



Indice generale

INTRODUZIONE.....	3
QUADRO NORMATIVO.....	4
FARMACI DELL'ALLEGATO III BIS.....	5
COLLOCAZIONE DELLA CANNABIS NEL DPR 309/90.....	6
LEGGE DI BELLA.....	7
FARMACI A BASE DI CANNABIS.....	8
OBBLIGHI PER IL MEDICO (DPR 94/98, articoli 3 e 5).....	11
OBBLIGHI PER IL FARMACISTA.....	12
ETICHETTATURA.....	14
DISPENSAZIONE.....	14
FITOSORVEGLIANZA.....	14
DIVIETO DI PUBBLICITA'.....	15
DIVIETO DI VENDITA ONLINE.....	15

RESPONSABILITA' E SMALTIMENTO.....	15
LA RICETTA VETERINARIA.....	16
FORMALISMI DELLA RICETTA VETERINARIA.....	16
CONTROLLI PER IL FARMACISTA.....	17
RIMBORSABILITA'.....	18
INFORMAZIONI GENERALI E CLASSIFICAZIONE.....	20
COSTITUENTI CANNABINOIDI.....	20
CANNABIGEROLO.....	28
EFFETTO ENTOURAGE.....	29
COSTITUENTI NON CANNABINOIDI.....	30
IMPIEGHI DELLA CANNABIS AD USO MEDICO.....	34
COME FUNZIONA LA CANNABIS.....	38
POSOLOGIA E DOSAGGIO.....	40
CRITERI DI SCELTA FRA VARIETA' A DIVERSA CONCENTRAZIONE DI THC o CBD.....	41
LA CANNABIS ED IL CUORE.....	45
INTERAZIONI CON FARMACI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE.....	46
PROPRIETA' FARMACODINAMICHE.....	47
PROPRIETA' FARMACOCINETICHE.....	47
GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO.....	48
EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI.....	48
SOVRADOSAGGIO.....	48
CONTROINDICAZIONI.....	48
EFFETTI COLLATERALI.....	49
AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO.....	49
CANNABINOIDI E SISTEMA IMMUNITARIO.....	50
CANNABIS E SCLEROSI MULTIPLA.....	50
ATTIVITA ANTINFIAMMATORIA.....	50
LA CANNABIS E IL DOLORE.....	51
CANNABIS MEDICA E DOLORE NEUROPATICO OCULARE.....	51
CANNABIS MEDICA E GLAUCOMA.....	52
ATTIVITA' ANTIEMETICA.....	53
ATTIVITA ANTITUMORALE E NEUROPROTETTIVA.....	54
IMPIEGO TOPICO NEI TUMORI CUTANEI.....	54
CANNABIDIOL E MALATTIA DI ALZHEIMER.....	55
CANNABIS DI STATO.....	55
LINEA BEDROCAN.....	57
CANNABIS PEDANIOS AURORA.....	58
CANNABIS ILLEGALE O DI "STRADA".....	59
FORME FARMACEUTICHE DELLA CANNABIS MEDICA.....	59
VIA INALATORIA.....	59
CARTINE.....	60
CAPSULE APRIBILI PER TISANA.....	61
TISANA CON CANNABIS FM2.....	61
CANNABIS OLIVE OIL.....	62
CONSIDERAZIONI SULLA DECARBOSSILAZIONE.....	63
PREPARAZIONE CON IL METODO ROMANO & HAZEKAMP.....	64
PREPARAZIONE METODO SIFAP.....	65
PREPARAZIONE METODO CALVI.....	67
ESTRAZIONE E METODI NELLO STUDIO CANNAZZA (abstract).....	67
IMPIEGO DELL'OLIO.....	69

STABILITA' DELL'OLIO.....	69
NOTA SULLA LEGISLAZIONE.....	69
TAPPI FRESENIUS PER SIRINGHE.....	69
CALCOLI E CONVERSIONI.....	70
IL CONVERTITORE.....	73
REGISTRAZIONE DELLA CANNABIS.....	73
LABORATORI ABILITATI.....	73
PREPARAZIONE DELLA RESINA COME PROPOSTA DA LUIGI ROMANO.....	74
CONSIGLI PER L'USO.....	76
CAPSULE ORALI DECARBOSSILATE e FILMATE.....	76
COLLIRIO ALLA CANNABIS.....	77
CBD NORMATIVA DI ESTRATTI E CRISTALLI.....	79
DOMANDE RICORRENTI (FAQ).....	80
Bibliografia e Webografia.....	84
Bibliografia di approfondimento.....	85
LICENZA.....	86

INTRODUZIONE

La cannabis, anche nota con il nome di canapa, è una pianta antica, di origine asiatica che nel corso del tempo ha mantenuto alta la sua popolarità come sostanza terapeutica, stupefacente e rituale, tanto che negli anni sessanta è divenuta simbolo della cultura hippie.

Nel tempo, il focus di interesse politico sociale mai sopito, si è spostato dall'acceso dibattito sulle liberalizzazioni delle droghe ad un livello di interesse più alto, quello scientifico.

Negli ultimi anni infatti è tornata in auge per la terapia di alcune forme neurologiche altrimenti non curabili o di difficile trattamento, per il controllo del dolore e della spasticità in molte altre patologie per le quali come vedremo alcune regioni ne hanno regolamentato l'erogazione gratuita.

