

MAGISTRALNI PRIPRAVKI S KANABINOIDI Z VIDIKA TEHNOLOGIJE

EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS WITH CANNABINOIDS IN TERMS OF TECHNOLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Simona Mitrovič, mag. farm., spec.

Lekarna UKC Ljubljana,
Zaloška cesta 7 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
simona.mitrovic@kclj.si

1 UVOD

Moderni farmakološki pristop h kanabinoidom se začne leta 1964 z odkritjem, da gre učinke konoplje predpisati predvsem njegovi glavni sestavini $\text{-(-)trans-}\Delta\text{9-tetrahydrokanabinolu (THC)}$; temu je sledilo odkritje receptorjev za to snov in nato še endogenih ligandov za te receptorje – endokanabinoidov. Tako je nastal koncept endokanabinoidnega sistema (1).

POVZETEK

V lekarnah pripravljamo magistralne pripravke z dronabinolom (THC), kanabidiolom (CBD) ali pripravke, ki vsebujejo kombinacijo obeh sintetičnih kanabinoidov. Magistralna zdravila s THC in/ali CBD se uporabljajo pri odraslih za lajšanje kroničnih bolečin, za odpravljanje slabosti ali bruhanja izzvanega s citostatiki ali pri nevrodegenerativnih boleznih. Kanabidiol 100 mg/ml pripravljamo za terapijo farmakorezistentnih epilepsij pri otrocih.

KLJUČNE BESEDE:

magistralni pripravki, kanabinoidi, kanabidiol, dronabinol

ABSTRACT

In pharmacies, extemporaneous preparation with dronabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are prepared. We are also preparing preparations containing a combination of two synthetic cannabinoids. Preparations with THC and/or CBD are used in adults for the relief of chronic pain, nausea and vomiting induced by cytostatic drugs or neurodegenerative diseases. Cannabidiol 100 mg/ml is prepared for the treatment of pediatric pharmacoresistant epilepsy.

KEYWORDS:

extemporaneous preparation, cannabinoids, cannabidiol, dronabinol

Konoplja se zaradi svojih mehanskih še bolj pa zaradi psihoaktivnih lastnosti, uporablja že stoletja. V medicinske namene pa se uporablja od antike naprej. Rastlina sodi v rod *Cannabis* in se pojavlja v treh vrstah: *Cannabis sativa*, *Cannabis Indica* in *Cannabis ruderalis*. Iz konoplje so identificirali najmanj 85 aktivnih snovi t.i. kanabinoidov. Odkritje receptorjev za derivate iz konoplje in endokanabinoidnega sistema je privedlo do številnih možnosti za terapevtsko uporabo kanabinoidov. Kanabinoidi so v širšem pomenu snovi, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje in preko te povezave povzročajo svoje učinke. Glede na izvor ločimo tri vrste kanabinoidov: a) endokanabinoidi, ki se tvorijo v človeškem telesu in aktivirajo kanabinoidne receptorje; b) fitokanabinoidi so skupina terpenofenolnih spojin, ki so jih osamili iz konoplje (*Cannabis sativa L.*); c) sintetski kanabinoidi, ki so pridobljeni s sintezo (1).



ALI STE VEDELI?

- Prvi zapisi o uporabi kanabisa kot zdravila izvirajo iz 11. stoletja, ko ga je arabski učitelj al-Mayusi uporabil za preprečevanje epileptičnih napadov. Kanabis so kot antiepileptik ponovno uporabili leta 1840.
- Moderni farmakološki pristop h kanabinoidom se začne leta 1964 z odkritjem, da gre učinke konoplje predpisati predvsem njegovi glavni sestavini THC.
- Ker je dronabinol je psihoaktivna sestavina, so lahko testi za preverjanje zlorabe drog (iz urina, krvi, las) med zdravljenjem pozitivni do 4 tedne po prenehanju jemanja zdravila.
- Kanabidiol je glavni aktivni kanabinoid, ki je prisoten v konoplji in nima psihoaktivnih učinkov oziroma se ne uvršča med prepovedane droge.

