

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

2019 ABR 16 PM 5:45

Ciudad de México, a 16 de abril de 2019.

443

LIC. OSCAR GABRIEL CALIXTO ESPEJEL

SECRETARIO DEL JUZGADO SEGUNDO DEL DISTRITO DEL CENTRO

AUXILIAR DE LA PRIMERA REGIÓN EN LA CIUDAD DE MÉXICO

EN FUNCIÓN DE JUEZ DE DISTRITO

P R E S E N T E

El que suscribe, Q.F.B. [REDACTED] con cédula profesional [REDACTED] expedida por la Dirección General de Profesiones de la Secretaría de Educación Pública, designado en el presente juicio por usted al aceptar el cargo como Perito en la materia de QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA, para los fines legales procedentes, señalo como domicilio para oír y recibir notificaciones en [REDACTED]

[REDACTED] comparezco ante usted para exponer:

Que estando dentro del plazo que para tal efecto me fue concedido, por medio de este escrito rindo y a su vez ratifico en todos sus términos el peritaje correspondiente al asunto que obra en autos, dando contestación al cuestionario planteado por la persona moral quejosa, por lo que ante usted, rindo el siguiente:

DICTAMEN EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

I.- Problema planteado:

a) Realizar el estudio bibliográfico en la materia de QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA, para el efecto de dictaminar en relación a la veracidad, autenticidad e integridad de la información del cuestionario que obra en autos de este juicio de amparo.

II.- Objeto de estudio:

Cuestionario realizado por la parte moral quejosa, que obra en autos en este juicio de amparo.

III.- Metodología empleada:

En el presente dictamen fue realizado aplicando los métodos analítico, sistemático, comparativo e inductivo, así como la técnica documental.

IV.- Estudio químico farmacéutico biológico bibliográfico:

Se procede a contestar el cuestionario referente a la pericial en Química Farmacéutica Biológica, conforme al cuestionario realizado por la quejosa, a saber:

CUESTIONARIO:

1. Señale a que especie de planta corresponden la Cannabis Sativa L (Cáñamo) y la Marihuana.

En México la cannabis sativa L es conocida con los nombres coloquiales marihuana o cáñamo, su nombre botánico procede de las siguientes raíces:

- Cannabis: Cáñamo
- Sativa: Plantada o diseminada
- L.: Linnaeus, ya que fue el autor sueco Carl Von Linne quien realizó su clasificación botánica.

Así, la cannabis sativa L., cáñamo y marihuana, es una especie del género Cannabis, de la familia Cannabaceae.

2. Señale si existen y cuáles son, en su caso, las diferencias químicas, farmacéuticas y biológicas entre la Marihuana y la Cannabis Sativa L (Cáñamo).

En la Ley General de Salud no existe una diferencia entre el cáñamo de cannabis sativa L y marihuana como ocurre en la unión europea y países del primer mundo como son EE.UU. y Canadá. En estos países las variedades individuales de la marihuana y el cáñamo pueden clasificarse como "droga" o "fibra" según las concentraciones del compuesto psicoactivo tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabinoide no narcótico cannabidiol (CBD).

Primero, para clasificarlo como "droga" o "resina" debe presentar una alta concentración de THC mayor al 1% (> 1%) y no contener cannabidiol CBD o en proporciones muy bajas. Esta propiedad se observa entre las plantas que crecen en climas cálidos y producen una abundante resina narcótica.

El tipo de "fibra" o "cáñamo", cultivado en zonas templadas tiene niveles muy bajos de tetrahidrocannabinol THC, que van de 0.3% al 0.003% ($<0,3\%$, $<0,03\%$), para la mayoría de las variedades de cannabis cultivadas para fibra, presentando además altas concentraciones de cannabidiol (CBD).

Además en los países europeos la diferencia entre el cáñamo y la marihuana no solo radica en su porcentaje de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), sino también en el cultivo. El cáñamo es empleado para generar materias primas y la marihuana es empleada para recrear un efecto psicoactivo por medio de la sustancia tetrahidrocannabinol (THC).