Canapa e Marijuana sono la stessa pianta, la distinzione fra la prima e la seconda è semplicemente di tipo lessicale, dovuta all'uso comune dei termini dunque ci riferiamo alla prima per l'uso tessile e alla seconda per quello medico.

L'organismo che per primo si è proposto per lo studio e soprattutto per la regolamentazione della cannabis medica è l'OMC (Office Of Medicinal Cannabis) del Ministero della Salute Benessere e Sport Olandese.

Nel 2018 dopo aver acquisito Cannimed, suo principale concorrente, la canadese Aurora Cannabis Inc (ACB), diventa il primo produttore mondiale di cannabis.

Il 18/01/18 Aurora ha annunciato che, insieme alla sua controllata tedesca *Pedarios GmbH* ha vinto “una gara pubblica europea altamente competitiva per la fornitura di cannabis medica al governo

italiano attraverso il ministero della Difesa che supervisiona la produzione e la distribuzione di cannabis medica in italia”.

Il bando prevedeva la fornitura di tre lotti a diverso contenuto di TCH e di CBD che sono stati importati in Italia con il nome Pedanios, marchio Aurora.

Aurora ha (ri)vinto il bando per l'importazione di 200Kg/anno di cannabis (per 2 anni, 400 Kg in totale). Ancora non è arrivata nelle farmacie come previsto, e probabilmente arriverà a novembre. Intanto il 3° lotto, quello ad alto CBD (Aurora 1/12, simile al Bedrolite) è stato annullato, quindi arriveranno solo varietà ad alto THC (Pedanios 22, lotto 1) e contenuto simile di THC e CBD (Pedanios 8/8, lotto 2).

Il Ministero della Salute Italiano ha introdotto i medicinali di origine vegetale a base di cannabis (foglie, infiorescenze, oleoliti e tinture) nella tabella II° sez. B delle sostanze stupefacenti e psicotrope consentendo la possibilità di allestire preparazioni magistrali da parte delle farmacie territoriali, ospedaliere e farmacie private, secondo L. 94/98 (Legge Di Bella).

A settembre 2014 è partito un progetto pilota per la coltivazione e produzione sperimentale di Cannabis Terapeutica da parte dell'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze con prima Raccolta il 30 Maggio 2016 e, dopo test e controlli, è stata resa disponibile per i pazienti nell'autunno 2016 (Ottobre).

La cannabis “di Stato” viene fornita (principalmente) ad AUSL e Ospedali, ma anche a Farmacie Galeniche territoriali.

La Cannabis fornita al nostro Sistema Sanitario Nazionale è sottoposta a rigidi controlli e costretta a rispettare precisi standard, per tale motivo è chiamata Cannabis medicinale o terapeutica.

Le coltivazioni di canapa per fini terapeutici sfruttano esclusivamente piante di sesso femminile non impollinate, in quanto la produzione del seme comporterebbe un ulteriore dispendio energetico e quindi una produzione inferiore di principi attivi da parte delle infiorescenze.

QUADRO NORMATIVO

Premessa:

Il decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, (indicato brevemente come DPR 309/90) contiene il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, e successive modifiche e integrazioni.

Tale DPR suddivide gli stupefacenti in 5 tabelle brevemente di seguito riportate:

[Tabella I](#) (aggiornata a giugno 2018)

- Oppio e derivati oppiacei (morfina, eroina, metadone ecc.)
- Foglie di Coca e derivati
- Amfetamina e derivati amfetaminici (ecstasy e designer drugs)

- Allucinogeni (dietilammide dell'acido lisergico - LSD, mescalina, psilocibina, fenciclidina, ketamina ecc.)

[Tabella II](#) (aggiornata ad agosto 2016)

- Cannabis

[Tabella III](#) (aggiornata ad agosto 2016)

- Barbiturici

[Tabella IV](#) (aggiornata a giugno 2018)

- Benzodiazepine

[Tabella dei medicinali](#) (aggiornata ad agosto 2016)

Nelle prime quattro tabelle (I, II, III e IV), collegate al sistema sanzionatorio per gli usi illeciti, sono elencate le sostanze stupefacenti e psicotrope poste sotto controllo internazionale e nazionale.

La quinta tabella, denominata “Tabella dei medicinali”, è suddivisa in cinque sezioni indicate con le lettere A, B, C, D ed E, dove sono distribuiti i medicinali – in relazione al decrescere del loro potenziale di abuso - di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario ed il relativo regime di dispensazione.

Quello che viene chiamato **allegato III-bis** è un elenco di farmaci con forte attività analgesica che usufruiscono di modalità prescrittive semplificate per la terapia del dolore. Una semplificazione che prevede la prescrizione su ricetta 'rossa' e non su ricetta ministeriale a ricalco.

È nato perché alcune sostanze, come ad esempio la morfina, erano nella sezione A e per poter essere prescritte richiedevano formalismi pesanti. Si riteneva che questa fosse una delle ragioni per cui i medici, per eccesso di responsabilità, erano restii a prescriverle e da qui l'allegato III.

FARMACI DELL'ALLEGATO III BIS

- Buprenorfina
- Medicinali a base di cannabis per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard
- Codeina
- Diidrocodeina
- Fentanyl
- Idrocodone
- Idromorfone
- Metadone
- Morfina

- Ossicodone
- Ossimorfone
- Tapentadolo

COLLOCAZIONE DELLA CANNABIS NEL DPR 309/90

Il Ministero della Salute italiano con Il DM 23/01/2013 (GU n. 33 del 08/02/2013) modifica il DPR 309 9/10/1990 ed inserisce nella Tabella II, sezione B, i medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (*sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tincture*) come sopra indicato.