Prvi zapisi o uporabi kanabisa kot zdravila izvirajo iz 11. stoletja, ko ga je arabski učitelj al-Mayusi uporabil za preprečevanje epileptičnih napadov. Kanabis so kot antiepileptik ponovno uporabili leta 1840. S kanabinoidi lahko zdravimo s citostatiki izzvano slabost in bruhanje, stimuliramo apetit, blažimo nevropatsko bolečino in spastičnost pri multipli sklerozi ter bolečino pri bolnikih z rakom (1, 3).

V Evropi poteka 130 kliničnih študij, ki preučujejo učinke kanabinoidov. Največ kliničnih študij raziskuje vpliv kanabinoidov pri zdravljenju bolečine (80 študij), multiple skleroze (28 študij), posamezne pa učinkovitost kanabinoidov pri epilepsiji, Alzheimerjevi demenci, posttravmatskem stresu, anoreksiji, nevrozi in Huntingtonovi bolezni (1).

V lekarnah pripravljamo magistralne pripravke z dronabinolom (THC), kanabidiolom (CBD) ali pripravke, ki vsebujejo kombinacijo obeh sintetičnih kanabinoidov.

2 MAGISTRALNI PRIPRAVKI S KANABINOIDI

2.1 DRONABINOL

Dronabinol je mednarodno priznano ime za glavno učinkovino iz konoplje (*Cannabis sativa* L.). Kemijsko ime zanj je $\text{-(-)trans-}\Delta^9\text{-tetrahidrokanabinol}$ ali pogosto le THC (1).

Magistralno zdravilo z dronabinolom se v lekarnah izdeluje v obliki peroralnih kapljic z vsebnostjo 25 mg dronabinola/ml (2). Magistralni pripravek se uporablja za odpravljanje slabosti

in bruhanja, ki ga povzroča kemoterapija, kadar se bolnik ne odziva na konvencionalno zdravljenje, za izboljšanje apetita, pri kroničnih bolečinah, nevrodegenerativnih boleznih in psihiatričnih motnjah (3).

Dronabinol se predpisuje individualno, zato so glede odmerjanja lahko podana le splošna priporočila. Učinki in neželeni učinki se med posameznimi bolniki zelo razlikujejo. Zdravljenje je priporočljivo začeti z večernim odmerkom, in sicer 2–3 kapljice dronabinola (1,4–2,1 mg). Odmerek je treba titrirati dlje časa, odvisno od indikacije in opaženih učinkov. Dnevni odmerek se običajno razdeli na dva ali tri odmerke (3).

Pri prevelikem odmerku se povečajo psihomimetični in srčnožilni simptomi. Očitne spremembe razpoloženja (anksioznost, evforija) so pogosti znaki prekomernega odmerjanja zdravila. Znaki skrajno prevelikega odmerka so psihotične reakcije (halucinacije), napadi panike in globoka sedacija (3). Dronabinol lahko vpliva na pozornost, reakcijski čas in mišično koordinacijo. To velja še posebno na začetku zdravljenja zaradi povečevanja odmerka. Ker je dronabinol je psihoaktivna sestavina, so lahko testi za preverjanje zlorabe drog (iz urina, krvi, las) med zdravljenjem pozitivni do 4 tedne po prenehanju jemanja zdravila (3).

2.2 KANABIDIOL

Kanabidiol je glavni aktivni kanabinoid, ki je prisoten v konoplji in nima psihoaktivnih učinkov oziroma se ne uvršča med prepovedane droge (4). Njegovo kemijsko ime je $2\text{-}[(1R,6R)\text{-}6\text{-izopropenil-}3\text{-metilcikloheks-}2\text{-en-}1\text{-il}]\text{-}5\text{-pentilbenzene-}1,3\text{-diol}$.