Biológica y morfológicamente, el cáñamo tiende a ser más alto que la marihuana, con una altura de 2 a 5 metros, los tallos son más espesos y menos huecos, no tienen tantas ramas y presentan pocas flores a comparación con la marihuana.

3. Señale el contenido de tetrahidrocannabinol ó THC en la Cannabis Sativa L (Cáñamo), así como el porcentaje que representa.

El Comité de Agricultura y Desarrollo Rural del Parlamento Europeo de la Unión Europea señala un 0.2% de tetrahidrocannabinol permitido para el cultivo legal de cáñamo de la planta en crecimiento y diferenciándolo de la marihuana aunque ambos sean cannabis sativa L.

4. Señale si existen diferentes efectos químicos, farmacológicos o biológicos en el ser humano, si consumen productos con contenido igual o mayor al 1% de tetrahidrocannabinol o TCH y si ese contenido es igual o menor al 1 %.

El término correcto es tetrahidrocannabinol para las siglas THC, y no tetrahidrocannabinol como se menciona en la pregunta, y si existen diversas diferencias con el 1% de consumo de tetrahidrocannabinol a dosis mayores, como se describe a continuación:

El tetrahidrocannabinol THC presenta la propiedad de ser hidrófobo, provocando su retención en los reservorios hidrófobos del tejido adiposos donde se enlentece la penetración del tetrahidrocannabinol THC en el cerebro, aquí su concentración y la de sus metabolitos es relativamente baja (aproximadamente un 1% de la concentración plasmática máxima). En experimentos en los que se administra tetrahidrocannabinol THC marcado con carbono 14 (^{14}C), la radioactividad aparece asociada principalmente al núcleo accudado, puente, tálamo, amígdala, hipocampo, y corteza frontal y parietal. Esta distribución es similar a la obtenida usando carbono 14 en cannabinol ($^{14}\text{CCBN}$) y carbono 14 con cannabidiol ($^{14}\text{C-CBD}$).

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

451

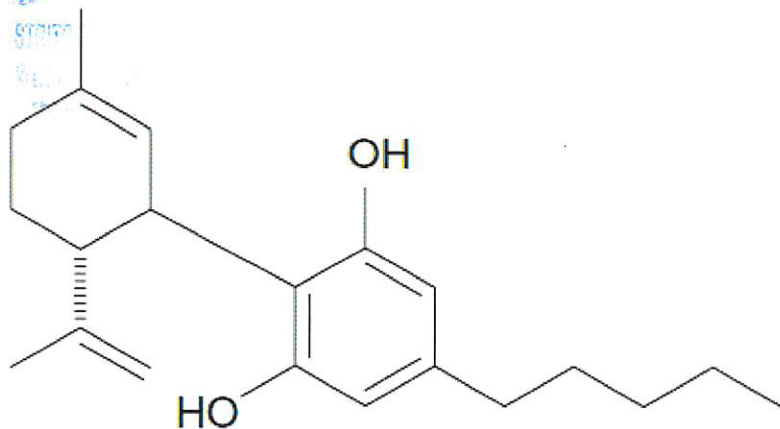
En base a estos experimentos, en países donde está permitido el uso terapéutico de la cannabis sativa L, la dosis inicial en pacientes que ingieren por primera vez el THC es de 1 mg (1%), ya que se considera una dosis muy baja en comparación del 12% presente en las flores de cannabis sativa L y para detener inmediatamente la terapia si se producen efectos secundarios inaceptables o indeseables como son la desorientación, mareos, pérdida de coordinación, agitación, ansiedad, palpitaciones, dolor en el pecho, presión arterial baja/sensación débil, depresión, alucinaciones o psicosis, cabe señalar que la terapia debe estar acompañada con altas concentraciones de cannabidiol (CBD) de 4% o mayores.

Una dosis baja de tetrahidrocannabinol THC puede ser considerada hasta 3 mg (3%) donde se asocia en el paciente un beneficio terapéutico y una psicoactividad mínima.

Las dosis inferiores a 2.5 mg (por ejemplo, 1 mg) de tetrahidrocannabinol THC pueden evitar aún más la incidencia y los riesgos de efectos adversos.