Il decreto è entrato in vigore dal 23 febbraio 2013 ed autorizza l'utilizzo terapeutico, non solo del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), ma anche dei prodotti vegetali che lo contengono.

Con la pubblicazione della Gazzetta Ufficiale (Serie generale n. 160 del 12 luglio 2018) recante il **decreto del ministero della Salute del 25 giugno 2018**, il DPR 309/90 viene nuovamente aggiornato inserendo due articoli:

1. Nell'allegato III-bis del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 è inserita, secondo l'ordine alfabetico, la voce **"Medicinali a base di cannabis per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard"**
2. nella tabella dei medicinali, sezione B, del decreto 1990/309, alla voce "Medicinali di origine vegetale a base di cannabis" è inserito il contrassegno con doppio asterisco, previsto per i medicinali utilizzati nella terapia del dolore, come segue: **"Medicinali di origine vegetale a base di cannabis (**)"**

Benchè i farmaci dell'allegato di cui sopra, godano di agevolazioni prescrittive, quelli a base di cannabis non hanno mai avuto tali formalismi burocratici essendo prescritti come farmaci "off label" secondo la legge Di Bella, dunque di fatto non viene modificata nessuna procedura.

Gli aspetti più rilevanti di tale provvedimento amministrativo sono:

1. L'introduzione del Delta-9-tetraidrocannabinolo ed del Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (Dronabinol) nella tabella II, sezione B delle sostanze stupefacenti e psicotrope che rende possibile utilizzare i medicinali derivati dalla cannabis indica nella terapia farmacologica (terapia del dolore, sclerosi multipla) e **crea le basi normative per rendere possibile l'immissione nel mercato italiano di tali medicinali**. Si ricorda, a tal proposito, che allo stato attuale non ancora sono presenti nel mercato nazionale medicinali a base di Delta-9-tetraidrocannabinolo ed del Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (Dronabinol) autorizzati all'immissione in commercio e cioè essi non sono reperibili nelle farmacie aperte al pubblico e dunque come detto possono essere prescritti come off label.

2. I medici che ritengono di dover sottoporre i propri pazienti a terapia farmacologica con **derivati** della cannabis devono richiederne l'importazione dall'estero.
3. La sostituzione della nota alla tabella II, sezione A che disponeva: "I medicinali contrassegnati con ** possono essere utilizzati per il trattamento del dolore severo in corso di patologia neoplastica e degenerativa (allegato III-bis)" con la nuova: "I medicinali contrassegnati con ** costituiscono l'allegato III-bis del testo unico", elimina i precedenti dubbi interpretativi :
4. adesso è chiaro che gli analgesici oppiacei possono essere prescritti per il trattamento del dolore severo indipendentemente dalla sua natura (dolore conseguente a tumori, a traumi, a fratture, ad interventi chirurgici, a coliche, ecc.).
5. La soppressione della nota alla tabella II, sezione D che disponeva: "Per i medicinali contrassegnati con ** prescritti per il trattamento del dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa (allegato III-bis): Ricetta a ricalco" rende possibile la prescrizione dei medicinali contenenti analgesici oppiacei in associazione con altri principi attivi non stupefacenti (es: composizioni medicinali a base di codeina e paracetamolo) con la ricetta da rinnovarsi volta per volta o con la normale ricetta del SSN anche quando impiegati nel trattamento del dolore conseguente a tumori.
6. L'introduzione della nota alla tabella II, sezione A "Il farmacista allestisce e dispensa preparazioni magistrali a base dei farmaci compresi nella presente tabella, da soli o in associazione con farmaci non stupefacenti, dietro presentazione di ricetta autocopiante, ad esclusione di quelle che, per la loro composizione quali-quantitativa, rientrano nella tabella II, sezione D o E" fornisce ai farmacisti la giusta indicazione sulla tipologia di ricetta necessaria alla preparazione dei medicinali galenici.

LEGGE DI BELLA

Art. 5, Dlvo 17/02/98 N° 23 Convertito in legge il 08/04/98 N° 94

Quando il paziente non risponde al trattamento con medicinali convenzionali il medico è autorizzato, previo consenso informato, alla prescrizione di medicinali con indicazione terapeutica diversa (uso off label).

L'impiego deve essere comunque noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche.

In particolare viene sancito che :

Il medico può prescrivere preparati magistrali a base di principi attivi unicamente se:

- descritti nella Farmacopea Italiana o in una Farmacopea degli Stati membri dell'UE o nella Ph. Eur.;
- contenuti in medicinali prodotti industrialmente e autorizzati in Italia o nell'UE;

- contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione è stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi d'impiego.

Inoltre il medico può prescrivere:

- per uso orale: principi attivi contenuti in prodotti non farmaceutici per uso orale regolarmente in commercio in Italia o in un Paese dell'UE;
- per uso topico: principi attivi contenuti in prodotti cosmetici regolarmente in commercio in Italia o in un Paese dell'UE.
- Se il preparato magistrale non è prescritto per le indicazioni terapeutiche corrispondenti a quelle presenti in medicinali industriali autorizzati, il medico, dopo avere ottenuto il consenso del paziente al trattamento, deve riportare sulla ricetta:
- le esigenze particolari che hanno motivato la prescrizione;
- il riferimento numerico o alfanumerico che consenta, su richiesta dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente.

