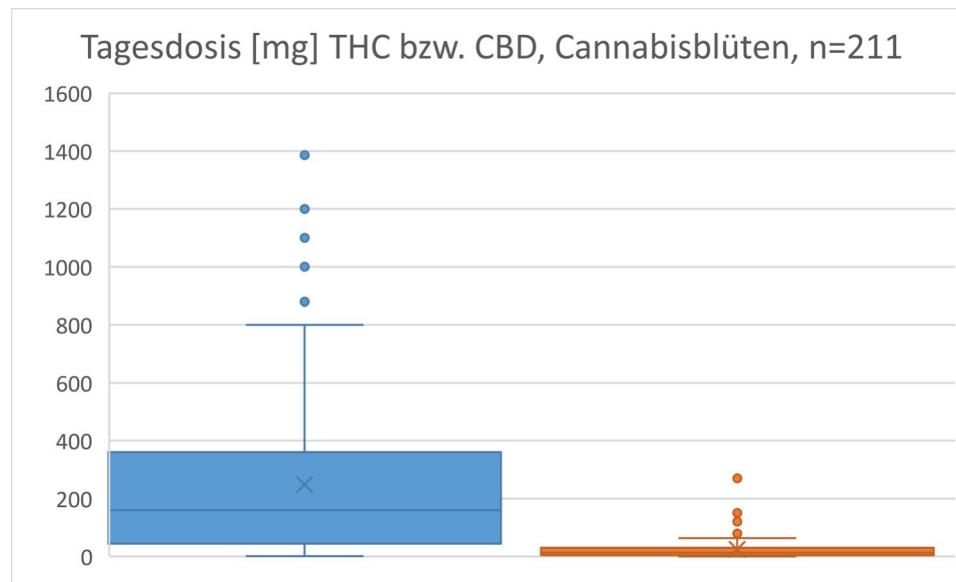


Abb. 8.3 Durchschnittliche Tagesdosis THC (blau) und CBD (orange) bei Anwendung von Cannabisblüten

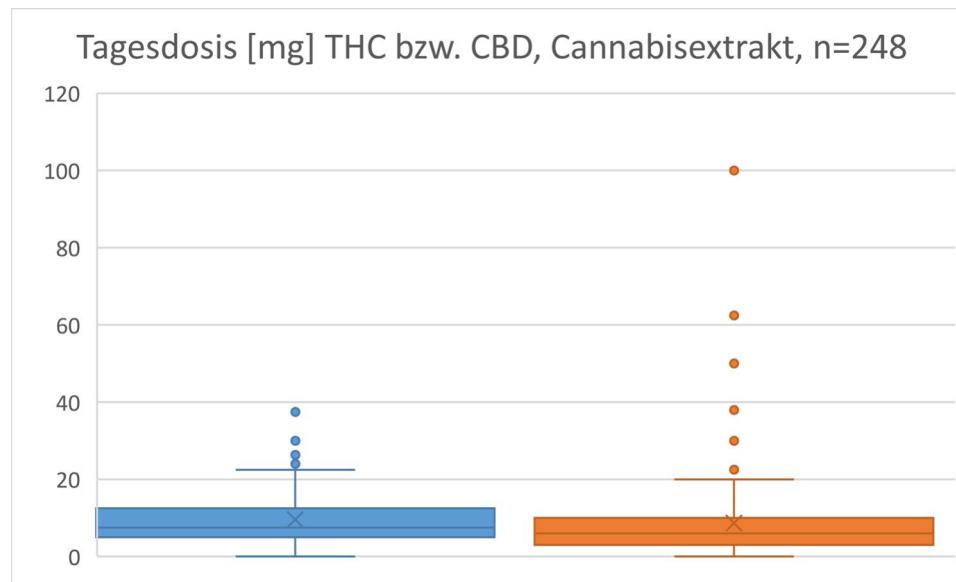


Abb. 8.4 Durchschnittliche Tagesdosis THC (blau) und CBD (orange) bei Anwendung von Cannabisextrakt

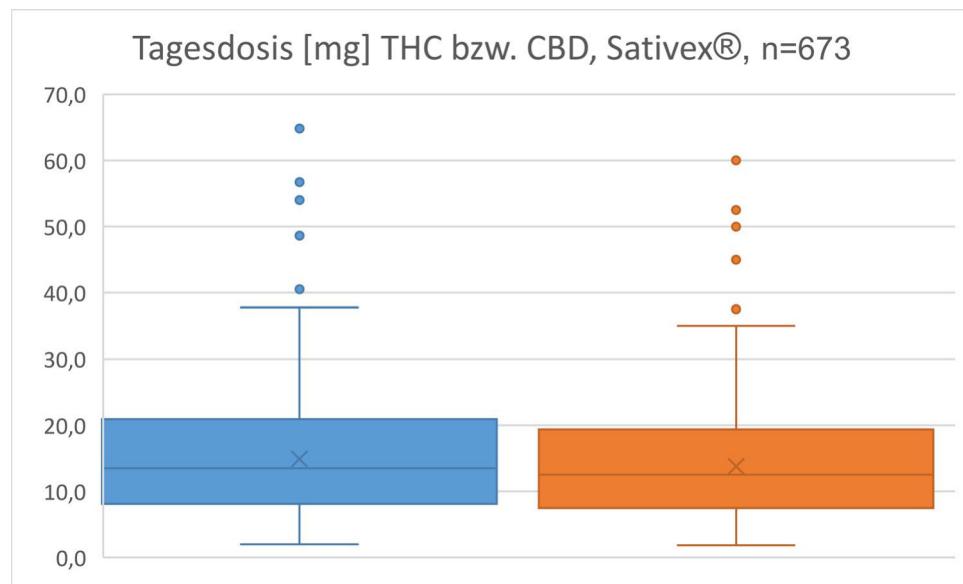


Abb. 8.5 Durchschnittliche Tagesdosis THC (blau) und CBD (orange) bei Anwendung von Sativex®

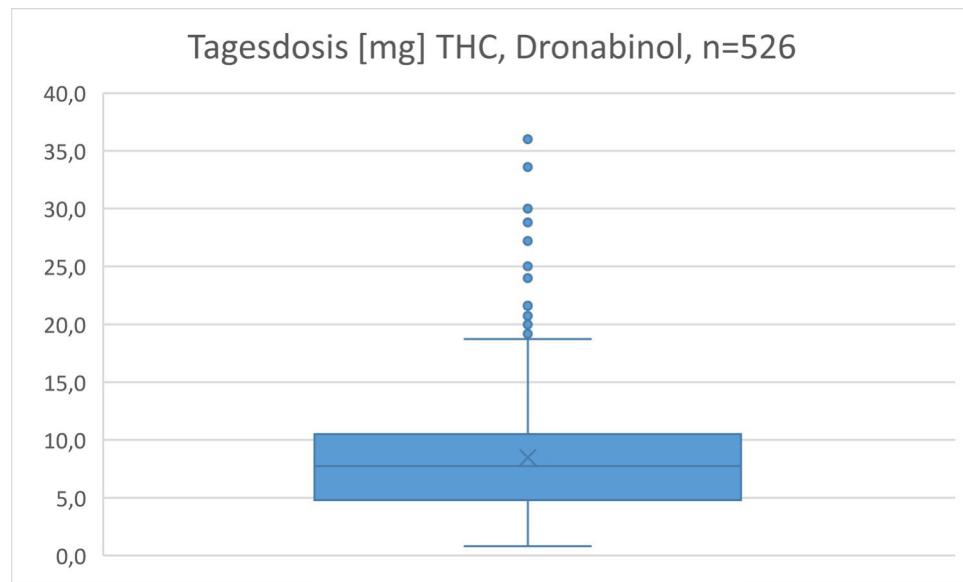


Abb. 8.6 Durchschnittliche Tagesdosis THC bei Anwendung von Dronabinol

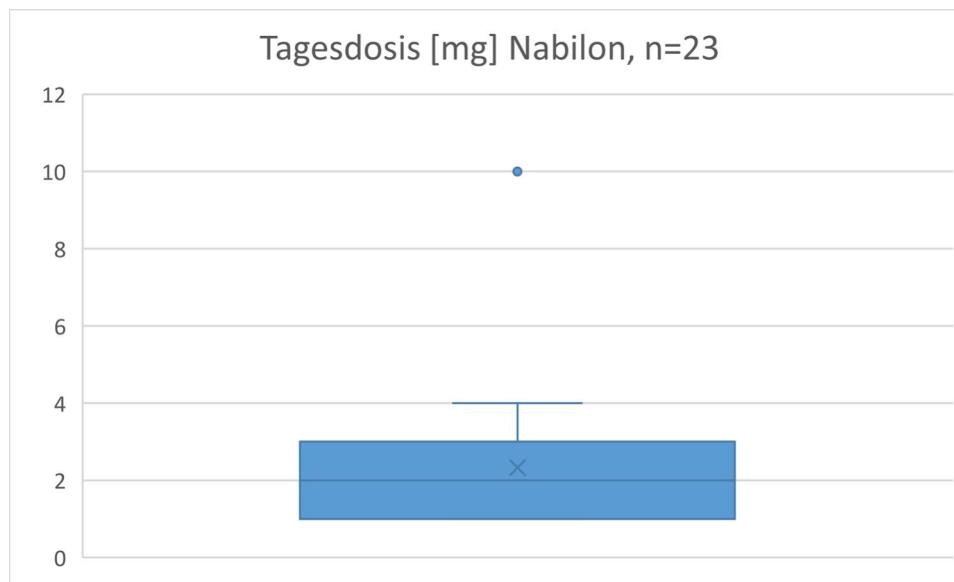


Abb. 8.7 Durchschnittliche Tagesdosis von Nabilon

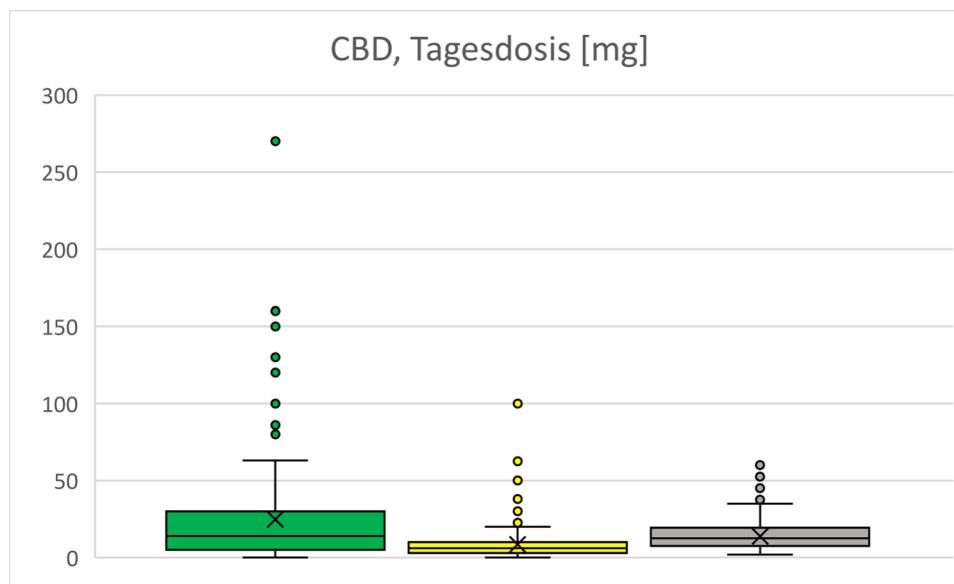


Abb. 8.8 Durchschnittliche Tagesdosis CBD bei Anwendung von Cannabisblüten (grün), Cannabisextrakt (gelb) und Sativex® (grau)

Nachfolgend werden die durchgeführten Therapieanpassungen nach Geschlecht (männlich und weiblich) aufgeteilt dargestellt.

Pat. männlich	Alle vollständigen Datensätze, n=7705 (Häufigkeit, %)	Cannabisblüten, n=1870 (Häufigkeit, %)	Cannabisextrakt, n=542 (Häufigkeit, %)	Dronabinol, n=4296 (Häufigkeit, %)	Nabilon, n=15 (Häufigkeit, %)	Sativex®, n=982 (Häufigkeit, %)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 4602(59,7%)	Ja: 1138(60,9%)	Ja: 372(68,6%)	Ja: 2574(59,9%)	Ja: 5(33,3%)	Ja: 513(52,2%)
	Nein: 3103(40,3%)	Nein: 732(39,1%)	Nein: 170(31,4%)	Nein: 1722(40,1%)	Nein: 10(66,7%)	Nein: 469(47,8%)
Dosierung wurde erhöht.	3433(44,6%)	526(28,1%)	244(45,0%)	2264(52,7%)	2(13,3%)	397(40,4%)
Dosierung wurde vermindert.	301(3,9%)	68(3,6%)	18(3,3%)	152(3,5%)	1(6,7%)	62(6,3%)
Sorte wurde umgestellt.	1128(14,6%)	759(40,6%)	138(25,5%)	158(3,7%)	0	73(7,4%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	224(2,9%)	97(5,2%)	21(3,9%)	92(2,1%)	1(6,7%)	13(1,3%)

Tab. 8.2 Angaben zur Therapieanpassung nach Cannabisarzneimittel für (männliche) Patienten

Pat. weiblich	Alle vollständigen Datensätze, n=9093 (Häufigkeit, %)	Cannabisblüten, n=901 (Häufigkeit, %)	Cannabisextrakt, n=806 (Häufigkeit, %)	Dronabinol, n=6162 (Häufigkeit, %)	Nabilon, n=19 (Häufigkeit,)	Sativex®, n=1205 (Häufigkeit,)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 5418(59,6%)	Ja: 494(54,8%)	Ja: 530(65,8%)	Ja: 3769(61,2%)	Ja: 8(42,1%)	Ja: 617(51,2%)
	Nein: 3675(40,4%)	Nein: 407(45,2%)	Nein: 276(34,2%)	Nein: 2393(38,8%)	Nein: 11(57,9%)	Nein: 588(48,8%)
Dosierung wurde erhöht.	4359(47,9%)	226(25,1%)	368(45,7%)	3276(53,2%)	5(26,3%)	484(40,2%)
Dosierung wurde vermindert.	417(4,6%)	28(3,1%)	22(2,7%)	294(4,8%)	2(10,5%)	71(5,9%)
Sorte wurde umgestellt.	738(8,1%)	290(32,2%)	169(21,0%)	208(3,4%)	1(5,3%)	70(5,8%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	212(2,3%)	72(8,0%)	25(3,1%)	90(1,5%)	0	25(2,1%)

Tab. 8.3 Angaben zur Therapieanpassung nach Cannabisarzneimittel für (weibliche) Patientinnen

zu Frage 9 in Verbindung mit Frage 11:

Bei Betrachtung der Fälle, die mindestens 12 Monate mit demselben Cannabisarzneimittel therapiert wurden, wird in deutlich mehr als 90% der Fälle eine Besserung der Symptomatik berichtet. Bei der Anwendung von Cannabisblüten wird der therapeutische Effekt insgesamt größer eingeordnet. Der Anteil der Fälle mit einer deutlichen Besserung der Symptomatik liegt bei mehr als zwei Dritteln.

Wie beurteilen Sie den Therapieerfolg in Bezug auf die primäre Symptomatik?	Anzahl aller Datensätze mit Therapiedauer ≥ 12 Monate	Prozent-satz	Fallzahl Cannabisblüten aller Datensätze mit Therapiedauer ≥ 12 Monate	Prozent-satz
Deutlich verbessert	4394	48,8	1223	68,7
Moderat verbessert	4012	44,6	476	26,7
Unverändert	554	6,2	78	4,4
Moderat verschlechtert	33	0,4	4	0,2
Deutlich verschlechtert	7	0,1	0	0
Gesamt	9000	100,0	1781	100,0

Tab. 9.1 Therapieerfolg bei einer Therapiedauer von mindestens 12 Monaten

zu Frage 11

In Ergänzung zu den Tabellen im Hauptteil wird nachfolgend der Therapieerfolg bezüglich der Indikation Übelkeit und Erbrechen aufgeführt. Einschränkend ist anzumerken, dass aufgrund der geringen Fallzahl lediglich für die Verwendung von Cannabisblüten und Dronabinol eine Einordnung der Ergebnisse möglich ist.

Übelkeit/Erbrechen (primär behandelte Symptomatik, lt. Freitextangaben, Therapieerfolg (Häufigkeit, %))	Alle vollständigen Datensätze (n=376)	Cannabis-blüten (n=22)	Cannabis-extrakt (n=12)	Dronabinol (n=327)	Nabilon (n=5)	Sativex ® (n=10)
Deutlich verbessert	112 (29,8%)	8 (36,4%)	0	99 (30,3%)	2 (40%)	3 (30%)
Moderat verbessert	144 (38,3%)	11 (50,0%)	12 (100%)	115 (35,2%)	3 (60%)	3 (30%)
Unverändert	111 (29,5%)	2 (9,1%)	0	106 (32,4%)	0	3 (30%)
Moderat verschlechtert	6 (1,6%)	1 (4,5%)	0	4 (1,2%)	0	1 (10%)
Deutlich verschlechtert	3 (0,8%)	0	0	3 (0,9%)	0	0

Tab. 11.6 Therapieerfolg bei Übelkeit/Erbrechen nach Cannabisarzneimittel

zu Frage 12:

Weiterführende Angaben zu Nebenwirkungen, bzw. Fällen bei denen keinerlei Nebenwirkungen berichtet wurden.

Cannabis- arzneimit- tel und Geschlecht	Anzahl gesamt	ohne Nebenwir- kungen (NW)	≤39 Jahre (n=1768 ohne NW)	40-49 Jahre (n=1502 ohne NW)	50-59 Jahre (n=2834 ohne NW)	60-69 Jahre (n=1904 ohne NW)	≥70Jahre (n=2473 ohne NW)
Cannabis- blüten	2773	1907 (68,8%)	713 (71,7%)	452 (67,8%)	475 (68,0%)	206 (68,0%)	61 (56,0%)
weiblich	901	577 (64,0%)	147 (64,2%)	136 (63,9%)	186 (65,7%)	69 (62,2%)	39 (60,0%)
männlich	1870	1328 (71,0%)	565 (73,9%)	315 (69,5%)	289 (69,5%)	137 (71,4%)	22 (50,0%)
Cannabis- extrakt	1351	794 (58%)	110 (65,1%)	111 (64,9%)	231 (59,7%)	141 (56,2%)	201 (53,9%)
weiblich	806	459 (57,0%)	54 (58,7%)	64 (64,7%)	136 (56,2%)	75 (55,2%)	130 (54,9%)
männlich	542	333 (61,4%)	56 (73,7%)	45 (64,3%)	95 (65,5%)	66 (57,4%)	71 (52,2%)
Dronabinol	10463	6670 (63,8%)	771 (68,8%)	802 (63,7%)	1780 (65,4%)	1345 (63,8%)	1972 (60,6%)
weiblich	6162	3780 (61,3%)	371 (66,4%)	477 (60,8%)	994 (63,2%)	728 (60,9%)	1210 (59,1%)
männlich	4296	2887 (67,2%)	399 (71,1%)	323 (68,4%)	786 (68,7%)	617 (67,6%)	762 (63,2%)
Nabilon	34	15 (44,1%)	3	1	7	3	1
Sativex®	2188	1095 (50,1%)	171 (58,4%)	136 (47,2%)	341 (53,3%)	209 (50,1%)	238 (43,3%)
weiblich	1205	563 (46,7%)	78 (57,4%)	71 (45,2%)	184 (50,0%)	98 (45,6%)	132 (40,1%)
männlich	983	531 (54,0%)	93 (59,2%)	65 (49,6%)	156 (57,6%)	111 (55,0%)	106 (48,0%)

Tab. 12.7 Anzahl der Datensätze, zu denen keine Nebenwirkungen berichtet wurden, nach Cannabisarzneimittel und Geschlecht

Die nachfolgenden Darstellungen verdeutlichen, wie sich die Häufigkeit einzelner gemeldeter Nebenwirkungen über die Laufzeit der Begleiterhebung verändert hat.

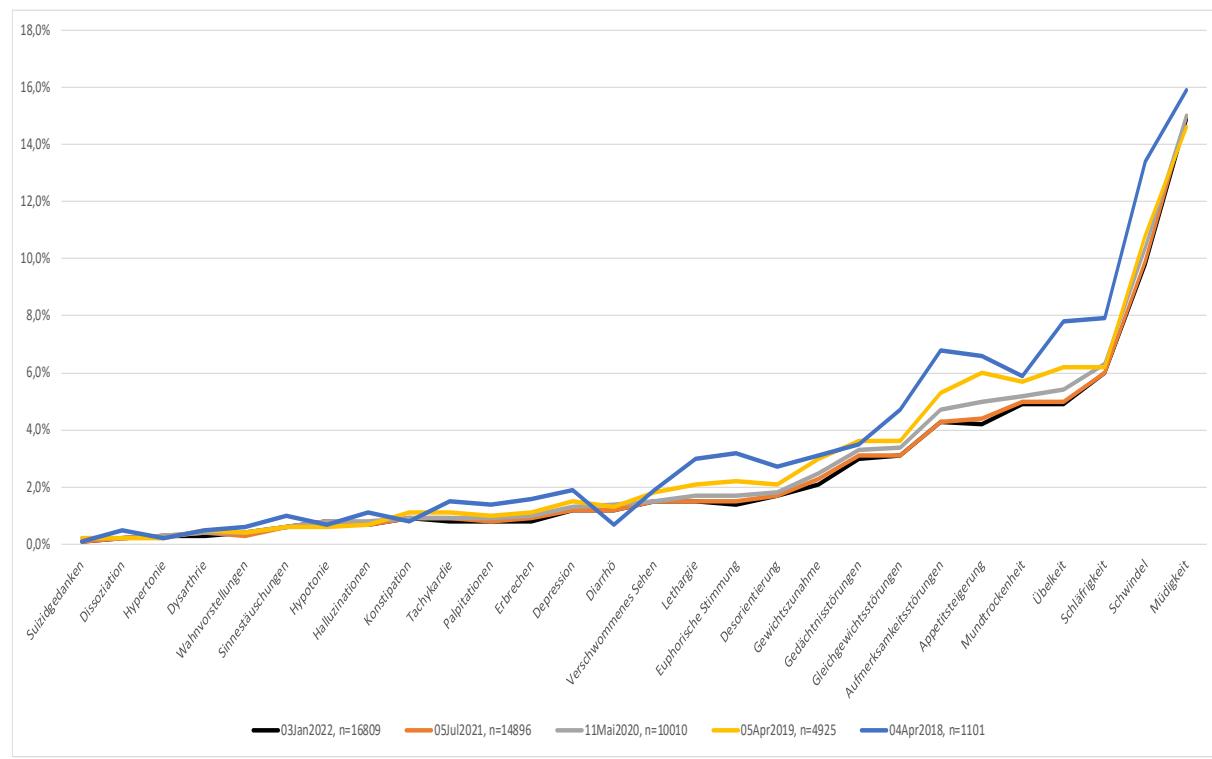


Abb. 12.2 Entwicklung des prozentualen Anteils einzelner Nebenwirkungen über die Laufzeit der Begleiterhebung.

Nebenwirkung	03Jan2022, n=16809	05Jul2021, n=14896	11Mai2020, n=10010	05Apr2019, n=4925	04Apr2018, n=1101
Suizidgedanken	0,1%	0,1%	0,2%	0,2%	0,1%
Dissoziation	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,5%
Hypertonie	0,3%	0,3%	0,3%	0,2%	0,2%
Dysarthrie	0,3%	0,4%	0,4%	0,5%	0,5%
Wahnvorstellungen	0,4%	0,3%	0,4%	0,4%	0,6%
Sinnestäuschungen	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	1,0%
Hypotonie	0,8%	0,8%	0,8%	0,6%	0,7%
Halluzinationen	0,7%	0,7%	0,8%	0,7%	1,1%
Konstipation	0,9%	0,9%	0,9%	1,1%	0,8%
Tachykardie	0,8%	0,9%	0,9%	1,1%	1,5%
Palpitationen	0,8%	0,8%	0,9%	1,0%	1,4%
Erbrechen	0,8%	0,9%	1,0%	1,1%	1,6%
Depression	1,2%	1,2%	1,3%	1,5%	1,9%
Diarröhö	1,2%	1,2%	1,4%	1,3%	0,7%
Verschwommenes Sehen	1,5%	1,5%	1,5%	1,8%	1,9%
Lethargie	1,5%	1,5%	1,7%	2,1%	3,0%
Euphorische Stimmung	1,4%	1,5%	1,7%	2,2%	3,2%
Desorientierung	1,7%	1,7%	1,8%	2,1%	2,7%
Gewichtszunahme	2,1%	2,3%	2,5%	3,0%	3,1%
Gedächtnissstörungen	3,0%	3,1%	3,3%	3,6%	3,5%
Gleichgewichtsstörungen	3,1%	3,1%	3,4%	3,6%	4,7%
Aufmerksamkeitsstörungen	4,3%	4,3%	4,7%	5,3%	6,8%
Appetitsteigerung	4,2%	4,4%	5,0%	6,0%	6,6%
Mundtrockenheit	4,9%	5,0%	5,2%	5,7%	5,9%
Übelkeit	4,9%	5,0%	5,4%	6,2%	7,8%
Schläfrigkeit	6,0%	6,0%	6,3%	6,2%	7,9%
Schwindel	9,8%	9,9%	10,4%	10,8%	13,4%
Müdigkeit	14,9%	15,0%	15,0%	14,6%	15,9%

Tab. 12.8 Entwicklung des prozentualen Anteils einzelner Nebenwirkungen über die Laufzeit der Begleiterhebung

**Anhang 2 zum Abschlussbericht: Auswertung von Datensätzen der Begleiterhebung mit Eingang
01.01.-31.03.2022**

Ärztinnen und Ärzte waren nach CanBV verpflichtet, zwischen dem 01.01.2022 und dem 31.03.2022 zu allen noch in Behandlung befindlichen Patientinnen und Patienten einen weiteren Erhebungsbogen in der Begleiterhebung zu übermitteln, unabhängig davon, ob zu diesen Patientinnen und Patienten bereits Daten transferiert wurden. Dies hatte zur Folge, dass im ersten Quartal 2022 sowohl Daten entsprechend dieser Anforderung als auch Daten zu Patientinnen und Patienten, die in diesem Zeitraum das erste Behandlungsjahr abgeschlossen bzw. die Therapie abgebrochen hatten, gemeldet wurden. Darüber hinaus wurden (fälschlicherweise) auch Daten übermittelt, die einen Behandlungszeitraum von weniger als einem Jahr betrafen, ohne dass die Therapie abgebrochen worden wäre. Die Meldehäufigkeit in diesem Zeitraum war insgesamt gering und liefert keine neuen Erkenntnisse. Der Vollständigkeit halber werden die Daten, die nach dem 1.1.2022 übermittelt wurden, aufgeteilt in die Gruppe mit einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr (also korrekt gemeldete Fälle) und die Gruppe mit einer Behandlungsdauer von weniger als einem Jahr (also zum falschen Zeitpunkt gemeldete Fälle), nachfolgend dargestellt:

Inhalt

Auswertung der im Zeitraum 1. Januar 2022 bis 31. März 2022 übermittelten Datensätze mit einer Therapiedauer > 12 Monate.	2
Auswertung der im Zeitraum 1. Januar 2022 bis 31. März 2022 übermittelten Datensätze mit einer Therapiedauer < 12 Monate.	16

Auswertung der im Zeitraum 1. Januar 2022 bis 31. März 2022 übermittelten Datensätze mit einer Therapiedauer > 12 Monate. Patientinnen und Patienten, die länger als zwölf Monate mit dem gleichen Cannabisarzneimittel behandelt wurden und sich nach dem 31. Dezember 2021 noch in Behandlung befanden:

Zu Frage 1: Alter in Jahren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten

Alter	Anzahl	Altersmedian	Bereich	Mittelwert	Standardabweichung
Alle	2612	55	0-98	55	15,77
Cannabisblüten	440	45	4-83	44,5	12,97
Cannabisextrakt	542	57	0-98	57,5	14,83
Dronabinol	1300	57	0-98	57,5	15,76
Nabilon	1				
Sativex®	329	55	21-92	55	14,702

Tab. 1.1 Alter der Patientinnen und Patienten nach verschriebenem Cannabisarzneimittel in Jahren

Geschlecht	Männlich (%)	Weiblich (%)
Alle	1164 (44,6%)	1446 (55,4%)
Cannabisblüten	303 (68,9%)	136 (30,9%)
Cannabisextrakt	193 (35,6%)	349 (64,4%)
Dronabinol	522 (40,2%)	777 (59,8%)
Sativex®	146 (44,4%)	183 (55,6%)

Tab. 1.2 Anzahl der Patientinnen (weiblich) und Patienten (männlich) nach verschriebenem Cannabisarzneimittel

In einem Fall (Cannabisblüten) wurde das Geschlecht „divers“ angegeben. In einem Fall (Dronabinol) fehlte die Angabe.

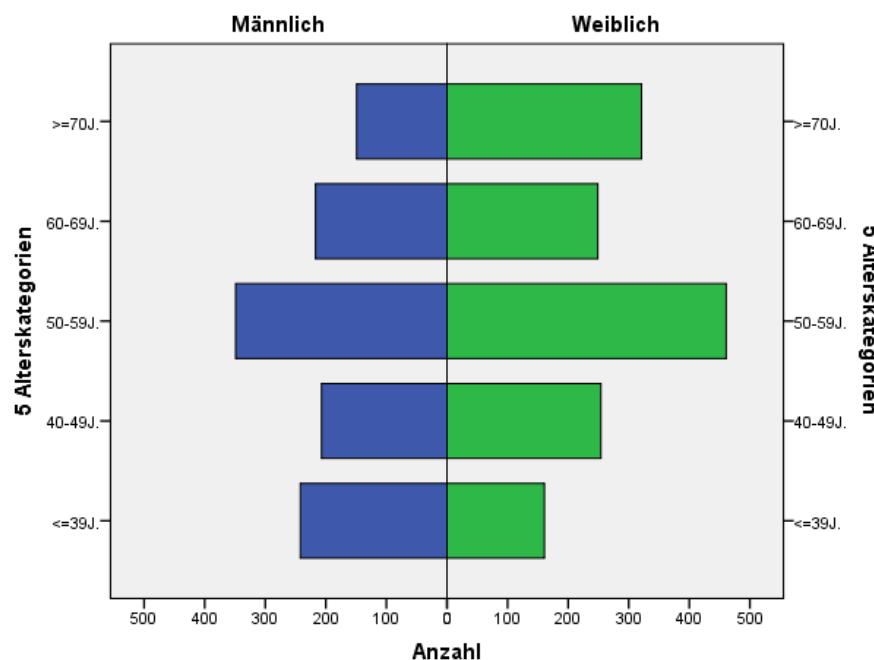


Abb. 1.1 Populationspyramide, fünf Alterskategorien, Jahre, Gesamtheit der vollständigen Datensätze

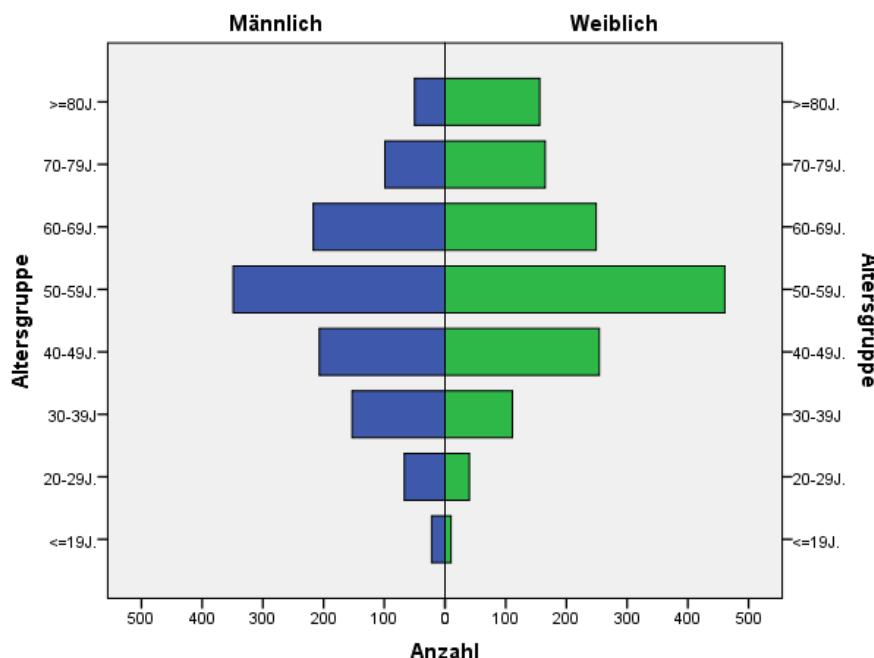


Abb. 1.2 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Gesamtheit der vollständigen Datensätze

Zu Frage 2: Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.