5. Señale las características químicas, farmacológicas y biológicas del cannabidiol o CBD.

Su característica química es:



Cannabidiol (CBD)

Químicamente el cannabidiol (CBD) es un compuesto bicíclico, al estar el anillo de tetrahidropirano escindido. Es un cannabinoide desprovisto de propiedades psicoactivas, el cannabidiol CBD atenúa las alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de tetrahidrocannabinol THC (0.5 mg/kg), como por ejemplo los sentimientos de ansiedad y de pánico.

Se ha atribuido al CBD un papel neuroprotector al comprobar su actuación como antioxidante frente a los efectos oxidativos producidos en las neuronas por la liberación. También ha sido

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

relacionado desde hace tiempo con el sistema inmune al presentar posibles efectos beneficiosos en enfermedades inflamatorias/autoinmunes, en un modelo experimental de artritis en ratón el tratamiento con cannabidiol CBD bloquea la progresión de la enfermedad.

Sus efectos biológicos están ampliamente difundidos, ya que estructuralmente el cannabidiol CBD es un compuesto esencialmente no tóxico, tiene efectos anti-ansiedad, antieméticos y contra las náuseas, tiene propiedades contra el cáncer y, al ser un agente antiinflamatorio afecta la inflamación asociada con numerosas afecciones, incluidas las del sistema nervioso central, gastrointestinal y cardiovascular. También ejerce efectos potentes de acción antioxidante.

6. Señale si el consumo, en cualquier forma, por parte del ser humano, de cannabidiol o CBD, por sus características químicas, farmacológicas o biológicas, puede tener algún efecto eufórico, sin importar la cantidad que se consuma.

El cannabidiol (CBD) tiene propiedades anti-ansiedad, anti-epilépticas y anti-esquizofrénicas a dosis bastante altas, por lo que no causa intoxicación o euforia ("high") que presente el tetrahidrocannabinol (THC), sin importar la vía de administración ni la dosis.

7. Señale si la Cannabis Sativa L (cáñamo) y el cannabidiol o CBD, por sus características químicas, farmacológicas o biológicas, podría tener algún efecto psicoactivo.

Estudios preclínicos demostraron que el aceite de cannabis con alto contenido de CBD con una pequeña cantidad de THC es eficaz en dosis mucho más bajas y presentan un margen terapéutico considerablemente más amplio que el CBD puro de grado farmacéutico sin producir los efectos adversos que causan las drogas psicoactivas.

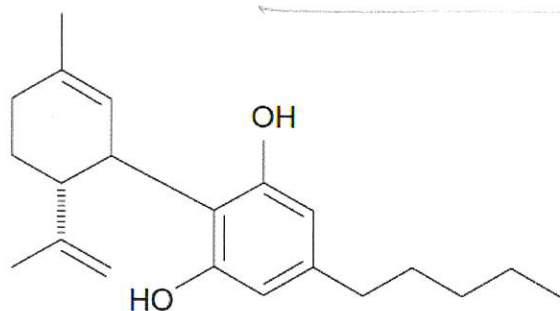
Menos es más: pacientes con cáncer que recibieron 21 mg de al día de un aerosol sublingual de cannabis con cantidades aproximadamente iguales de CBD y THC experimentaron reducciones significativas de dolor, más que los pacientes con cáncer que recibieron 52 mg u 83 mg de CBD y THC y sin producir los efectos adversos que causan las drogas psicoactivas.

Las cantidades empleadas son mayores a 2.5 mg de CBD (>2.5) combinado con una pequeña cantidad de THC de hasta 1 mg en el cáñamo son dosis que presentan un efecto terapéutico, sin producir los efectos psicoactivos.