FARMACI A BASE DI CANNABIS

ORALI CP DRONABINOL NABILONE	SPRAY SATIVEX	INFIORESCENZE BEDROCAN BEDIOL BEDROBINOL
---	------------------------------------	---

DRONABINOL e CESAMET



Nel 1985 la FDA autorizza la commercializzazione di THC sintetico

Il Dronabinol e' una variante stereochinica del delta-9-THC E' commercializzato in USA come Marinol ed e' disponibile nell'Unione Europea come farmaco generico

Il Cesamet è Nabilone, ovvero un derivato sintetico del Delta-9-THC

I farmaci non sono in commercio in Italia e l'importazione segue il DM 11/02/1997 – “[...] La spesa per l'acquisto dei medicinali è a carico del paziente, tranne il caso in cui l'acquisto viene richiesto da una struttura ospedaliera per l'impiego in ambito ospedaliero”.



Il curante compila la richiesta di importazione su apposito modulo ministeriale (terapia di max 90 gg).



La farmacia ospedaliera/ASL territoriale inoltra la richiesta all'Ufficio Centrale Stupefacenti.



Rilascio del nulla osta.



La farmacia contatta la ditta estera per l'importazione.

SATIVEX®, SPRAY ORO-MUCOSALE



Il principio attivo è una preparazione vegetale costituita da una miscela di due estratti della Cannabis sativa, il cannabidiolo (CBD) e delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), è stato autorizzato in Italia nell'aprile del 2013 ed è stato classificato ai fini della fornitura come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, per la quale sono state introdotte alcune limitazioni alla prescrizione:

- **Può essere prescritto solo da Centri Ospedalieri o da Medici Specialisti in Neurologia.**

• L'unica indicazione terapeutica autorizzata è il “trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti **da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM)** che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.”

E' in fascia H, quindi gratuito solo se prescritto da Centri autorizzati, previo inserimento del paziente in un apposito Registro.

Il delta - 9 - THC di sintesi o dronabinol, principio attivo del medicinale Marinol, registrato negli USA con indicazioni nei casi di perdita di appetito e di peso nei pazienti con AIDS, non è classificato dall'INCB tra le sostanze stupefacenti (yellow list) ma tra le sostanze psicotrope (green list); il nabilone, principio attivo del medicinale Cesamet, con proprietà simili al THC registrato negli USA con indicazioni quale antiemetico in corso di chemioterapia, è sotto controllo in Italia e in alcuni altri Paesi.

Eventuali preparazioni magistrali a base di dronabinol richiedono una prescrizione medica non ripetibile.

Le limitazioni relative al *Sativex®*, NON si applicano alle preparazioni magistrali a base di infiorescenze essiccate di Cannabis (es. Bedrocan).

BEDROCAN



Una nota pubblicata sul sito del Ministero della Salute il 5/12/2013 chiarisce che:

- 1- Le prescrizioni di preparazioni magistrali sono regolate dall'articolo 5 del D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94.
- 2- Gli unici prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento di tali preparazioni sono le sostanze vegetali esportate dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della Salute, del welfare e dello sport olandese ma recentemente come vedremo è stato autorizzato un progetto pilota per la produzione di “Cannabis di Stato”

Tali prodotti, denominati Bedrocan, Bediol, Bedrobinol e Bedica sono regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle Convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell'International Narcotics Control Board, INCB, ma sono sprovvisti di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali ad uso umano.

Non esistono quindi indicazioni terapeutiche autorizzate per tali sostanze vegetali, ai sensi delle direttive citate.

- 3- Si sottolinea che, non avendo tali preparazioni magistrali a base di sostanze vegetali indicazioni terapeutiche autorizzate, devono essere applicate le disposizioni dei commi 3 e 4 del citato articolo 5.

EPIDIOLEX



E' il primo farmaco a base di **CBD** al 98%, con tracce di altri cannabinoidi, ha ricevuto l'approvazione della **FDA**, l'organo che disciplina la produzione di farmaci ed alimenti negli Stati Uniti. E' prodotto dalla **GW Pharmaceuticals**, azienda britannica che in passato ha lanciato il **Sativex**, il farmaco ad assunzione orale a base di THC e CBD in proporzione 1:1 autorizzato anche in Italia per gli spasmi derivanti dalla sclerosi multipla.

Epidiolex si aggiunge a Sativex, che tra i suoi principi attivi ha anche il CBD, infatti l'EMA (Ente Europeo che autorizza l'immissione in commercio dei farmaci industriali), ha dato l'ok per la messa in commercio di **Epidiolex**, un farmaco industriale a base di CBD, ottenuto da cannabis. **Non è un farmaco sintetico** (come spesso si legge), ma un farmaco contenente CBD naturale ottenuto come estratto in CO₂ supercritica e titolato al 10% come sciroppo orale per alcune forme di epilessia farmacoresistente. Il farmaco è stato testato in una serie di studi scientifici su bambini affetti da due tipi di **epilessia severa e farmaco resistente**, che spesso causano decine di crisi epilettiche: la sindrome di Dravet e quella di Lennox-Gastaut. Sebbene a giugno 2019 l'EMA lo abbia approvato, l'Epidiolex, non è stata ancora inserita nel SSN italiano ma la varietà Bedrolite che contiene una quantità di THC inferiore all'1,0% e CBD pari al 9% è una delle varietà più utilizzate nelle preparazioni galeniche pediatriche in sostituzione o in supporto di antiepilettici.