In der Begleiterhebung war die Eingabe einer Hauptdiagnose, die die Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel begründet, obligat. Optional konnten bis zu drei Hauptdiagnosen und bis zu drei Nebendiagnosen angegeben werden. In Tabelle 2.1 wird die Häufigkeit von Diagnosen mit einer Fallzahl von mindestens 50 dargestellt. Die dann folgenden Tabellen 2.2 bis 2.5 zeigen die Häufigkeit der Diagnosen mit einer Fallzahl von mindestens 20 in Bezug auf die einzelnen Cannabisarzneimittel.

Alle (n=2612): ICD-10 Code, Bedeutung, nur erste Hauptdiagnose, Datensätze mit mindestens 50 Fällen pro erste Hauptdiagnose werden gezählt.	Anzahl
C00-D48, Neubildungen	55
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	607
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	123
G62.-, Sonstige Polyneuropathien	70
G82.4-, Spastische Tetraparese und Tetraplegie	54
M54.-, Rückenschmerzen	137
M54.4, Lumboischialgie	64
M79.7-, Fibromyalgie	53
R52.1, Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	72
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	522

Tab. 2.1 Anzahl Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 50 Fälle pro Diagnose)

Cannabisblüten (n=440): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	73
F90.-, Hyperkinetische Störungen	25
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	52
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	96

Tab. 2.2 Anzahl mit Cannabisblüten behandelter Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 20 Fälle pro Diagnose)

Cannabisextrakt (n=542): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	136
R52.1, Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	29
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	124

Tab. 2.3 Anzahl mit Cannabisextrakten behandelter Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 20 Fälle pro Diagnose)

Sativex® (n=329): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	56
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	22
M54.-, Rückenschmerzen	29
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	80

Tab. 2.4 Anzahl mit Sativex® behandelter Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 20 Fälle pro Diagnose)

Dronabinol (n=1300): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
C00-D48, Neubildungen	24
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	343
F62.-, Andauernde Persönlichkeitsänderungen, nicht Folge einer Schädigung oder Krankheit des Gehirns	22
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	33
G62.-, Sonstige Polyneuropathien	49
G90.-, Krankheiten des autonomen Nervensystems	29
M54.-, Rückenschmerzen	79
M54.4, Lumboischialgie	40
M79.2-, Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet	20
M79.7-, Fibromyalgie	38
R52.1, Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	28
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	222

Tab. 2.5 Anzahl mit Dronabinol behandelter Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 20 Fälle pro Diagnose)

Zu Frage 3: Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.

Erkrankungsdauer	Fallzahl	Median (Monate)	Bereich	Mittelwert	Standardabweichung
Alle	2612	120	1-900	156,8	125,71
Cannabisblüten	440	132	3-840	170,3	128,53
Cannabisextrakt	542	120	6-828	162,7	137,86
Dronabinol	1300	120	1-900	145,7	115,29
Sativex®	329	120	4-876	173,6	136,43

Tab. 3.1 Dauer der Erkrankung bzw. Symptomatik in Monaten vor Behandlungsbeginn mit einem Cannabisarzneimittel

Zu Frage 4: Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismäßige Nebenwirkungen, Kontraindikation.

Aus vorgegebenen Kategorien konnte bis zu fünf Vortherapien ausgewählt werden. Die Angabe mindestens einer vorhergehenden Therapieform war erforderlich.

Vorhergehende Therapien (Häufigkeit der Nennung, % der Fallzahl))	Alle (n=2612)	Cannabis-blüten (n=440)	Cannabis-extrakt (n=542)	Dronabinol (n=1300)	Sativex® (n=329)
Physikalische Therapiemaßnahme	1621 (62,1%)	214 (48,6%)	345 (63,7%)	834 (64,2%)	228 (69,3%)
Operative Therapiemaßnahme	760 (29,1%)	92 (20,9%)	170 (31,4%)	392 (30,2%)	106 (32,2%)
Schmerztherapie mit nichtsteroidalen antientzündlichen Arzneimitteln (z.B. ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Metamizol, Naproxen etc.)	1791 (68,6%)	230 (52,3%)	368 (67,9%)	951 (73,2%)	242 (73,6%)
Schmerztherapie mit Opiaten/Opioiden (z.B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin etc.)	1894 (72,5%)	245 (55,7%)	429 (79,2%)	972 (74,8%)	247 (75,1%)
Therapie mit Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin etc.)	1371 (52,5%)	188 (42,7%)	299 (55,2%)	700 (53,9%)	183 (55,6%)
Andere Therapiemaßnahmen	600 (23,0%)	172 (39,1%)	119 (22,0%)	241 (18,5%)	68 (22,7%)

Tab. 4.1 Häufigkeit der Durchführung spezifischer Therapiemaßnahmen vor Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel

Zu Frage 5: Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.

Lag Ausnahmeerlaubnis vor?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle (n=2612)	140 (5,4%)	2241 (85,8%)	231 (8,8%)
Cannabisblüten (n=440)	38 (8,6%)	368 (83,6%)	34 (7,7%)
Cannabisextrakt (n=542)	32 (5,9%)	473 (87,3%)	37 (6,8%)
Dronabinol (n=1300)	56 (4,3%)	1119 (86,1%)	125 (9,6%)
Sativex® (n=329)	14 (4,3%)	281 (85,4%)	34 (10,3%)
Nabilon	0	0	1 (100%)

Tab. 5.1 Angaben zum Vorliegen einer Ausnahmeerlaubnis nach Cannabisarzneimittel

Wurde von Ausnahmeerlaubnis Gebrauch gemacht?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle (n=140)	117 (83,6%)	5 (3,6%)	18 (12,9%)
Cannabisblüten (n=38)	31 (81,6%)	2 (5,2%)	5 (13,2%)
Cannabisextrakt (n=32)	26 (81,3%)	0	6 (18,7%)
Dronabinol (n=56)	48 (85,7%)	3 (5,4%)	5 (8,9%)
Sativex® (n=14)	12 (85,7%)	0	2 (14,3%)

Tab. 5.2 Angaben zum Gebrauch der Ausnahmeerlaubnis nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 6: Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.

Fachrichtung (Häufigkeit, %)	Alle (n=2612)	Cannabisblüten (n=440)	Cannabisextrakt (n=542)	Dronabinol (n=1300)	Sativex® (n=329)
Allgemeinmedizin	258(9,9%)	88(20,0%)	29(5,4%)	115(8,8%)	26(7,9%)
Anästhesiologie	1629(62,4%)	160(36,4%)	400(73,8%)	858(66,0%)	211(64,1%)
Innere Medizin	124(4,7%)	24(5,5%)	39(7,2%)	42(3,2%)	19(5,8%)
Neurologie	290(11,1%)	91(20,7%)	34(6,3%)	106(8,2%)	58(17,6%)
Orthopädie und Unfallchirurgie	79(3,0%)	12(2,7%)	3(0,6%)	63(4,8%)	1(0,3%)
Physikalische und Rehabilitative Medizin	84(3,2%)	7(1,6%)	13(2,4%)	61(4,7%)	3(0,9%)
Psychiatrie und Psychotherapie	75(2,9%)	51(11,6%)	12(2,2%)	6(0,5%)	6(1,8%)
Sonstiges	73(2,8%)	7(1,6%)	12(2,2%)	49(3,8%)	5(1,5%)

Tab. 6.1 Fachrichtung der verordnenden Ärztinnen und Ärzte. (Unter „Sonstiges“ werden alle Fachrichtungen mit einem Anteil unter einem Prozent zusammengefasst.)

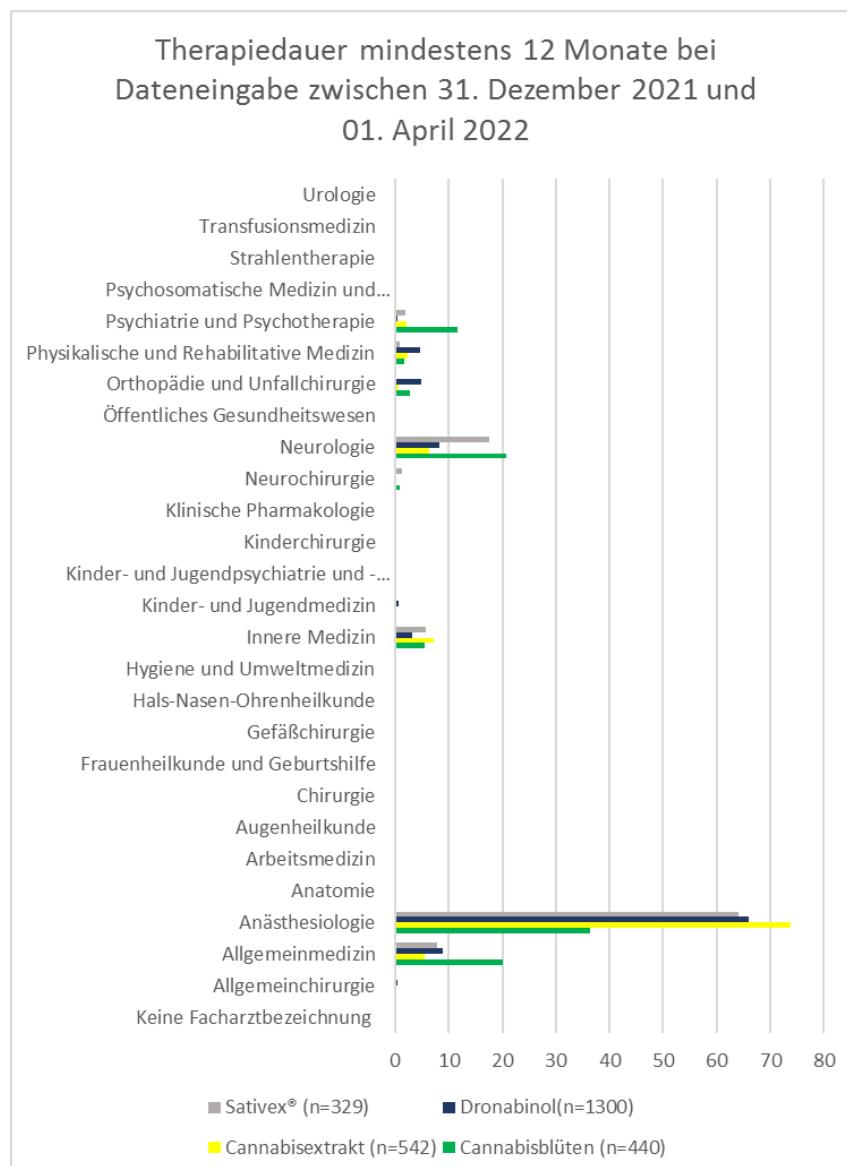


Abb. 6.1 Fachrichtung der verordnenden Ärztinnen und Ärzte nach Cannabisarzneimittel

	Alle (n=2612)	Cannabisblüten (n=440)	Cannabisextrakt (n=542)	Dronabinol (n=1300)	Sativex® (n=329)
Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“, Häufigkeit (%)	1933 (74,0%)	192 (43,6%)	470 (86,7%)	1031 (79,3%)	240 (72,9%)

Tab. 6.2 Fachärztinnen und -ärzte mit Zusatzbezeichnung spezielle Schmerztherapie

	Alle (n=2612)	Cannabisblüten (n=440)	Cannabisextrakt (n=542)	Dronabinol (n=1300)	Sativex® (n=329)
Zusatzbezeichnung „Palliativmedizin“, Häufigkeit (%)	1009 (38,6%)	121 (27,5%)	226 (41,7%)	544 (41,8%)	118 (35,9%)

Tab. 6.3 Fachärztinnen und -ärzte mit Zusatzbezeichnung Palliativmedizin

Zu Frage 7: Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.

Unter Frage sieben war anzugeben, mit welchem Cannabisarzneimittel therapiert wurde und ob vor Beginn der Therapie mit dem genannten Cannabisarzneimittel bereits ein anderes Cannabisarzneimittel verschrieben und angewendet wurde. Tabelle 7.1 zeigt die Aufteilung nach den Cannabisarzneimitteln. Tabelle 7.2 listet die Anzahl vorhergehender Therapien mit einem anderen Cannabisarzneimittel auf.

Verordnetes Cannabisarzneimittel nach Häufigkeit und in %	Cannabis-blüten,	Cannabis-extrakt,	Dronabinol (Rezeptur oder Marinol©),	Nabilon (z.B. Canemes®)	Sativex®
Alle Fälle (n=2612)	440 (16,8%)	542 (20,8%)	1300 (49,8%)	1	329 (12,6%)

Tab. 7.1 Anzahl und Anteil der verwendeten Cannabisarzneimittel

Haben Sie bereits zuvor bei derselben Person eine Therapie mit einem anderen Cannabisarzneimittel durchgeführt, mit welchem?	Cannabisblüten (n=164 bejaht, 37,3%)	Cannabisextrakt (n=182 bejaht, 33,6%),	Dronabinol (n=96 bejaht, 7,4%),	Sativex® (n=50 bejaht, 15,2%)
Cannabisblüten	22 (13,4%)	11 (6,0%)	5 (5,2%)	3 (6,0%)
Cannabisextrakt	35 (21,3%)	32 (17,6%)	13 (13,5%)	14 (28,0%)
Dronabinol	56 (34,1%)	90 (49,5%)	8 (8,3%)	32 (64,0%)
Nabilon	0	0	0	0
Sativex®	51 (31,1%)	49 (26,9%)	70 (72,9%)	1 (2,0%)

Tab. 7.2 Vorherige Therapie mit einem anderen Cannabisarzneimittel

Zu Frage 8: Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.

In Tabelle 8.1 werden Anpassungen im Therapieverlauf aufgelistet und in den Tabellen 8.2 und 8.3 differenziert nach Geschlecht (männlich und weiblich) dargestellt.

	Alle, n=2612, Häufigkeit (%)	Cannabisblüten, n=440, Häufigkeit (%)	Cannabisextrakt, n=542, Häufigkeit (%)	Dronabinol, n=1300, Häufigkeit (%)	Sativex®, n=329, Häufigkeit (%)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 1754 (67,2%)	Ja: 292 (66,4%)	Ja: 402 (74,2%)	Ja: 846 (65,1%)	Ja: 214 (65,0%)
	Nein: 858 (32,8%)	Nein: 148 (33,6%)	Nein: 140 (25,8%)	Nein: 454 (34,9%)	Nein: 115 (35,0%)
Dosierung wurde erhöht.	1297(49,7%)	141(32,0%)	275(50,7%)	723(55,6%)	158(48,0%)
Dosierung wurde vermindert.	125(4,8%)	14(3,2%)	24(4,4%)	65(5,0%)	22(6,7%)
Sorte wurde umgestellt	453(17,3%)	199(45,2%)	148(27,3%)	72(5,5%)	34(10,3%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	81(3,1%)	22(5,0%)	13(2,4%)	38(2,9%)	8(2,4%)

Tab. 8.1 Therapieanpassungen während der Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel

Pat. männlich	Alle, n=1164 (Häufigkeit, %)	Cannabis- blüten, n=303 (Häufigkeit, %)	Cannabis- extrakt, n=193 (Häufigkeit, %)	Dronabinol, n=522 (Häufigkeit, %)	Sativex®, n=146 (Häufigkeit, %)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 774 (66,5%)	Ja: 203 (67,0%)	Ja: 140 (72,5%)	Ja: 336 (64,4%)	Ja: 95 (65,1%)
	Nein: 390 (33,5%)	Nein: 100 (33,0%)	Nein: 53 (27,5%)	Nein: 186 (35,6%)	Nein: 51 (34,9%)
Dosierung wurde erhöht.	545 (46,8%)	101 (33,3%)	94 (48,7%)	284 (54,4%)	66 (45,2%)
Dosierung wurde vermindert.	45 (3,9%)	5 (1,7%)	8 (4,1%)	20 (3,8%)	12 (8,2%)
Sorte wurde umgestellt.	235 (20,2%)	139 (45,9%)	52 (26,9%)	29 (5,6%)	15 (10,3%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	41 (3,5%)	13 (4,3%)	8 (4,1%)	15 (2,9%)	5 (3,4%)

Tab. 8.2 Angaben zur Änderung der Therapie nach Cannabisarzneimittel für (männliche) Patienten

Pat. weiblich	Alle, n=1446 (Häufigkeit, %)	Cannabis- blüten, n=136 (Häufigkeit, %)	Cannabis- extrakt, n=349 (Häufigkeit, %)	Dronabinol, n=777 (Häufigkeit, %)	Sativex®, n=183 (Häufigkeit, %)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 979 (67,7%)	Ja: 88 (64,7%)	Ja: 262 (75,1%)	Ja: 510 (65,6%)	Ja: 119 (65,0%)
	Nein: 467 (32,3%)	Nein: 48 (35,3%)	Nein: 87 (24,9%)	Nein: 267 (34,4%)	Nein: 64 (35,0%)
Dosierung wurde erhöht.	751 (51,9%)	39 (28,7%)	181 (51,9%)	439 (56,5%)	92 (50,3%)
Dosierung wurde vermindert.	80 (5,5%)	9 (6,6%)	16 (4,6%)	45 (5,8%)	10 (5,5%)
Sorte wurde umgestellt.	217 (15,0%)	59 (43,4%)	96 (27,5%)	43 (5,5%)	19 (10,4%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	40 (2,8%)	9 (6,6%)	5 (1,4%)	23 (3,0%)	3 (1,6%)

Tab. 8.3 Angaben zur Änderung der Therapie nach Cannabisarzneimittel für (weibliche) Patientinnen

Zu Frage 9: Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.

Die in dieser Auswertung dargestellten Datensätze beziehen sich sämtlich auf Fälle mit einer Therapiedauer von mindestens 12 Monaten. Tabelle 9.1 und Tab. 9.2 verdeutlichen, über welchen Zeitraum mit demselben Cannabisarzneimittel therapiert wurde. Bei allen Fällen, die einen Zeitraum von 1,5 und mehr Jahren umfassen, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es sich um Fälle handelt, zu denen bereits vor dem 31.12.2021 einen Datensatz in der Begleiterhebung übermittelt wurde.

Therapiedauer	Anzahl	Median (Monate)	Bereich	Mittelwert	Standardabweichung
Alle	2612	24	12-60	28,8	13,3
Cannabisblüten	440	30	12-60	32,5	15,57
Cannabisextrakt	542	18	12-60	23,5	9,94
Dronabinol	1300	24	12-60	29,7	13,18
Nabilon	1	18	18	18,0	
Sativex®	329	30	12-60	29,5	13,19

Tab. 9.1 Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V

**Wie lange wurde mit dem zuletzt verordneten
Cannabisarzneimittel behandelt? (Bitte beachten Sie, dass eine
Angabe <12 Monate nur in Frage kommt, falls die Therapie vor
Ablauf eines Jahres beendet/abgebrochen wurde (s. Frage 13).)**

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte
			Prozente
Gültig			
12 Monate	271	10,4	10,4
1 bis 1½ Jahre	712	27,3	37,6
1½ bis 2 Jahre	423	16,2	53,8
2 bis 2½ Jahre	394	15,1	68,9
2½ bis 3 Jahre	221	8,5	77,4
3 bis 3½ Jahre	199	7,6	85,0
3½ bis 4 Jahre	153	5,9	90,8
4 bis 4½ Jahre	119	4,6	95,4
4½ bis 5 Jahre	120	4,6	100,0
Gesamt	2612	100,0	

Tab. 9.2 Therapiedauer für die gesamten Cannabisarzneimittel nach Halbjahren

Zu Frage 10: Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.

Im Hauptteil der Auswertung zur Begleiterhebung war die Frage, ob bei Schmerzpatienten eine Begleittherapie mit Opioiden bei den verwendeten Cannabisarzneimitteln in gleicher Weise bestand, im Fokus stehend. Daher werden auch hier in Tab. 10.1 die Zahlen dargestellt. Auch bei diesem Fallkollektiv zeigt sich, dass die mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten seltener Opioide erhalten, als bei Verwendung der anderen Cannabisarzneimittel.

2191 Fälle mit Primärsymptom Schmerz	Fallzahl mit Schmerz als Primärsymptom	Anzahl mit Opioidbegleittherapie	Anteil mit Opioidbegleittherapie, in Prozent
Cannabisblüten	289	73	25,3
Cannabisextrakt	487	195	40,0
Dronabinol	1167	434	37,2
Sativex®	248	89	35,9

Tabelle 10.1 Fälle der Indikation Schmerz mit Opioidbegleittherapie nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 11: Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.

Für die in Tabelle 11.1 dargestellten Diagnosen wird in den Tabellen 11.2 bis 11.4 der Therapieerfolg je nach verwendetem Cannabisarzneimittel dargestellt.

Primär therapierte Symptomatik (Häufigkeit, %)	Schmerz	Spastik	Anorexie/Wasting	Sonstiges
Alle (n=2612)	2191(83,9%)	247(9,5%)	12(0,5%)	162(6,2%)
Cannabisblüten (n=440)	289(65,7%)	75(17,0%)	1(0,2%)	75(17,0%)
Cannabisextrakt (n=542)	487(89,9%)	27(5,0%)	0	28(5,2%)
Dronabinol (n=1300)	1167(89,8%)	79(6,1%)	11(0,8%)	43(3,3%)
Nabilon (n=1)	0	0	0	1
Sativex® (n=329)	248(75,4%)	66(20,1%)	0	15(4,6%)

Tab. 11.1 Verwendete Cannabisarzneimittel nach ausgewählten Hauptdiagnosen

Schmerz, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle (n=2191)	Cannabisblüten (n=289)	Cannabisextrakt (n=487)	Dronabinol (n=1167)	Sativex® (n=248)
Deutlich verbessert	1010(46,1%)	200(69,2%)	236(48,5%)	472(40,4%)	102(41,1%)
Moderat verbessert	1087(49,6%)	85(29,4%)	233(47,8%)	632(54,2%)	137(55,2%)
Unverändert	94(4,3%)	4(1,4%)	18(3,7%)	63(5,4%)	9(3,6%)
Moderat verschlechtert	0	0	0	0	0
Deutlich verschlechtert	0	0	0	0	0

Tab. 11.2 Therapieerfolg bei der Indikation Schmerz nach Cannabisarzneimittel

Spastik, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle (n=247)	Cannabisblüten (n=75)	Cannabisextrakt (n=27)	Dronabinol (n=79)	Sativex® (n=66)
Deutlich verbessert	117(47,4%)	39(52,0%)	15(55,6%)	25(31,6%)	38(57,6%)
Moderat verbessert	124(50,2%)	36(48,0%)	12(44,4%)	50(63,3%)	26(39,4%)
Unverändert	6(2,4%)	0	0	4(5,1%)	2(3,0%)
Moderat verschlechtert	0	0	0	0	0
Deutlich verschlechtert	0	0	0	0	0

Tab. 11.3 Therapieerfolg bei der Indikation Spastik nach Cannabisarzneimittel

Anorexie/Wasting, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle (n=12)	Cannabisblüten (n=1)	Cannabisextrakt (n=0)	Dronabinol (n=11)	Sativex® (n=0)
Deutlich verbessert	8(66,7%)	1	0	7(63,6%)	0
Moderat verbessert	4(33,3%)	0	0	4(36,4%)	0
Unverändert	0	0	0	0	0
Moderat verschlechtert	0	0	0	0	0
Deutlich verschlechtert	0	0	0	0	0

Tab. 11.4 Therapieerfolg bei der Indikation Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 12: Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.

In Tabelle 12.1 findet sich eine Darstellung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Arzneimittel

	Anzahl der Nennungen, alle (n=2612)	Cannabis-blüten (n=440)	Cannabis-extrakt (n=542)	Dronabinol (n=1300)	Sativex® (n=329)
Übelkeit	61	10	10	28	12
Erbrechen	1	0	0	0	1
Appetitsteigerung	70	16	11	35	7
Gewichtszunahme	47	8	8	25	6
Konstipation	20	3	6	8	3
Diarröh	11	2	2	6	1
Mundtrockenheit	66	18	11	23	14
Tachykardie	12	1	6	5	0
Palpitationen	6	0	2	2	2
Hypertonie	5	1	0	3	1
Hypotonie	14	0	1	10	3
Schwindel	176	14	51	82	29
Gleichgewichtsstörungen	49	3	12	22	12
Verschwommenes Sehen	21	3	3	8	7
Aufmerksamkeitsstörungen	103	16	24	47	16
Gedächtnisstörungen	52	3	16	22	11
Dysarthrie	3	0	1	1	1
Desorientierung	22	3	6	6	7
Müdigkeit	356	53	91	155	57
Schlaftrigkeit	124	14	22	57	31
Lethargie	22	1	6	8	7
Euphorische Stimmung	16	4	6	4	2
Depression	13	1	3	7	2
Suizidgedanken	1	0	0	1	0
Wahnvorstellungen	1	0	1	0	0
Sinnestäuschungen	10	2	1	3	4
Halluzinationen	4	0	0	2	2
Dissoziation	1	0	0	1	0

Tab. 12.1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 13: Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.

In 62 Fällen dieser Fallgruppe wurde die Therapie abgebrochen. Da in diesem Teil der Auswertung ausschließlich Fälle mit einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Monaten erfasst werden und eine Eingabe im ersten Quartal 2022 insbesondere zu den Patientinnen und Patienten erfolgen sollte, die sich noch in Behandlung befinden, wäre mit keinerlei Therapieabbrüchen zu rechnen gewesen.

	Alle (n=2612)	Cannabisblüten (n=440)	Cannabisextrakt (n=542)	Dronabinol (n=1300)	Nabilon (n=1)	Sativex® (n=329)
Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	62(2,4%)	5(1,1%)	13(2,4%)	33(2,5%)	0	11(3,3%)

Tab. 13.1 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel

Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle Fälle mit Therapieabbruch (n=62)	Cannabisblüten (n=5 mit Abbruch)	Cannabisextrakt (n=13 mit Abbruch)	Dronabinol (n=33 mit Abbruch)	Sativex® (n=11 mit Abbruch)
Nicht ausreichende Wirkung	25 (40,3%)	0	3 (23,1%)	18 (54,5%)	4 (36,4%)
Nebenwirkungen	9 (14,5%)	0	2 (15,4%)	5 (15,2%)	2 (18,2%)
Wechselwirkungen	1(1,6%)	0	1(7,7%)	0	0
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	2 (3,2%)	0	0	1 (3,0%)	1 (9,1%)
Versterben	5 (8,1%)	1 (20%)	1 (7,7%)	2 (6,1%)	1 (9,1%)
Andere Gründe	20 (32,3%)	4 (80%)	6 (46,2%)	7 (21,2%)	3 (27,3%)

Tab. 13.2 Gründe für einen Therapieabbruch nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 14: Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten.

In den Tabellen 14.1 bis 14.3 wird die Entwicklung der Lebensqualität für die drei Indikationsgruppen mit der höchsten Fallzahl angegeben.

Schmerz, Veränderung der Lebens- qualität (Häufigkeit, %)	alle (n=2191)	Cannabis- blüten (n=289)	Cannabis- extrakt (n=487)	Dronabinol (n=1167)	Sativex® (n=248)
Deutlich verbessert	941(42,9%)	199(68,9%)	223(45,8%)	427(36,6%)	92(37,1%)
Moderat verbessert	1101 (50,3%)	80(27,7%)	229(47,0%)	649(55,6%)	143(57,7%)
Unverändert	141(6,4%)	9(3,1%)	35(7,2%)	84(7,2%)	13(5,2%)
Moderat verschlechtert	6(0,3%)	0	0	6(0,5%)	0
Deutlich verschlechtert	2(0,1%)	1(0,3%)	0	1(0,1%)	0

Tab. 14.1 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Schmerz nach Cannabisarzneimittel

Spastik, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle (n=247)	Cannabisblüten (n=75)	Cannabis- extrakt (n=27)	Dronabinol (n=79)	Sativex® (n=66)
Deutlich verbessert	109(44,1%)	40(53,3%)	15(55,6%)	23(29,1%)	31(47,0%)
Moderat verbessert	121(49,0%)	34(45,3%)	11(40,7%)	48(60,8%)	28(42,4%)
Unverändert	15(6,1%)	1(1,3%)	1(3,7%)	7(8,9%)	6(9,1%)
Moderat verschlechtert	1(0,4%)	0	0	1(1,3%)	0
Deutlich verschlechtert	1(0,4%)	0	0	0	1(1,5%)

Tab. 14.2 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Spastik nach Cannabisarzneimittel

Anorexie/Wasting, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle (n=12)	Cannabisblüten (n=1)	Dronabinol (n=11)
Deutlich verbessert	5(41,7%)	1	4(36,4%)
Moderat verbessert	7(58,3%)	0	7(63,6%)
Unverändert	0	0	0
Moderat verschlechtert	0	0	0
Deutlich verschlechtert	0	0	0

Tab. 14.3 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Auswertung der im Zeitraum 1. Januar 2022 bis 31. März 2022 übermittelten Datensätze mit einer Therapiedauer < 12 Monate.

Patientinnen und Patienten, deren Behandlung nach dem 1. April 2021 begonnen und fortgeführt wurde und die im ersten Quartal 2022 eine Behandlungsdauer von zwölf Monaten noch nicht erreicht haben.

Zu Frage 1: Alter in Jahren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten

Alter	Anzahl	Altersmedian (J.)	Bereich	Mittelwert	Standardabweichung
Alle	1690	59	0-101	59,4	16,47
Cannabisblüten	151	42	19-78	43,2	13,69
Cannabisextrakt	564	58	0-100	58,4	15,48
Dronabinol	773	64	0-101	63,2	15,87
Nabilon	1				8
Sativex®	201	57	2-92	59,4	15,66

Tab. 1.1 Alter der Patientinnen und Patienten nach verschriebenem Cannabisarzneimittel in Jahren

Geschlecht	Männlich (%)	Weiblich (%)
Alle	714 (42,2)	976 (57,8)
Cannabisblüten	104 (68,9)	47 (31,1)
Cannabisextrakt	198 (35,1)	366 (64,9)
Dronabinol	340 (44,0)	433 (56,0)
Sativex®	72 (35,8)	129 (64,2)

Tab. 1.2 Anzahl der Patientinnen (weiblich) und Patienten (männlich) nach verschriebenem Cannabisarzneimittel

Datenübermittlung nach dem 31. Dezember 2021 und Therapiedauer weniger als 12 Monate /Therapieabbruch

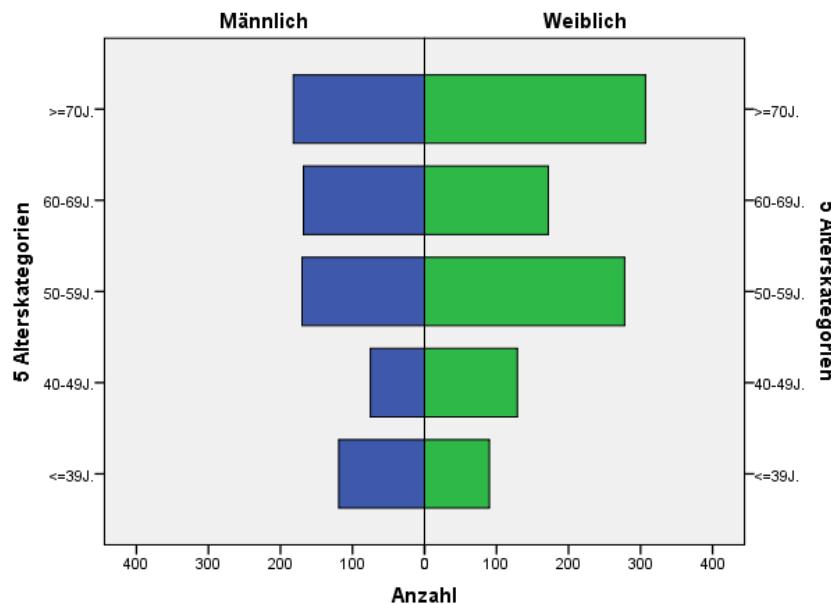


Abb. 1.1 Populationspyramide, 5 Alterskategorien, Jahre, Gesamtheit der vollständigen Datensätze

Datenübermittlung nach dem 31. Dezember 2021 und Therapiedauer weniger als 12 Monate /Therapieabbruch

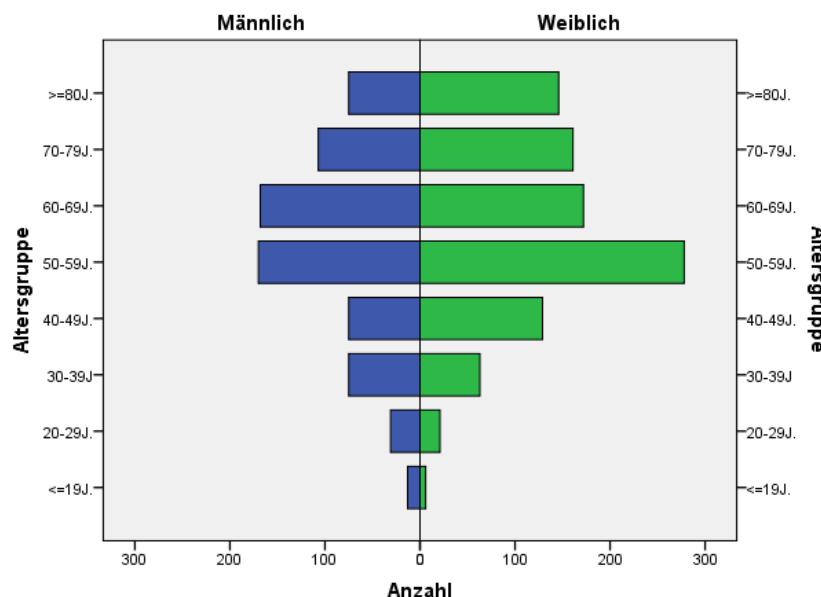


Abb. 1.2 Populationspyramide, 8 Alterskategorien, Jahre, Gesamtheit der vollständigen Datensätze

Zu Frage 2: Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.