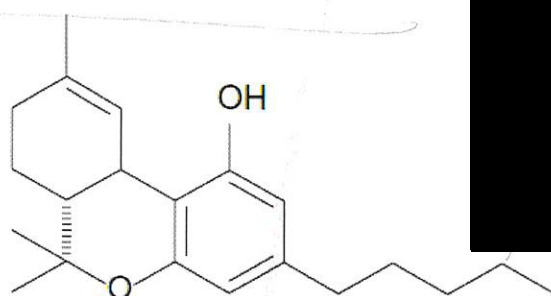
JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

8. Señale si existen diferencias químicas, farmacológicas y biológicas entre el canabidiol o CBD y el tetrahidrocannabidiol o THC.

Químicamente lo que provoca que el CBN no presente psicoactividad y el THC sí, es la presencia en su molécula de un doble enlace de carbono extra (el THC sólo tiene uno), mientras que la presencia de un doble enlace de carbono más la adición de un grupo hidroxilo en el CBD le resta a éste cualquier tipo de psicoactividad como se muestra a continuación:



Cannabidiol (CBD)

 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)

El tetrahidrocannabinol THC causa efectos lesivos en todas las fases de la reproducción y el desarrollo; afectan a ambos sexos y a todas las especies estudiadas. Los efectos adversos como consecuencia del consumo a saber:

- Neuropsicológicos: psicosis, agitación, ansiedad, irritabilidad, confusión, suicidio, alteraciones de la memoria, tolerancia, dependencia, alucinaciones, ataque de pánico, agresividad, comportamiento y pensamiento desorganizado, alucinaciones, ilusiones, paranoia y disregulación del estado de ánimo.
- Cardiovasculares: hipertensión arterial, taquicardia, dolor de pecho, infarto del miocardio y arritmia.
- Neurológicos: convulsiones generalizadas, somnolencia, reflejos enérgicos, nistagmo, ataxia y dolor de cabeza.
- Neuromusculares: hipertonicidad, hiperflexión, hiperextensión y fasciculaciones.
- Gastrointestinales: náuseas, vómito, anorexia e incremento del apetito.

Con el objetivo de mostrar las alteraciones neuropsicológicas tras el consumo crónico, varios estudios han demostrado que tienen lugar principalmente daño funciones ejecutivas y en la memoria a corto plazo, pero mayormente se observan en el aprendizaje, debido a que se altera la capacidad para la atención y la concentración. Además, las personas que experimentan

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

estas dificultades, tienen conflictos significativos para adaptarse a su vida diaria laboral y social, por lo que su nivel de funcionalidad es bajo.

El consumo tetrahidrocannabinol THC en individuos jóvenes se ha relacionado, además de las ideas suicidas y psicosis, con cuadros clínicos similares a la esquizofrenia, en virtud de que la psicosis cannábica se asemeja a un episodio agudo de esquizofrenia paranoide.

La adicción constituye un peligro que afecta alrededor de 9 % de las personas que prueban la marihuana con alto contenido de tetrahidrocannabinol THC. El número se eleva a aproximadamente 1 de cada 6 entre las personas que empiezan a fumarla en la adolescencia, y es de entre 25-50 % entre quienes la consumen a diario. También se debe señalar que no se ha comprobado la eficacia de terapias conductuales ni medicamentos para tratar la adicción.

El cannabidiol CBD carece de psicoactividad, actúa como antipsicótico y antidepresivo, no afecta a los procesos de memoria y posee propiedades anticonvulsivantes y antiepilépticas, antieméticas y ansiolíticas y fomenta el sueño, pudiendo ser usado en trastornos del sueño. Así mismo tiene propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras y puede reducir la percepción del dolor. Quizás el efecto más interesante del cannabidiol CBD es que contrarresta la psicoactividad del tetrahidrocannabinol THC, sin contrarrestar sus propiedades médicas, lo cual hace que los preparados que contienen tetrahidrocannabinol THC y cannabidiol CBD sean mejor tolerados que administrados solos o por separado, aumentando su eficacia clínica. Por último, se ha observado también que el cannabidiol CBD disminuye los síntomas relacionados con la fobia social y los síntomas psicóticos.

9. Conforme a las características químicas, farmacológicas y biológicas, señale si existen diferencias en cuanto al uso que pueden tener el cannabidiol o CBD y el tetrahidrocannabinol o THC.