OBBLIGHI PER IL MEDICO (DPR 94/98, articoli 3 e 5)

Le preparazioni magistrali a base di cannabis non hanno indicazioni terapeutiche autorizzate e quindi come detto ogni medico può prescriberle in virtù della legge Di Bella pertanto **la prescrizione deve essere ritenuta «off label» come previsto dall'art. 5 del 23/98.**

Tutti i medici (medico di base, specialista, ospedaliero, pediatra, eccetera) quindi, possono redigere, su ricettario privato una ricetta a pagamento che sarà di tipo “non ripetibile”.

L'art. 3 della legge 94/98 (Legge Di Bella) permette al Medico di prescrivere preparati a base di Cannabis Flos purché:

- Ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione;
- Tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.
- Abbia ottenuto il consenso (scritto) del paziente
- Riporti nella ricetta un codice numerico/alfanumerico in luogo del nome e cognome del paziente.

- Indichi in ricetta le esigenze particolari (non la diagnosi) per le quali si ricorre alla prescrizione estemporanea (Es. mancanza di preparato industriale).

MONITORAGGIO DELLE PRESCRIZIONI

Ai fini epidemiologici le Regioni e le Province autonome dovranno fornire all'Istituto superiore di sanità (Iss) annualmente (trimestralmente per i primi 24 mesi) i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di *cannabis*. **A tale scopo i medici all'atto della prescrizione dovranno riportare nella Scheda appositamente predisposta i dati dei pazienti trattati relativi a età, sesso, posologia in peso di *cannabis* ed esigenze di trattamento riportate sulla ricetta, nonché gli esiti del trattamento nella patologia trattata. La trasmissione dei dati all'Istituto superiore di sanità, in conformità con il Codice in materia di protezione dei dati personali deve essere fatta, secondo modalità stabilite da ciascuna Regione o Provincia autonoma, dalla Asl o dal medico prescrittore previa registrazione sulla piattaforma web. [Scarica la Scheda di monitoraggio delle prescrizioni](#) .**

OBBLIGHI PER IL FARMACISTA

(DPR 309/90, DPR 38/10, DPR 94/98-articolo 5 e DM 9 novembre 2015)

- ✓ Il Farmacista deve inviare mensilmente copia delle ricette alla ASP o all'Azienda Ospedaliera di appartenenza, che a loro volta inoltreranno al Ministero della Salute.
- ✓ Deve annotare tutti i movimenti in entrata ed in uscita nel Registro di carico e scarico degli stupefacenti, intestando una specifica pagina per ogni varietà acquistata.
- ✓ Deve annotare sulla ricetta la data di dispensazione ed il prezzo praticato, apponendo il timbro della Farmacia e la propria firma;
- ✓ Può dispensare il prodotto solo a persona maggiorenne, non manifestamente inferma di mente;
- ✓ Deve conservare la ricetta per due anni a partire dall'ultima registrazione sul registro di carico e scarico;
- ✓ Deve riportare sull'etichetta la nota: **"Soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e succ. modifiche. Tab. dei Medicinali, sez. B"**
- ✓ In caso di allestimento dell' olio di cannabis, il farmacista per assicurare la qualità del prodotto, deve titolare il principio attivo per ciascuna preparazione magistrale con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa, accoppiate alla spettrometria di massa oppure inviare di volta in volta un campione (generalmente 0,6 ml) ad un laboratorio qualificato per la titolazione.

Per garantire la tracciabilità e la corrispondenza fra il campione esaminato ed il paziente di pertinenza, è consigliabile che ogni campione rechi il codice paziente che il farmacista o il laboratorio indichi nel certificato che verrà poi abbinato alla prescrizione.

In caso di etichetta non conforme sono previste sanzioni da € 1.500 a € 9.000

Al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso medico, copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista all'atto della dispensazione deve essere consegnata al paziente o alla persona che ritira la preparazione magistrale a base di cannabis", fermo restando il divieto di consegna a persona minore o manifestamente inferma di mente.

Il farmacista allestisce in farmacia, in osservanza delle Norme di Buona Preparazione (NBP), preparazioni magistrali a base di *cannabis* che comportino la ripartizione della sostanza attiva in dose e forma di medicamento, secondo la posologia e le modalità di assunzione indicate dal medico prescrittore.

Prima della pubblicazione della [Gazzetta Ufficiale n° 127 del 3 giugno](#) poiché la cannabis non era inclusa nella Tariffa Nazionale dei Medicinali il costo della materia prima (ovvero il prezzo di vendita della cannabis) **era** calcolato dal farmacista, per legge (secondo il **Tariffario Nazionale dei Medicamenti**) raddoppiando il prezzo netto di acquisto (quindi privato dell'IVA di acquisto al 22%) e aggiungendo l'IVA dei medicinali (al 10%).

l'inserimento nella tariffa Nazionale dei Medicinali della voce "***Cannabis infiorescenza 1 grammo 9€ ha comportato una variazione sostanziale della tariffazione, infatti il prezzo*** di 9 € al grammo (IVA esclusa) è il prezzo **imposto e fisso** riferito a **qualsiasi varietà di cannabis, italiana o olandese** a cui il Farmacista dovrà vendere al pubblico, indipendentemente dal suo prezzo di acquisto.