In der Begleiterhebung war die Eingabe einer Hauptdiagnose, die die Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel begründet, obligat. Optional konnten bis zu drei Hauptdiagnosen und bis zu drei Nebendiagnosen angegeben werden. In Tabelle 2.1 wird die Häufigkeit von Diagnosen mit einer Fallzahl von mindestens 50 dargestellt. Die dann folgenden Tabellen 2.2 bis 2.5 zeigen die Häufigkeit der Diagnosen mit einer Fallzahl von mindestens 20 in Bezug auf die einzelnen Cannabisarzneimittel.

Alle (n=1690): ICD-10 Code, Bedeutung, nur erste Hauptdiagnose, Datensätze mit mindestens 50 Fällen pro erste Hauptdiagnose werden gezählt.	Anzahl
C00-D48, Neubildungen	213
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	365
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	50
M54.-, Rückenschmerzen	103
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	236

Tab. 2.1 Anzahl Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 50 Fälle pro Diagnose)

Cannabisblüten (n=151): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	28
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	30

Tab. 2.2 Anzahl mit Cannabisblüten behandelter Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 20 Fälle pro Diagnose)

Cannabisextrakt (n=564): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
C00-D48, Neubildungen	36
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	140
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	71

Tab. 2.3 Anzahl mit Cannabisextrakten behandelter Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 20 Fälle pro Diagnose)

Sativex® (n=201): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	37
M54.-, Rückenschmerzen	27
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	53

Tab. 2.4 Anzahl mit Sativex® behandelter Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 20 Fälle pro Diagnose)

Dronabinol (n=773): ICD-10 Code, Bedeutung	Anzahl
C00-D48, Neubildungen	155
F45.41, Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	160
G35.-, Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	23
G62.-, Sonstige Polyneuropathien	23
M54.-, Rückenschmerzen	31
R52.2, Sonstiger chronischer Schmerz	81

Tab. 2.5 Anzahl mit Dronabinol behandelter Fälle bei Berücksichtigung der Angaben zur ersten Hauptdiagnose (ab 20 Fälle pro Diagnose)

Zu Frage 3: Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.

Erkrankungsdauer	Fallzahl	Median (Monate)	Bereich	Mittelwert	Standard- abweichung
Alle	1690	96	1-792	129,5	120,43
Cannabisblüten	151	120	2-660	138,3	120,83
Cannabisextrakt	564	120	1-732	142,6	116,11
Dronabinol	773	72	1-792	113,0	119,76
Sativex®	201	108	1-600	148,7	127,24

Tab. 3.1 Dauer der Erkrankung bzw. Symptomatik in Monaten vor Behandlungsbeginn mit einem Cannabisarzneimittel

Zu Frage 4: Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismäßige Nebenwirkungen, Kontraindikation.

Aus vorgegebenen Kategorien konnte bis zu fünf Vortherapien ausgewählt werden. Die Angabe mindestens einer vorhergehenden Therapieform war erforderlich.

Vorhergehende Therapien (Häufigkeit der Nennung, % der Fallzahl))	Alle (1690)	Cannabisblüten (151)	Cannabisextrakt (564)	Dronabinol (773)	Sativex® (201)
Physikalische Therapiemaßnahme	981 (58,1%)	76 (50,3%)	366 (64,9%)	407 (52,7%)	131 (65,2%)
Operative Therapiemaßnahme	449 (26,6%)	28 (18,5%)	188 (33,3%)	181 (23,4%)	52 (25,9%)
Schmerztherapie mit nichtsteroidalen antientzündlichen Arzneimitteln (z.B. ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Metamizol, Naproxen etc.)	1149 (68,0%)	90 (59,6%)	425 (75,4%)	483 (62,5%)	150 (74,6%)
Schmerztherapie mit Opiaten/Opioiden (z.B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin etc.)	1175 (69,5%)	84 (55,6%)	419 (74,3%)	507 (65,6%)	164 (81,6%)
Therapie mit Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin etc.)	796 (47,1%)	64 (42,4%)	281 (49,8%)	334 (43,2%)	116 (57,7%)
Andere Therapiemaßnahmen	554 (32,8%)	58 (38,4%)	189 (33,5%)	255 (33,0%)	52 (25,9%)

Tab. 4.1 Häufigkeit der Durchführung spezifischer Therapiemaßnahmen vor der Behandlung mit Cannabisarzneimitteln

Zu Frage 5: Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.

Lag Ausnahmeerlaubnis vor?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle (n=1690)	120 (7,1%)	1388 (82,1%)	182 (10,8%)
Cannabisblüten (n=151)	12 (7,9%)	122 (80,8%)	17 (11,3%)
Cannabisextrakt (n=564)	25 (4,4%)	497 (88,1%)	42 (7,4%)
Dronabinol (n=773)	71 (9,2%)	595 (77,0%)	107 (13,8%)
Sativex® (n=201)	12 (6,0%)	173 (86,1%)	16 (8,0%)

Tab. 5.1 Angaben zum Vorliegen einer Ausnahmeerlaubnis nach Cannabisarzneimittel

Wurde von Ausnahmeerlaubnis Gebrauch gemacht?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
Alle (n=120)	112 (93,3%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)
Cannabisblüten (n=12)	10 (83,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Cannabisextrakt (n=25)	24 (96,0%)	0	1 (4,0%)
Dronabinol (n=71)	67 (94,4%)	1 (1,4%)	3 (4,2%)
Sativex® (n=12)	11 (91,7%)	1 (8,3%)	0

Tab. 5.2 Angaben zum Gebrauch der Ausnahmeerlaubnis nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 6: Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.

Fachrichtung (Häufigkeit, %)	Alle (n=1690)	Cannabisblüten (n=151)	Cannabisextrakt (n=564)	Dronabinol(n=773)	Sativex® (n=201)
Allgemeinmedizin	278(16,4%)	37(24,5%)	80(14,2%)	127(16,4%)	33(16,4%)
Anästhesiologie	888(52,5%)	47(31,1%)	313(55,5%)	408(52,8%)	120(59,7%)
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	18(1,1%)	2(1,3%)	0	15(1,9%)	1(0,5%)
Innere Medizin	128(7,6%)	10(6,6%)	23(4,1%)	87(11,3%)	8(4,0%)
Neurologie	172(10,2%)	19(12,6%)	51(9,0%)	70(9,1%)	32(15,9%)
Orthopädie und Unfallchirurgie	59(3,5%)	5(3,3%)	11(2,0%)	42(5,4%)	1(0,5%)
Physikalische und Rehabilitative Medizin	52(3,1%)	1(0,7%)	45(8,0%)	5(0,6%)	1(0,5%)
Psychiatrie und Psychotherapie	42(2,5%)	26(17,2%)	14(2,5%)	0	2(1,0%)
Sonstiges	53(3,1%)	4(2,7%)	27(4,8%)	19(2,5%)	3(1,5%)

Tab. 6.1 Fachrichtung der verordnenden Ärztinnen und Ärzte. (Unter „Sonstiges“ werden alle Fachrichtungen mit einem Anteil unter einem Prozent zusammengefasst.)

	Alle (n=1690)	Cannabisblüten (n=151)	Cannabisextrakt (n=564)	Dronabinol (n=773)	Sativex® (n=201)
Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“, Häufigkeit (%)	1206 (71,4%)	70 (46,4%)	465 (82,4%)	516 (66,8%)	155 (77,1%)

Tab. 6.2 Fachärztinnen und -ärzte mit Zusatzbezeichnung spezielle Schmerztherapie

	Alle (n=1690)	Cannabisblüten (n=151)	Cannabisextrakt (n=564)	Dronabinol (n=773)	Sativex® (n=201)
Zusatzbezeichnung „Palliativmedizin“, Häufigkeit (%)	698 (41,3%)	52 (34,4%)	206 (36,5%)	340 (44,0%)	100 (49,8%)

Tab. 6.3 Fachärztinnen und -ärzte mit Zusatzbezeichnung Palliativmedizin

Zu Frage 7: Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.

Unter Frage sieben war anzugeben, mit welchem Cannabisarzneimittel therapiert wurde und ob vor Beginn der Therapie mit dem genannten Cannabisarzneimittel bereits ein anderes Cannabisarzneimittel verschrieben und angewendet wurde. Tabelle 7.1 zeigt die Aufteilung nach den Cannabisarzneimitteln. Tabelle 7.2 listet die Anzahl vorhergehender Therapien mit einem anderen Cannabisarzneimittel auf.

Verordnetes Cannabisarzneimittel nach Häufigkeit und in %	Cannabis- blüten,	Cannabis- extrakt,	Dronabinol (Rezeptur oder Marinol©),	Nabilon (z.B. Canemes®)	Sativex®
Alle Fälle (n=1690)	151(8,9%)	564(33,4%)	773(45,7%)	1(0,1%)	201(11,9%)

Tab. 7.1 Anteil der verwendeten Cannabisarzneimittel

Haben Sie bereits zuvor bei derselben Person eine Therapie mit einem anderen Cannabisarzneimittel durchgeführt, mit welchem?	Cannabisblüten (n=49 bejaht, 32,5%)	Cannabisextrakt (n=154 bejaht, 27,3%),	Dronabinol (n=39 bejaht, 5,0%)	Sativex®,(n=12 bejaht, 6,0%)
Cannabisblüten	11 (22,4%)	9 (5,8%)	2 (5,1%)	2 (16,7%)
Cannabisextrakt	9 (18,4%)	28 (18,2%)	11 (28,2%)	0
Dronabinol	22 (44,9%)	80 (51,9%)	1 (2,6%)	10 (83,3%)
Nabilon	0	0	1 (2,6%)	0
Sativex®	7 (14,3%)	37 (24,0%)	24 (61,5%)	0

Tab. 7.2 Vorherige Therapie mit einem anderen Cannabisarzneimittel

Zu Frage 8: Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.

In Tabelle 8.1 werden Anpassungen im Therapieverlauf aufgelistet und in den Tabellen 8.2 und 8.3 differenziert nach Geschlecht (männlich und weiblich) dargestellt.

	Alle, n=1690, Häufigkeit (%)	Cannabisblüten, n=151, Häufigkeit (%)	Cannabisextrakt, n=564, Häufigkeit (%)	Dronabinol, n=773, Häufigkeit (%)	Sativex®, n=201, Häufigkeit (%)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 981 (58,0%)	Ja: 85 (56,3%)	Ja: 379 (67,2%)	Ja: 412 (53,3%)	Ja: 105 (52,2%)
	Nein: 709 (42,0%)	Nein: 66 (43,7%)	Nein: 185 (32,8%)	Nein: 361 (46,7%)	Nein: 96 (47,8%)
Dosierung wurde erhöht.	770 (45,6%)	32 (21,2%)	288 (51,1%)	360 (46,6%)	90 (44,8%)
Dosierung wurde vermindert.	60 (3,6%)	4 (2,6%)	21 (3,7%)	31 (4,0%)	4 (2,0%)
Sorte wurde umgestellt	228 (13,5%)	66 (43,7%)	116 (20,6%)	34 (4,4%)	12 (6,0%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	27 (1,6%)	5 (3,3%)	12 (2,1%)	9 (1,2%)	1 (0,5%)

Tab. 8.1 Therapieanpassungen während der Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel

Pat. männl.	Alle, n=714 (Häufigkeit,)	Cannabisblüten, n=104 (Häufigkeit, %)	Cannabisextrakt, n=198 (Häufigkeit, %)	Dronabinol, n=340 (Häufigkeit,)	Sativex®, n=72(Häufigkeit,)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 421 (59,0%)	Ja: 60 (57,7%)	Ja: 133 (67,2%)	Ja: 189 (55,6%)	Ja: 39 (54,2%)
	Nein: 293 (41,0%)	Nein: 44 (42,3%)	Nein: 65 (32,8%)	Nein: 151 (44,4%)	Nein: 33 (45,8%)
Dosierung wurde erhöht.	330 (46,2%)	22 (21,2%)	104 (52,5%)	170 (50,0%)	34 (47,2%)
Dosierung wurde vermindert.	22 (3,1%)	3 (2,9%)	8 (4,0%)	11 (3,2%)	0
Sorte wurde umgestellt	105 (14,7%)	49 (47,1%)	35 (17,7%)	15 (4,4%)	6 (8,3%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	18 (2,5%)	4 (3,8%)	7 (3,5%)	6 (1,8%)	1 (1,4%)

Tab. 8.2 Angaben zur Änderung der Therapie nach Cannabisarzneimittel für (männliche) Patienten

Pat. weiblich	Alle, n=976 (Häufigkeit,)	Cannabisblüten, n=47 (Häufigkeit, %)	Cannabisextrakt, n=366 (Häufigkeit, %)	Dronabinol, n=433 (Häufigkeit,)	Sativex®, n=129 (Häufigkeit,)
Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?	Ja: 560 (57,4%)	Ja: 25 (53,2%)	Ja: 246 (67,2%)	Ja: 223 (51,5%)	Ja: 66 (51,2%)
	Nein: 416 (42,6%)	Nein: 22 (46,8%)	Nein: 120 (32,8%)	Nein: 210 (48,5%)	Nein: 63 (48,8%)
Dosierung wurde erhöht.	440 (45,1%)	10 (21,3%)	184 (50,3%)	190 (43,9%)	56 (43,4%)
Dosierung wurde vermindert.	38 (3,9%)	1 (2,1%)	13 (3,6%)	20 (4,6%)	4 (3,1%)
Sorte wurde umgestellt	123 (12,6%)	17 (36,2%)	81 (22,1%)	19 (4,4%)	6 (4,7%)
Art der Anwendung wurde umgestellt.	9 (0,9%)	1 (2,1%)	5 (1,4%)	3 (0,7%)	0

Tab. 8.3 Angaben zur Änderung der Therapie nach Cannabisarzneimittel für (weibliche) Patientinnen

Zu Frage 9: Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.

Die in dieser Auswertung dargestellten Datensätze beziehen sich sämtlich auf Fälle mit einer Therapiedauer von weniger als 12 Monaten. Wie in Tabelle 9.1 dargestellt, liegt die Therapiedauer im Median für alle Cannabisarzneimittel bei vier Monaten.

Therapiedauer	Anzahl	Median (Monate)	Bereich	Mittelwert	Standardabweichung
Alle	1690	4	0-11	4,5	3,12
Cannabisblüten	151	4	0-11	4,5	2,84
Cannabisextrakt	564	4	0-11	4,9	3,11
Dronabinol	773	4	0-11	4,4	3,19
Sativex®	201	3	0-11	4,1	2,96

Tab. 9.1 Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V

Zu Frage 10: Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.

Im Hauptteil der Auswertung zur Begleiterhebung war die Frage, ob bei Schmerzpatienten eine Begleittherapie mit Opioiden bei den verwendeten Cannabisarzneimitteln in gleicher Weise bestand, im Fokus stehend. Daher werden auch hier in Tab. 10.1 die Zahlen dargestellt. Auch bei diesem Fallkollektiv zeigt sich, dass die mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten seltener Opioide erhalten, als bei Verwendung der anderen Cannabisarzneimittel.

1345 Fälle mit Primärsymptom Schmerz	Fallzahl mit Schmerz als Primärsymptom	Anzahl mit Opioidbegleittherapie	Anteil mit Opioidbegleittherapie, in Prozent
Cannabisblüten	98	15	15,3
Cannabisextrakt	501	190	37,9
Dronabinol	579	214	37,0
Sativex®	166	56	33,7

Tab. 10.1 Fälle mit Opioidbegleittherapie nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 11: Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.

Für die in Tabelle 11.1 dargestellten Diagnosen wird in den Tabellen 11.2 bis 11.4 der Therapieerfolg je nach verwendetem Cannabisarzneimittel dargestellt.

Primär therapierte Symptomatik (Häufigkeit, %)	Schmerz	Spastik	Anorexie/Wasting	Sonstiges
Alle (n=1690)	1345(79,6%)	107(6,3%)	89(5,3%)	149(8,8%)
Cannabisblüten (n=151)	98(64,9%)	13(8,6%)	1(0,7%)	39(25,8%)
Cannabisextrakt (n=564)	501(88,8%)	25(4,4%)	6(1,1%)	32(5,7%)
Dronabinol (n=773)	579(74,9%)	45(5,8%)	82(10,6%)	67(8,7%)
Sativex® (n=201)	166(82,6%)	24(11,9%)	0	11(5,5%)

Tab. 11.1 Verwendete Cannabisarzneimittel nach Symptomatik

Schmerz, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle (n=1345)	Cannabisblüten (n=98)	Cannabisextrakt (n=501)	Dronabinol (n=579)	Sativex® (n=166)
Deutlich verbessert	371(27,6%)	54(55,1%)	152(30,3%)	139(24,0%)	26(15,7%)
Moderat verbessert	578(43,0%)	35(35,7%)	229(45,7%)	239(41,3%)	74(44,6%)
Unverändert	357(26,5%)	8(8,2%)	110(22,0%)	182(31,4%)	57(34,3%)
Moderat verschlechtert	31(2,3%)	1(1,0%)	8(1,6%)	15(2,6%)	7(4,2%)
Deutlich verschlechtert	8(0,6%)	0	2(0,4%)	4(0,7%)	2(1,2%)

Tab. 11.2 Therapieerfolg bei Schmerzen nach Cannabisarzneimittel

Spastik, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle (n=107)	Cannabisblüten (n=13)	Cannabisextrakt (n=25)	Dronabinol (n=45)	Sativex® (n=24)
Deutlich verbessert	25(23,4%)	7(53,8%)	7(28,0%)	6(13,3%)	5(20,0%)
Moderat verbessert	59(55,1%)	5(38,5%)	14(56,0%)	30(66,7%)	10(41,7%)
Unverändert	20(18,7%)	1(7,7%)	3(12,0%)	8(17,8%)	8(33,3%)
Moderat verschlechtert	2(1,9%)	0	0	1(2,2%)	1(4,2%)
Deutlich verschlechtert	1(0,9%)	0	1(4,0%)	0	0

Tab. 11.3 Therapieerfolg bei Spastik nach Cannabisarzneimittel

Anorexie/Wasting, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle (n=89)	Cannabisblüten (n=1)	Cannabisextrakt (n=6)	Dronabinol (n=82)	Sativex® (n=0)
Deutlich verbessert	18(20,2%)	1	1	16(19,5%)	0
Moderat verbessert	43(48,3%)	0	3	40(48,8%)	0
Unverändert	26(29,2%)	0	2	24(29,3%)	0
Moderat verschlechtert	1(1,1%)	0	0	1(1,2%)	0
Deutlich verschlechtert	1(1,1%)	0	0	1(1,2%)	0

Tab. 11.4 Therapieerfolg bei Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 12: Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.

In Tabelle 12.1 findet sich eine Darstellung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Arzneimittel

	Anzahl der Nennungen, Cannabisblüten (n=151)	Anzahl der Nennungen, Cannabisextrakt (n=564)	Anzahl der Nennungen, Dronabinol (n=773)	Anzahl der Nennungen, Sativex® (n=201)
Übelkeit	4	31	39	25
Erbrechen	2	7	6	9
Appetitsteigerung	8	13	16	2
Gewichtszunahme	3	11	8	2
Konstipation	3	5	1	1
Diarröh	0	7	8	7
Mundtrockenheit	5	26	19	8
Tachykardie	0	3	7	3
Palpitationen	3	4	2	2
Hypertonie	0	1	1	1
Hypotonie	1	4	4	2
Schwindel	12	63	70	26
Gleichgewichtsstörungen	3	18	19	7
Verschwommenes Sehen	2	3	6	7
Aufmerksamkeitsstörungen	1	28	19	20
Gedächtnisstörungen	1	20	13	12
Dysarthrie	0	3	0	2
Desorientierung	2	8	9	11
Müdigkeit	13	84	115	41
Schlaftrigkeit	5	37	32	23
Lethargie	3	7	14	5
Euphorische Stimmung	4	2	2	2
Depression	0	4	3	0
Suizidgedanken	0	0	1	0
Wahnvorstellungen	2	0	2	0
Sinnestäuschungen	4	2	3	1
Halluzinationen	3	2	3	2
Dissoziation	0	0	0	0

Tab. 12.1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 13: Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.

In etwas mehr als einem Drittel der Fälle dieser Fallgruppe wurde die Therapie mit einem Cannabisarzneimittel abgebrochen (Tab. 13.1). Alle anderen Fälle weisen ebenfalls eine (bis zum Meldezeitpunkt) geringere Behandlungsdauer als ein Jahr auf und sind somit, formal falsch, zu früh gemeldet worden. Tab. 13.2 gibt Auskunft über die Abbruchgründe.

	Alle vollständigen Datensätze (n=1690)	Cannabisblüten (n=151)	Cannabisextrakt (n=564)	Dronabinol (n=773)	Sativex® (n=201)
Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	612(36,2%)	25(16,6%)	140(24,8%)	350(45,3%)	97(48,3%)

Tab. 13.1 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel

Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle Fälle mit Therapieabbruch (n=612)	Cannabisblüten (n=25)	Cannabisextrakt (n=140)	Dronabinol (n=350)	Sativex® (n=97)
Nicht ausreichende Wirkung	240 (39,2%)	7 (28,0%)	64 (45,7%)	132 (37,7%)	37 (38,1%)
Nebenwirkungen	154 (25,2%)	4 (16,0%)	42 (30,0%)	65 (18,6%)	43 (44,3%)
Wechselwirkungen	0	0	0	0	0
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	20 (1,2%)	2 (8,0%)	2 (1,4%)	16 (4,6%)	0
Versterben	116 (19,0%)	7 (28,0%)	14 (10,0%)	91 (26%)	4 (4,1%)
Andere Gründe	82 (13,4%)	5 (20%)	18 (12,9%)	46 (13,1%)	13 (13,4%)

Tab. 13.2 Gründe für einen Therapieabbruch nach Cannabisarzneimittel

Zu Frage 14: Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten.

In den Tabellen 14.1 bis 14.3 wird die Entwicklung der Lebensqualität für die drei Indikationsgruppen mit der höchsten Fallzahl angegeben.

Schmerz, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle (n=1345)	Cannabis- blüten(n=98)	Cannabis- extrakt(n=501)	Dronabinol (n=579)	Sativex® (n=166)
Deutlich verbessert	358(26,6%)	49(50,0%)	155(30,9%)	134(23,1%)	20(12,0%)
Moderat verbessert	536(39,9%)	36(36,7%)	215(42,9%)	215(37,1%)	69(41,6%)
Unverändert	379(28,2%)	11(11,2%)	115(23,0%)	203(35,1%)	50(30,1%)
Moderat verschlechtert	46(3,4%)	2(2,0%)	12(2,4%)	15(2,6%)	17(10,2%)
Deutlich verschlechtert	26(1,9%)	0	4(0,8%)	12(2,1%)	10(6,0%)

Tab. 14.1 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Schmerz nach Cannabisarzneimittel

Spastik, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle (n=107)	Cannabis- blüten(n=13)	Cannabis- extrakt(n=25)	Dronabinol(n=45)	Sativex® (n=24)
Deutlich verbessert	25(23,4%)	6(46,2%)	8(32,0%)	6(13,3%)	5(20,8%)
Moderat verbessert	53(49,5%)	6(46,2%)	12(48,0%)	26(57,8%)	9(37,5%)
Unverändert	19(17,8%)	0	3(12,0%)	8(17,8%)	8(33,3%)
Moderat verschlechtert	9(8,4%)	1(7,7%)	1(4,0%)	5(11,1%)	2(8,3%)
Deutlich verschlechtert	1(0,9%)	0	1(4,0%)	0	0

Tab. 14.2 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Spastik nach Cannabisarzneimittel

Anorexie/Wasting, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle (n=89)	Cannabis- blüten(n=1)	Cannabis- extrakt(n=6)	Dronabinol (n=82)	Sativex® (n=0)
Deutlich verbessert	18(20,2%)	1	1	16(19,5%)	0
Moderat verbessert	40(44,9%)	0	3	37(45,1%)	0
Unverändert	28(31,5%)	0	2	26(31,7%)	0
Moderat verschlechtert	1(1,1%)	0	0	1(1,2%)	0
Deutlich verschlechtert	2(2,2%)	0	0	2(2,4%)	0

Tab. 14.3 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Originalien und Übersichten

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:368–377
<https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>
 Eingegangen: 12. Oktober 2020
 Angenommen: 18. Januar 2021
 Online publiziert: 9. Februar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Gabriele Schmidt-Wolf · Peter Cremer-Schaeffer

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bundesopiumstelle, Bonn, Deutschland

3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung

Hintergrund

Ärztinnen und Ärzte, die Cannabisarzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschreiben, sind seit dem 10.03.2017 verpflichtet, an einer bis zum 31.03.2022 laufenden nichtinterventionellen Begleiterhebung zur Anwendung dieser Arzneimittel teilzunehmen. Die Erhebung wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchgeführt. Zur Historie und den gesetzlichen Grundlagen verweisen wir auf die erste Zwischenauswertung der Begleiterhebung im Mai 2019 [1]. Zum Stichtag der Auswertung am 11.05.2020 lagen mehr als 10.000 Datensätze vor, so dass eine Aktualisierung der Zwischenergebnisse und eine differenziertere Beurteilung möglich sind.

Die Ergebnisse der Begleiterhebung werden unter anderem Grundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sein, um die zukünftige Übernahme der Behandlungskosten im Rahmen einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln nach dem Sozialgesetzbuch (SGB) V zu regeln.

Ziele der Erhebung sind das Monitoring von Nebenwirkungen und Verträglichkeit, eine Abschätzung der Häufigkeitsverteilung von Indikationen, die eine Behandlung mit Cannabisarzneimitteln begründen, und eine orientierende Beurteilung der Effizienz als Grundlage für die Planung klinischer Studien.

Mit dieser Zwischenauswertung werden die Erkenntnisse aus der ersten Zwischenauswertung, die etwas mehr als 4000 Datensätze umfasste, überprüft und erweitert. Besondere Aufmerksamkeit wird dabei auf Nebenwirkungen und

die Therapie mit Cannabisblüten gerichtet, die inzwischen mit einer relevanten Fallzahl erfasst ist.

Datengrundlage und Methoden

Patientenbezogene Daten werden seit April 2017 über ein Onlineportal an das BfArM übermittelt. Die Daten sind im Rahmen der Begleiterhebung je Patientin oder Patient und verordnetem Cannabisarzneimittel höchstens 2-mal im Verlauf der Therapie zu erheben. Die erste Erhebung erfolgt nach einer Therapiedauer von einem Jahr oder, wenn die Therapie mit dem gewählten Cannabisarzneimittel vor Ablauf eines Jahres abgebrochen wird, direkt nach Abbruch der Therapie. Für Versicherte, die sich nach dem 31.12.2021 in Therapie befinden, muss bis spätestens zum 31.03.2022 ein weiterer Erhebungsbogen ausgefüllt werden, unabhängig davon, ob bereits zuvor zu den gleichen Versicherten Daten übermittelt wurden [2]. Die Teilnahme an der Begleiterhebung ist verpflichtend.

Es werden anonymisierte Daten von Patienten/Patientinnen erfasst, die über eine Usage der Kostenübernahme für die Therapie mit Cannabisarzneimitteln durch die zuständige gesetzliche Krankenkasse verfügen. Die Datenerfassung erfolgt mit der Onlineumfrageapplikation LimeSurvey, die Auswertung mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS® (IBM®) und die Tabellenkalkulation mit Microsoft Excel. Die Auswertung erfolgte zunächst deskriptiv. Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon und das Fertigarzneimittel Sativex® werden getrennt voneinander ausgewer-

tet. Während es sich bei Dronabinol um reines Tetrahydrocannabinol (THC) handelt und Nabilon ein dem THC ähnliches synthetisches Cannabinoid darstellt, sind die Blüten und Extrakte sowie Sativex® als Stoffgemische zu bezeichnen. Cannabisblüten werden über den THC- und Cannabidiol-(CBD-)Gehalt definiert, während die Extrakte auf bestimmte Gehalte der Hauptwirkstoffe THC und CBD eingestellt sind.

Der Markt hinsichtlich der Cannabisblüten und verschiedener -extrakte ist dynamisch. Inzwischen werden einige Dutzend Sorten mit unterschiedlicher Wirkstoffzusammensetzung von verschiedenen Herstellern auf den Markt gebracht und z. T. auch wieder vom Markt genommen. Eine Auswertung zum Gebrauch einzelner Blütenarten und Extrakte ist bei der vorliegenden Fallzahl noch nicht möglich.

Seit April 2018, ein Jahr nach Beginn der Datenerfassung, gehen Daten von Patienten/Patientinnen zur Auswertung ein, die mehr als 12 Monate mit dem gleichen Cannabisarzneimittel behandelt wurden. Erste vorläufige Zwischenergebnisse wurden bereits veröffentlicht [1, 3].

Ausgewertet wurden, neben den demografischen Daten zu Alter und Geschlecht, die Haupt- und Nebendiagnosen, die vor der Anwendung von Cannabisarzneimitteln angewendeten Therapieformen, Begleitherapien, die Nebenwirkungen und die primär therapierte Symptomatik sowie der Therapieerfolg bzw. die Gründe für einen Therapieabbruch. Obligat ist die Angabe mindestens einer Diagnose nach der International Classification of Diseases-Revision 10-German Modification (ICD-10-GM), die

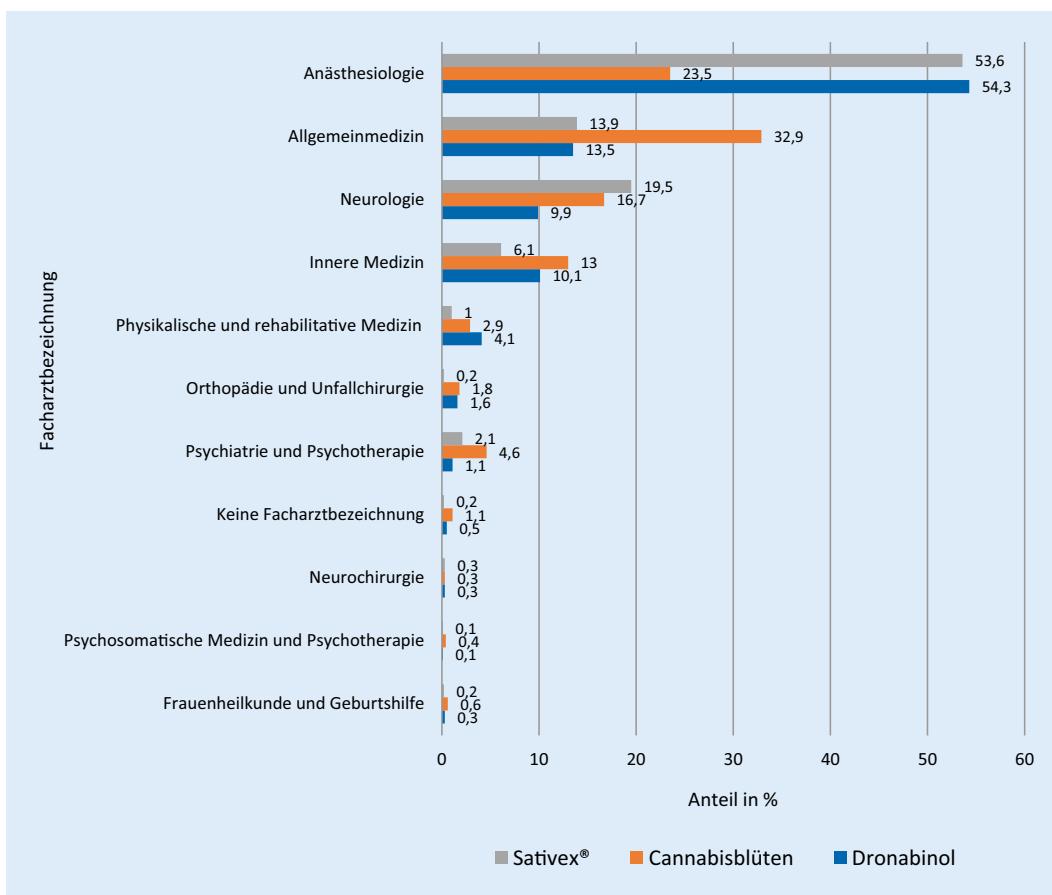


Abb. 1 ▲ Prozentualer Anteil der Facharztbezeichnungen bei Verordnung von Dronabinol, Cannabisblüten bzw. Sativex® (Cannabisbegleiterhebung, April 2017 bis Mai 2020)

zur Verordnung von Cannabisarzneimitteln geführt hat. Bis zu 3 Hauptdiagnosen und optional bis zu 3 Nebendiagnosen, die zusätzlich für die Beurteilung der Therapie mit Cannabisarzneimitteln relevant sind, können eingetragen werden.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung am 11.05.2020 waren insgesamt 10.010 vollständige Datensätze eingegangen. In 6485 Fällen (65 %) wurde Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®), in 1818 Fällen (18 %) Cannabisblüten, in 1309 Fällen (13 %) Sativex®, in 29 Fällen (0,3 %) Nabilon (z.B. Canemes®) und in 369 Fällen (4 %) Cannabisextrakt verordnet.