El uso de tetrahidrocannabinol THC es para inducir trastornos de la percepción temporal y espacial, alucinaciones, y pueden aparecer como efectos adversos midriasis, sequedad de mucosas, lagrimeo y fobia, hipotensión moderada y taquicardia, dentro de las reacciones adversas agudas, las más frecuentes son las reacciones pánicas, los delirios y los estados paranoides.

El empleo del cannabidiol CBD en solución oral ya está aprobado por la administración de drogas y alimentos (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de convulsiones asociadas

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

con formas raras y graves de epilepsia, síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet, en pacientes de dos años y mayores. Este es el primer fármaco aprobado por la FDA que contiene una sustancia cannabidiol CBD purificada [REDACTED]

El Síndrome de Dravet es una condición genética rara que aparece durante el primer año de vida con convulsiones frecuentes relacionadas con la fiebre (convulsiones febriles). Más tarde, otros tipos de convulsiones por lo general se presentan, incluyendo asimientos mioclónicos (espasmos musculares involuntarios). Además, estado epiléptico, un estado potencialmente mortal de la actividad de asimiento continuo que requieren atención médica de emergencia, puede ocurrir. Los niños con síndrome de Dravet experimentan típicamente pobre desarrollo del lenguaje y psicomotricidad, hiperactividad y dificultad para relacionarse con los demás.

Síndrome de Lennox-Gastaut comienza en la infancia. Se caracteriza por múltiples tipos de convulsiones. Las personas con síndrome de Lennox-Gastaut comienzan teniendo asimientos frecuentes en la infancia temprana, generalmente entre 3 y 5 años de edad. Más de tres cuartas partes de los individuos afectados tienen asimientos tónicos, que los músculos se contraen en forma incontrolable. Casi todos los niños con síndrome de Lennox-Gastaut desarrollan problemas de aprendizaje y discapacidad intelectual. Muchos también han retrasado el desarrollo de habilidades motoras tales como sentarse y gatear. Mayoría de las personas con síndrome de Lennox-Gastaut requiere ayuda con las actividades habituales de la vida diaria.

Para estos tipos de enfermedades solo el cannabidiol CBD a mostrado buenos resultados sin presentar psicoactividad en los pacientes, motivo por el cual ya se dispensa en EE.UU.

10. Conforme a las características químicas, farmacológicas y biológicas, señale si el canabidiol o CBD, ante su ingesta o consumo por parte del ser humano, podría tener algún efecto parecido al consumo de narcóticos, estupefacientes o sustancias psicotrópicas.

El cannabidiol CBD no causa un estado drogado psicoactivo como el tetrahidrocannabinol THC. De hecho, el cannabidiol CBD puede disminuir o neutralizar dicho estado, según la cantidad de cada uno de estos compuestos estén presentes. 90

11. Conforme a las características químicas, farmacológicas y biológicas, señale si la Cannabis Sativa L (cáñamo) puede ser sembrada, cultivada y cosechada en territorio nacional.

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

Desde un punto de vista químico se han definido 3 tipos de plantas, en dependencia de la concentración de los principales cannabinoides:

- 1) Tipo de droga pura con un alto contenido en tetrahidrocannabinol THC (2-6%) y que carece de cannabidiol CBD: corresponde a las plantas que crecen en climas cálidos como México o Suráfrica.
- 2) Tipo intermedio, en el que las concentraciones de tetrahidrocannabinol THC son más bajas y tiene ya algo de cannabidiol CBD: corresponde a plantas que crecen en climas cálidos, alrededor del Mediterráneo como Marruecos o Líbano.
- 3) Tipo fibra, en el que el contenido en tetrahidrocannabinol THC es muy bajo (<0.25%) y el de cannabidiol CBD es superior al 0,5%: corresponde a plantas que crecen en climas templados como Francia o Hungría, países donde se cultiva con fines industriales.

Las de tipo 1 y 2 ya se cultivan en México, por lo que el 3) tipo de "fibra" o "cáñamo", al requerir zonas templadas para su cultivo, y al contar en el país con este tipo de clima, es posible realizar su cultivo y producción.