Na kliničnem oddelku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo Pediatrične klinike UKCLJ so se odločili za zdravljenje farmakorezistentnih epilepsij s CBD. Zdravljenje je namenjeno otrokom, ki kljub številnim poskusom zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili doživljajo pogoste epileptične napade, zlasti pri sindromih kot so določene oblike infantilnih epileptičnih encefalopatij, sindrom Dravet in Lennox-Gastaut sindrom (4 - 6). V kolikor je otrok na ketogeni dieti naj bi pričel z uvajanjem CBD 3 mesece po pričetku ketogene diete.

Zdravljenje poteka v obliki opazovalne raziskave odmerjanja in spremljanja neželenih učinkov.

Namen raziskave je:

1. Določiti spremembo pogostnosti epileptičnih napadov med uvajanjem in po uvedbi CBD v primerjavi s pogostnostjo epileptičnih napadov pred vstopom v raziskavo.
2. Določiti odmerek CBD-ja na telesno težo, ki bo prenosljiv in učinkovit (vsaj 50 % znižanje pogostnosti epileptičnih napadov) in
3. Skrbno spremljati in beležiti pojav neželenih učinkov.

V naši lekarni smo v aprilu 2014 pričeli z izdelavo peroralne raztopine kanabidiola v koncentraciji 100 mg/ml. Koncentracijo smo določili na osnovi protokola, ki so ga izoblikovali na kliničnem oddelku in glede na klinične študije, ki so v fazi testiranja (7, 8). Začetni odmerek CBD je 2-4 mg/kg telesne teže/dan, ki se zvišuje za 2 mg/kg tedensko do maksimalnega odmerka 16 mg/kg telesne teže na dan (4, 5). Glede na odmerke za enega otroka, v povprečju pripravimo za čas terapije 1 meseca od 50 ml do 150 ml raztopine.

2.3 KOMBINACIJA: DRONABINOL IN KANABIDIOL

Multipla skleroza je kronična progresivna bolezen, za katero so značilne demielinizacijske poškodbe v osrednem živčevju in zato izgube aksonov, smrt nevronov in sklerotični plaki. Rezultati študij so pokazali, da agonisti kanabinoidnih receptorjev CB1 in CB2 pomembno zmanjšajo vnetje in s tem zaščitijo nevrone pred propadom ter upočasnijo napredovanje bolezni. THC tudi zmanjša spastičnost pri mišjem modelu multiple skleroze. Klinično so preiskovali THC, CBD in dronabinol ter dokazali manj spastičnosti pri bolnikih z multiplo sklerozo, kar je privedlo tudi do prvega zdravila, ki vsebuje kanabinoide rastlinskega izvora. Nadaljnje študije so dokazale ugoden vpliv CBD na zmanjšanje oksidativnega stresa (3).

Trenutno poteka 24 študij, vključenih v bazo Clinical Trials, ki proučujejo vpliv kanabinoidov (kombinacija THC in CBD, dronabinol in THC) pri bolnikih z multiplo sklerozo. Cilji študije so zelo različni: od preučevanja dolgoročnih učinkov, vpliva na spastičnost, bolečino, kognitivne funkcije in razpoloženje (1).

Za potrebe bolnikov Nevrološke klinike UKCLJ smo nekajkrat magistralno na recept pripravili mešanico dronabinola in kanabidiola v koncentraciji THC 25 mg/ml in CBD 8,3 mg/ml. En odmerek oz. 0,3 ml raztopine je vseboval 7,5 mg THC in 2,5 mg CBD. Predpisano odmerjanje je bilo 0,3 ml dvakrat na dan.

Pripravek je bil predpisan za lajšanje spastičnosti in bolečine pri bolnikih z multiplo sklerozo.