Verordnung

Nach Auswertung der 10.010 Datensätze erfolgte die Verordnung von Cannabisarzneimitteln hauptsächlich in den Fachbereichen Anästhesiologie und All-

gemeinmedizin (49 % bzw. 17 %). Internisten/Internistinnen hatten einen Anteil von 10 % an den Verordnungen, Neurologen/Neurologinnen 12 %. Die Anteile der Facharztbezeichnungen bei Verschreibung von Dronabinol, Cannabisblüten bzw. Sativex® werden in **Abb. 1** vergleichend dargestellt.

56 % der verordnenden Ärzte/Ärztinnen führten die Zusatzbezeichnung *spezielle Schmerztherapie*, 39 % waren in der *Palliativmedizin* weitergebildet. In der Anästhesie wurde in 72 % der Fälle Dronabinol verordnet (Sativex®: 14 %, Cannabisblüten: 9 %, Cannabisextrakt: 5 %), in der Neurologie wurde relativ häufig Sativex® eingesetzt (21 % vs. Dronabinol: 52 %, Cannabisblüten: 25 %, Cannabisextrakt: 2 %) und in der Allgemeinmedizin verstärkt Cannabisblüten (35 % vs. Dronabinol: 52 %, Sativex®: 11 %, Cannabisextrakt: 2 %) zu therapeutischen Zwecken.

Cannabisarzneimittel wurden Männern und Frauen insgesamt gleich häufig verschrieben. Der Anteil männlicher Pa-

tienten ist bei der Verschreibung von Cannabisblüten (68 %) deutlich höher als bei Dronabinol (42 %), Sativex® (46 %) und Cannabisextrakt (46 %). In 14 Fällen wurde das Geschlecht weder als männlich noch als weiblich angegeben. Bezogen auf alle 10.010 Datensätze waren Patienten/Patientinnen, denen Cannabisblüten verschrieben wurden, mit (im Median) 46 Jahren deutlich jünger als solche, die andere Cannabisarzneimittel erhalten haben (Dronabinol 60 Jahre, Sativex® 57 Jahre, Cannabisextrakt 57 Jahre).

Therapieabbrüche

Die Therapie wurde bei 3499 Personen (35 %) innerhalb eines Jahres abgebrochen (bei Hauptindikation Schmerz: 34 %, Spastik: 25 %, Anorexie/Wasting: 57 %). Der Altersdurchschnitt bei den Therapieabbrüchern (Median 63 Jahre) lag deutlich höher als der bei Personen, die mehr als ein Jahr mit einem Cannabisarzneimittel therapiert wurden (Median 54 Jahre). Die Therapie wurde bei Frauen

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:368–377 <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>
 © Der/die Autor(en) 2021

G. Schmidt-Wolf · P. Cremer-Schaeffer

3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung

Zusammenfassung

In Deutschland sind Ärztinnen und Ärzte, die Cannabisarzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschreiben, verpflichtet, an einer bis zum 31.03.2022 laufenden nichtinterventionellen Begleiterhebung zur Anwendung dieser Cannabisarzneimittel teilzunehmen. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung am 11.05.2020 lagen 10.010 vollständige Datensätze vor. Am häufigsten wurden Schmerzen (73 %) als primär therapierte Symptomatik genannt, gefolgt von Spastik (10 %) sowie Anorexie/Wasting (6 %). Verordnet wurden in 65 % der Fälle Dronabinol (z. B. als Rezeptur oder Marinol® [AbbVie, IL, USA]), in 18 % Cannabisblüten, in 13 % Sativex® (GW Pharma, Cambridge, UK), in 0,3 % Nabilon

(z. B. Canemes® [AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wien, Österreich]) und in 4 % (mit zunehmender Tendenz) Cannabisextrakt. Die Fallzahl von 6485 Fällen erlaubt bei Dronabinol bereits die Auswertung von Subgruppen hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit. Für Cannabis typische Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Übelkeit und Mundtrockenheit, traten bei der Verwendung aller Cannabisarzneimittel auf und sind bereits aus den Fachinformationen der cannabisbasierten Fertigarzneimittel bekannt. Potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen wie Depression, Suizidgedanken, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Dissoziation und Sinnestäuschungen sind

in jeweils mehr als einem von 1000 Fällen gemeldet worden.

Mit Cannabisblüten behandelte Personen sind deutlich jünger und weisen einen erheblich höheren Männeranteil auf. Sie werden häufiger hausärztlich behandelt (Allgemeinmedizin, innere Medizin), weichen häufiger von den üblicherweise behandelten Diagnosen (Schmerz, Spastik und Anorexie/Wasting) ab und verfügen über mehr Vorerfahrungen mit Cannabis. Das in der Begleiterhebung bestehende Underreporting betrifft diese Fallgruppe am stärksten.

Schlüsselwörter

Cannabisarzneimittel · Verordnung · Begleiterhebung · Indikationen · Nebenwirkungen

Three years of cannabis as medicine—preliminary results of the survey accompanying the prescription of medical cannabis in Germany

Abstract

In Germany, physicians who prescribe medical cannabis flowers or cannabis-based medicines (narcotic prescription) at the expense of the statutory health insurance are obliged to take part in a noninterventional accompanying survey that runs until 31 March 2022. At the time of this interim evaluation, 11 May 2020, there were 10,010 complete datasets collected. The most frequently treated symptoms were pain (73%), followed by spasticity (10%), and anorexia/wasting (6%). Dronabinol (i.e., prescription drug or Marinol®) was most frequently (65%) prescribed, followed by cannabis flowers (18%), Sativex® (13%), cannabis extract (4%),

with increasing frequency), and nabilone (0.3%). The 6485 cases treated with dronabinol already allows a subgroup evaluation concerning efficacy. The typical cannabis side effects of tiredness, dizziness, dry mouth, and nausea occur with all cannabis medicines, and correspond to those already known from the product information of the cannabis-based medicinal products authorized under the pharmaceutical law. The potentially serious adverse effects of depression, suicidal ideation, delusions, hallucinations, dissociation, and misperceptions were each reported with a frequency higher than 0.1%. There were remarkable differences between

patients treated with cannabis flowers and those with other cannabis medicines. Patients treated with cannabis flowers are significantly younger and predominantly male. They are treated more often by general practitioners and internists, their diagnosis differs more often from the typical diagnoses (pain, spasticity, anorexia/wasting), and they have more prior experience with cannabis. The underreporting in the accompanying survey is mainly in this patient group.

Keywords

Medical cannabis · Prescription · Interim evaluation · Indications · Side effects

häufiger abgebrochen als bei Männern (55 % vs. 45 %). Wurde die Therapie mit Cannabisarzneimitteln abgebrochen, erfolgte dies in 25 % der Fälle aufgrund von Nebenwirkungen, in 21 %, weil der Patient/die Patientin verstarb, in 3 %, weil keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel bestand, in 0,3 % wegen Wechselwirkungen und in 12 % aus anderen Gründen. Häufigster Abbruchgrund war jedoch mit 39 % die nicht ausreichende Wirkung (Schmerz 45 %, Spastik 40 %, Anorexie/Wasting 16,7 %).

Behandlungsindikationen

73 % aller Verordnungen von Cannabisarzneimitteln wurden zur Behandlung von Schmerzen, 10,3 % zur Besserung einer Spastik, 6,4 % zur Therapie von Anorexie/Wasting und 10,3 % zur Behandlung einer anderen Symptomatik angewendet. Eine Übersicht zu den relevanten Hauptdiagnosen, die eine Behandlung mit Cannabisarzneimitteln begründen, gibt **Tab. 1**.

In 178 Fällen (1,8 %) wurde zusätzlich der ICD-10-Code Z51.5 (Palliativbe-

handlung) eingegeben, bei Behandlung mit Dronabinol in 142 Fällen (2,2 %), mit Cannabisblüten in 16 Fällen (0,9 %) und mit Sativex® in 13 Fällen (1,0 %).

Dronabinol wurde in 75 % der Fälle primär zur Behandlung von Schmerzen verordnet, Sativex® zu 71 %, Cannabisblüten zu 65 % und Cannabisextrakt zu 85 % (**Abb. 2**). Dronabinol diente in 8 % der Fälle zur Behandlung von Anorexie/Wasting, Sativex® in 2 %, Cannabisblüten in 4 % und Cannabisextrakt in 3 %. Cannabisblüten wurden mit 16 % häufiger zur Behandlung anderer Symptome

Tab. 1 Übersicht zu den Erkrankungen und Symptomatiken, die eine Behandlung mit Cannabisarzneimitteln begründen, und Anteil an allen erhobenen Fällen ($n=10.010$), alle vollständigen Datensätze (Cannabisbegleiterhebung, April 2017 bis Mai 2020)

Erkrankung bzw. Symptomatik	Fallzahl ^{a,b} , ($n=10.010$)	Relativer Anteil in %
Schmerz	7312	73
Neubildung	1831	18
Spastik	1028	10
Anorexie/Wasting	641	6
Multiple Sklerose	607	6
Übelkeit/Erbrechen	511	5
Depression	279	3
Migräne	207	2
ADHS	113	1
Appetitmangel/Inappetenz	119	1
Darmkrankheit, entzündlich, nichtinfektiös	121	1
Epilepsie	104	1
Ticstörung inkl. Tourette-Syndrom	82	<1
Restless-legs-Syndrom	90	<1
Insomnie/Schlafstörung	86	<1
Clusterkopfschmerz	59	<1

^aGrundlage für die Berechnung sind bei ICD-10-Codes die bis zu 3 Hauptdiagnosen

^bMehrfachnennungen sind möglich, zum Beispiel werden Patientinnen/Patienten mit den Diagnosen Migräne oder Clusterkopfschmerz in der Regel auch unter der Diagnose Schmerz erfasst

als Schmerz, Spastik und Anorexie eingesetzt (Dronabinol: 10 %, Sativex®: 7 %, Cannabisextrakt: 7 %). Sativex® wurde, in Anlehnung an die Indikation bei multipler Sklerose, mit 20 % relativ häufig zur Behandlung einer Spastik verschrieben (Cannabisblüten: 15 %, Dronabinol: 7 %, Extrakte: 5 %; □ Abb. 2).

Indikationen bei Krebskrankungen

Insgesamt lag bei 1831 Patientinnen und Patienten (18 %) eine bösartige Neubildung vor. Bei 989 dieser Personen wurde die Therapie vor Ablauf eines Jahres abgebrochen, davon sind 562 verstorben. In 160 Fällen (8,8 %) wurde zusätzlich der ICD-10-Code Z51.5 (Palliativbehandlung) eingegeben. Der Median für das Alter der Krebskranken betrug 63 Jahre, der Anteil der Männer 48 %.

Weitaus am häufigsten (80 %) wurde Dronabinol verschrieben, gefolgt von Cannabisblüten mit 11 % und Sativex® mit 5 %. Bei 49 % der Behandelten wurde primär die Symptomatik Schmerz therapiert, bei 27 % Anorexie/Wasting, bei 2 % Spastik und bei 12 % Übelkeit/Erbrechen. Bei 10 % der Krebspatienten wurden eher unspezifische Symptome, wie z.B. Schlafstörungen, Unruhe, An-

spannung, Fatigue und Appetitmangel, als primäres Symptom behandelt.

In allen 4 ausgewerteten Symptomkategorien wurde der Therapieerfolg am häufigsten als *moderat verbessert* eingeschätzt. Bei den 227 Fällen mit Übelkeit/Erbrechen an erster Stelle der primär behandelten Symptomatik wurde in 34 % der Fälle eine deutliche Verbesserung berichtet.

Der Anteil der Patienten mit Tumorerkrankung an der Gesamtzahl der Schmerzpatienten in der Begleiterhebung betrug 12,4 % (905 von 7312 Fällen), bei der primär behandelten Symptomatik Spastik 3,7 % (38 von 1028 Fällen), bei der primär behandelten Symptomatik Anorexie/Wasting 76,6 % (491 von 641 Fällen) und bei der Behandlung von Übelkeit/Erbrechen als primäres Symptom 85 % (227 von 267 Fällen). Wenn Übelkeit/Erbrechen auch in Kombination mit anderen Symptomen behandelt wurde, betrug der Anteil der Patienten mit Tumorerkrankung an der Gesamtzahl 79 % (403 von 511).

Erkrankungs- und Behandlungs-dauer, Therapieverfahren vor der Behandlung

Der Median für die Dauer der Erkrankung, die eine Behandlung mit Cannabisarzneimitteln erforderlich machte, betrug 96 Monate (Dronabinol: 84 Monate, Cannabisblüten: 120 Monate, Sativex®: 108 Monate). Der Median für die Behandlungsdauer betrug 10 Monate (Dronabinol: 8 Monate, Cannabisblüten: 12 Monate, Sativex®: 8 Monate, Cannabisextrakte: 12 Monate). In 17 % der Fälle wurde maximal ein Monat mit Cannabisarzneimitteln therapiert (Dronabinol: 19 %, Cannabisblüten: 12 %, Sativex®: 18 %, Cannabisextrakte: 13 %).

Bezüglich der Therapieverfahren, die vor Beginn einer Behandlung mit Cannabisarzneimitteln durchgeführt wurden (z. B. Opiodtherapie, physikalische Therapie, operative Verfahren), lassen sich zwischen den einzelnen Cannabisarzneimitteln keine relevanten Unterschiede feststellen.

Nebenwirkungen

Für Cannabis typische Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit und Übelkeit, traten bei der Verwendung aller Cannabisarzneimittel häufig, z.T. sehr häufig auf (□ Abb. 3). Auch die weiteren für alle Cannabisarzneimittel gemeldeten Nebenwirkungen sind aus den Fachinformationen zu den Fertigarzneimitteln Sativex® [4] und Canemes® [5] oder auch des u.a. in den USA zugelassenen Marinol® (Dronabinol; [6]) bekannt. Die potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen Suizidgefährden (0,2 %, d.h. 1 Fall von 500, gelegentlich), Depression (1,3 %, d.h. >1 Fall von 100, häufig), Halluzinationen (0,8 %, d.h. <1 Fall von 100, gelegentlich), Dissoziation (0,2 %, d.h. 1 Fall von 500, gelegentlich) und Wahnvorstellungen (0,4 %, d.h. 1 Fall von 250, gelegentlich) wurden in der Begleiterhebung nicht selten gemeldet. Kopfschmerz (50 Fälle), Unruhe (18 Fälle), Aggression (11 Fälle), Benommenheit (24 Fälle), Konzentrationsstörungen (10 Fälle), Angst (27 Fälle), Panik (15 Fälle), Albträume (10 Fälle), Aller-

Originalien und Übersichten

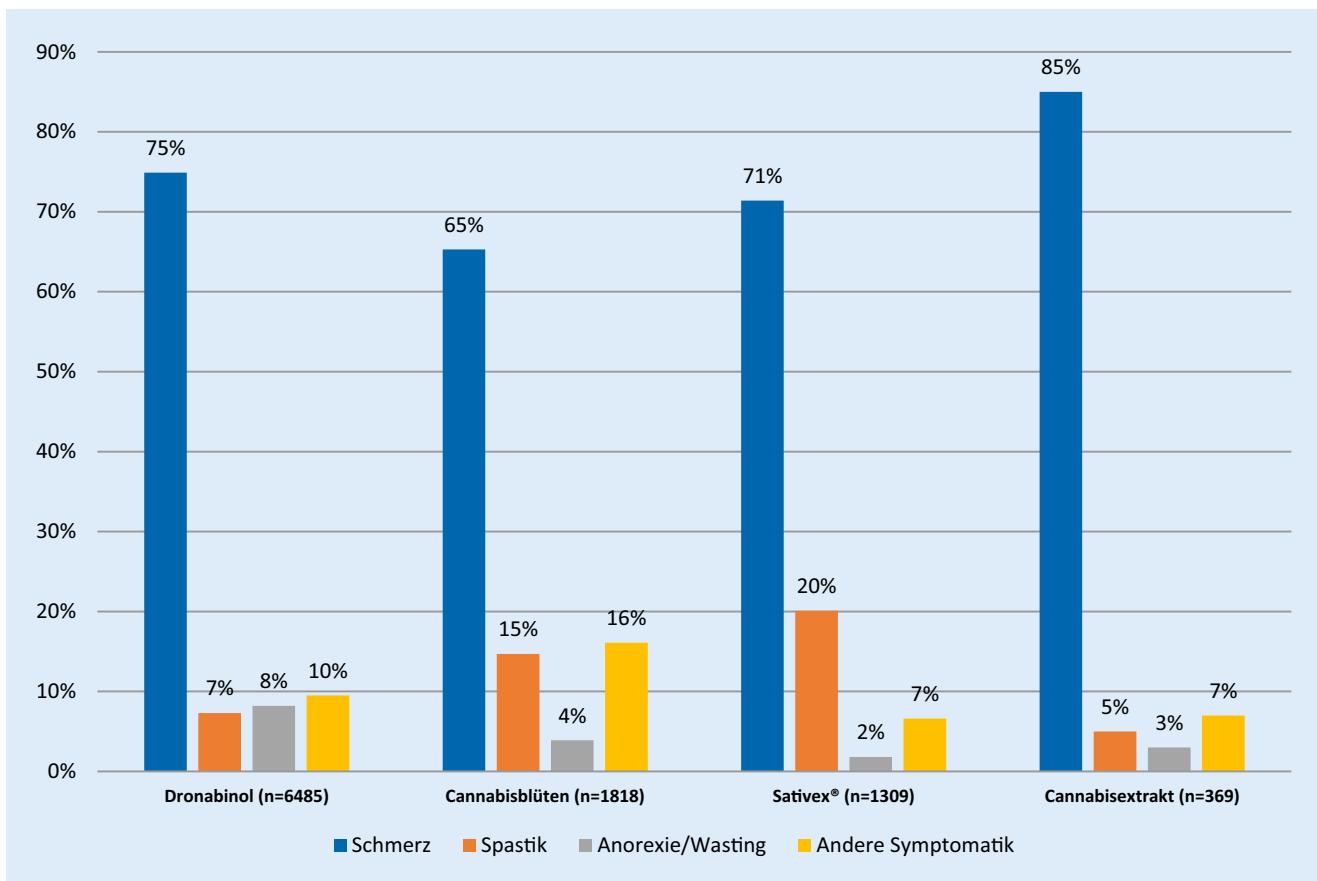


Abb. 2 ▲ Primär behandelte Symptomatik in prozentualen Anteilen bei den Behandelten, welchen Dronabinol, Cannabisblüten, Sativex® oder Cannabisextrakt verordnet wurde (Cannabisbegleiterhebung, April 2017 bis Mai 2020)

gien (16 Fälle), Husten (14 Fälle) traten jeweils gelegentlich auf, kardiale Symptome (9 Fälle) sowie Sucht/Abhängigkeit/Missbrauch/Abusus (6 Fälle) wurden im Freitext als seltene Nebenwirkungen berichtet.

Bei Sativex® wurden vergleichsweise häufig Mundtrockenheit und Übelkeit (üblicher/unangenehmer Geschmack 57 Fälle) sowie durch die Anwendung als Mundspray bedingte Unverträglichkeiten an den Schleimhäuten (Mund-/Rachenreizung 105 Fälle) berichtet.

Die Nebenwirkungsprofile von Dronabinol (als reines THC) und den weiteren (mit Ausnahme von Nabilon) sämtlich CBD-haltigen Cannabisarzneimitteln unterschieden sich nicht wesentlich (Tab. 2).

Bei den 3499 Therapieabbrechern war Müdigkeit (20%) die am häufigsten mitgeteilte Nebenwirkung, gefolgt von Schwindel (18%), Schläfrigkeit (10%), Aufmerksamkeitsstörungen (8%), Gleichgewichtsstörungen (7%),

Mundtrockenheit (6%), Gedächtnisstörungen (5%), Desorientierung (4%), Lethargie (3%), Depression (2,6%), Erbrechen (2%), Tachykardie (2%), Halluzinationen (1,7%), Sinnestäuschungen (1,3%), Wahnvorstellungen (0,9%), Dissoziation (0,5%) und Suizidgedanken (0,4%).

Missbrauch, Beigebrauch, Kombination mit Opioiden

Missbrauch von Cannabisarzneimitteln und Beigebrauch von illegalem Cannabis wurden in der Begleiterhebung in 27 Fällen im Freitext berichtet, auch als Grund für einen Therapieabbruch.

Bei Verschreibung von Cannabisblüten zur Behandlung von Schmerzen (als Hauptdiagnose) wurde seltener gleichzeitig mit Opioiden therapiert als bei der Verschreibung anderer Cannabisarzneimittel (24% vs. 37,6%).

Anwendung, Dosierung von Cannabisblüten

Cannabisblütensorten mit einem THC-Gehalt von > 20 % wurden bevorzugt angewendet (1027 [77 %] von 1343 auswertbaren Fällen). In 207 Fällen wurden bei der ersten Verordnung mehrere (bis zu 4) Blütensorten verschrieben. In 782 Fällen (43 %) blieben im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte und die Art der Anwendung unverändert. In 475 Fällen (26 %) wurde die Dosierung erhöht, in 61 Fällen (3 %) vermindert, in 667 Fällen (37 %) wurde die Sorte und in 106 Fällen (6 %) die Art der Anwendung umgestellt. Bei Erstverordnung der Blüten lag die Dosis durchschnittlich bei einem Gramm pro Tag (Median 0,81 g bei 1206 auswertbaren Fällen), die Anwendung erfolgte in 1259 Fällen über die Atemwege mit Verdampfung/Inhalation/Vaporizer, in 75 Fällen als Tee. In 25 Fällen wurde Rauchen als Anwendungsart angegeben.

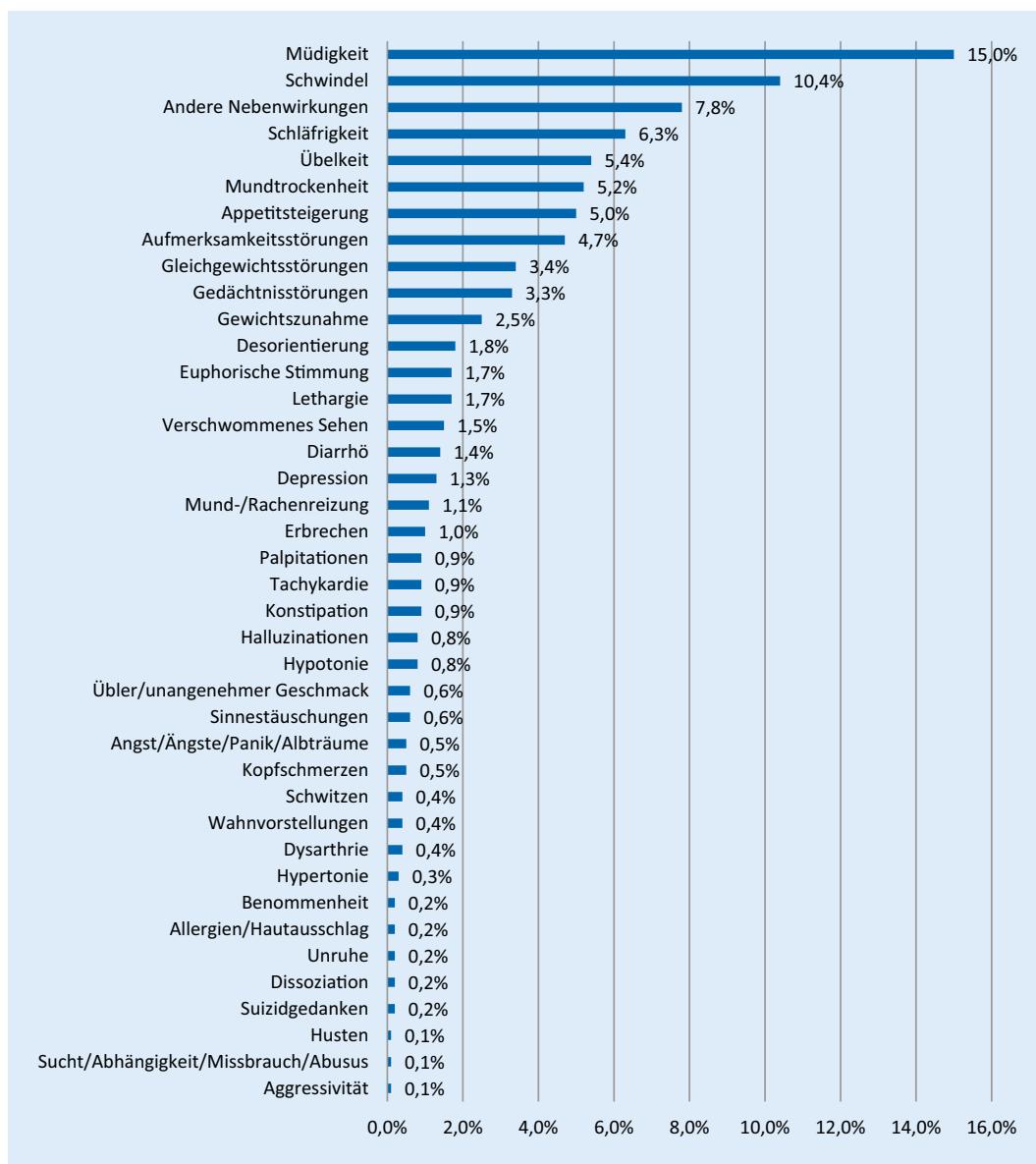


Abb. 3 ▲ Nebenwirkungen, ohne Differenzierung nach Cannabisarzneimittel (in 55 % der Fälle traten keine Nebenwirkungen auf). (Cannabisbegleiterhebung, April 2017 bis Mai 2020)

Vorangegangene Behandlungen mit Cannabisarzneimitteln

612 Patienten (6,1 % aller Fälle und 15 % der Patienten, welche zuletzt mit Cannabisblüten therapiert wurden) waren bereits vor dem am 10.03.2017 in Kraft getretenen Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften im Besitz einer Ausnahmeauskunft nach § 3 Absatz 2 Betäubungsmittelgesetz (BtMG) zum Erwerb von Cannabis zur Anwendung im Rahmen einer medizinisch betreuten und begleiteten Selbsttherapie und hatten Zugang zur Therapie mit Cannabisblüten oder -extrakt.

In 1312 Fällen (13,1 %) wurde angegeben, dass bereits vor der Verschreibung eines Cannabisarzneimittels auf Grundlage der Genehmigung durch die Krankenkasse eine Therapie mit einem anderen Cannabisarzneimittel durchgeführt wurde, zumeist mit Sativex® (548 Fälle) oder Dronabinol (517 Fälle).

Therapieerfolg

Bei den 7312 Fällen mit Schmerz als primär behandeltem Symptom wurde der Therapieerfolg in 34 % als *deutlich verbessert*, in 36 % als *moderat verbessert* und in 28 % als *unverändert*.

Bei 113 Patienten mit multipler Sklerose als erster Hauptdiagnose, bei welchen gleichzeitig als primär therapierte Symptomatik Spastik angegeben wurde, wurde der Therapieerfolg von Dronabinol bei 41 % als *deutlich verbessert*, bei 43 % als *moderat verbessert*, bei 15 % als *unverändert* und bei einem Patienten als *deutlich verschlechtert* beurteilt, wobei in dieser Patientengruppe Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich des Therapieerfolgs bestanden. Bei Männern (34 Fälle) wurde der Therapieerfolg in 29 % der Fälle mit *deutlich verbessert*, in 50 % mit *moderat verbessert*, bei 21 % als *unverändert* angegeben. Die Spastik bei Frauen (78 Fälle) zeigte

Originalien und Übersichten

Tab. 2 Nebenwirkungen von Dronabinol und Cannabidiol-(CBD-)haltigen Cannabisarzneimitteln (CAM) im Vergleich unter Verwendung aller Datensätze exkl. Nabilon (Cannabisbegleiterhebung, April 2017 bis Mai 2020)

	Dronabinol (n = 6485) (in %)	CBD-haltige CAM (n = 3496) (in %)
Müdigkeit	14,8	15,4
Schwindel	11,1	9,0
Andere Nebenwirkungen	6,9	11,0
Schlaflosigkeit	6,6	5,6
Übelkeit	5,5	5,2
Appetitsteigerung	4,9	5,2
Aufmerksamkeitsstörungen	4,6	4,8
Mundtrocknenheit	3,9	7,8
Gleichgewichtsstörungen	3,6	2,9
Gedächtnisstörungen	3,6	2,8
Gewichtszunahme	2,7	2,2
Desorientierung	2,0	1,6
Verschwommenes Sehen	1,6	1,4
Lethargie	1,6	1,7
Diarröh	1,4	1,2
Euphorische Stimmung	1,3	2,5
Depression	1,1	1,6
Erbrechen	1,0	1,0
Konstipation	0,9	0,9
Tachykardie	0,8	1,0
Palpitationen	0,8	0,9
Hypotonie	0,8	0,8
Halluzinationen	0,8	0,7
Sinnestäuschungen	0,7	0,5
Kopfschmerzen	0,5	0,3
Angst/Ängste/Panik/Albträume	0,5	0,4
Hypertonie	0,4	0,2
Dysarthrie	0,3	0,6
Wahnvorstellungen	0,3	0,5
Allergien/Hautausschlag	0,3	0,1
Schwitzen	0,3	0,3
Dissoziation	0,2	0,3
Unruhe	0,2	0,2
Benommenheit	0,2	0,3
Suizidgedanken	0,1	0,3
Aggressivität	0,1	0,1
Husten	0,1	0,3
Konzentrationsstörungen	0,1	0,1
Sucht/Abhängigkeit/Missbrauch/ Abusus	0,0	0,1
Wesensveränderung	0,0	0,1

Mehrfachnennungen sind möglich

sich in 46 % der Fälle *deutlich verbessert*, in 40 % *moderat verbessert* und in 13 % *unverändert*.

Die Datensätze zur Verschreibung von Dronabinol zur Appetitförderung, bei denen nicht Anorexie/Wasting, sondern *Sonstiges* als Diagnose ausgewählt wurde, wurden zusammengefasst ausgewertet. Die Zuordnung der Diagnosen ergab sich aus den Freitextangaben, wie z.B. Inappetenz, Appetitsteigerung, Appetitlosigkeit, Appetitverlust. Bei einer Fallzahl von 125 wurde in 22 % der Fälle der Therapieerfolg als *deutlich verbessert*, bei 42 % als *moderat verbessert* und bei 36 % als *unverändert* eingeschätzt. Der Anteil der deutlichen Verbesserung war bei beiden Geschlechtern gleich, bei männlichem Geschlecht (n = 46) betrug der Anteil der moderaten Verbesserung 52 %, unverändert blieb die Symptomatik bei 26 %. Bei weiblichem Geschlecht (n = 79) betrug der Anteil der moderaten Verbesserung 37 %, unverändert blieb die Symptomatik bei 42 %.

Diskussion

Die Begleiterhebung erfasst nicht alle in Deutschland mit Cannabisarzneimitteln behandelten Patientinnen/Patienten. Die Daten von Selbstzählern, Privatversicherten, stationär und im Rahmen von klinischen Studien behandelten Personen werden nicht übermittelt. Fälle, in denen die Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® entsprechend den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet werden, werden in der Begleiterhebung nicht erfasst. Es besteht ärztlicherseits eine Verpflichtung zur Teilnahme an der Begleiterhebung, der offensichtlich nicht in jedem Einzelfall nachgekommen wird. Mehr als 3 Jahre nach Beginn der Begleiterhebung sind ca. 10.000 Datensätze eingegangen. Bis zum Ende des Jahres 2019 war in nahezu 18.000 Fällen eine Aufklärung der Patientinnen und Patienten bezüglich der verpflichtenden Teilnahme an der Begleiterhebung erfolgt und in 9000 Fällen ist eine Datenübermittlung abgerechnet worden. In mehr als 27.000 Fällen wurde ärztlicherseits eine Gebühr zur Unterstützung der Antragsteller zur Cannabistherapie mit einer gesetzlichen Krankenkasse

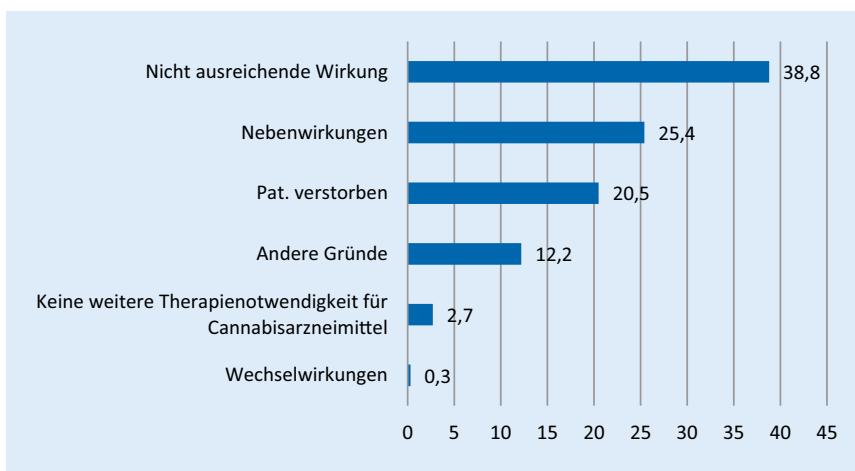


Abb. 4 ▲ Gründe für die Beendigung der Therapie vor Ablauf eines Jahres in Prozent, ohne Differenzierung nach Cannabisarzneimittel (Cannabisbegleiterhebung, April 2017 bis Mai 2020)

abgerechnet [31]. In Verbindung mit Informationen der Krankenkassen [7] ist davon auszugehen, dass bis Mai 2020 mehr Rückmeldungen in der Begleiterhebung hätten erfolgen müssen.