12. Conforme a las características químicas, farmacológicas y biológicas, señale si la Cannabis Sativa L (cáñamo) y el cannabidiol o CBD pueden ser utilizados con fines de investigación científica o médica.

Si puede ser empleado el cannabidiol CBD para estudios e investigaciones científicas y conocer la epigenética en la población mexicana ya que se ha demostrado por medio de estos tipo de estudios genéticos que el comportamiento de fármacos o drogas no es el mismo en poblaciones asiáticas, afroamericanas, anglosajona y latinoamericana. Por ejemplo, una variedad de cannabis que tenga un 15% de tetrahidrocannabinol THC y un 5% de cannabidiol CBD (relación de 3:1) será menos potente que otra variedad que contenga, sólo un 5% de tetrahidrocannabinol THC y un 1% de cannabidiol CBD (relación 5:1) en poblaciones anglosajones, pero no hay estudios que demuestren estos resultados en poblaciones mexicanas.

También se debe señalar los usos medicinales del tetrahidrocannabinol (THC) dejando de lado su psicoactividad, demostrando tener un considerable número de propiedades beneficiosas para el tratamiento de un buen número de enfermedades, no en vano existen varios medicamentos en Canadá y Europa basados en este compuesto y en algunos casos en una mezcla 1:1 con cannabidiol CBD, especialmente indicados para el alivio de vómitos y náuseas,

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

así como para estimular el apetito, las dosis inferiores a 2.5 mg (por ejemplo, 1 mg) de tetrahidrocannabinol THC pueden evitar aún más la incidencia y los riesgos de efectos adversos.

Algunos de los efectos terapéuticos del tetrahidrocannabinol THC más conocidos y estudiados son:

- Reducción de la espasticidad (tratamiento de tics en pacientes de síndrome de Tourette, reducción de los espasmos).
- Efecto antiemético (alivio de vómitos y náuseas).
- Estimulación del apetito (caquexia, anorexia, etc.).
- Reducción del dolor (especialmente útil en casos de dolor crónico o neuropático).
- Vejiga hiperactiva (en casos de esclerosis múltiple).
- Reducción de la presión intraocular (tratamiento del glaucoma).
- Efecto antioxidante (lucha contra los radicales libres responsables de la vejez celular).
- Efecto antiinflamatorio.

13. Señale si existe alguna diferencia química, farmacológica o biológica entre la Cannabis Sativa L (cáñamo) sembrado, cultivado y cosechado en el extranjero y el que se pudiera sembrar, cultivar y cosechar en territorio nacional.

Si es la misma semilla, ya sea de las diferentes especies de cannabis sativa L. o si es híbrida al combinar estas especies, no debería presentar ninguna diferencia si es cultivada en territorio nacional con la que se cultiva en otros países.

14.- Dará la razón de su dicho.

De acuerdo a la bibliografía científica consultada y a los estudios e investigaciones publicadas, el uso terapéutico de cannabidiol CBD es seguro, la ciencia preclínica da crédito a la noción de que una pequeña cantidad de tetrahidrocannabinol THC puede ser beneficiosa para la salud combinada con altos porcentajes de cannabidiol CBD. La administración por vía oral de una dosis baja de tetrahidrocannabinol THC de 1 mg/día junto con una dosis alta de cannabidiol CBD mayor a 4 mg/día da como resultado una "inhibición significativa de la progresión de la enfermedad" en aterosclerosis (endurecimiento de las arterias), por lo que una mayor proporción de cannabidiol CBD a tetrahidrocannabinol THC implica que se logra un estado que

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

no alcanza a estar drogado el paciente teniendo la posibilidad de sanar o controlar los síntomas de varias enfermedades.

Esta razón, sumado al hecho de que el cannabidiol CBD contrarresta la psicoactividad del tetrahidrocannabinol THC sin contrarrestar sus propiedades médicas, a nivel terapéutico, posee una serie de efectos útiles por ejemplo, sobre el dolor, los espasmos, las náuseas en procesos de quimioterapia, en trastornos neurodegenerativos como la esclerosis múltiple y la inflamación, entre otros como la actividad convulsiva, pudiendo ejercer efectos anticonvulsivantes y proconvulsivantes, lo que permite el empleo del cannabidiol CBD como un medicamento aporobado para su venta en EE.UU.