3 IZDELAVA MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV S DRONABINOLOM

Pri sobni temperaturi je dronabinol trdna, blede rumena do skoraj brezbarvna smola. Občutljiv je na oksidacijo in se ob stiku z zrakom v kratkem času na površini obarva vijolično-roza do rjavo. Po navodilih proizvajalca, to obar-

vanje nima pri običajnih časih priprave nobenega vpliva na kvaliteto pripravka (9). Substanca se nahaja v zrakotesni stekleni brizgi, ki je na koncu zatesnjena z zamaškom. Na tržišču je na voljo polnjenje po 250 mg ali 1 g (3).

Set za pripravo magistralnega pripravka vsebuje brizgo z dronabinolom in vehikel, ki so sestavi vsebuje srednjeveržne triglicerid v koncentraciji do 950 mg/ml. Olje vsebuje tudi dodatek antioksidanta L-askorbil palmitat (E304) v koncentraciji 0,5 mg/ml.

Raztopino dronabinola pripravimo tako, da v segreto olje (do 70° C) odmerimo ustrezno količino dronabinola, ki smo ga predhodno segreti. Preden pričnemo s segrevanjem dronabinola s steklene brizge odstranimo pokrovček in brizgo segrejemo s pomočjo sušilnika za lase. Pri segrevanju počasi povlečemo bat nazaj, da s tem preprečimo izhajanje substance iz brizge. Segrevamo približno 5 minut do 10 minut. Čas segrevanja je odvisen od sušilnika oziroma od nastavljene stopnje gretja. Zadostno segrevanje je potrebno, da dronabinol tvori kapljice in da preprečimo nastajanje niti. Po odmerjanju dronabinola pustimo brizgo stati dve minuti na batu, da se ohladi. Nato iz brizge iztisnimo preostali zrak in jo s pokrovčkom ponovno zatesnimo. S tem zagotovimo uporabnost preostalega dronabinola do roka uporabnosti (9).

Če je temperatura segrevanja prenizka se lahko neraztopljeni dronabinol prilepi na stene čaše. Na začetku raztapljanja se na površini olja tvorijo črte, nadaljujemo s segrevanjem in mešanjem raztopine. Ko nitk dronabinola ne vidimo več je le ta v celoti raztopljen. Še toplo raztopino prenesimo v kapalno stekleničko (9).

Proizvajalec navaja, da je dronabinol (ko je prekrit z oljem) veliko bolj stabilen in lahko uporabimo višjo temperature segrevanja (do 100° C) za doseganje ustrezne topnosti (9). Po navodilu proizvajalca je učinkovina stabilna 36 mesecev, oljna raztopina 6 mesecev oz. 3 mesece po prvem odprtju. Raztopina mora biti zaščitena pred svetlobo. Oljno raztopino po pripravi do začetka uporabe shranjujemo pri temperaturi 2 do 8 °C. Po prvem odprtju pa pri sobni temperaturi do 25 °C (9).

4 IZDELAVA MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV S KANABIDILOM

Kanabidiol je bel do rumen prah, topen v srednjeveržnih trigliceridih. Substanca se nahaja v pakiranju po 1 g ali 10 g in jo hranimo pri sobni temperaturi do 25° C ali pri temperaturi 2° C do 8° C.



Za pripravo raztopine kanabidiola 100 mg/ml nismo dobili posebnih navodil proizvajalca, zato smo v Lekarni UKCL postopek priredili glede na proizvajalčeve teste stabilnosti, kjer je navedeno, da je 5 odstotna raztopina kanabidiola stabilna tri tedne pri temperaturi 55° C (10). Oljno raztopino pripravimo tako, da kanabidiol med segrevanjem in mešanjem raztopimo v srednjeveržnih trigliceridih. Trenutno na tržišču ni srednjeveržnih trigliceridov z dodatkom antioksidanta (enak pripravek kot je na voljo v dronabinol setu) v večjem pakiranju kot 50 ml, zato pri pripravi uporabljamo klasične srednjeveržne trigliceride brez dodatkov. Najbolje je, da pripravek segrevamo med mešanjem na magnetnem mešalu. Najprej mešamo 20 minut na sobni temperaturi, saj se bo skoraj ves kanabidiol raztopil. Nato nastavimo temperaturo na 30 °C (temperaturo smo v Lekarni UKCL določili eksperimentalno) in med 30 minutnim mešanjem raztopimo še preostale skupke učinkovine.