Während in der Begleiterhebung 49 % der Eingaben von Anästhesistinnen/Anästhesisten stammen, sind diese nach Angaben der Barmer-Krankenkasse für weniger als ein Viertel der Verordnungen verantwortlich. Hausärztinnen/Hausärzte (Allgemeinmedizin, praktische Ärzte, innere Medizin) hingegen sind für mehr als 40 % der Verordnungen verantwortlich, in der Begleiterhebung jedoch nur zu 27 % vertreten [30]. Da Hausärztinnen/Hausärzte mehr als 50 % der Cannabisblüten verordnen, dürfte die Meldelücke überwiegend die Verordnung von Cannabisblüten betreffen, wie sich auch aus dem Vergleich der Verordnungszahlen in der GKV-Arzneimittel-Schnellinformation (GAMSI; [7]) mit den Anteilen der Meldungen zu den jeweiligen Cannabisarzneimitteln in der Begleiterhebung ableiten lässt. Für die Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® ist zu berücksichtigen, dass in den Daten der Krankenkassen, anders als in der Begleiterhebung, auch die In-label-Verordnungen, d.h. entsprechend den zugelassenen Anwendungsgebieten, enthalten sind.

Die Ergebnisse der ersten Zwischenauswertung aus Februar 2019 wurden bezüglich der Häufigkeitsverteilung von Indikationen, die eine Behandlung mit Cannabisarzneimitteln begründen, be-

stätigt [1]. In nahezu drei Vierteln der Fälle werden Schmerzen als primär therapierte Symptomatik genannt. Die Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die vor dem Jahr 2017 bei den erteilten Ausnahmeerlaubnissen zum Erwerb von Cannabis zu medizinischen Zwecken in 14 % der Fälle als primär behandelte Diagnose genannt wurde, hat lediglich einen Anteil von gut einem Prozent der in der Begleiterhebung erfassten Fälle. Einfluss mag darauf auch die Empfehlung in der 2017 veröffentlichten Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWM;) [8]) haben, Cannabis für die Behandlung der ADHS nicht einzusetzen. Häufigster Grund für einen Therapieabbruch war unverändert bei einem Drittel der Fälle die nicht ausreichende Wirkung (Abb. 4).

Die Behandlung mit Cannabisblüten erfolgt wesentlich häufiger bei Männern als bei Frauen. Diese Patienten mit Cannabisblütenverordnung sind zudem im Durchschnitt deutlich jünger als jene, die mit den anderen Cannabisarzneimitteln therapiert werden. Häufiger als im Durchschnitt aller Behandelten sind auch Vorerfahrungen mit einer Cannabistherapie. Diese Patientengruppe berichtete weniger häufig über Nebenwirkungen, wurde länger behandelt und brach seltener die Therapie ab. Dies spricht im Zusammenhang mit den über die Ausnahmeerlaubnisse objektivierbaren häufigeren Vorerfahrungen für einen ver-

hältnismäßig hohen Anteil an Behandelten mit vorheriger Gewöhnung. Der geringere Anteil der Tumor- bzw. palliativ behandelten Fälle ist einer der Gründe für die vergleichsweise längere Behandlungsdauer in dieser Patientengruppe. Der höhere Anteil anderer Symptomatiken (als Schmerz, Spastik, Anorexie/Wasting) als Therapiegrund tritt gleichzeitig mit einem höheren Anteil Verschreibender aus dem Fachgebiet Allgemeinmedizin auf. Ärztinnen/Ärzte mit den Zusatzbezeichnungen *Schmerz- und Palliativmedizin* verordnen seltener Cannabisblüten, auch wenn in dieser Patientengruppe Schmerz ebenfalls die häufigste primär behandelte Symptomatik ist (Abb. 2).

Die Nebenwirkungshäufigkeiten aus den ersten Zwischenauswertungen [1, 3] wurden bestätigt, wobei die Zahl von mehr als 10.000 Fällen nun auch Aussagen zu nicht häufigen Nebenwirkungen erlaubt. Am häufigsten traten, wie in der ersten Zwischenauswertung, psychiatrische Symptome und neurologische Störungen als Nebenwirkungen auf. Auswirkungen auf die Kognition werden in der Begleiterhebung als Gedächtnisstörungen (3 % der Fälle) und Aufmerksamkeitsstörungen (5 % der Fälle) berichtet. Patientinnen/Patienten, die keine Nebenwirkungen angaben, sind bei der Behandlung mit Dronabinol (57 %) und Cannabisblüten (62 %) deutlich häufiger als bei der Behandlung mit Sativex® (38 %). Dies ist u.a. bedingt durch Nebenwirkungen im Mund-Rachen-Raum. Bei Sativex® wurde ein deutlich höherer Anteil anderer Nebenwirkungen (16 % vs. jeweils 7 % bei Dronabinol und Cannabisblüten) angegeben, die insbesondere als lokale Unverträglichkeit des Mundsprays beschrieben wurden. Darüber hinaus wurde häufiger als bei den anderen Cannabisarzneimitteln über Übelkeit und Erbrechen, verursacht durch unangenehmen Geschmack, berichtet. Die aus der Literatur bekannten kardiovaskulären Risiken [9] werden durch die in der Begleiterhebung im Freitext gemeldeten 9 kardialen Fälle (darunter ein Herzinfarkt, 2 Fälle von Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und 2 Fälle von Bradykardie) bestätigt, zusätzlich wurden 90 Fälle mit Tachy-

Originalien und Übersichten

kardie und 87 Fälle mit Palpitationen (Wahrnehmung eines ungewöhnlichen Herzschlags) berichtet.

Die Nebenwirkungsmeldungen in der Begleiterhebung können nicht die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) im Rahmen des Spontanmeldesystems ersetzen, da eine Überprüfung der Einzelfälle aufgrund der Anonymisierung nicht erfolgen kann. Die Nebenwirkungen entsprechen den Angaben in den Fachinformationen zu Sativex®, Canemes® und Marinol® [4–6]. Zu den weiteren cannabisbasierten Arzneimitteln und zu Cannabisblüten fehlen Fachinformationen, Zulassung und Zulassungsstudien. In der Begleiterhebung wurde die Nebenwirkung Depression (1,3 %) häufig (1–10 Behandelte von 100) und Dissoziation (0,2 %), Suizidgedanken (0,2 %), Halluzination (0,8 %) und Wahnvorstellungen (0,4 %) jeweils gelegentlich (1–10 Behandelte von 10.000) gemeldet (Abb. 3). Diese Nebenwirkungen sind definitionsgemäß *potenziell schwerwiegend* und somit von hoher Relevanz für eine sichere Anwendung von Cannabisarzneimitteln, ebenso wie der in mehr als 10 % der Fälle auftretende Schwindel.

In einer Analyse italienischer Pharmakovigilanzdaten zu Cannabisblüten wurden von 53 Nebenwirkungsmeldungen 12 Nebenwirkungen als schwerwiegend bewertet. Am häufigsten wurden psychiatrische und neurologische Störungen gemeldet (26 % bzw. 22%; [10]). Dies entspricht den Ergebnissen der Begleiterhebung, wonach psychiatrische und neurologische Nebenwirkungen etwa doppelt so häufig angegeben werden wie Nebenwirkungen anderer Organsysteme.

Dass die Nebenwirkungsprofile von Dronabinol (als reines THC) und den weiteren, auch CBD-haltigen Cannabisarzneimitteln sich nicht wesentlich unterscheiden (Tab. 2), spricht gegen die aus Tierversuchen abgeleitete Annahme, dass THC durch die Beimischung von CBD verträglicher wird [11].

In der Subgruppenanalyse von Behandlungen einer Spastik bei multipler Sklerose mit Dronabinol zeigte sich in der Begleiterhebung bei Frauen ein etwas besserer Therapieerfolg als bei Männern. Dieser Unterschied wäre, auch un-

ter Berücksichtigung der zu dem ebenfalls THC-haltigen Sativex® berichteten Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht (vgl. [12]), ggf. in einer klinischen Studie weiter zu untersuchen.

Die 5-stufige Beurteilung des Therapieerfolgs und der Änderung der Lebensqualität in der Begleiterhebung durch den behandelnden Arzt erlaubt keine klare Unterscheidung zwischen Arzneimittelwirkung, Suchtstoff- und Placeboeffekten. Allerdings ist bei ausreichender Fallzahl, unter Berücksichtigung der Abbruchrate und der Nebenwirkungsprofile, die Beurteilung der Effizienz einer Behandlung grundsätzlich möglich. Die Begleiterhebung kann jedoch klinische Studien nicht ersetzen.

Durch kürzlich veröffentlichte Studienergebnisse werden die Indikationen der Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® als Zweitlinientherapie bei multipler Sklerose [13] bzw. bei chemotherapiebedingter Emesis und Nausea [14] bestätigt. Die Ergebnisse der Begleiterhebung sind mit diesen Studienergebnissen nicht vergleichbar, da die der Zulassung entsprechende Anwendung von Sativex® nicht erfasst wird bzw. hinsichtlich Emesis und Nausea in der Begleiterhebung nicht unterschieden wird, ob die Symptomatik bei vorliegender Krebskrankung chemotherapiebedingt ist.

Positive Therapieeffekte von Nabilon bei Parkinson, wie sie in einer kürzlich veröffentlichten Studie zu Patienten mit nichtmotorischen Störungen bei Parkinson beschrieben wurden [15], lassen sich mit den vorliegenden Daten nicht belegen, da in der Begleiterhebung bisher zu wenige Fälle mit Parkinsonsyndrom (in 28 Fällen als erste Hauptdiagnose, davon keiner mit Nabilon behandelt) vorliegen.

Ein Vergleich der Wirksamkeit der Cannabisarzneimittel sollte wegen der deutlichen demografischen Unterschiede als altersstandardisierte Untergruppenanalyse erfolgen. Dafür waren die vorliegenden Fallzahlen zu Cannabisblüten, Sativex®, Nabilon und Cannabisextrakten allerdings noch zu gering. Wechselwirkungen wurden in der Begleiterhebung nur selten als Grund für einen Therapieabbruch erfasst (11 Fälle),

wobei sowohl für THC als auch für CBD Arzneimittelinteraktionen bekannt sind [16].

Die fehlenden wissenschaftlichen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln [17–29] in Verbindung mit einer vergleichsweise hohen Nebenwirkungsrate und dem nicht seltenen Auftreten potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen lassen eine Anwendung dieser Arzneimittel nur im Ausnahmefall zu. Insofern muss die gesetzliche Anforderung nochmals bekräftigt werden, Cannabisarzneimittel nur anzuwenden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder aus anderen Gründen nicht angewendet werden können.

Korrespondenzadresse

Dr. Peter Cremer-Schaeffer

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bundesopiumstelle
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,
Deutschland
Peter.Cremer-Schaeffer@bfarm.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Schmidt-Wolf und P. Cremer-Schaeffer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Die Erfassung der Patientendaten erfolgt anonym. Die Information der Patientinnen/Patienten ist in der Cannabis-Begleiterhebungsverordnung in § 3 geregelt [2].

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jedem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P (2019) Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland – Zwischenauswertung. Bundesgesundheitsblatt 62:845. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02968-0>
2. Verordnung über die Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung – CanBV) vom 23. März 2017 (BGBl I S. 520)
3. Cremer-Schaeffer P, Schmidt-Wolf G, Broich K (2019) Cannabisarzneimittel in der Schmerztherapie – Zwischenauswertung der Cannabisbegleiterhebung hinsichtlich der primär behandelten Symptomatik Schmerz. Schmerz 33:415. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00399-z>
4. Sativex® (2015) Fachinformation <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013156> Zugegriffen: 30. September 2020
5. Canemes® (2019) Fachinformation. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021517> Zugegriffen: 30. September 2020
6. Marinol® (2017) Prescribing Information (U.S.) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf Zugegriffen: 30. September 2020
7. GKV GAMSi-Berichte: Monatliche Bruttoumsätze von Cannabinoid-haltigen Fertigarzneimitteln und Zubereitungen. https://www.gkv-gamsi.de/media/dokumente/quartalsberichte/2020/q1_21/Bundesbericht_GAMSi_202003_konsolidiert_Sonderbeilage_Cannabis.pdf. Zugegriffen: 30. Sept. 2020
8. AWMF online (2017) Langfassung der Leitlinie „ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045l_S3_ADHS_2018-06.pdf. Zugegriffen: 30. Sept. 2020
9. Page RL 2nd, Allen LA, Kloner RA, Carriker CR, Martel C, Morris AA, Piano MR, Rana JS, Saucedo JF, American Heart Association Clinical Pharmacology Committee, Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Quality of Care and Outcomes Research (2020) Medical marijuana, recreational cannabis, and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000883>
10. Crescioli G, Lombardi N, Bettoli A, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Parrilli M, Del Lungo M, Gallo E, Mugelli A, Maggini V, Firenzuoli F, Vannacci A (2020) Adverse events following cannabis for medical use in Tuscany: an analysis of the Italian Phytovigilance database. Br J Clin Pharmacol 86(1):106–120. <https://doi.org/10.1111/bcp.14140>
11. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M (2018) Clinical and preclinical evidence for functional interactions of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. Neuropsychopharmacology 43(1):142–154. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.209>
12. IQWiG (2018) [A18–27] Extrakt aus Cannabis sativa (Spastik aufgrund von multipler Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablaufbefristung). <https://www.iqwig.de/de/projekteergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2018/a18-27-extrakt-aus-cannabis-sativa-spastik-aufgrund-von-multipler-sklerose-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-ablaufbefristung.9646.html>. Zugegriffen: 30. Sept. 2020
13. Vecchio D, Varrasi C, Virgilio E, Spagariello A, Naldi P, Cantello R (2020) Cannabinoids in multiple sclerosis: a neurophysiological analysis. Acta Neurol Scand 142:333–338. <https://doi.org/10.1111/ane.13313>
14. Grimison P, Mesiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P, Oliver I, Walsh A, McGregor I, Cheung Y, Tognella A, Hahn C, Briscoe K, Aghmehshah M, Fox P, Abdi E, Clarke S, Della-Fiorentina S, Shannon J, Gedye C, Begbie S, Simes J, Stockler M (2020) Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II cross-over trial. Ann Oncol 31(11):1553–1560. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020>
15. Peball M, Krämer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carboni F, Ellmerer P, Heim B, Marini K, Valent D, Goebel G, Ulmer H, Stockner H, Wenning GK, Stolz R, Krejcy K, Poewe W, Seppi K (2020) Collaborators of the parkinson's disease working group Innsbruck. Non-motor symptoms in parkinson's disease are reduced by Nabilone. Ann Neurol 88(4):712–722. <https://doi.org/10.1002/ana.25864>
16. Antoniou T, Bodkin J, Ho J (2020) Drug interactions with cannabinoids. Can Med Assoc J 192:E206. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191097>
17. Hoch E, Friemel CM, Schneider M (Hrsg) (2019) Cannabis: Potenzial und Risiko: Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme. Springer, Berlin, Heidelberg
18. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017) The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press, Washington, DC
19. Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA (2019) Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. Schmerz 33(5):424–436. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-0373-3>
20. Hoch E, Preuss UW (2019) Cannabis, Cannabinoide und Cannabiskonsumstörungen. Fortschr Neurol Psychiatr 87(12):714–728. <https://doi.org/10.1055/a-1008-7427>
21. Häuser W, Hoch E, Petzke F, Thomasius R, Radbruch L, Batra A, Sommer C, Havemann-Reinecke U (2019) Medizinalcannabis und cannabisbasierte Arzneimittel: ein Appell an Ärzte, Journalisten, Krankenkassen und Politiker für einen verantwortungsvollen Umgang. Schmerz 33(5):466–470. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00409-0>
22. Tolmein O (2019) Medizinische Versorgung mit Cannabis – die Rechtslage klärt sich. Schmerz 33(5):443–448. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00410-7>
23. Wendelmuth C, Wirz S, Torontali M, Gastmeier A, Gastmeier K (2019) Dronabinol bei geriatrischen Schmerz- und Palliativpatienten: Eine retrospektive Auswertung der ambulanten kassenärztlichen Therapie. Schmerz 33(5):384–391. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00408-1>
24. Gastmeier K (2019) Einsatz von Cannabisarzneimitteln in der Schmerz- und Palliativmedizin: Gemeinsame Online-Umfrage des Berufsverbands der Ärzte und Psychotherapeuten in der Schmerz- und Palliativmedizin in Deutschland e.V.(BVSD), der Deutschen Schmerzgesellschaft e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V. (DGS). Schmerz 33(5):408–414. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00406-3>
25. Wendelmuth C, Gastmeier K (2019) Hochdosis-dronabinoltherapie vs. Medizinalcannabisblüten. Schmerz 33(5):392–398. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00402-7>
26. Petzke F, Karst M, Gastmeier K, Radbruch L, Steffen E, Häuser W, Ad-hoc-Kommission der Deutschen Schmerzgesellschaft „Cannabis in der Medizin“ (2019) Ein Positionspapier zu medizinischem Cannabis und cannabisbasierten Medikamenten in der Schmerzmedizin. Schmerz 33(5):449–465. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00407-2>
27. Heidbreder M, van Treeck B (2019) Cannabispräparate für die Therapie chronischer Schmerzen: Problemfelder bei medizinischen Begutachtungen aus der Erfahrung des MDK Nord. Schmerz 33(5):437–442. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00397-1>
28. Bialas P, Drescher B, Gottschling S, Juckenhöfel S, Konietzke D, Kuntz W, Kühne-Adler I, Merlin-Rippinger H, Preisegger D, Schneider K, Strauß M, Welsch P, Häuser W (2019) Cannabispräparate bei chronischen Schmerzen: Indikationen, Präparatauswahl, Wirksamkeit und Sicherheit: Erfahrungen derauerländischen Schmerztherapeuten. Schmerz 33(5):399–406. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-0383-1>
29. Überall MA (2020) A review of scientific evidence for THC:CBD Oromucosal spray (Nabiximols) in the management of chronic pain. J Pain Res 13:399–410. <https://doi.org/10.2147/JPR.S240011>
30. Marschall U (2020) Am Puls der Versorgung – was passiert da gerade? Deutscher Schmerz- und Palliativtag, 21. Juli 2020 (Vortrag)
31. GKV Spitzenverband (2020) Per Mail angefragte Informationen zur Geltendmachung der Abrechnungsziffern 01460, 01461 und 01626

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: José Tempero <jose.tempero@tilray.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 17:23
Para: Normativa AEMPS
CC: Helder Guerreiro
Asunto: Tilray Medical: Prior Public Consultation on the Draft Royal Decree establishing the conditioned for the elaboration and dispensation of master formulas based on the standardized cannabis preparations
Datos adjuntos: Public Consultation for the Royal Decree.docx.pdf

Dear Sirs,

Tilray Medical is the global leader in the research, cultivation, processing, distribution and commercialization of medical cannabis. We aspire to develop, legitimize and define the future of this medical field by building the world's most trusted medical cannabis company.

We welcome the decision of the Ministry of Health to initiate the legal process for the development of a regulation that will allow patients debilitated by incapacitating illnesses to benefit from the best possible treatment with cannabis-based medications. Considering the company's experience, which has already served over 100,000 patients in 21 different countries, we are pleased to share the knowledge acquired through interactions with other regulators, authorities and stakeholders. Moreover, Tilray Medical is a present actor in the Spanish Health environment as a partner and product supplier of the ongoing clinical trial with the Code: GEINO-160 and Nº EudraCT: 2016-003216-12.

The existence of a medicinal cannabis regulation will enable the access of alternative medications for severely ill and incapacitated patients, based on cannabis-based products.

You can find attached the recommendation of Tilray Medical to the predefined objectives of the future norm.

Respectfully,
José Tempero

José Tempero
Director, International Medical Affairs
jose.tempero@tilray.com
+49 151 706 24 149 | tilraymedical.de
[Linkedin](#) | [Facebook](#) | [Instagram](#)



Tilray Deutschland GmbH, In den Feldern 2, 54570 Densborn Amtsgericht Wittlich, HRB 46658
Geschäftsführung: Denise Faltischek, Helder Guerreiro, Carl Merton, Irwin Simon

This email may contain information that is privileged, confidential and/or exempt from disclosure. It may also contain trade secrets or other materials the release of which may cause prejudice or loss to Tilray Brands, Inc., and its subsidiaries. No waiver whatsoever is intended by sending this e mail which is intended only for the named recipient(s). Unauthorized use, dissemination or copying is prohibited. If you receive this email in error, please notify the sender and destroy all copies of this email.

Adresse

Date: 04.03.2024

Agencia Española de Medicamentos e Productos
Sanitarios (AEMPS)
normativa.aemps@aemps.es

Comments on “Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Dear Sirs,

Tilray Medical is the global leader in the research, cultivation, processing, distribution and commercialization of medical cannabis. We aspire to develop, legitimize and define the future of this medical field by building the world's most trusted medical cannabis company.

We welcome the decision of the Ministry of Health to initiate the legal process for the development of a regulation that will allow patients debilitated by incapacitating illnesses to benefit from the best possible treatment with cannabis-based medications. Considering the company's experience, which has already served over 100,000 patients in 21 different countries, we are pleased to share the knowledge acquired through interactions with other regulators, authorities and stakeholders. Moreover, Tilray Medical is a present actor in the Spanish Health environment as a partner and product supplier of the ongoing clinical trial with the Code: GEINO-160 and Nº EudraCT: 2016-003216-12.

The existence of a medicinal cannabis regulation will enable the access of alternative medications for severely ill and incapacitated patients, based on cannabis-based products.

Respectfully,

Tilray Medical

DocuSigned by:

Helder Guerreiro

07ADF2AD1A00425...

Hélder Guerreiro

Managing Director, Europe

2024/03/04 | 10:33 EST

Comments on:

“Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.”

Following the predefined objectives of the future norm, Tilray Medical herewith presents its recommendations:

a) To establish the procedure for evaluating the quality of standardized cannabis preparations, as starting materials in the elaboration of master formulas

The definition of standardized cannabis preparations in the future Spanish regulation is crucial for the correct and clear application of the existing European regulations, namely what can be considered herbal medicine product, herbal medicine substance and herbal medicine preparation, according to Directive 2001/83/EC, the Committee on Herbal Medicinal Products guidelines for herbal medicines and the respective equivalent to the Ph. Eur. Terms: herbal drug and herbal drug preparation, respectively.

Within the scope of such norms, the cannabis inflorescences upon harvest is classified as herbal substance (starting materials), and the extracts produced from them as herbal preparations, i.e., the active ingredient. This is then turned into an extemporaneous formulation (magistral formulation or master formula) that are defined in the European Pharmacopoeia as pharmaceutical preparations individually prepared for a specific patient or patient group, supplied after preparation in a pharmacy. Trimmed inflorescences or extracts obtained from cannabis are then used as bulk for the manufacture of distinct dosage forms (tablets, capsules, oral solutions), or simply portioned, labelled and provided directly to patients assuming then the term of medicinal cannabis products.

So far, the quality requirements applicable for standardized cannabis preparations (classified as herbal medicines substances or herbal medicines preparations) resulted from the monographs of the German Pharmacopeia (DAB 2020), the Swiss Pharmacopeia (Ph. Helv.)¹, and requirements defined by the Danish² and Dutch cannabis authorities³. In January 2024, the Ph. Eur. published in Supplement 11.5 the *Cannabis flos* monograph, that will be the quality norm applicable for cannabis inflorescences in all over Europe as of the 1st of July 2024, and consequently also in Spain.

To ensure that standardized cannabis preparations meet the highest quality requirements and are consistent over time, the producers and manufacturers must adhere to the “Guideline on Good Agricultural and Collection Practices for Starting Materials of Herbal Origin”(GACP)

¹ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/legal/pharmacopoeia.html>

² Danish Medicines Agency. Dansk monografi – Cannabisblomst. Danske Lægemiddelstandarder 2020. København: Danish Medicines Agency; 2020

³ Dutch Office for Medicinal Cannabis. Monograph Cannabis Flos Version 7.1. Den Haag: Dutch Office for Medicinal Cannabis; 2014

(EMEA/HMPC/246816/2005)⁴ that is part of the Annex 7 of the EU GMP Guideline⁵. This guideline takes into account the special features of herbal starting materials and covers the entire processing used for the cultivation of the *Cannabis Sativa, L.* plant.

Following cultivation, all manufacturing activities lead to the manufacture of the herbal substance, herbal preparation or the herbal medicinal product, which must be carried out under quality assurance measures according to Good Manufacturing Practice (GMP).^{6,7} Only active ingredients that have been manufactured in accordance with the EU-GMP requirements may be used, both for production in a company or for further processing in the pharmacy. In Europe, GMP supervision of manufacturers of active pharmaceutical ingredients (EU GMP Part II) and of finished medicinal products (EU GMP Part I) is the responsibility of the national competent authorities of the EU member states.

Finally, all herbal medicine substances and herbal medicine preparations must have defined stability studies, performed under strict ICH Q1A guidelines, and following the most stringent quality requirements. These studies specify the storage conditions and the shelf-life of the related products.

Based on our global experience, we recommend the Spanish authorities to establish a procedure managed by the AEMPS, for assess and approve each herbal substance and herbal preparation, based on its quality data before its commercialization. Only with such an application can Spanish patients and healthcare professionals be fully confident in the quality of the products that will be made available. Additionally, Tilray Medical recommends that manufacturers be obliged to submit to AEMPS all relevant changes in their original application that may affect the final quality of their herbal substance or herbal preparation, as is performed in the well-established variations to the quality section (CTD Module 3) of any other medicine.

Considering the health vulnerability of the patients taking cannabis-based medicinal products and the specificities of medical cannabis, the AEMPS should have in place mechanisms for manufacturers to communicate the beginning of the commercialization of their products, and more importantly, any supply chain interruption that may affect treatment continuity.

b) Establish the indications in which these drugs may be used

Table 1 presents a summary of approved therapeutic indications for the prescription of medical cannabis in selected countries.

⁴ European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMEA/HMPC/246816/2005. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin. Accessed May 8, 2022 at: <https://www.ema.europa.eu/en/goodagricultural-collection-practice-starting-materials-herbal-origin#current-effective-version--under-consultation-section>

⁵ European Commission. EU-GMP Part I. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – ANNEX 7. Manufacture of Herbal Medicinal Products. Accessed May 8, 2022 at: https://ec.europa.eu/health/document/download/fd318dd6-2404-4e67-82b0-2324825e4d90_en?filename=vol4_an7_2008_09_en.pdf

⁶ European Commission. EU GMP Part I. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Accessed May 8, 2022 at: https://ec.europa.eu/health/medicinalproducts_eudralex/eudralex-volume-4_en

⁷ European Commission. EU GMP Part I. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. Accessed May 8, 2022 at: https://ec.europa.eu/health/document/download/bd537ccf-9271-4230-bca1-2d8cb655fd83_en?filename=2014-08_gmp_part1.pdf

Table 1 – list of approved indications for medical cannabis in selected countries.

Approved indications*	CA†	DE†	PT	AUS†	NZ†	PL†	UK†	IT	CR	MT	FR‡	IE	SA†	PE	DK§	CZ	AR	IS	CL	EL	LX
Chronic Pain	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CINV**	■	■						■			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Anorexia	■											■									
Spasticity	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■
Glaucoma	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Movement disorders	■	■		■	■	■	■						■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mental Health***	■	■		■	■	■	■						■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sleep	■	■		■	■	■	■									■	■	■	■	■	■
Epilepsy	■	■	■	■	■	■	■		■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Others	■			■	■	■	■						■	■	■	■	■	■	■	■	■

CA-Canada, AUS-Australia, NZ-New Zealand, GE-Germany, CZ-Czech Republic, CR-Croatia, EL-Greece, SA-South Africa, DK-Denmark, PE-Peru, AR-Argentina, PT-Portugal, PL-Poland, UK-United Kingdom, MA-Malta, IE-Ireland, IT-Italy, IS-Israel, FR-France, LX-Luxembourg, CL-Chile,

† There are no specific approved therapeutic indications for medical cannabis. The prescription of medical cannabis must be justified on a patient basis, based on existing evidence.

‡ Indications approved under the scope of a pilot medical cannabis program.

*Certain countries may have more restricted indications within these general therapeutic indications. [eg. Chronic neuropathic pain (instead of chronic pain); Gilles la Tourette's syndrome (instead of movement disorders); Spasticity associated to MS (instead of Spasticity)]

**Chemotherapy induced nausea and vomiting

*** Such as anxiety, depression, PTSD

Interestingly, the available scientific information about the most frequent medical conditions for which medical cannabis is prescribed in the most important global market, overlap highly. This indicator serve as a surrogate parameter of the type of patients who can benefit most from this treatment option. Despite the evident differences of their Health systems.

The Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) was mandated to conduct and publish a survey (*Begleiterhebung*)⁸ covering the initial 5 years of the amendment of the Narcotic Drug Act of 2017. The use of the various cannabis-based medicinal products per symptom is summarized in Table 2.

Table 2- List of the most frequent symptoms treated by cannabis-based medicinal products.

Indication or symptom	case size (total)	Share in % of all cases (16809)	Share in % of cases treated with flowers (2773)	Share in % of cases treated with extracts (1351)	Share in % of cases treated with dronabinol (10463)	Share in % of cases treated with Sativex® (2188)
Pain	12842	76,4	66,8	88,8	78,0	73,5
Cancer*	2434	14,5	10,5	8,1	18,0	5,9
Spasticity	1607	9,6	13,9	3,8	7,1	19,7
Anorexia/ Wasting	852	5,1	3,7	1,8	6,7	1,2
Multiple Sclerosis	989	5,9	12,5	3,2	4,2	7,3

⁸ https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/_node.html

Nausea/ Vomiting	376	2,2	0,8	0,9	3,1	0,5
Depression	471	2,8	4,7	2,8	2,4	2,3
Migraine	332	2,0	2,9	2,9	1,6	2,2
ADHD**	163	1,0	5,2	0,2	0,1	0,4
Loss of appetite	198	1,2	0,8	0,3	1,6	0,2
Inflammatory bowel disease	182	1,1	3,2	1,0	0,6	1,0
Epilepsy	157	0,9	0,9	1,0	1,0	0,6
Tic- and Tourette	105	0,6	1,5	0,8	0,2	1,2
Restless-leg syndrome	165	1,0	0,9	1,3	0,9	1,5
Insomnia / sleeping disorder	150	0,9	1,8	0,7	0,8	0,5
Cluster-Headache	99	0,6	1,3	0,5	0,3	1,1

*Allegedly to treat cancer related symptoms

**Attention-deficit/hyperactivity disorder

The results of the *Begleiterhebung* also included parameters of health outcomes attributed to the treatment of medical cannabis. Nearly 70% of the responders reported a significant improvement of their quality of life (90% of patients reported improvement of QoL with dried flower and 69% with oral extracts).

In Australia, an analysis was performed by MacPhail SL and colleagues, and published in 2022⁹ with data provided by the Therapeutic Good Administration (TGA) of the Australian Department of Health and Age Care. The data allow for insights into current trends in medical cannabis prescribing in Australia, including indications, patient demographics, and product categories. The analysis provided included data for the past 5 years, dating back to when a framework for medical cannabis access became legally available in Australia (November 2016). Table 3 presents the most frequent indications or symptoms for which medical cannabis was prescribed.

Table 3 - Summary of Supplementary Table 1. List of reclassified SAS-B indications according to ICD-10.