La marihuana, sobre todo las variedades con alto contenido de cannabidiol CBD y bajo contenido de tetrahidrocannabinol THC, han demostrado ser un agente anticonvulsivo extraordinario. El ejemplo más citado es el de una niña de cinco años llamada Charlotte que tenía epilepsia intratable y sufría más de 300 convulsiones al día. Después de ser tratada con aceite de marihuana enriquecido con cannabidiol CBD, presentó menos de una convulsión al mes.

Entre algunos ejemplos el cannabidiol CBD, por su parte, tiene efectos antihipertensivos, es empleado en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y de tipo epiléptico y para también para disminuir los efectos adversos producidos por el tetrahidrocannabinol THC, por lo que es importante seguir realizando investigaciones de esta sustancia y conocer que otras propiedades puede presentar solo o combinado con tetrahidrocannabinol THC.

V.- Bibliografía:

- Adams R., Hunt M., Clar J.H. (1940b). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. J. Am. Chem Soc. 62:196-200.
- Ali RM, Al Kury LT, Yang KH, Qureshi A, Rajesh M, Galadari S, Shuba YM. (2015). Effects of cannabidiol on contractions and calcium signaling in rat ventricular myocytes. Cell Calcium. 57(4):290-9
- Almeida V, Levin R, Peres FF, Niigaki ST, Calzavara MB, et al. (2013). Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. Mar 5;41:30-5.

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 35(3):764-74.
- Brown, D. (1998). *Cannabis*. Amsterdam: Harwood Academic.
- Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, et al. (2013). Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J. Psychopharm.* 27(3): 312–6.
- Clarke, R. C. (1981) *Marijuana Botany*, Berkeley: Ronin Publishing.
- de Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, Coutinho DS, Machado S, Arias-Carrion O, Crippa JA, Zuardi AW, Nardi AE, Silva AC. (2014). Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 13(6):953-60.
- Eisenberg et al. (2014) The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy* 28: 216-225.
- Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J. Psychopharm.* 27(1), 19–27.
- Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, Martínez-Orgado J. (2013). Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*. 75(2):323-33.
- Fritschi, G., Klein, B. and Szilluweit, W. (2006), Verteilung der THC-Gehalte in Marihuanapflanzen: Bestimmung der Gehalte in Wurzeln, Stängeln, Blättern und Blüten, *Toxichem+Krimtech*, 73(2), 54-56.
- Greg Green, *The Cannabis Breeder's Bible*, Green Candy Press, 2005, pp. 15-16 ISBN 9781931160278
- Hosking RD, Zajicek JP. (2008). Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *Br J Anaesth*. 101(1):59-68.
- Iseger TA, Bossong MG. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res*. 162(1-3):153-61.

JUICIO DE AMPARO INDIRECTO: [REDACTED]

- Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. 2010. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 332(2): 569–77.
- Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, et al. (2011). Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. British Journal of Pharmacology. 162(3): 584–96.
- Pascual Simón, José Ramón, & Fernández Rodríguez, Bárbara Leonor. (2017). Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. MEDISAN, 21(3), 334-345.
- Pertwee RG. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. British Journal of Pharmacology. 153 (2): 199-215
- Potter DJ, Clark P, Brown MB. (2008). Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. J Forensic Sci. 53(1):90-4.
- Real Academia Española y Asociación de Academias de la Lengua Española (2014). Diccionario de la lengua española (23.^a edición). Madrid: Espasa. ISBN 978-84-670-4189-7.
- Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. (2003). A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clinical Rehabilitation, 17(1): 21–9.
- Ware et al. (2010) Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain Canadian Medical Association Journal 182(14): E694-701.

Presento a usted el presente Dictamen, para los fines legales a que haya lugar.

A T E N T A M E N T E
EL PERITO EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Q.F.B. [REDACTED]

Céd. Prof. [REDACTED]