Con nota del 22 dicembre 2016, aggiornata il 06/12/18 il ministero della salute ha precisato quanto segue:

"Si ricorda che i farmacisti hanno l'obbligo di annotare, tra l'altro, sulle etichette, che appongono sui recipienti o sugli involucri dei medicinali, la dose di somministrazione.

Il prezzo al pubblico della preparazione magistrale di estratto in olio deve essere conforme a quanto previsto dal Decreto ministeriale 22 settembre 2017 come rettificato e modificato dal Decreto ministeriale 13 dicembre 2017 recante "Rettifica e modifica del decreto 22 settembre 2017, recante: «Aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali»" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 24 del 30 gennaio 2018, **pertanto, i costi sostenuti dal farmacista per la titolazione di cui sopra non possono essere imputati al paziente in nessun caso."**

Per assicurare la continuità terapeutica per ogni paziente in trattamento sarà possibile utilizzare le preparazioni messe a disposizione con due diverse modalità di assunzione: per via orale o per via inalatoria.

Questo sembra escludere altre vie di somministrazione, dunque più avanti si parlerà della preparazione dei colliri per un motivo squisitamente tecnico.

ETICHETTATURA

- ✗ Codice numerico / alfa numerico
- ✗ Componenti e titolo (es. Cannabis FlosBedrocan 22% THC)
- ✗ Posologia e modalità di somministrazione
- ✗ importo complessivo degli onorari professionali e delle operazioni tecnologiche
- ✗ indicare il numero progressivo della preparazione che consente di risalire alla preparazione (quello apposto sulla ricetta o foglio di lavoro
- ✗ Il nome del medico
- ✗ La data di preparazione
- ✗ la data entro la quale il medicinale deve essere usato
- ✗ la quantità e/o il numero di dosi forma
- ✗ Informazioni per il corretto uso e conservazione
- ✗ Indirizzo e numero di telefono della farmacia
- ✗ indicare la dicitura **"Soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e succ. modifiche. Tab. dei Medicinali, sez. B"** DPR 309/90 e successive modificazioni;
- ✗ Nell'etichettatura in analogia con il medicinale di origine industriale Sativex e secondo quando previsto dal paragrafo 9. Etichettatura delle NBP, il farmacista deve riportare anche la dicitura: **"controindicato per la guida di veicoli" o analoga dicitura.**
- ✗ Inserire la dicitura **Contiene sostanze dopanti L.376 -S8- cannabinoidi.**

A questo proposito possiamo dire che l'Agenzia Mondiale Anti-Doping (WADA) che ha il compito di redigere un elenco di tutte le sostanze vietate durante lo svolgimento di una competizione sportiva, ogni anno nel mese di settembre annuncia l'elenco delle sostanze ritenute dopanti, le quali entreranno in vigore dal successivo primo gennaio e nella lista del 2018 il CBD non è più presente.

Il (THC) e altri cannabimimetici continuano ad essere vietati, Il cannabidiolo sintetico non è un cannabimimetico, tuttavia, quando estratto dalle piante di cannabis può contenere concentrazioni variabili di THC, che rimane sostanza vietata.

DISPENSAZIONE

Al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso terapeutico, copia della ricetta, datata e timbrata, si consegna al paziente o alla persona che provvede al ritiro, maggiorenne e manifestamente non infermo di mente. La somministrazione domiciliare della sostanza cannabinoide avviene, secondo prescrizione medica.

FITOSORVEGLIANZA

E' prevista presso l'Istituto Superiore di Sanità una fitosorveglianza per sospette reazioni avverse riscontrate segnalate dagli operatori sanitari tramite [apposite schede.](#)

DIVIETO DI PUBBLICITA'

L'articolo 84 del DPR 309/90 fa espresso divieto di propaganda pubblicitaria di sostanze o preparazioni comprese nelle tabelle previste dall'articolo 14 del DPR 309/90, anche se effettuate in modo indiretto. E', quindi, da ritenersi vietata la pubblicità in internet relativa a preparazioni a base di cannabis effettuata sui siti delle farmacie o su altri portali.

DIVIETO DI VENDITA ONLINE

L'art. 112-quater del d.lgs. 219/2006 stabilisce che “è vietata la fornitura a distanza al pubblico dei medicinali con obbligo di prescrizione medica.”.

Dunque, per i medicinali a base di cannabis, come per tutti i medicinali stupefacenti soggetti al DPR 309/90, vige il divieto della vendita on line.

RESPONSABILITA' E SMALTIMENTO

La responsabilità è totalmente attribuita al farmacista per quanto concerne i requisiti formali e la qualità del preparato allestito e al medico, per quanto concerne l'efficacia e la sicurezza dello stesso.

Il DM 9 novembre 2015 “Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972” riporta che:

I risultati degli studi sull'impiego delle infiorescenze di cannabis ad uso medico non sono conclusivi sulla sua efficacia, le evidenze scientifiche sono di qualità moderata o scarsa, con risultati contraddittori e non conclusivi, mancano, inoltre, dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio; tuttavia vi è l'indicazione a proseguire nelle ricerche per ottenere evidenze definitive. Sono individuate due diverse modalità di assunzione: per via orale o per via inalatoria.