Indication	Case size (total)
Other chronic pain (R52.2)	97288
Anxiety disorder, unspecified (F41.9)	25603
Disorders of initiating and maintaining sleep [insomnias] (G47.0) - (Including Sleep disorder, unspecified (G47.9))	9070
Neoplasm of uncertain or unknown behaviour, unspecified (D48.9) (Including Cancer pain and symptom management)	6958
Polyneuropathy, unspecified (G62.9)	4755
Post-traumatic stress disorder (F43.1)	2627

⁹ MacPhail SL, Bedoya-Pérez MA, Cohen R, Kotsirilos V, McGregor IS and Cairns EA (2022) Medicinal Cannabis Prescribing in Australia: An Analysis of Trends Over the First Five Years. *Front. Pharmacol.* 13:885655. doi: 10.3389/fphar.2022.885655

Epilepsy, unspecified (G40.9) - (including Other and unspecified convulsions (R56.8))	2562
Childhood autism (F84.0)	1260
Recurrent depressive disorder, unspecified (F33.9)	936
Migraine, unspecified (G43.9)	869
Fibromyalgia (M79.7)	845
Nausea and vomiting (R11)	766
Parkinson disease (G20)	754
Dystonia, unspecified (G24.9) (including othermovement disorders + Restless Legs Syndrome (RLS))	620
Multiple sclerosis (G35)	615
Cramp and spasm (R25.2) - (Including Spasticity)	608
Palliative care (Z51.5)	475
Disturbance of activity and attention (F90.0)ADHD	466
Anorexia (R63.0)	456
Noninfective gastroenteritis and colitis, unspecified (K52.9) - (Other and unspecified irritable bowel syndrome (K58.8)) - (Crohn disease, unspecified (K50.9)) - Ulcerative colitis, unspecified (K51.9)	350
Combined vocal and multiple motor tic disorder [de la Tourette] (F95.2)	103

In Canada, where medical cannabis is approved by the current setting since 2014, the federal health authority (Health Canada) has never publish data presenting the indications or symptoms most commonly treated with medical cannabis. Tilray Medical conducted a patient survey in 2021, covering the entire Canadian territory that will soon be published. The primary illnesses and primary symptoms reported by patients for medical cannabis use in this study are presented in Table 4.

Table 4 – Reasons for medical cannabis use (n=2697)¹⁰

Primary illness currently treated with medical cannabis	n (%)
Chronic Pain	750 (27.8%)
Arthritis	402 (14.9%)
Anxiety	242 (9%)
Insomnia	238 (8.8%)
Fibromyalgia	172 (6.4%)
Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)	158 (5.9%)
Depression	93 (3.4%)
Headache/migraine	72 (2.7%)
Multiple Sclerosis	72 (2.7%)
Cancer/Leukemia	45 (1.7%)
Gastrointestinal Disorder	40 (1.5%)
Crohn's Disease	39 (1.4%)
Brain Injury	32 (1.2%)

¹⁰ Data on file

Other	209 (7.7%)
Remainder ¹¹	133 (4.9%)
Primary Symptoms currently treated with medical cannabis	n (%)
Pain	1796 (66.6%)
Anxiety	964 (35.7%)
Insomnia/sleep disorder	933 (34.6%)
Stress	646 (24%)
Depression/low mood	602 (22.3%)
Headache/migraines	369 (13.7%)
Gastrointestinal Issues	272 (10.1%)
Spasms	196 (7.3%)
Nausea	194 (7.2%)
Appetite Loss	173 (6.4%)
Attention Deficit	96 (3.6%)
Memory Loss	89 (3.3%)
Addiction/dependence/withdrawal	33 (1.2%)
Seizures	28 (1%)
Intraocular Eye Pressure	16 (0.6%)
Other	127 (4.7%)

In this survey, the patients were asked how medical cannabis helped them with the management of their primary symptom. About 56% responded that it often helped and 12.3% that it sometimes helped. They were equally asked to report in a scale 0-100 the perceived effectiveness of medical cannabis and the mean result was 75.2.

The United Kingdom approved the use of medical cannabis in 2018. In 2020, the Project 21 was established seeking to develop real world evidence on the effectiveness and safety of medical cannabis. Lynskey and colleagues published in 2023 a study from Project 21, aiming to identify the patterns of use of medical cannabis in the country.¹² The primary conditions treated with medical cannabis and observed in 2833 patients are presented in Table 5.

Table 5 – Primary conditions

Primary condition	%
Chronic Pain	53.5
Anxiety Disorders	29.4
PTSD	6.1
Multiple sclerosis	3.1
ADHD	2.9
Epilepsy	0.9
Substance use disorder	0.6
Tourette's syndrome	0.5
Other	2.9

¹¹ Refers to sum of all conditions for which responses were less than 1.0% each

¹² Lynskey M, et al. Characteristics of and 3-month health outcomes for people seeking treatment with prescribed cannabis: Real-world evidence from Project Twenty21. Drug Science, Policy and Law Volume 9: 1–9. 2023. DOI: 10.1177/20503245231167373

Consistent improvements in disease-specific symptomatology were observed, as well as in general health and quality of life 3 months after commencing treatment with medical cannabis.

The data presented for these 4 countries reveal a striking overlap in terms of most frequently treated indications with medical cannabis and a similar relative proportion of prescriptions among them. Tilray Medical recommends the Spanish authorities to maintain the common path followed by the most important and developed jurisdictions in terms of medical cannabis access and allow the prescription of medical cannabis to any patients who can be objectively identified as seriously ill, for which no other available treatments are left.

The most solid scientific evidence available can be found for the following therapeutic indications:

- a) chronic pain (specially cancer pain and neuropathic pain);
- b) spasticity associated with multiple sclerosis and spinal cord lesions;
- c) chemotherapy induced nausea and vomiting;
- d) appetite stimulation associated with cancer and HIV/AIDS;
- e) syndrome of Gilles de la Tourette;
- f) epilepsy and convulsive disorder (particularly during childhood).

Nevertheless, as reported, a significant number of patients are benefiting from the clinical added value of medical cannabis, beyond the above mentioned therapeutic indication, for whom an alternative and viable treatment could not be found elsewhere.

Not only observational study, but systematic literature reviews and relevant authorities, concur with the opinion that the safety profile of medical cannabis, namely THC, is nowadays well established and that most incident adverse events are mild to moderate in severity and tend to be transient when properly titrated.^{13,14,15,16,17} Serious adverse events are classified as rare.

Acknowledging the fundamental principle of medical bioethics: "*primum non nocere*", the sufficiently good knowledge about the safety profile of THC and the proper titration schemes¹⁸, provide healthcare professionals and regulators with the proper instruments to allow the use of medical cannabis for the severely ill patients in need.

c) To establish the conditions for prescription, elaboration and dispensation of magistral formulas elaborated with standardized cannabis preparations

All physicians should be allowed to prescribe medical cannabis, not exclusively specialists employed in secondary care units. Restricting prescribing to the hospital setting compromises patients' access to treatment substantially. This is particularly important considering the age and frail condition of the vast majority of medical cannabis eligible patients.

¹³ Whiting et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis; *JAMA*. 2015;313(24):2456-2473.
doi:10.1001/jama.2015.6358

¹⁴ Informações para Profissionais de Saúde sobre Produtos à Base de Canábis para fins terapêuticos. INFARMED. Aprovado 21-01-2021.

¹⁵ Hall, 2018; A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical use of cannabis and cannabinoids. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, Dec 2018

¹⁶ MacCallum C, Russo E. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine* 49 (2018) 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>

¹⁷ Health Canada. Information for healthcare Professionals. Cannabis (marijuana, marijuana) and the cannabinoids. Dried, fresh plant and oil administration by ingestion or other means. Psychoactive agent. 2018. ISBN: 978-0-660-27828-5

¹⁸ Bell A, et al. Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co-Occurring Conditions. *Cannabis and Cannabinoid Research*; Volume X, Number X, 2023. DOI: 10.1089/can.2021.01561

The recent public Experimentation Phase promoted by the French Government in 2021, and partially still ongoing, was based on an hospital exclusive prescription and, initially, also free dispensation of medical cannabis in public hospitals across France. The authorities (*Agence Nationale de Sécurité du Medicament e des Produit de Santé - ANSM*) soon realized that the non-integration of primary care healthcare professionals, namely general practitioners, incurred tremendous access problems for patients¹⁹. Not only was the access to the initial prescription problematic, but mainly the renewal of the prescriptions imposed too much pressure for both patients and healthcare professionals, that could be easily mitigated with the involvement of primary care professionals, who constitute the backbone of all healthcare systems. Equity questions were raised, as patients living near a central hospital had more possibilities to be treated than patients living elsewhere.

Equally important is the elaboration and dispensation of magistral formulas at the community level. They should be performed in the community pharmacies, like any other magistral formulation is prepared and dispensed. The community pharmacies constitute a solid network within the Spanish Health system, to which patients adhere and trust. The suggestion to limit the manufacture and dispensation of cannabis-based medicinal products to pharmacy services of public hospitals creates an unnecessary barrier for patients with no clear added value. Additionally, hospital pharmacy services primarily serve patients within the hospital premises, and their resources are not focused on general outpatient therapeutic needs, especially for the manufacturing and dispensation of magistral formulations.

The exclusion of primary care healthcare professionals and pharmacy communities in the process of prescription, elaboration and dispensation of medical cannabis would tremendously affect patients, without a clear health benefit, and is not aligned with the safety profile of medical cannabis when compared with so many other medicines, whose prescription and dispensation is performed under normal rules.

The new German Medical Cannabis Act, recently approved by the German parliament, de-scheduled cannabis and cannabis-derived products and points to an improved accessibility of medical cannabis. Also recently, the German Specialized Outpatient Palliative Care (SAPV) units had been permitted by the Joint Federal Committee (the highest decision-making body of the shared self-administration in the German healthcare system) to provide medical cannabis with a full reimbursement to patients without requiring approval from the statutory health insurances.

Tilray Medical recommends that the Spanish authorities consider the most recent trends observed in Germany, as well as those verified in other jurisdictions, during the formulation, approval and adoption of the new regulation for medical cannabis. This will ensure a patient-centric process that does not jeopardize the correct access to needed therapies.

For many patients, especially the elderly, dealing with high healthcare costs is a struggle. The public financing of medical cannabis is therefore a crucial factor to ensure that patients who need it the most may benefit from its added clinical value. It's critical to safeguard the coverage of medical cannabis by public reimbursement schemes when standard treatments have proven ineffective and no further options are available. Accessibility to medical cannabis requires

¹⁹ <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>

healthcare providers to consider it as a viable option within the continuum of care, integrating it into treatment plans where appropriate.

d) Limit the elaboration of master formulas containing cannabis to those that have a monograph in the National formulary

The existence of medical cannabis monographs in the National formulary should not restrict the access of patients and healthcare professionals to a variety of products that may differ in their pharmaceutical form, administration and pharmacokinetic characteristics.

The inclusion of both dried flowers and oral extracts is of the outmost importance. A future framework should allow for the availability of diverse formulations that can be adapted to specific patient needs. Both long-acting and short-acting formulations are clinically relevant, depending on the medical conditions and symptoms to be treated. Table 6 summarizes the pharmacokinetic differences between inhaled dried flower and oral extracts.

Table 6 – Pharmacokinetic characteristics of inhaled dried flower and oral extracts

	Inhaled dried flower)	Oral extracts
Onset of action (min)	5-10	60-180
Duration (h)	2-4	6-8
Benefits	Rapid onset	Convenient, discreet, long lasting
Cons	Need of a vaporizer, dexterity to prepare doses	Titration can be more challenging due to delayed onset

Adapted from MacCallum C, 2018²⁰

It's important to leverage the experience of other countries with similar regulations based on magistral formulations. Patients in countries like Germany, Poland or Italy have difficulty accessing formulations other than dried flower and oral extracts. The current regulations in these countries make it difficult for recent technology to become available, as it can only be supplied by industry. If simple technical operations, such as fractioning, labeling, and packaging are considered sufficient for the production of a cannabis-based medicinal products, patients could benefit from various pharmaceutical forms that a non-industrial process can hardly achieve. Capsules and tablets are examples of such products.

The National Formulary monographs could be used to convey important instructions for healthcare professionals and guidelines for patients on how to properly prescribe and use cannabis-based medicinal products. General instructions have already been developed by other medicines agencies across the EU (e.g. Ireland, Portugal, the Netherlands)^{21,22,23}. These instructions may serve as a reference.

²⁰ MacCallum C. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 12–19

²¹ <https://www.gov.ie/en/publication/90ece9-medical-cannabis-access-programme/?referrer=https://www.health.gov.ie/cannabis-for-medical-use/medical-cannabis-access-programme/>

²² <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

²³ <https://english.cannabisbureau.nl/doctor-and-pharmacists>

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: María José Rodríguez <MariaJose.Chamizo@jazzpharma.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 17:48
Para: Normativa AEMPS
CC: Ines Perea Del Pino; Jerry Baston
Asunto: Respuesta al Proyecto de RD por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis
Datos adjuntos: RESPUESTA A LA CONSULTA PÚBLICA SOBRE REGULACIÓN DEL CANNABIS CON FINES TERAPÉUTICOS_DEF.pdf

Estimados Señores, adjuntamos en este correo electrónico y damos, por tanto, como entregado y recibido, el documento de respuesta al Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Fdo:
Inés Perea del Pino. Directora General de Jazz Pharmaceuticals Iberia. DNI: 07509104H.
ines.perea@jazzpharma.com

Un saludo,
María José R. Chamizo
External Affairs Director - Iberia & France

Jazz Pharmaceuticals
Calle Caleruega 102-104. Planta 7 izq
Madrid 28033
Phone: +34 679 282 409

**** ATTENTION: CONFIDENTIAL ****

This email message is for the sole use of the intended recipient(s) and may contain confidential and/or privileged information. Any unauthorized review, use, disclosure or distribution is prohibited. If you are not the intended recipient, please contact me by reply email and destroy all copies of the original message. Any personal information about you collected as part of your interactions with us will be processed by Jazz Pharmaceuticals in accordance with applicable data protection laws and Jazz Pharmaceuticals' privacy statement available [here](#). Depending on your country you may have certain rights such as the right to access or request copies of your personal information. Please contact Jazz Pharmaceuticals' Privacy Office at privacy@jazzpharma.com if you have any questions about our privacy practices or if you want to exercise any of your rights. For specific European purposes please contact our Data Protection Officer at dpo@jazzpharma.com. Thank you.



RESPUESTA A LA CONSULTA PÚBLICA PREVIA DEL PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS

Jazz Pharmaceuticals plc es la empresa matriz de un grupo biofarmacéutico internacional (Jazz Pharmaceuticals), líder mundial en la investigación, el desarrollo y la comercialización de medicamentos a base de cannabinoides autorizados por las autoridades reguladoras. Jazz ha descubierto, desarrollado y actualmente, comercializamos el medicamento Epidyolex®, una solución oral que contiene cannabidiol altamente purificado, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(AEMPS), entre otras agencias reguladoras, e indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad, y como tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad. Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited es el titular de la autorización de comercialización de Epidyolex®, del que Jazz Pharmaceuticals Iberia, S.L. es el representante en España. El producto ha demostrado ser eficaz y seguro.

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited es también titular de la autorización de comercialización de Sativex® y Almirall, S.A. es el representante local de este producto en España. El medicamento Sativex®, una solución oral, también ha sido autorizado por la AEMPS, entre otras agencias reguladoras. El medicamento está indicado como tratamiento complementario para la mejora de los síntomas en pacientes con espasticidad de moderada a grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no hayan respondido adecuadamente a otra medicación antiespástica y que demuestren una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un ensayo inicial del tratamiento.

Tras haber analizado el texto de la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, así como el Informe emitido por la Subcomisión para el Análisis de las Experiencias de Regulación del Cannabis para uso Medicinal (Exp. nº 154/11), queremos agradecer la oportunidad de poder participar en el presente trámite y contribuir con nuestras recomendaciones y comentarios.

Jazz Pharmaceuticals sigue los procedimientos establecidos por las autoridades reguladoras de los medicamentos. Nuestros medicamentos están respaldados por la ciencia, demostrados con datos científicos, han sido fabricados y reproducidos de manera uniforme y se han evaluado independientemente para establecer su relación beneficio-riesgo.

Creemos que es importante que el Real Decreto refleje claramente que cuando existan medicamentos basados en cannabinoides de fabricación industrial autorizados para determinadas indicaciones, siempre se priorizará su uso, mientras que el uso de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis se limitará a las patologías para las que no se disponga de un medicamento autorizado a base de cannabinoides, fabricado industrialmente. Por ello, **solicitamos que el Real Decreto recoja de forma específica y explícita:**

1. **SOLO SI PARA ESA INDICACIÓN NO EXISTE UN MEDICAMENTO FABRICADO INDUSTRIALMENTE** – Como se afirma en el documento de consulta pública previa al proyecto de RD por el que se modifica el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales: la formulación magistral tiene un papel importante en la adaptación de medicamentos a las necesidades terapéuticas de pacientes concretos o para permitir el acceso a principios activos que no están disponibles en forma de medicamentos elaborados industrialmente, por lo que solicitamos que el Real Decreto sea explícito acerca de que las fórmulas magistrales no pueden replicar un medicamento industrialmente fabricado y autorizado en el mercado.
2. **CONCENTRACIONES MÁXIMAS.** Dado que ya existen medicamentos basados en cannabinoides de fabricación industrial respaldados por la ciencia, cuyas concentraciones han sido demostradas con datos científicos y con una relación beneficio-riesgo establecida, teniendo en cuenta la seguridad de los pacientes, solicitamos la limitación de las **fórmulas magistrales a una proporción variable de principio activo, pero nunca superior a las cantidades de los medicamentos ya aprobados y disponibles en el mercado**, sin haber pasado por los ensayos clínicos pertinentes.
3. **NO SUSTITUCIÓN** - Según el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 89 sobre sustitución por el farmacéutico, se afirma: 1. El farmacéutico dispensará el medicamento prescrito por el médico. En este mismo texto se refleja como una infracción grave en materia de medicamentos, sustituir medicamentos en la dispensación, contraviniendo lo dispuesto en el artículo 89. Por ello, solicitamos que la norma explice de forma clara que **no se podrá sustituir ningún medicamento industrialmente fabricado y autorizado basado en cannabinoides, por una fórmula magistral a base de preparados estandarizados de cannabis**.
4. **NO ANTES DE MEDICAMENTOS INDUSTRIALMENTE FABRICADOS Y AUTORIZADOS BASADOS EN CANNABINOIDES.** Creemos que el Real Decreto debe especificar que **si** hay que utilizar fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis en pacientes e indicaciones para los que se disponga de un medicamento industrialmente fabricado y autorizado basado en cannabinoides, dichas fórmulas magistrales **solo** podrán ser utilizadas cuando estos medicamentos hayan evidenciado falta de eficacia.

Desde Jazz, confiamos en que, a lo largo del proceso de aprobación de la revisión, se tengan en cuenta las aportaciones de los distintos agentes involucrados y, en este sentido, nos ponemos a la entera disposición del Ministerio de Sanidad y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para cualquier interacción necesaria.

Inés Perea del Pino. Directora General de Jazz Pharmaceuticals Iberia. DNI: 07509104H.
ines.perea@jazzpharma.com

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: hugoobservatoriocannabis.com <hugo@observatoriocannabis.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 18:04
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aportaciones sobre formulas magistrales de Cannabis
Datos adjuntos: Aportaciones formulas magistrales cannabis.docx

Hola

En documento adjunto envio las aportaciones del Observatorio Eruopeo del Consumo y Cultivo de Cannabis

Muchas gracias por su atención!!

Hugo

Aportaciones

Sánchez-Nàcher, N. PhD; Madera, H; Peña, M; Dormal, N; Bergua, Jorge.

España debe aprobar de forma urgente una ley de Cannabis Medicinal y Terapéutico. En primer lugar por el clamor de las personas enfermas, muchas con patologías complejas y de difícil manejo y en segundo lugar, por seguridad jurídica. Más que un simple reglamento, necesitan una ley que les facilite el acceso a los productos de calidad, con precio asequible, y que les permita seguir con las herramientas que han utilizado, como el autocultivo individual y colectivo, dificultando así el establecimiento de oligopolios (García- Vidal, 2022). Hay que devolver la dignidad a los pacientes. Esto es posible por la reciente reclasificación, en el año 2020, del Cannabis en la ONU donde se eliminó el cannabis de la Lista IV de la Convención Única de Estupefacientes de 1961, dando la posibilidad de reconocimiento de su potencial medicinal y terapéutico, así como abriendo la puerta a la investigación científica en materia de salud. Asimismo, la legislación europea permite el registro simplificado para plantas medicinales de uso tradicional (Art.16a(1) directiva 2001/83/EC (enmendada en 2004)), y está claro que el Cannabis tuvo un extenso uso tradicional en la farmacopea española (Usó, 2022). Lo solicitan profesionales de medicina, enfermería o incluso la veterinaria, quienes a su vez recalcan el balance positivo de riesgo beneficio en el uso del cannabis medicinal y la necesidad de formar a profesionales de la salud sobre el sistema endocannabinoide y el uso de cannabis. Además, el contexto latinoamericano demuestra el éxito de estas medidas.

En la regulación se deben establecer herramientas de análisis, tanto de datos, como de la sustancia. Como una estrategia de reducción de riesgos, es necesario implementar procesos de analíticas accesibles a pacientes y médicos, para tener control de calidad y conocer el nivel de cannabinoides, a la vez que se descartan la presencia de metales pesados, pesticidas y metales pesados. Existen protocolos para hacer un autocultivo seguro, que descarte estos y otros contaminantes (Erhardt, 2022). Esto se debe combinar con otras estrategias de reducción de riesgos, que incluyan la información de calidad.

El efecto séquito y las sinergias que se producen en el Cannabis, hacen que la flor cruda sea preferible en muchos casos al Sativex y Epidyolex (Silva, 2022). Existen dispositivos de calidad médica que permiten la vaporización de una forma segura y de dosificación precisa (Fernández, 2022).

Distintas investigaciones llevadas a cabo por una organización destinada a la transparencia Civio, alertan sobre la producción de información científica sesgada para el beneficio empresarial de las farmacéuticas, uso de asociaciones de pacientes como instrumentos de mercado, acuerdos de confidencialidad que llegan al chantaje, y manipulación de precios (Civio, 2017-2021). El farmacéutico un lobby muy poderoso. Por lo tanto, es necesaria la transparencia en todo el proceso, lo que incluye las donaciones de las empresas farmacéuticas, así como sus actividades de incidencia política y acuerdos confidenciales.

El cáñamo alto en CBD es una herramienta para el bienestar de muchas personas, las actuales intervenciones a personas cultivadoras de cáñamo, que son tratadas como narcotraficantes, son un error y un ataque a la economía española, pues este producto se puede importar de otros países de la Unión Europea. Además el criterio que se debería usar para distinguir cáñamo y marihuana es el índice de psicoactividad, tal y como marca Naciones

Unidas (UNODC 2010), y no el conocido porcentaje de THC<0,2, el cual es únicamente un indicador para la fiscalización de sustancias y no un criterio de corte científico.

Es fundamental un enfoque desde los derechos constitucionales, que incluya perspectiva de género, justicia social y reparación, así como otros Objetivos Desarrollo Sostenible de la Agenda 2030 (Riboulet-Zemouli, 2021). En muchos casos, el conocimiento de la sociedad civil supera al de los reguladores, por lo que aportar información para materializar los necesarios cambios legales es un acto de amor a toda la sociedad.

Una de las conclusiones fundamentales es la necesidad de ofrecer varias vías de acceso a los pacientes, incluyendo autocultivo individual y colectivo, así como fitofármacos de bajo coste. Comparado con el modelo de oligopolio farmacéutico, esta opción reduce el precio, aumenta la accesibilidad y facilita la adaptación a las circunstancias de cada paciente. En España sería un error hacer una ley de Cannabis Medicinal sin autocultivo, el cual ha sido y es una herramienta que empodera a muchas personas enfermas. La sociedad rechaza que estas personas enfermas puedan seguir perseguidas por autocultivar, y resulta inaceptable obligarles a acceder solo a través de un oligopolio farmacéutico. Por supuesto, la farmacia es otra vía para ampliar el acceso, pero en ningún caso debe ser la única.

El gran atentado contra la salud pública, hoy, es prohibir el uso y autocultivo terapéutico de la planta del Cannabis.

Bibliografía

- Civio. (2017-2021). Distintas investigaciones recogidas en civio.es/medicamentalia
- Directiva 2001/83/EC (enmendada en 2004) (Art.16a(1))
- Elizabeth, Erhardt. (2022). Autocultivo seguro de Cannabis medicinal. Cannabis Research Institute.
- Fernández, J. (2022). Vaporización de Cannabis con dispositivos medicinales [Póster]. II Congreso Científico Internacional Cannabis Sativa. Barcelona, España.
- García- Vidal, C. (2022). Diferentes vías legales para la regulación del cannabis medicinal. Ley o Reglamento. O del sendero más rápido para promover un oligopolio. Cannabis Research Institute.
- Riboulet-Zemouli, K. (2021). Manual de Políticas Públicas – Alinear las políticas del Cannabis y del cáñamo con la Agenda 2030 de desarrollo sostenible. Cannabis Research Institute.
- Silva, F. (2022, abril 11). ¿Flor cruda o cannabinoides aislados?: ventajas e inconvenientes. [Comunicación oral]. II Congreso Científico Internacional Cannabis Sativa. Barcelona, España.
- UNODC, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. (2010). Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis. ST/NAR/40

Usó, J.C. (2022, abril 11). Cannabis: planta medicinal de uso tradicional. [Ponencia]. II Congreso Científico Internacional Cannabis Sativa. Barcelona, España.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Velarde Alonso.Ruth <ruth.velarde@salud.madrid.org>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 19:03
Para: Normativa AEMPS
CC: Boya Cristia.Maria Jesus; Garcia Garcia.Beatriz; Andres Picazo.Maria Jose De
Asunto: FORMULACIÓN MAGISTRAL CANNABIS
Datos adjuntos: anexo 1. análisis.pdf; PROPUESTA A LA AEMPS FORMULACIÓN MAGISTRAL CANNABIS..pdf; DOC CONSENSO CANNABIS.pdf

Buenas tardes,

Soy la Dra. Ruth Velarde (ESH cuidados paliativos, hospital de Getafe) y escribo a propósito de la consulta realizada sobre formulación magistral de cannabis medicinal.

Adjunto una propuesta según su solicitud, basada en la experiencia acumulada durante más de 10 años, en el asesoramiento médico a los socios terapéuticos de una asociación cannábica.

Esta propuesta se ha sometido a deliberación clínica en sesión multidisciplinar, contando médicas de diversas especialidades, enfermeras, farmacéuticas y una trabajadora social. Hemos elaborado un sencillo documento de consenso dirigido a ofrecer nuestra colaboración con la AEMPS en aquello que podamos resultar de utilidad.

Si desean establecer contacto con nosotros, pueden hacerlo a través de este mail o a través de la centralita del hospital de Getafe, 91 683 9360, extensión 462599 (equipo de soporte de cuidados paliativos)

Reciban un cordial saludo,

Ruth Velarde

"Este mensaje, o sus anexos, pueden contener información confidencial, en especial datos de carácter personal, y se dirigen exclusivamente al destinatario del mismo que está obligado al secreto profesional respecto de la información y los datos contenidos en el mensaje. Si usted lo ha recibido por error, por favor, comuníquenoslo por este medio y proceda a destruirlo o borrarlo, y en todo caso absténgase de utilizar, reproducir, alterar, archivar o comunicar a terceros el presente mensaje y/o ficheros anexos, pudiendocurrir, en caso de llevar a cabo tales acciones, en responsabilidades legales. En cualquier caso, la reproducción o comunicación a terceros de la información contenida en el presente mensaje o en sus anexos debe estar previamente autorizada por el emisor. El emisor no garantiza la integridad, rapidez o seguridad del presente correo, ni se responsabiliza de posibles perjuicios derivados de la captura, incorporaciones de virus o cualesquier otras manipulaciones efectuadas por terceros."

From AMEC <amec@amec.org.es>
 Subject Consulta Pública Previa del Proyecto de R. D. cannabis
 To Normativa AEMPS <normativa.aemps@aemps.es>
 Date March 4, 2024 at 6:13:41 PM UTC

Microsoft Exchange Server;converted from html;
Muy buenos días-

Los y las socias de la Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis (AMEC N.R:15.281) queremos comentar los siguientes aspectos del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Con respecto a los "Antecedentes de la norma":

Creemos que seguir haciendo alusión como marco jurídico a la Convención Única de Estupefacientes de 1961 para limitar el uso y posesión del cannabis a fines médicos y científicos es una broma de mal gusto. Ya son varios los estados miembros de la Unión Europea (Alemania, Malta) y del resto del mundo (Uruguay, Canadá,,), todos ellos suscritos a dicho convenio, que han superado esa barrera haciendo posible otros usos del cannabis más allá de aquellos que exclusivamente tengan fines médicos o científicos.

Creemos que es una ley de mínimos, o si lo prefieren, poco ambiciosa. Más que por mejorar la vida de los pacientes parece que se ha hecho para salir del paso ante la demanda social (un 90% de la población apoya la regulación del cannabis medicinal CIS 2021) y el actual panorama internacional del uso del cannabis, en el que España se estaba quedando vergonzosamente rezagada.

Con respecto a los "Problemas que se trata de solucionar con la nueva norma":

El proyecto no especifica las circunstancias bajo las cuales se elaborarán las mencionadas monografías, quién, cómo y en qué circunstancias serán elaboradas.

Nos gustaría que se concretase a qué se refiere el texto con "adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes". Nos preocupa que un exceso de burocracia y carga de trabajo desincentive el uso terapéutico del cannabis

Con respecto a la "Necesidad y oportunidad de su aprobación":

España ha llegado la última a la regulación terapéutica del cannabis, cuando la inmensa mayoría de los países del entorno ya tienen legislaciones modernas adecuadas al momento social. Esperamos que con la regulación de otros aspectos más allá del terapéutico, España no sea nuevamente la última.

Con respecto a los "Objetivos de la norma":

Creemos que una regulación integral del cannabis, que incluya el uso adulto responsable y autónomo, ampliaría el número de personas que se podrían beneficiar de sus efectos terapéuticos.

Atentamente, AMEC

--



A.M.E.C
Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis

Tfn: 91 148 44 51
web:www.amec.org.es
C/dela Rosa 1,bajo, 28012
Metro: Lavapiés
Metro: Antón Martín

POLÍTICA DE PRIVACIDAD

Actualizada a 1 de enero de 2021

Los datos personales son cierta información de una persona física que permiten identificarla de algún modo, localizarla por algún medio o ponerse en contacto con ella. Por ejemplo, el nombre, el documento de identidad, el teléfono o el correo electrónico son datos personales. La ley obliga a aquellos que usen este tipo de datos a tomar ciertas medidas para protegerlos. En esta declaración de privacidad te explicamos cómo la Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis -en adelante AMEC- protege y garantiza la seguridad de tus datos personales. Si no estás de acuerdo con esta declaración de privacidad, por favor, no nos dejes tus datos.

PRINCIPIOS EN LOS QUE BASAMOS EL USO DE DATOS EN LA AMEC

- La AMEC no recoge ningún dato personal sin el conocimiento de su titular. Si decides comunicarnos datos personales, entendemos que son tuyos o que cuentas con autorización para darnos esa información. Nosotros la consideraremos verdadera y precisa.
- La AMEC no comercializa con datos personales.
- La AMEC no intercambia datos personales con ninguna organización con o sin ánimo de lucro.
- La AMEC pone todos los medios disponibles a su alcance para que los datos personales que recogemos estén seguros (ver seguridad).

¿QUIÉN ES EL RESPONSABLE DEL TRATAMIENTO DE TUS DATOS?

La AMEC es, jurídicamente, una asociación privada sin fines lucrativos, independiente de cualquier ideología política, empresa o gobierno. Para conocer más sobre nuestros objetivos, campañas, organización interna, etc., por favor, visita nuestro sitio web www.amec.org.es. La AMEC fue fundada y dada de alta en el registro de asociaciones (RSCM:15.281) en 1995. Nuestro número de identificación fiscal es G81241614. Nuestra sede está en Madrid, en la calle de la Rosa, número 1 (Local) código postal 28012. Si deseas ponerte en contacto con nosotros, además del correo postal tradicional, también puedes llamarnos por teléfono 911484451 (de Lunes a Sábado entre las 20h. y las 23h.) o un mensaje de correo electrónico a amec@amec.org.es.

¿CON QUÉ FINALIDADES VAMOS A TRATAR TUS DATOS PERSONALES?

En cumplimiento de lo establecido por el reglamento (UE) 2016/679, de Protección de Datos Personales, el uso de los datos de aquellas personas que nos los facilitan será gestionar sus aportaciones económicas y mantener a esas personas informadas del trabajo de nuestra asociación en defensa de los derechos de las personas usuarias y/o amantes del cannabis e invitarlas a participar en las acciones, eventos y actividades que organizamos o que consideremos de su interés. La base jurídica que legitima el tratamiento de tus datos es tu consentimiento. Guardaremos tu información personal de forma indefinida salvo que nos indiques expresamente lo contrario.