Ker v literaturi oz. od proizvajalcev nismo dobili nobenih podatkov glede stabilnosti, smo rok uporabnosti postavili 1 mesec. Ena steklenička oz. 50 ml raztopine zadostuje povprečno za čas terapije 10 dni. Oljno raztopino shranjujemo pri temperaturi do 25° C, zaščiteno pred svetlobo.

5 IZDELAVA MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV Z DRONABINOLOM IN KANABIDILOM

Pri pripravi mešanice dronabinola in kanabidiola združimo oba postopka priprave. Oljno raztopino pripravimo tako, da dronabinol in kanabidiol med segrevanjem in mešanjem raztopimo v srednjeveržnih trigliceridih. V segreto olje na do 70° C natehtamo ustrežno količino segretega dronabinola in nadaljujemo s segrevanjem ter mešanjem, da se dronabinol raztopi. Nato nastavimo temperaturo na 30 °C in med mešanjem raztopimo še kanabidiol. Ker v literaturi oz. od proizvajalcev nismo dobili nobenih podatkov glede stabilnosti mešanice obeh kanabinoidov, smo rok uporabnosti postavili 1 mesec. Oljno raztopino shranjujemo pri temperaturi do 25° C, zaščiteno pred svetlobo.

6 SKLEP

Magistralna priprava zdravil je pomemben del lekarniške dejavnosti saj omogoča, da se z ustrežno farmacevtsko

obliko in jakostjo pripravka usmerimo k individualizaciji terapije za posameznega bolnika. Za varnost in kakovost magistralnega zdravila je odgovoren farmacevt, ki mora pred pripravo zdravila opraviti tudi oceno tveganja. Pri tem mora upoštevati vse dejavnike, ki lahko vplivajo na učinkovitost, kakovost, stabilnost in varnost pripravka.

Pri odločitvi za uporabo magistralnega pripravka, ki nima dovoljenja za promet, se morajo vsi udeleženi zdravstveni delavci (zdravnik, ki predpiše pripravek in farmacevt, ki bo pripravil pripravek) zavedati svoje odgovornosti do bolnika. Potrebe bolnika oziroma specifične skupine bolnikov so različne in samo z individualnim izborom terapije lahko zdravniki skupaj s farmacevti omogočijo ustrezno zdravljenje.

7 LITERATURA

1. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M et al. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 456–71.
2. Ölige Dronabinol-Tropfen 2,5 %. DAC/NRF 2008; 22.8.
3. Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Dronabinol. Lenis farmacevtika d.o.o.; 2013. p 1-2.
4. Devinsky O, Cilio MR, Cross H et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55(6): 791-802.
5. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure* 2016; 35: 41-4.
6. Devinsky O, Marsh E, Friedman D et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(3): 270-8.
7. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as Adjunctive Treatment for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults. 2015 [cited 7.3.2016]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda(MD): National library of Medicine (US), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224560>. Dostop: 07-03-2016.
8. A Double Blind, Placebo Controlled Two-part Study to Investigate the Dose-ranging Safety and Pharmacokinetics, Followed by the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. 2014 [cited 11.4.2016]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda(MD): national Library of medicine (US), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091206>. Dostop: 11-04-2016.
9. Navodilo za pripravo Dronabinol, Lenis farmacevtika d. o. o. 2013.
10. Stability test of Cannabidiol (CBD) 2,5% at 55° C. STI Pharma; 2012. Report No.: Contract No.