Alla luce di quanto espresso, qualora si intenda utilizzare una via di somministrazione diversa da quella suggerita, è opportuno confrontarsi con il medico, valutando il valore aggiunto e la letteratura di supporto, che per esempio per la **via oculare** è particolarmente carente.

Si evidenzia inoltre che la pagina del Ministero della salute relativa alla cannabis ha subito questa modifica da “*La sostanza attiva vegetale dopo l'estrazione, deve essere distrutta a seguito delle procedure di constatazione da parte delle ASL competenti per territorio, come per i medicinali scaduti ed inutilizzabili*” A “*La sostanza attiva vegetale, dopo l'estrazione, deve essere accantonata e smaltita come i medicinali inutilizzabili*”;

Ritenendo che la pianta esausta possa ancora contenere una certa percentuale di THC si consiglia, qualora si intenda non ricaricarla sul registro stupefacenti nella pagina dedicata, un'opportuna inattivazione del residuo derivante dall'estrazione in olio, prima di smaltirlo secondo le normali procedure previste per i medicinali inutilizzabili.

L'inattivazione può essere realizzata mettendo il residuo in forno a temperatura superiore a 150° o trattandolo con una soluzione di ipoclorito di sodio (NaClO) al 15% per almeno 2 h.

LA RICETTA VETERINARIA

la ricetta medica cannabis a pagamento può essere redatta da qualsiasi Medico iscritto all'Ordine dei Veterinari

Al pari dell'uso umano, non ci sono limiti quantitativi o di durata della terapia che può essere prescritta per qualsiasi quantitativo e per una durata qualsiasi (es. 2 mesi, 6 mesi, ecc...): questo perché la cannabis è un farmaco stupefacente in sez. B e non in sez. A.

A differenza della prescrizione ad uso umano, le ricette di cannabis per uso veterinario non **seguono la Legge 94/98 (Legge "Di Bella")**, essendo essa riferita alle preparazioni ad esclusivo uso umano.

Quando il medico Veterinario vuole prescrivere cannabis uso veterinario deve:

1. Può acquisire il **consenso informato del proprietario dell'animale**, non obbligatorio per la normativa in se (ricordiamo che la Legge 94/98 non è valida in campo veterinario). Ma si può usare un modulo di consenso informato all'intervento chirurgico veterinario;
2. redigere la ricetta medica cannabis sulle base delle indicazioni Ministeriali;
3. Per ulteriori informazioni il medico, fare riferimento alla [seguinte pagina](#) sul sito del Ministero della Salute.

FORMALISMI DELLA RICETTA VETERINARIA

La ricetta medica di cannabis uso veterinario deve riportare tutti i seguenti formalismi:

- nome e cognome del proprietario dell'animale
- **indirizzo completo del proprietario** dell'animale
- **specie dell'animale** (es. cane, gatto, ecc...)
- data di redazione della ricetta medica di cannabis uso veterinario
- timbro (o carta intestata) e firma del medico Veterinario
- prescrizione della sostanza incluso il titolo, tra i vari disponibili (es. Cannabis flos 22% THC – 50 mg). L'indicazione del marchio di cannabis per esempio (Bedrocan, Bediol, Bedica, FM2, Pedanios, eccetera) è **obbligatoria quando** non è possibile identificare con certezza una varietà (es. Bediol o FM2); è facoltativa invece, quando non vi è alcun dubbio circa la varietà di cannabis prescritta dal Medico (es. Cannabis 14% si riferisce solo al Bedica).
- forma farmaceutica;
- quantità (es. 50 ml);
- **posologia (è obbligatoria in quanto trattasi di prescrizione in deroga ad animale da compagnia, es. cane o gatto).**

È fortemente consigliato, come per l'uso umano, **solo ed esclusivamente nel caso di prescrizione di estratti** (olio, resine, creme, ecc...) che il medico **riporti la posologia in mg di THC o mg di CBD**, non in gocce o ml, lasciando al Farmacista il compito di convertire la dose di THC o CBD nel corrispondente numero di gocce o ml in base al reale contenuto dell'estratto.

- motivazione della prescrizione o “esigenza di trattamento” (DM 9 novembre 2015), NON ci vuole alcune “motivazione della prescrizione” non essendo la ricetta uso veterinario soggetta alla Legge 94/98 (Legge “Di Bella”).

CONTROLLI PER IL FARMACISTA

Ogni ricetta medica cannabis ha una **validità temporale di 30 giorni escluso quello di redazione** e il Farmacista ha l'**obbligo**(DM 9 novembre 2015) di consegnarne una copia **timbrata, datata e firmata dal Farmacista**.

Nota: a differenza di quanto deve fare per le ricette ad uso umano, il Farmacista NON deve inviare copia della ricetta medica cannabis all'AUSL, poiché non segue la Legge 94/98 (Legge “Di Bella”).

La cannabis per uso veterinario può essere prescritta in varie forme farmaceutiche ma la più pratica rimane l'olio che è un farmaco pratico e pronto all'uso.

La cannabis uso veterinario per piccoli animali viene solitamente prescritta (fonte: EBM) per :

- artrosi
- deficit cognitivi in animali anziani
- ictus
- malattie neurologiche
- nevriti
- ansia/stress
- diabete
- epilessia
- tumori
- dermatiti
- patologie tratto gastrointestinale
- osteoporosi
- malattie autoimmuni
- epilessia

oltre a qualsiasi altra indicazione “*al fine di evitare all'animale evidenti stati di sofferenza*” (art. 10 c. 1 l. c Dlgs 193/2006).