¿CUÁLES SON TUS DERECHOS EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE DATOS?

Tienes derecho:

- A saber si estamos tratando tus datos o no.
- A acceder a tus datos personales.
- A solicitar la rectificación de tus datos si son inexactos.
- A solicitar la supresión de tus datos si ya no son necesarios para los fines para los que fueron recogidos o si nos retiras el consentimiento otorgado.
- A solicitar la limitación del tratamiento de sus datos, en algunos supuestos, en cuyo caso solo los conservaremos de acuerdo con la normativa vigente.
- A portar tus datos, que te serán facilitados en un formato estructurado, de uso común o lectura mecánica. Si lo prefieres, se los podemos enviar al nuevo responsable que nos designes. Solo es válido en determinados supuestos.
- A presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos o autoridad de control competente, si crees que no te hemos atendido correctamente.
- A revocar el consentimiento para cualquier tratamiento para el que hayas consentido, en cualquier momento. Si modificas algún dato, te agradecemos que nos lo comuniques para mantenerlo actualizados. Si quieres ejercitar cualquiera de tus derechos tal y como explicamos en esta política, puedes:
- Llamarnos al 911484451 (de Lunes a Sábado entre las 20h. y las 23h.)
- Mandarnos un mensaje a amec@amec.org.es
- Escribirnos una carta dirigida a AMEC calle de la Rosa, número 1 (Local) 28012 Madrid ¿Cuánto tardamos en contestarte al Ejercicio de Derechos? Depende del derecho, pero como máximo en un mes desde tu solicitud, y dos meses si el tema es muy complejo y te notificamos que necesitamos más tiempo.

¿EN QUÉ CASOS PODREMOS COMUNICAR TUS DATOS A OTROS?

Si una autoridad judicial o administrativa solicita a la AMEC datos de nuestros ficheros, se los comunicaremos siempre que se respeten todos los preceptos previstos legalmente. No atenderemos peticiones de información formuladas genéricamente o de forma indiscriminada, cualquiera que sea el organismo que lo solicite.

LEE ESTO SI TIENES MENOS DE 18 AÑOS

Si eres menor de edad y visitas el sitio web de AMEC, por favor, no nos envíes ningún dato personal tuyo ni de tu familia sin previa autorización de tus padres o tutores. Si ellos están de acuerdo, podrás recibir información. En caso de duda, pide a tu tutor/a que se ponga en contacto con nosotros (las direcciones y teléfonos están en el apartado titulado "Quién es el responsable del tratamiento de tus datos").

PARA TERMINAR

Recuerda que la introducción de datos personales al llenar la ficha de socio/renovación supone que has aceptado el contenido de esta declaración de privacidad.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ana Bosch Jiménez <abosch@farmaindustria.es>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 19:20
Para: Normativa AEMPS
Asunto: FARMAINDUSTRIA Observaciones Proyecto RD Fórmulas Magistrales Cannabis
Datos adjuntos: AlegacionesFI.pdf

Estimados Sres.,

En cumplimiento del plazo conferido por el Ministerio de Sanidad en el trámite de consulta pública previa al **Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis**, me es grato remitirles las observaciones de esta Asociación al citado trámite.

Se ruega acuse de recibo.

Atentamente,

Ana Bosch Jiménez
Directora Dpto. Jurídico

farmaindustria

Innovamos para las personas

' Tél: 91 515 93 50
 abosch@farmaindustria.es
www.farmaindustria.es

De acuerdo con el artículo 13 del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de Farmaindustria. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de FARMAINDUSTRIA, en la [calle María de Molina, 54](#), 7^a planta, 28006 – Madrid junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección derechosdatos@farmaindustria.es. Este mensaje, y en su caso, cualquier fichero anexo al mismo, puede contener información confidencial, siendo para uso exclusivo del destinatario, quedando prohibida su divulgación, copia o distribución a terceros sin la autorización expresa del remitente. Si Vd. ha recibido este mensaje erróneamente, se ruega lo notifique al remitente y proceda a su borrado. Gracias por su colaboración.

In accordance with the article 13 of the Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, please be informed that your personal data are collected in a data base owned by Farmaindustria. Likewise, you may exercise your rights to access, rectify, erase and oppose, restrict data processing, data portability and not to be subject to automated decisions, contacting via postal mail to Farmaindustria, [c/ María de Molina, 54](#), 7^a floor, 28006 – Madrid or sending an email to the following email address derechosdatos@farmaindustria.es. This message and any attachment are confidential and may be privileged or otherwise protected from disclosure. If you are not the intended recipient, please contact the sender and delete this message and any attachment from your system. Thank you.

 Antes de imprimir este e-mail, por favor pensemos en el medio ambiente

PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS CONDICIONES PARA LA ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE PREPARADOS ESTANDARIZADOS DE CANNABIS

FARMAINDUSTRIA, Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica, es una Asociación profesional de ámbito nacional constituida al amparo de lo dispuesto en la ley 19/1977, de 1 de abril, sin ánimo de lucro entre cuyo fines figura la representación y defensa de los legítimos intereses colectivos de las empresas asociadas, la promoción del desarrollo de la Industria Farmacéutica, en todos sus aspectos, y velar por el respeto de los principios éticos en todo lo relacionado con el medicamento.

Esta Asociación ha tenido conocimiento del trámite de consulta pública previa iniciado por el Ministerio de Sanidad, en el ***Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis***, a través de su publicación en la página web del citado Ministerio.

A falta de conocer el texto articulado de la iniciativa y sin perjuicio de las alegaciones que pudieran realizarse en el trámite de información pública de la norma, desde FARMAINDUSTRIA se trasladan las siguientes **consideraciones generales**:

En la actualidad, existen medicamentos de fabricación industrial que contienen extractos de cannabis, que están autorizados y disponibles para prescripción y dispensación dentro de las condiciones determinadas por el regulador competente y recogidas en sus fichas técnicas. Resulta necesario recordar que el sistema de autorización y registro de medicamentos del que nos hemos dotado en los países del Espacio Económico Europeo obedece a unas estrictas reglas establecidas en la legislación comunitaria que se actualizan regularmente, dotando al procedimiento de autorización de comercialización de medicamentos fabricados industrialmente de las máximas garantías para los pacientes en relación a la calidad, la seguridad y la eficacia de los mismos.

En el caso de estos medicamentos de fabricación industrial, todas las plantas utilizadas para la extracción de los ingredientes activos están sujetas a Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección (GACP), se cultivan a partir de esquejes (clones) tomados de una planta madre, se cultivan en un medio de cultivo especialmente creado, desarrollado por una compañía farmacéutica, y certificado como libre de pesticidas y metales pesados y el producto terminado se fabrica bajo las normas de Buenas Prácticas de Fabricación. (GMP). Asimismo, los fabricantes de medicamentos autorizados, deben mantener consistencia en los lotes, someterse a las regulares inspecciones por parte de las autoridades sanitarias, proceder a la actualización de la documentación de registro conforme al progreso de la ciencia, a la revisión de las condiciones de autorización en caso necesario en el ámbito de la farmacovigilancia, a la aprobación de las modificaciones en todo el procedimiento de fabricación y acondicionamiento de los medicamentos. De lo anterior se deduce que es constante y continuada la evaluación y supervisión de estos medicamentos con objeto de asegurar que los pacientes obtienen las máximas garantías que emanan, precisamente de esta autorización de comercialización.

Por todo lo anterior, el procedimiento de autorización de medicamentos fabricados industrialmente es incomparablemente más robusto y garantista que la formulación magistral, y por tanto esta última sólo tiene sentido en el caso de ausencia efectiva del medicamento industrial, lo que debe estar perfectamente verificado y contrastado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), no siendo admisible que se elaboren formulaciones magistrales que suplanten o compitan con medicamentos industriales.

Dicho lo anterior, desde FARMAINDUSTRIA se trasladan las siguientes alegaciones para su consideración en la fase de redacción del proyecto.

PRIMERO.- El texto de la consulta pública **no expresa claramente qué problema se pretende solucionar con el Real Decreto.** El conocimiento invocado sobre utilidad terapéutica del Cannabis en ciertas patologías es insuficiente para afirmar que un eventual medicamento formulado con preparados estandarizados de cannabinoides sería eficaz. Los reguladores disponen de metodologías suficientes para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos en investigación, y actualmente los preparados estandarizados de Cannabis no acreditan dichos requisitos. Es por ello que son pocos los medicamentos formulados con cannabinoides que han obtenido la autorización de comercialización. Adicionalmente, el proyecto de Real Decreto deberá establecer las indicaciones y los criterios de eficacia y calidad en base a los que el regulador autorizaría cada uno de los preparados estandarizados de Cannabis, considerando, cuáles son los requisitos mencionados antes que han debido cumplir los medicamentos que disponen de una autorización de comercialización en la actualidad.

SEGUNDO.- PRIORIZAR EL USO DEL MEDICAMENTO EXISTENTE. Como se afirma en el documento de consulta pública previa al proyecto de Real Decreto por el que se modifica el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales: la formulación magistral tiene un papel importante en la adaptación de medicamentos a las necesidades terapéuticas de pacientes concretos **o para permitir el acceso a principios activos que no están disponibles en forma de medicamentos elaborados industrialmente,** por lo que se solicita que el Real Decreto especifique que **las fórmulas magistrales no podrán ser utilizadas en lugar de medicamentos elaborados industrialmente basados en cannabinoides** (Epidyolex® y Sativex® en la actualidad).

En otros países que posibilitan el acceso a productos a base de cannabis aprobados no reglamentariamente, incluidos Dinamarca, Italia, Alemania, Irlanda y el Reino Unido, en casi todos ellos **la jerarquía de los medicamentos se respeta plenamente.** Esto significa que cuando hay medicamentos aprobados reglamentariamente y autorizados para su uso en enfermedades o indicaciones específicas, esos medicamentos siempre deben usarse antes que los productos no aprobados reglamentariamente. Sólo si todos los medicamentos autorizados existentes fracasan se podrán utilizar productos basados en cannabinoides no aprobados reglamentariamente y esto es un claro reconocimiento de que no ofrecen las mismas garantías ni los mismos perfiles de seguridad, calidad y eficacia que un medicamento autorizado.

TERCERO.- NO SUSTITUCIÓN. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 89 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en relación a la sustitución por el farmacéutico, se establece que “*el farmacéutico dispensará el medicamento prescrito por el médico*”. En este mismo texto se refleja como una infracción grave en materia de medicamentos, sustituir medicamentos en la dispensación, contraviniendo lo dispuesto en el artículo 89. Por ello, se solicita que la norma explice de forma clara que **no se podrá sustituir ningún medicamento de fabricación industrial basados en cannabinoides y autorizados por los procedimientos habituales, por una fórmula magistral a base de preparados estandarizados de cannabis**.

CUARTO.- CONCENTRACIONES MÁXIMAS. Dado que ya existen medicamentos de fabricación industrial y autorizados por los procedimientos habituales respaldados por la ciencia, cuyas concentraciones han sido demostradas con datos científicos y con una relación beneficio-riesgo establecida, se solicita la **restricción de las fórmulas magistrales a una proporción variable de principio activo, pero nunca superior a las cantidades de los medicamentos ya aprobados y disponibles en el mercado**.

Marzo 2024

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: DIRECCION SECRETARIA <direccionsecretaria@icofma.es>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 19:37
Para: Normativa AEMPS
Asunto: sugerencias proyecto Real Decreto
Datos adjuntos: SALIDA-723-2024 AEMPS.pdf; Sugerencia Proyecto R.D..pdf

Hola, buenas tardes.

Desde el Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la provincia de Málaga adjuntamos sugerencias a la consulta pública del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Atentamente.

Sylvia Bermúdez Ureña

Dirección secretaría

Av. de Carlos Haya, 151. 29010 Málaga
Tel. 952 215 146 | icofma.es



**ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS
DE MÁLAGA**

El ILUSTRE COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE MÁLAGA es el responsable del tratamiento de los datos personales proporcionados bajo su consentimiento y le informa que estos datos serán tratados de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 de 27 de abril de 2016 (GDPR), con la finalidad de mantener una relación colegio-colegiados y serán conservados mientras exista un interés mutuo para mantener el fin del tratamiento. Cuando ya no sea necesario para tal fin, se suprimirán con medidas de seguridad adecuadas para garantizar la seudonimización de los datos o la destrucción total de los mismos. No se comunicarán los datos a terceros, salvo obligación legal. Asimismo, se informa que puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, portabilidad y supresión de sus datos, así como los de limitación y oposición a su tratamiento, dirigiéndose al ICOFMA en la Avenida de Carlos Haya, 151; 29010 Málaga, y el derecho de reclamación a www.agpd.es. El delegado de Protección de Datos (DPO) se encuentra en Plaza del Campillo, 2 2º D, 18009, Granada (Granada) - abogados@riskshield.es.



Sugerencias sobre los aspectos planteados en el documento del proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados de Cannabis

I.- Ámbito de aplicación:

Sugerencia: que las medidas que se adopten incluyan el **margen terapéutico** en que se podrán utilizar estos cannabinoides de conformidad con la mejor evidencia científica disponible, así como las **vías de administración** y **formas farmacéuticas** quedará a criterio y responsabilidad de los profesionales de la salud basándose en estudios que avalen dicha utilidad y teniendo en cuenta que el THC esté por debajo de un límite que garantice que el preparado no tendrá actividad psicoactiva significativa.

Justificación: Los cannabinoides son compuestos naturales que se encuentran en la planta de cannabis; de los cuales cada uno puede tener efectos diferentes en el cuerpo. El tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son los más comunes, pero existen más de 100 cannabinoides. El THC es conocido por sus efectos psicoactivos (una sensación de estar elevado). El CBD no tiene efecto psicoactivo, si tiene reconocida acción anticonvulsivante y puede contrarrestar algunos de los efectos psicoactivos del THC.

La individualización de dosis, cambio de excipiente, de la adecuación de la forma farmacéutica contribuyendo supuestamente de manera significativa a la optimización de los resultados terapéuticos y a la calidad del proceso asistencial en muchas ocasiones.

II.- Condiciones de prescripción, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales elaboradas con preparados estandarizados de Cannabis

Sugerencia: valorar la manera de que las oficinas de farmacia comunitaria puedan elaborar y dispensar fórmulas magistrales a partir de extractos o preparados estandarizados de cannabis para uso directo de los pacientes asegurando la estabilidad y uniformidad mediante la elaboración de protocolos correspondientes y no priorizar la elaboración y dispensación a los servicios de farmacia hospitalaria.

Justificación: Las farmacias comunitarias están perfectamente cualificadas para la elaboración y control de preparados de alta calidad, dispensaciones con toda la información necesaria al paciente, seguimiento farmacoterapéutico, no tener esto en cuenta sería injusto para los farmacéuticos y supondría dificultar el acceso de los medicamentos al paciente extrahospitalario e incrementar la carga de trabajo en hospitales.



Sugerencias: no limitar la elaboración de fórmulas magistrales que contengan cannabis a aquellas que cuentan con monografía en el FN sino por dosis máxima de tratamiento estandarizado o de contenido en THC.

Justificación: el medicamento individualizado debe concebirse como algo flexible, no estático, y con capacidad de adaptación constante a la evolución de la patología del paciente, tanto desde el punto de vista farmacológico como galénico y suponiendo así en teoría, **una mayor garantía a efectos de eficacia y adherencia.**

Además tenemos que tener en cuenta que la actualización del FN es lenta y siempre va por detrás de las novedades y necesidades terapéuticas. Por tanto si nos limitamos a las monografías del FN estaremos limitando los recursos terapéuticos al paciente.

III. Establecer condiciones de prescripción y dispensación.

Sugerencias: Que no se exija una receta oficial de estupefácientes, cuando la prescripción de fórmulas magistrales lleve un contenido en cannabinoides con una concentración de THC por debajo de un límite que garantice que el preparado no tendrá actividad psicoactiva significativa

Justificación: de este modo evitamos trámites burocráticos excesivos en la prescripción y dispensación

IV. Es necesario establecer condiciones de prescripción y dispensación de estos preparados que se ajusten a las indicaciones mencionadas en entornos que permitan una adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes.

Sugerencias: en la Farmacia comunitaria el farmacéutico, realizará un seguimiento del paciente para comprobar que se cumplen el tratamiento y detectando la aparición de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a los medicamentos (RNM).

Justificación : La atención Farmacéutica que se viene realizando desde hace tiempo en las farmacias implica por sí misma la necesidad de llevar a cabo una particular atención al paciente y cuyo objetivo final no es otro que la optimización de los resultados terapéuticos del paciente mediante la mejora de la efectividad, seguridad y adherencia de los tratamientos.



ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS
DE MÁLAGA

V. -Registro centralizado de los pacientes a los que se prescribe y dispensa fórmulas magistrales con extractos o preparados estandarizados de cannabis a partir de los registros de cada Servicio Autonómico de Salud.

Sugerencias: Aplicar este punto a prescripciones de fórmulas magistrales que tengan un contenido en cannabinoides con una concentración de THC con actividad psicoactiva significativa, en este caso se realizaría a través de la receta médica que seguiría un circuito especial: Recibida la receta se comunicará al colegio y se mandará una copia de la receta y este una vez al mes mandaría todas las recetas al **Servicio Autonómico de Salud**, donde se generara un **registro centralizado de los pacientes** a los que se prescribe y dispensa fórmulas magistrales con preparados de cannabis.

Justificación: la receta debe de ser controlada debido a una tendencia indebida de su utilidad, basándonos en la experiencia de uso de otras sustancias, garantizando así un sistema de control, que debería de ser a nivel nacional, para evitar variaciones entre comunidades Autónomas.

Sugerimos que estos puntos de vista se incorporen en el desarrollo legislativo para la implantación de la dispensación del cannabis medicinal en atención médica o farmacéutica.

*Comisión de Formulación Magistral
Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga*

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Mayte Brea | SEOM <maytebrea@seom.org>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 19:54
Para: Normativa AEMPS
CC: 'María Gª de Parada | SEOM'; seom@seom.org
Asunto: Alegaciones SEOM uso medicinal cannabis
Datos adjuntos: CPP_Preparados_estandarizados_de_Cannabis_uso_medicinal.pdf; Alegaciones SEOM.pdf

Importancia: Alta

Estimados Sres.,

Les adjuntamos las alegaciones de la Sociedad Española de Oncología (SEOM) a la consulta pública previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Agradeciendo su atención, quedamos a su disposición para cualquier cuestión adicional.

Un cordial saludo

Mayte

Mayte Brea Carrasco

■ Directora de Comunicación, Pacientes y Acceso

SEOM - Sociedad Española de Oncología Médica

C/ Velázquez, 7 – 3^a Planta | 28001 Madrid | ☎ 34 - 91 577 52 81 | ► www.seom.org

 ► En Oncología, cada AVANCE se escribe con MAYÚSCULAS



Este mensaje y cualquier documento adjunto contiene información confidencial y protegida por el secreto profesional, dirigiéndose exclusivamente al destinatario. En cumplimiento del RGPD (UE) 679/2016, la LOPDGGDD 3/2018 y la LSSI 34/2002, le informamos que el presente tratamiento está recogido en el Registro de Actividad de SEOM, y que tiene la finalidad de gestionar la comunicación con los usuarios. Podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento, mediante el envío de un mail a dpo@seom.org o dirigiendo un escrito a SEOM en la calle Velázquez nº7, 3^a planta.28001 Madrid.

Si usted no es el destinatario del mensaje queda prohibida la revelación, copia, distribución o cualquier uso que pueda dar a la información está estrictamente prohibido. Si usted ha recibido este correo por error le rogamos lo comunique al remitente y proceda a borrarlo de su sistema. No hay renuncia a la confidencialidad ni a ningún privilegio por causa de transmisión errónea o mal funcionamiento. Cualquier opinión expresada en este mensaje pertenece únicamente al autor remitente, y no representa necesariamente la opinión de SEOM.

ALEGACIONES DE SEOM

- La única indicación del cannabis medicinal que se va a aprobar en pacientes oncológicos es la EMESIS REFRACTARIA, es decir, aquella que se produce a pesar del uso de una antiemesis correcta.
- La incidencia de emesis refractaria es mucho menor con los modernos antieméticos que combinan un setrón con un antineurokinina para los esquemas de alta emetogenicidad y es muy baja de por sí con los esquemas de moderada emetogenicidad.
- La aprobación se limita a una fórmula magistral elaborada en la farmacia hospitalaria, lo cual es una garantía en cuanto a su elaboración aunque, de momento, no conocemos la composición adecuada: si es individual para cada paciente o más general.
- En una revisión bibliográfica que incluyó 23 ensayos controlados y aleatorizados se encontró que la eficacia de los medicamentos a base de cannabis era mayor que el placebo, pero similar a otros medicamentos antieméticos; sin embargo, la incidencia de efectos adversos (sensación de euforia, mareos, sedación, disforia) y la tasa de abandonos por efectos adversos fue mayor entre los pacientes que recibían medicamentos a base de cannabis. El cannabis parece tener, por tanto, un efecto antiemético pero con un papel no claro y pendiente de definir.
- En las Guías SEOM de antiemesis se considera su uso controvertido para el tratamiento de la emesis por quimioterapia.
- En las Guías ASCO de antiemesis se considera que la evidencia es insuficiente para establecer una recomendación de la marihuana frente a los derivados del cannabis comercializados (dronabinol y nabilona) para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidas por quimioterapia; se recomienda dronabinol o nabilona cuando han fallado otros regímenes (p.ej. olanzapina), con una calidad de evidencia intermedia.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Nicholas Balk <nbalk@trichomepharma.com>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 20:39
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Sugerencias Proyecto de Real Decreto - Elaboración y dispensación de preparados estandarizados de cannabis.

Estimados señores,

Me pongo en contacto en nombre de la sociedad Trichome Pharma, S.L., la cual actualmente cuenta con una licencia de cultivo de cannabis con fines de I+D otorgada por la AEMPS, y socios industriales Little Green Pharma (referente del sector del cannabis medicinal en Australia y Europa) y Grupo Labiana (laboratorio farmacéutico español).

El motivo del correo es hacerles llegar unas sugerencias a la hora de seguir desarrollando el Proyecto de Real Decreto sobre la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, dentro del periodo de consulta pública actualmente abierta al respecto.

Ante todo, agradecemos el esfuerzo por parte de la AEMPS y el gobierno en sacar adelante un marco normativo para que los pacientes españoles tengan acceso al cannabis medicinal con las garantías de calidad propia del sector farmacéutico. A continuación, les resumimos nuestras sugerencias/opinión sobre el Proyecto de Real Decreto y el documento facilitado para la consulta pública:

- Nos gustaría pedirles que amplíen el Real Decreto para también incluir la flor de cannabis como un principio activo permitido para su uso como base de preparados estandarizados de cannabis. Usando otros mercados como ejemplo, tal como Australia, Alemania o Reino Unido, el empleo de flor de cannabis para fines médicos es bastante común y algo que es demandado por los pacientes (en algún caso, mayoritariamente). Excluyendo las flores del Real Decreto, dejaría al margen un grupo importante de pacientes en España que podrían beneficiarse del empleo de este tipo de cannabis estandarizado como parte de su tratamiento médico.
- Igualmente, consideramos que es MUY importante que la dispensación de las fórmulas magistrales sea a través de tanto farmacias hospitalarias como farmacias comunitarias, esta ultima ayudando a facilitar considerablemente el acceso de pacientes a medicamentos a base de preparados estandarizados de cannabis. Limitando la dispensación vía farmacias hospitalarias reduciría el acceso de pacientes enormemente, la cual va en contra de la necesidad del Proyecto de Real Decreto.
- Por otro lado, les sugeriríamos firmemente que la prescripción de los preparados estandarizados de cannabis sea posible mediante médicos de atención primaria (médicos de cabecera), tanto del sector público como privado, y no limitado a la prescripción a través de médicos especialistas.
- En cuanto a las indicaciones en las que pueden utilizarse los preparados estandarizados de cannabis, les pediríamos que no limiten las indicaciones. Nuevamente, limitando a las indicaciones, sería reducir el acceso de pacientes a estos tipos de medicamentos, que va en contra de la finalidad del Real Decreto. Nuestra recomendación sería establecer una lista amplia de indicaciones estándares, sin embargo, también permitir que un médico pueda solicitar prescribir un preparado estandarizado de cannabis para cualquier patología, que considere en su opinión profesional (si fuera necesario basándose con algo de evidencia), podría resultar en una mejora en los síntomas del paciente o grupo de pacientes con la misma patología. Este modelo ya funciona con éxito en Australia.
- Por último, en cuanto a limitar la elaboración de fórmulas magistrales contenido a cannabis a aquellas que cuenten con monografía en el Formularia Nacional, nuevamente nos parece que sería restringir demasiado el acceso de los pacientes a los medicamentos a base de los preparados estandarizados de cannabis, sobre todo porque igual no se adapta a las necesidades de cada paciente, que al final pueden tener síntomas y patologías diferentes.

En el caso que no fuera posible incluir alguna o todas nuestras sugerencias en el Real Decreto, les rogaríamos que busquen la forma dentro del decreto de tener la posibilidad de flexibilizar y/o ampliar la norma implementada. Por ejemplo, desde el inicio incluir y definir la vía para ampliar la lista de indicaciones permitidas para el empleo de los preparados estandarizados de cannabis, igualmente para los tipos de materiales de partida (ej. flor de cannabis) permitidos, etc.

En resumen, todas nuestras recomendaciones van en la misma línea, la cual es asegurar que los pacientes españoles tengan acceso universal a medicamentos a base de preparados estandarizados de cannabis.

Muchas gracias de antemano por tener nuestra opinión en cuenta y quedamos a su disposición para cualquier aclaración.

Atentamente, Nick

Nicholas Balk
Founder/CEO
Trichome Pharma
M: +34 717 117 267

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: AMEC <amec@amec.org.es>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 19:14
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta Pública Previa del Proyecto de R. D. cannabis

Muy buenos días-

Los y las socias de la Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis (AMEC N.R:15.281) queremos comentar los siguientes aspectos del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Con respecto a los “Antecedentes de la norma”:

Creemos que seguir haciendo alusión como marco jurídico a la Convención Única de Estupefacientes de 1961 para limitar el uso y posesión del cannabis a fines médicos y científicos es una broma de mal gusto. Ya son varios los estados miembros de la Unión Europea (Alemania, Malta) y del resto del mundo (Uruguay, Canadá,...), todos ellos suscritos a dicho convenio, que han superado esa barrera haciendo posible otros usos del cannabis más allá de aquellos que exclusivamente tengan fines médicos o científicos.

Creemos que es una ley de mínimos, o si lo prefieren, poco ambiciosa. Más que por mejorar la vida de los pacientes parece que se ha hecho para salir del paso ante la demanda social (un 90% de la población apoya la regulación del cannabis medicinal CIS 2021) y el actual panorama internacional del uso del cannabis, en el que España se estaba quedando vergonzosamente rezagada.

Con respecto a los “Problemas que se trata de solucionar con la nueva norma”:

El proyecto no especifica las circunstancias bajo las cuales se elaborarán las mencionadas monografías, quién, cómo y en qué circunstancias serán elaboradas.

Nos gustaría que se concretase a qué se refiere el texto con "adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes". Nos preocupa que un exceso de burocracia y carga de trabajo desincentive el uso terapéutico del cannabis

Con respecto a la “Necesidad y oportunidad de su aprobación”:

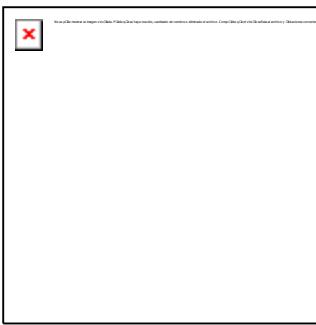
España ha llegado la última a la regulación terapéutica del cannabis, cuando la inmensa mayoría de los países del entorno ya tienen legislaciones modernas adecuadas al momento social. Esperamos que con la regulación de otros aspectos más allá del terapéutico, España no sea nuevamente la última.

Con respecto a los “Objetivos de la norma”:

Creemos que una regulación integral del cannabis, que incluya el uso adulto responsable y autónomo, ampliaría el número de personas que se podrían beneficiar de sus efectos terapéuticos.

Atentamente, AMEC

--



A.M.E.C

Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis

Tfn: 91 148 44 51

web:www.amec.org.es

C/dela Rosa 1,bajo, 28012

Metro: Lavapiés

Metro: Antón Martín

POLÍTICA DE PRIVACIDAD

Actualizada a 1 de enero de 2021

Los datos personales son cierta información de una persona física que permiten identificarla de algún modo, localizarla por algún medio o ponerse en contacto con ella. Por ejemplo, el nombre, el documento de identidad, el teléfono o el correo electrónico son datos personales. La ley obliga a aquellos que usen este tipo de datos a tomar ciertas medidas para protegerlos. En esta declaración de privacidad te explicamos cómo la Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis -en adelante AMEC- protege y garantiza la seguridad de tus datos personales. Si no estás de acuerdo con esta declaración de privacidad, por favor, no nos dejes tus datos.

PRINCIPIOS EN LOS QUE BASAMOS EL USO DE DATOS EN LA AMEC

- La AMEC no recoge ningún dato personal sin el conocimiento de su titular. Si decides comunicarnos datos personales, entendemos que son tuyos o que cuentas con autorización para darnos esa información. Nosotros la consideraremos verdadera y precisa.
- La AMEC no comercializa con datos personales.
- La AMEC no intercambia datos personales con ninguna organización con o sin ánimo de lucro.
- La AMEC pone todos los medios disponibles a su alcance para que los datos personales que recogemos estén seguros (ver seguridad).

¿QUIÉN ES EL RESPONSABLE DEL TRATAMIENTO DE TUS DATOS?

La AMEC es, jurídicamente, una asociación privada sin fines lucrativos, independiente de cualquier ideología política, empresa o gobierno. Para conocer más sobre nuestros objetivos, campañas, organización interna, etc., por favor, visita nuestro sitio web www.amec.org.es La AMEC fue fundada y dada de alta en el registro de asociaciones (RSCM:15.281) en 1995. Nuestro número de identificación fiscal es G81241614. Nuestra sede está en Madrid, en la calle de la Rosa, número 1 (Local) código postal 28012. Si deseas ponerte en contacto con nosotros, además del correo postal tradicional, también puedes llamarnos por teléfono 911484451 (de Lunes a Sábado entre las 20h. y las 23h.) o un mensaje de correo electrónico a amec@amec.org.es

¿CON QUÉ FINALIDADES VAMOS A TRATAR TUS DATOS PERSONALES?

En cumplimiento de lo establecido por el reglamento (UE) 2016/679, de Protección de Datos Personales, el uso de los datos de aquellas personas que nos los facilitan será gestionar sus aportaciones económicas y mantener a esas personas informadas del trabajo de nuestra asociación en defensa de los derechos de las personas usuarias y/o amantes del cannabis e invitarlas a participar en las acciones, eventos y actividades que organizamos o que consideremos de su interés. La base jurídica que legitima el tratamiento de tus datos es tu consentimiento. Guardaremos tu información personal de forma indefinida salvo que nos indiques expresamente lo contrario.

¿CUÁLES SON TUS DERECHOS EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE DATOS?

Tienes derecho:

- A saber si estamos tratando tus datos o no.
- A acceder a tus datos personales.
- A solicitar la rectificación de tus datos si son inexactos.
- A solicitar la supresión de tus datos si ya no son necesarios para los fines para los que fueron recogidos o si nos retiras el consentimiento otorgado.
- A solicitar la limitación del tratamiento de sus datos, en algunos supuestos, en cuyo caso solo los conservaremos de acuerdo con la normativa vigente.
- A portar tus datos, que te serán facilitados en un formato estructurado, de uso común o lectura mecánica. Si lo prefieres, se los podemos enviar al nuevo responsable que nos designes. Solo es válido en determinados supuestos.
- A presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos o autoridad de control competente, si crees que no te hemos atendido correctamente.
- A revocar el consentimiento para cualquier tratamiento para el que hayas consentido, en cualquier momento. Si modificas algún dato, te agradecemos que nos lo comuniques para mantenerlo actualizados. Si quieres ejercitar cualquiera de tus derechos tal y como explicamos en esta política, puedes:
 - Llamarnos al 911484451 (de Lunes a Sábado entre las 20h. y las 23h.)
 - Mandarnos un mensaje a amec@amec.org.es
 - Escribirnos una carta dirigida a AMEC calle de la Rosa, número 1 (Local) 28012 Madrid ¿Cuánto tardamos en contestarte al Ejercicio de Derechos? Depende del derecho, pero como máximo en un mes desde tu solicitud, y dos meses si el tema es muy complejo y te notificamos que necesitamos más tiempo.

¿EN QUÉ CASOS PODREMOS COMUNICAR TUS DATOS A OTROS?

Si una autoridad judicial o administrativa solicita a la AMEC datos de nuestros ficheros, se los comunicaremos siempre que se respeten todos los preceptos previstos legalmente. No atenderemos peticiones de información formuladas genéricamente o de forma indiscriminada, cualquiera que sea el organismo que lo solicite.

LEE ESTO SI TIENES MENOS DE 18 AÑOS

Si eres menor de edad y visitas el sitio web de AMEC, por favor, no nos envíes ningún dato personal tuyo ni de tu familia sin previa autorización de tus padres o tutores. Si ellos están de acuerdo, podrás recibir información. En caso de duda, pide a tu tutor/a que se ponga en contacto con nosotros (las direcciones y teléfonos están en el apartado titulado “Quién es el responsable del tratamiento de tus datos”).

PARA TERMINAR

Recuerda que la introducción de datos personales al llenar la ficha de socio/renovación supone que has aceptado el contenido de esta declaración de privacidad.

Respuesta a la Consulta Pública sobre Cannabis Medicinal

Hola, mi nombre es Marioli y más que ofreceros una propuesta, quiero contar mi experiencia como paciente de Cannabis Medicinal con el fin de que pueda ser útil para otras personas que, como yo, buscan la manera de tener una vida lo más digna posible. Además, contando mi historia, quiero hacer notar la importancia de tener “Posibles soluciones alternativas, regulatorias y no regulatorias”. Si necesitan más información, no duden en contactar conmigo. Gracias por leerme.

Resumen Historia clínica

A finales de Septiembre de 2022 tuve una lesión en la espalda debido a una caída tonta en el trabajo. Tenía 46 años y pesaba 67 kilos. Mi espalda tiene una larga historia de lesiones... tengo artrosis, protusiones y dolor crónico en la zona lumbar, cervical y en las caderas.

Empezaron las pruebas y tratamientos. Comenzaron con la dosis media de tramadol que fueron aumentando rápidamente por no hacer suficientemente efecto. En Diciembre ya estaba con la dosis más alta que me podían recetar. También tomaba duloxetina.

En Diciembre de ese año pesaba 47 kilos y dormía una media de 4 horas. El dolor seguía prácticamente igual. En Marzo de 2023 me diagnosticaron dolicocolon, gastritis crónica y ansiedad generalizada. Pesaba 42 kilos. En Junio me diagnostican Depresión y TDAH. En Agosto TEPT, TEA y Fibromialgia.

En Mayo de 2023 empecé a investigar sobre Cannabis Medicinal, desesperada por no encontrar respuestas en la Medicina Convencional. Seguía con el tratamiento de tramadol y duloxetina, seguía pesando 42 kilos, no tenía hambre, no dormía más de 3 ó 4 horas diarias, iba al baño como mucho 2 ó 3 veces por semana y estaba agotada.

Tenía dolor crónico de espalda, de estómago, de colon, además, desde que empecé a ovular sufría de fuertes migrañas durante 2 semanas al mes, seguidas de fuertes jaquecas, inflamaciones del colon, de la vejiga... para cual llevaba tomando desde hace más de 10 años ibuprofeno y paracetamol alternando cada 4 horas durante más de dos semanas al mes. (En 2021 me quitaron el útero, pero nada cambió, sino más bien aumentó).

En Junio contacté con una empresa de médicos y terapeutas que recomendaban Cannabis Medicinal. Después de aportar todas las pruebas médicas y de entrevistarme con una MAP experta en Cannabinoides, me hicieron el Certificado de uso Terapéutico de Cannabis y las recomendaciones que debía seguir.

Además, me pusieron en contacto con una CSC que ellos ya conocían personalmente y que se encontraba dentro de mi ciudad. Me hice socia de la CSC y empecé a tener entrevistas para ver qué opciones serían las más adecuadas para mí.

Decidí dejar completamente todo el tratamiento convencional, incluido los que tenía para las migrañas y jaquecas. Como nota aclarar que, a pesar de dejar de tomar tramadol de forma pautada, estuve 36 horas sin dormir y 3 meses de diarreas casi diarias.

En todo el proceso he estado orientada por la CSC.

A día de hoy peso 50 kilos y, aunque mis dolores crónicos continúan, son completamente tolerables la mayor parte del tiempo. Con respecto a las migrañas logré reducirlas a sólo 2/4 días al mes y el mes de Febrero fue mi primer mes sin ellas. Las jaquecas continúan en menor medida. Casi no tengo ni depresión ni ansiedad y sigo indagando para seguir mejorando.

No he vuelto a tomar los medicamentos del Tratamiento Convencional, sigo con Tratamiento de Cannabis Medicinal.

Marioli Betsabé Donoso Olguin
12452516V
Calle de Alejandro Morán 59 1C. CP 28025 Madrid
Teléfono 654131874

Tratamiento Cannabis Medicinal

Actualizado al día de hoy.

Flores y derivados del cannabis

No hay que olvidar que los terpenos y flavonoides de la planta añaden efectos terapéuticos adicionales y que el CBD puede contrarrestar los efectos psicótropicos producidos por el THC. Además de sus propiedades como antiinflamatorio, para regular el sueño, controlar la ansiedad...

Flores de Cannabis predominante Sativa con THC. Flores de Cannabis predominante Indica con THC y CBN. Aproximadamente 2 grs./día

Flores de Cannabis con CBD. Aproximadamente 1 gr/día. Aumento de dosis los días de migraña y jaqueca. También cuando se me inflama la vejiga y los intestinos.

Aceite sublingual 10% 1/1 THC/CBD. 8-10 gotas antes de dormir. 12-14 gotas si el dolor es muy alto.

Ungüento 10% THC. Indicado para dolores musculares superficiales. También para masajes en la cabeza en los episodios de migraña y jaqueca.

Indicado para:

Síntomas de Dolor crónico asociados a Fibromialgia. Dolor crónico de la espalda. Migrañas y jaquecas. TDAH. TEPT. Transtornos derivados del TEA (Ansiedad generalizada, Depresión, Fobia social...)

Complementos

Vitaminas B12, 2000mg/semana

Gelsectan Para la restauración intestinal. Tratamiento de 2 a 4 semanas según necesidad.

5-HTP. 20%. 1 cápsula ½ hora antes de dormir. Para regular el sueño.

Medicamentos

Paroxetina. 10 mg/día

Tratamientos actuales

Desde Septiembre hasta el día de hoy. Visita al Psiquiatra de la Sanidad Pública. Cita cada 3 meses aproximadamente.

Desde Junio hasta el día de hoy. Terapia Privada con Neuropsicólogo. Terapias semanales.

A la espera de Tribunal Médico.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Jose M Serratosa Fernandez <joseserratosa@icloud.com>
Enviado el: martes, 5 de marzo de 2024 0:12
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Real Decreto con el que prevé aprobar la regulación del cannabis para su uso medicinal

EN REPRESENTACIÓN DE: Sociedad Española de Epilepsia (SEEP)

En relación a la Consulta Pública Previa del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis, quisieramos aportar el siguiente comentario:

- Destacamos la importancia de que en los pacientes con epilepsia se utilicen medicamentos y no opciones terapéuticas que no cuentan con evidencia científica, ensayos clínicos, estudios demostrados de eficacia, seguridad y calidad, dosis comprobadas y un beneficio-riesgo contrastado.
- Sería recomendable establecer procedimiento para no sustituir el medicamento de producción industrial por la fórmula magistral. Dicha sustitución podría resultar en alteraciones en las concentraciones en suero de CBD y/o contaminación con THC. Estas alteraciones pueden resultar en aumento de la frecuencia de crisis epilépticas o en toxicidad por diferencias en la biodisponibilidad.

Muchas gracias,

José M Serratosa
Vicepresidente de la Sociedad Española de Epilepsia (SEEP)

José M Serratosa
Chief, Epilepsy Unit
Neurology Service
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Universidad Autónoma de Madrid
Avda Reyes Católicos, 2
28040 Madrid, SPAIN

Phone: 34-91-5504800 ext 3451

Fax: 34-91-5497700

e-mail: jmserratosa@fjd.es

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Félix SA <felixsanchezandres@gmail.com>
Enviado el: martes, 5 de marzo de 2024 10:33
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Aportación a la normativa del Cannabis sativa L

Buenos días, soy Félix Sánchez Andrés, farmacéutico y estudiante del cannabis, en primer lugar disculparme por el retraso de enviarles esta nota después del 4 de marzo pero me enteré el mismo día y en segundo lugar, a continuación les expongo mis aportaciones.

Gracias.

El Cannabis sativa L., es de las especies vegetales más multifacéticas para ser aprovechada por el ser humano y haberla clasificado en la Convención de 1961 al mismo nivel que otras sustancias psicoactivas es un error monumental.

Que debe incluir la nueva normativa en relación al Cannabis sativa L., a saber:

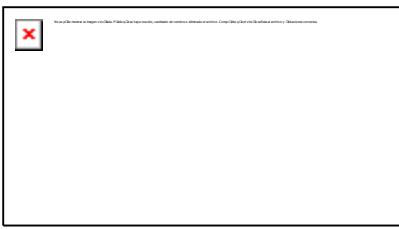
- 1) Se debe regular el cultivo con normas claras y concretas que permitan cultivos de Cannabis sp. que garanticen la igualdad de oportunidades evitando la influencia de los lobbies del sector y la opacidad administrativa, incluso el Mº de Agricultura, debería asesorar y acompañar a los solicitantes durante el proceso de solicitud así como en el proceso íntegro del cultivo.
- 2) Se deben regular los quimiotipos que son de aplicación para cada uso dedicado del Cannabis sativa L.
- 3) Se debe regular, no sólo el cultivo, también el procesado de la planta, los productos derivados del procesado en función de su finalidad y de la administración en el sistema LADME.
- 4) Establecer las formas farmacéuticas al uso incluso la vaporización (que no la combustión) y sus contenidos en "cannabinoides" adecuados, todo ello con "Calidad Farmacéutica".
- 5) Definir inequívocamente las finalidades de los usos del Cannabis sativa L. así para la finalidad "medicinal" que **indicaciones** abarca, considerando la evidencia del mudo real vs los ECA's, y en abierto a futuro; así para la finalidad "recreativa" que **aplicaciones de uso** como puede ser el antiestrés de entorno, el disfrute sensorial entre otras. En este punto se puede considerar la tarjeta electrónica con fines de registro de usos y cantidades. La dispensación podría ser tanto en farmacias, centros de salud como entidades "ad hoc" pero siempre con un farmacéutico que dispense.
- 6) En relación al comercio, alcanzar todos los aspectos del comercio exterior y ya, incluir todos los aspectos del comercio interior, que repercutirá positivamente en el PIB y en puestos de trabajo de diferentes categorías, en este sentido se debería considerar la figura del "Cannabinólogo" como facilitador de la interacción social con el Cannabis sativa L. y sus derivados, que como el que suscribe este correo son al menos personas con conocimientos farmacognósticos y estudiados de la planta y sus derivados.
- 7) La normativa que se edite debe permitirnos la alineación con otros países de Europa como Portugal, Italia, Alemania y Reino Unido entre otros, que ya llevan la delantera en este terreno.
- 8) Como final, esta norma debe luchar para que los usuarios consuman libremente productos derivados del Cannabis sativa L. con calidad farmacéutica y no tengan que acudir al tráfico ilícito con el consiguiente riesgo de consumir estos productos con aditivos tóxicos y peligrosos para la salud.

Para ampliar cualquiera de los puntos que indico estoy a su disposición.

Saludos

Félix Sánchez Andrés
Director Técnico Farmacéutico
Tf 607160048

--



Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: AMEC <amec@amec.org.es>
Enviado el: lunes, 4 de marzo de 2024 19:14
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Consulta Pública Previa del Proyecto de R. D. cannabis

Muy buenos días-

Los y las socias de la Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis (AMEC N.R:15.281) queremos comentar los siguientes aspectos del Proyecto de Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales a base de preparados estandarizados de cannabis.

Con respecto a los “Antecedentes de la norma”:

Creemos que seguir haciendo alusión como marco jurídico a la Convención Única de Estupefacientes de 1961 para limitar el uso y posesión del cannabis a fines médicos y científicos es una broma de mal gusto. Ya son varios los estados miembros de la Unión Europea (Alemania, Malta) y del resto del mundo (Uruguay, Canadá,...), todos ellos suscritos a dicho convenio, que han superado esa barrera haciendo posible otros usos del cannabis más allá de aquellos que exclusivamente tengan fines médicos o científicos.

Creemos que es una ley de mínimos, o si lo prefieren, poco ambiciosa. Más que por mejorar la vida de los pacientes parece que se ha hecho para salir del paso ante la demanda social (un 90% de la población apoya la regulación del cannabis medicinal CIS 2021) y el actual panorama internacional del uso del cannabis, en el que España se estaba quedando vergonzosamente rezagada.

Con respecto a los “Problemas que se trata de solucionar con la nueva norma”:

El proyecto no especifica las circunstancias bajo las cuales se elaborarán las mencionadas monografías, quién, cómo y en qué circunstancias serán elaboradas.

Nos gustaría que se concretase a qué se refiere el texto con "adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes". Nos preocupa que un exceso de burocracia y carga de trabajo desincentive el uso terapéutico del cannabis

Con respecto a la “Necesidad y oportunidad de su aprobación”:

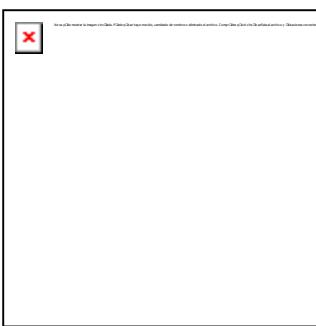
España ha llegado la última a la regulación terapéutica del cannabis, cuando la inmensa mayoría de los países del entorno ya tienen legislaciones modernas adecuadas al momento social. Esperamos que con la regulación de otros aspectos más allá del terapéutico, España no sea nuevamente la última.

Con respecto a los “Objetivos de la norma”:

Creemos que una regulación integral del cannabis, que incluya el uso adulto responsable y autónomo, ampliaría el número de personas que se podrían beneficiar de sus efectos terapéuticos.

Atentamente, AMEC

--



A.M.E.C

Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis

Tfn: 91 148 44 51

web:www.amec.org.es

C/dela Rosa 1,bajo, 28012

Metro: Lavapiés

Metro: Antón Martín

POLÍTICA DE PRIVACIDAD

Actualizada a 1 de enero de 2021

Los datos personales son cierta información de una persona física que permiten identificarla de algún modo, localizarla por algún medio o ponerse en contacto con ella. Por ejemplo, el nombre, el documento de identidad, el teléfono o el correo electrónico son datos personales. La ley obliga a aquellos que usen este tipo de datos a tomar ciertas medidas para protegerlos. En esta declaración de privacidad te explicamos cómo la Asociación Madrileña de Estudios sobre el Cannabis -en adelante AMEC- protege y garantiza la seguridad de tus datos personales. Si no estás de acuerdo con esta declaración de privacidad, por favor, no nos dejes tus datos.

PRINCIPIOS EN LOS QUE BASAMOS EL USO DE DATOS EN LA AMEC

- La AMEC no recoge ningún dato personal sin el conocimiento de su titular. Si decides comunicarnos datos personales, entendemos que son tuyos o que cuentas con autorización para darnos esa información. Nosotros la consideraremos verdadera y precisa.
- La AMEC no comercializa con datos personales.
- La AMEC no intercambia datos personales con ninguna organización con o sin ánimo de lucro.
- La AMEC pone todos los medios disponibles a su alcance para que los datos personales que recogemos estén seguros (ver seguridad).

¿QUIÉN ES EL RESPONSABLE DEL TRATAMIENTO DE TUS DATOS?

La AMEC es, jurídicamente, una asociación privada sin fines lucrativos, independiente de cualquier ideología política, empresa o gobierno. Para conocer más sobre nuestros objetivos, campañas, organización interna, etc., por favor, visita nuestro sitio web www.amec.org.es La AMEC fue fundada y dada de alta en el registro de asociaciones (RSCM:15.281) en 1995. Nuestro número de identificación fiscal es G81241614. Nuestra sede está en Madrid, en la calle de la Rosa, número 1 (Local) código postal 28012. Si deseas ponerte en contacto con nosotros, además del correo postal tradicional, también puedes llamarnos por teléfono 911484451 (de Lunes a Sábado entre las 20h. y las 23h.) o un mensaje de correo electrónico a amec@amec.org.es

¿CON QUÉ FINALIDADES VAMOS A TRATAR TUS DATOS PERSONALES?

En cumplimiento de lo establecido por el reglamento (UE) 2016/679, de Protección de Datos Personales, el uso de los datos de aquellas personas que nos los facilitan será gestionar sus aportaciones económicas y mantener a esas personas informadas del trabajo de nuestra asociación en defensa de los derechos de las personas usuarias y/o amantes del cannabis e invitarlas a participar en las acciones, eventos y actividades que organizamos o que consideremos de su interés. La base jurídica que legitima el tratamiento de tus datos es tu consentimiento. Guardaremos tu información personal de forma indefinida salvo que nos indiques expresamente lo contrario.

¿CUÁLES SON TUS DERECHOS EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE DATOS?

Tienes derecho:

- A saber si estamos tratando tus datos o no.
- A acceder a tus datos personales.
- A solicitar la rectificación de tus datos si son inexactos.
- A solicitar la supresión de tus datos si ya no son necesarios para los fines para los que fueron recogidos o si nos retiras el consentimiento otorgado.
- A solicitar la limitación del tratamiento de sus datos, en algunos supuestos, en cuyo caso solo los conservaremos de acuerdo con la normativa vigente.
- A portar tus datos, que te serán facilitados en un formato estructurado, de uso común o lectura mecánica. Si lo prefieres, se los podemos enviar al nuevo responsable que nos designes. Solo es válido en determinados supuestos.
- A presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos o autoridad de control competente, si crees que no te hemos atendido correctamente.
- A revocar el consentimiento para cualquier tratamiento para el que hayas consentido, en cualquier momento. Si modificas algún dato, te agradecemos que nos lo comuniques para mantenerlo actualizados. Si quieres ejercitar cualquiera de tus derechos tal y como explicamos en esta política, puedes:
 - Llamarnos al 911484451 (de Lunes a Sábado entre las 20h. y las 23h.)
 - Mandarnos un mensaje a amec@amec.org.es
 - Escribirnos una carta dirigida a AMEC calle de la Rosa, número 1 (Local) 28012 Madrid ¿Cuánto tardamos en contestarte al Ejercicio de Derechos? Depende del derecho, pero como máximo en un mes desde tu solicitud, y dos meses si el tema es muy complejo y te notificamos que necesitamos más tiempo.

¿EN QUÉ CASOS PODREMOS COMUNICAR TUS DATOS A OTROS?

Si una autoridad judicial o administrativa solicita a la AMEC datos de nuestros ficheros, se los comunicaremos siempre que se respeten todos los preceptos previstos legalmente. No atenderemos peticiones de información formuladas genéricamente o de forma indiscriminada, cualquiera que sea el organismo que lo solicite.

LEE ESTO SI TIENES MENOS DE 18 AÑOS

Si eres menor de edad y visitas el sitio web de AMEC, por favor, no nos envíes ningún dato personal tuyo ni de tu familia sin previa autorización de tus padres o tutores. Si ellos están de acuerdo, podrás recibir información. En caso de duda, pide a tu tutor/a que se ponga en contacto con nosotros (las direcciones y teléfonos están en el apartado titulado “Quién es el responsable del tratamiento de tus datos”).

PARA TERMINAR

Recuerda que la introducción de datos personales al llenar la ficha de socio/renovación supone que has aceptado el contenido de esta declaración de privacidad.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Miguel Murillo <murillo.sanchez99@gmail.com>
Enviado el: miércoles, 3 de abril de 2024 14:03
Para: Normativa AEMPS
Asunto: LEGALIZACIÓN

Este correo será breve, pero simplemente es la verdad que nadie quiere ver y todos miran para otro lado. En mi casa siempre se ha dicho que el alcohol es la puerta a todas las drogas. ¿Si el alcohol es legal, incluso existiendo tasa mínima para conducir? Porque no regular el cannabis??.

Todos tenemos amigos, familiares que beben alcohol, o nosotros mismos hemos podido vivenciar de primera mano el efecto tan potente que tiene el alcohol sobre el cerebro humano y como nos impulsa hacer cosas que no queremos/debemos.

Por ejemplo he visto a muchos borrachos meterse cocaína, éxtasis, pelearse solo porque el alcohol les ha impulsado a ello.

En cambio nunca vas a ver una persona bajo los efectos del cannabis que sea incitado, o con su cerebro alterado como para pelearse, o no ser consciente de lo que está haciendo de por ejemplo probar una nueva droga, jamás se verá algo así de un consumidor de cannabis por mucho que la gente no quiera verlo.

Si el alcohol es legal, el cannabis también debería de serlo, si no, para mí que prohíban el alcohol y cierren todos los estancos.

España se va quedando atrás, todos los países más desarrollados casualmente son los que la han legalizado, España siempre será la mierda de Europa.

Un saludo y buen día

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Daniel Pérez Montoto <danielperezmontoto@gmail.com>
Enviado el: sábado, 6 de abril de 2024 19:01
Para: Normativa AEMPS
Asunto: Legalización del cannabis.

Buenas tardes. Soy un joven de 20 años y puedo hablar por muchos amigos y conocidos al decir que debería legalizarse la marihuana. Ya no sólo su aspecto medicinal sino el recreativo también. Además de generar ingresos ingentes para asociaciones ilícitas, se destinan un número desproporcionado de medios y efectivos para perseguir a consumidores o distribuidores de poca monta. Sería mucho más efectivo concienciar al respecto de los peligros de su abuso y evitar que los menores consuman. Así como controlar la pureza de las sustancias para evitar efectos indeseados.

No espero que tengan en cuenta esta "sugerencia", aunque exprese la voluntad de un amplio grupo de personas; también soy consciente de la lentitud del aparato legislativo y la dificultad de sacar una medida de estas características. Aún así ojalá este pequeño texto propicie la reflexión y el debate entre aquellos que lleguen a conocerla. Con la esperanza de que se inicie en el congreso los trámites para legalizar completamente el cannabis a la manera de Alemania.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: abogado OMG <blaijordiaixutboneu@gmail.com>
Enviado el: sábado, 6 de abril de 2024 20:26
Para: Normativa AEMPS
Asunto: El cannabis debe ser concedido a los agricultores,

Deberían tener que poder cultivar los agricultores , para disponer de una opción más en su cultivo y a la hora de diversificar las plantaciones.

Para que las plantaciones de cannabis no se conviertan en un coto privado de las farmacéuticas y que a medio plazo va a ser un negocio privado teledirigido desde la administración y corrupto.

En estos años hemos visto como las mafias que se han trasladado a España se han enriquecido y han explotado el negocio , generando una sensación de impunidad a la hora de generar dinero ilícito de la economía sumergida y que no tributa ni reverte a los trabajadores españoles.

Entretanto hemos visto como se degrada la agricultura y se menosprecia el valor del producto español, mientras esté tiene que tributar y sostiene el estado del bienestar.

Para poner fin a esta situación y como propuesta es que la facultad de plantar cannabis para uso medicinal sea del empresario agrario profesional y que cualquier agrario profesional pueda cultivar sin límites.

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Proyectos Normativos Dgorden
Enviado el: martes, 9 de abril de 2024 10:00
Para: Normativa AEMPS
Asunto: RV: Cannabis for medicinal use (MENOPAUSE)

De: Maria Erving <mariaerving@gmail.com>
Enviado el: martes, 9 de abril de 2024 9:41
Para: Proyectos Normativos Dgorden <proyectosnormativos-dgorden@sanidad.gob.es>
Asunto: Cannabis for medicinal use (MENOPAUSE)

Por favor lea en español a continuación. Utilicé el traductor de google.

Hello,

My name is Maria and I saw that you are gathering opinions from people regarding legalizing cannabis for medicinal purposes so I wanted to share my story/experience, hoping it will help the research.

I haven't read the document for your research, so I'm not sure what it entails, but if you'd like to speak more feel very welcome to write me back and ask me more.

I apologize for writing in English, my Spanish is terrible. I'll translate the text using Google translator, hope it comes out well, see below.

My experience with cannabis and why I think it should be legalized:

Women need to know about the healing properties of cannabis when it comes to menopause.

When our health is compromised or challenged, every woman (and person) should have the right to use cannabis if it helps them.

Cannabis helped me enormously with hot flashes and night sweats specifically, and they were horrendous, up to 20 severe hot flashes per day, to the point where I had to take off all my clothes every time, so it was very bad.

I tried all sorts of things, vitamins, supplements, even HRT (Hormone Replacement Therapy), but nothing worked or helped, until I one day tried cannabis.

The relief was INSTANT, and my body came back to normal temperature.

It was like a miracle!

So I started to do research into it and found out about the endocannabinoid system in the body and learned about how cannabis functions as a 'supplement' and helps the endocannabinoid system to work optimally when the hormonal levels start to decrease.

The endocannabinoid system is the largest neurotransmitter receptor system in our body, and this receptor system controls almost all of the other systems in our body.

Its job is to keep and bring everything back into balance; it's always reaching towards homeostasis.

But just like other systems in our body change (like the hormonal system) and no longer signals as well as it used to as we get older and come into menopause, so does the endocannabinoid system.

In the menopause years the endocannabinoid system becomes under-active, and what cannabis can do (and does), is that it helps keep it running properly.

Cannabis can help the endocannabinoid system (ECS) 'work', and I experienced an immediate and instant relief from hot flashes and night sweats when I tried it, it really helped me, not just that one time, but pretty much every time.

Cannabis clearly has medicinal value and it can help with many different issues people are struggling with so it needs to get way more positive recognition for what it is doing in people's lives and how it's helping them.

I know that so many women are suffering, thinking that they just have to accept having hot flashes etc and that there is not much you can do about it.

Until more research is done into women's health, women will continue to be ignored, and only when cannabis has been legalized and decriminalized can we begin to do more serious scientific and medical research on it.

Cannabis has really helped me in miraculous ways when it comes to menopause symptoms and it breaks my heart seeing and reading about women who are suffering needlessly.

The ECS regulates everything from body temperature to immunity, digestion and reproduction.

It balances the body and keeps it in homeostasis, but what happens when women reaches their menopause years is that the ECS is running on empty, and cannabis is like a supplement that helps the ECS to run effectively.

Just like for example a vitamin D deficiency can be restored by taking vitamin D pills, an endocannabinoid deficiency can be treated by using cannabis.

By harnessing the power of cannabis as a supplement to the ECS you can keep it healthy and bring harmony, balance and wellness back into your body.

Thank you for reading my story and argument to why I think cannabis should be legalized and acknowledged as a medicinal plant.

All the best,

Maria Erving

IN SPANISH:

Hola,

Mi nombre es María y vi que están recopilando opiniones de personas sobre la legalización del cannabis con fines medicinales, así que quería compartir mi historia/experiencia, esperando que ayude en la investigación.

No he leído el documento para su investigación, por lo que no estoy seguro de lo que implica, pero si desea hablar más, no dude en escribirme y preguntarme más.

Pido disculpas por escribir en inglés, mi español es terrible. Traduciré el texto usando el traductor de Google, espero que salga bien.

Mi experiencia con el cannabis y por qué creo que debería legalizarse:

Las mujeres necesitan conocer las propiedades curativas del cannabis cuando se trata de la menopausia.

Cuando nuestra salud se ve comprometida o amenazada, toda mujer (y persona) debería tener derecho a consumir cannabis si le ayuda.

El cannabis me ayudó enormemente con los sofocos y los sudores nocturnos específicamente, y eran horribles, hasta 20 sofocos severos por día, hasta el punto que tenía que quitarme toda la ropa cada vez, así que era muy malo.

Probé todo tipo de cosas, vitaminas, suplementos, incluso TRH (terapia de reemplazo hormonal), pero nada funcionó ni ayudó, hasta que un día probé el cannabis.

El alivio fue INSTANTÁNEO y mi cuerpo volvió a la temperatura normal.

¡Fue como un milagro!

Entonces comencé a investigar al respecto y descubrí el sistema endocannabinoide del cuerpo y aprendí cómo el cannabis funciona como un "suplemento" y ayuda al sistema endocannabinoide a funcionar de manera óptima cuando los niveles hormonales comienzan a disminuir.

El sistema endocannabinoide es el sistema receptor de neurotransmisores más grande de nuestro cuerpo, y este sistema receptor controla casi todos los demás sistemas de nuestro cuerpo.

Su trabajo es mantener y restablecer todo el equilibrio; siempre está buscando la homeostasis.

Pero al igual que otros sistemas de nuestro cuerpo cambian (como el sistema hormonal) y ya no emiten señales tan bien como antes a medida que envejecemos y llegamos a la menopausia, también lo hace el sistema endocannabinoide.

En los años de la menopausia, el sistema endocannabinoide se vuelve poco activo, y lo que el cannabis puede hacer (y hace) es ayudar a que funcione correctamente.

El cannabis puede ayudar a que el sistema endocannabinoide (ECS) "funcione", y experimenté un alivio inmediato e instantáneo de los sofocos y los sudores nocturnos cuando lo probé; realmente me ayudó, no sólo esa vez, sino casi todas las veces.

El cannabis claramente tiene valor medicinal y puede ayudar con muchos problemas diferentes con los que

lucha la gente, por lo que necesita obtener un reconocimiento mucho más positivo de lo que está haciendo en la vida de las personas y de cómo les está ayudando.

Sé que muchas mujeres están sufriendo, pensando que simplemente tienen que aceptar tener sofocos, etc., y que no hay mucho que puedan hacer al respecto.

Hasta que no se realicen más investigaciones sobre la salud de las mujeres, las mujeres seguirán siendo ignoradas, y sólo cuando el cannabis haya sido legalizado y despenalizado podremos comenzar a realizar investigaciones científicas y médicas más serias al respecto.

El cannabis realmente me ha ayudado de manera milagrosa en lo que respecta a los síntomas de la menopausia y me rompe el corazón ver y leer sobre mujeres que sufren innecesariamente.

El ECS regula todo, desde la temperatura corporal hasta la inmunidad, la digestión y la reproducción.

Equilibra el cuerpo y lo mantiene en homeostasis, pero lo que sucede cuando las mujeres llegan a la menopausia es que el SEC se queda vacío, y el cannabis es como un suplemento que ayuda al SEC a funcionar de manera efectiva.

Así como, por ejemplo, una deficiencia de vitamina D se puede solucionar tomando pastillas de vitamina D, una deficiencia de endocannabinoides se puede tratar consumiendo cannabis.

Aprovechando el poder del cannabis como complemento del ECS, puedes mantenerlo saludable y devolver la armonía, el equilibrio y el bienestar a tu cuerpo.

Gracias por leer mi historia y mi argumento de por qué creo que el cannabis debería legalizarse y reconocerse como planta medicinal.

Gracias,

Maria Erving

Díaz González de las Cuevas, Beatriz

De: Ignacio Alonso <ignacioalonso5297@gmail.com>
Enviado el: jueves, 13 de junio de 2024 11:15
Para: Normativa AEMPS

Marca de seguimiento: Seguimiento
Estado de marca: Completado

Buenos días,

Me dirijo a ustedes como ciudadano para pedirle que incluyan en su propuesta de legalización del cannabis medicinal el tratamiento de problemas de índole psicológico, tales como el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, insomnio primario, trastorno por estrés postraumático y los trastornos de pánico, así como para problemas de dolor crónico asociado a dichas patologías (psicosomático), y en base a la evidencia actual de la efectividad del cannabis para el tratamiento sintomatológico de estos problemas en muchos de los pacientes que los sufren.

Adjunto bibliografía científica a continuación:

Bapir, L., Erridge, S., Nicholas, M., Pillai, M., Dalavaye, N., Holvey, C., ... & Sodergren, M. H. (2023). Comparing the effects of medical cannabis for chronic pain patients with and without co-morbid anxiety: A cohort study. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23(3), 281-295.

Chow, E., Wolt, A., Slaven, M., & Shaw, E. (2017). Medical cannabis use for patients with post-traumatic stress disorder (PTSD). *Journal of pain management*, 10(4), 385-396.

Drost, L., Wan, B. A., Blake, A., Chan, S., Wolt, A., Ganesh, V., ... & O'Hearn, S. (2017). Efficacy of different varieties of medical cannabis in relieving symptoms in post-traumatic stress disorder (PTSD) patients. *Journal of pain management*, 10(4).

Ergisi, M., Erridge, S., Harris, M., Kawka, M., Nimalan, D., Salazar, O., ... & Sodergren, M. H. (2022). UK Medical Cannabis Registry: an analysis of clinical outcomes of medicinal cannabis therapy for generalized anxiety disorder. *Expert review of clinical pharmacology*, 15(4), 487-495.

Hoch, E., Niemann, D., von Keller, R., Schneider, M., Friemel, C. M., Preuss, U. W., ... & Pogarell, O. (2019). How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 269, 87-105.

Murphy, M., Erridge, S., Holvey, C., Coomber, R., Rucker, J. J., & Sodergren, M. H. (2024). A cohort study comparing the effects of medical cannabis for anxiety patients with and without comorbid sleep disturbance. *Neuropsychopharmacology Reports*, 44(1), 129-142.

Reciba un cordial saludo,

Ignacio Alonso Moreno