RIMBORSABILITA'

Allo stato attuale la rimborsabilità a carico del Servizio sanitario regionale è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province autonome.

Le applicazioni per le quali la Cannabis è riconosciute come “uso consentito” dal D.M. 9 novembre 2015 e pertanto rimborsabile dal SSN sono:

- ✓ **Dolore (neuropatico, oncologico)**

- ✓ **Spasticità da Sclerosi Multipla**
- ✓ **Nausea e vomito in chemioterapia**
- ✓ **Stimolazione appetito nell'AIDS o cancro o anoressia nervosa**
- ✓ **Sindrome di Tourette**
- ✓ **Glaucoma resistente**

Sedici Regioni hanno regolamentato l'erogazione gratuita dei medicinali a base di cannabis, alcune di queste facendo direttamente riferimento alle indicazioni terapeutiche dettate dal DM del 2015, altre non entrando nel merito delle indicazioni rimborsabili.

Ovviamente il fatto che non tutte le Regioni siano dotate di normative dedicate ai cannabinoidi e che alcune di quelle che invece hanno regolamentato tale aspetto non prevedano la completa rimborsabilità (trattamento ospedaliero e domiciliare) determinano un quadro complessivo eterogeneo, con disomogeneità e iniquità nell'accesso a trattamenti.

Qui di seguito un riassunto sulle singole situazioni regionali:

Regione	Legge Regionale	Indicazione Terapeutica aggiuntiva
Veneto	LR n. 38 del 201	Grave spasticità da lesioni midollari che non hanno risposto alle terapie raccomandate
Abruzzo	LR n. 4 del 2014	
Basilicata	LR n. 16 del 11/07/2014; DGR n.424 del 26/04/2016	
Emilia Romagna	LR n. 2 del 07/02/2013; LR n. 11 del 2014	
Piemonte	LR n. 11 del 15/06/2015; Del 15/02/201	DM 09/11/2015
Campania	LR n. 27 del 08/08/2016; LR n. 34 del 7 dicembre 2016	DM 09/11/2015
Val d'aosta	Delibera del DG azienda USL NI. 678 del 8/06/2016; DGR n. 618 del 13/05/2016	Terapia del dolore
Lombardia	Circolare Regionale 24/05/2013; Deliberazio- ne n. X/4702 del 29/12/2015	DM 09/11/2015
Trentino	DGR n. 937 del 31/05/2016	Analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistenti alla terapia tradizionale; analgesia nel dolore neuropatico o nel dolore oncologico terminale

Toscana	LR. n. 18 del 08/05/2012 Delibera n. 988 del 10/11/2014 LR 20 del 19/02/2015	Dolore
Marche	LR n. 1 del 22/01/2013, DGR n. 617 del 20/06/2016 Decreto n.9/ASF del 30/06/ n. 14 del 23/8/2012016 Decreto Dirigenziale	
Sicilia	Decreto Assessoriale N° 18 del 17 gennaio 2020	• Dolore cronico da moderato a severo refrattario alle terapie farmacologiche attualmente disponibili; • Riduzione del dolore associato a spasticità refrattaria ad altri trattamenti (baclofene e nabiximols, quest'ultimo è un farmaco a base di cannabinoidi commercializzato come Sativex) in pazienti affetti da Sclerosi Multipla con punteggio ≥ 5 della scala NRS, o che presentano intolleranza alle terapie convenzionali; • Riduzione del dolore neuropatico in pazienti con punteggio ≥ 5 della scala NRS, con resistenza al trattamento con terapie convenzionali (antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi) o che presentano intolleranza.
Umbria	LR n.7 del 17/04/201	Terapia del dolore e cure palliative
Puglia	DGR 308/2010; DM 09/11/2015; LR n.2 del 12/02/2014 DGR 512 del 19/04/2016	DM 09/11/2015
Liguria	LR n. 26 del 03/08/2012; LR n. 28 del 09/08/2013; DGR n. 271 del 01/04/2016	Nausea e vomito e dolore, in corso di chemio e radioterapia refrattari alle terapie in commercio Riduzione dell'appetito e del peso corporeo in pz HIV/AIDS Dolore muscolare da spasticità nei pz mielolesi, con patologie neurologiche o con fibromialgia refrattaria ad altre terapie in commercio La fatigue e il peggioramento dell'umore nel pz oncologico ed "end stage" Dolore cronico moderato e severo refrattario a terapie farmacologiche in commercio Dolore cronico già trattato con analgesici in commercio al fine di ridurre i dosaggio e gli effetti collaterali

Friuli VG	LR n. 2 del 2013; LR n. 11 del 201	
-----------	------------------------------------	--

INFORMAZIONI GENERALI E CLASSIFICAZIONE

La Cannabis o canapa è un genere di piante angiosperme della famiglia delle cannabaceae che è stata utilizzata fin dai tempi remoti da varie popolazioni come erba terapeutica popolare, solo recentemente, la comunità medica ha portato alla luce la base scientifica e farmacologica dei suoi effetti.

Nella seconda metà del secolo scorso, è stato identificato, il suo maggiore principio attivo costituito dal delta-9-tetraidrocannabinolo e successivamente, sono stati identificati e clonati due recettori: CB1 e CB2.

Sono stati individuati inoltre ligandi endogeni detti endocannabinoidi, l'anandamide è stato il primo ligando ad essere scoperto.

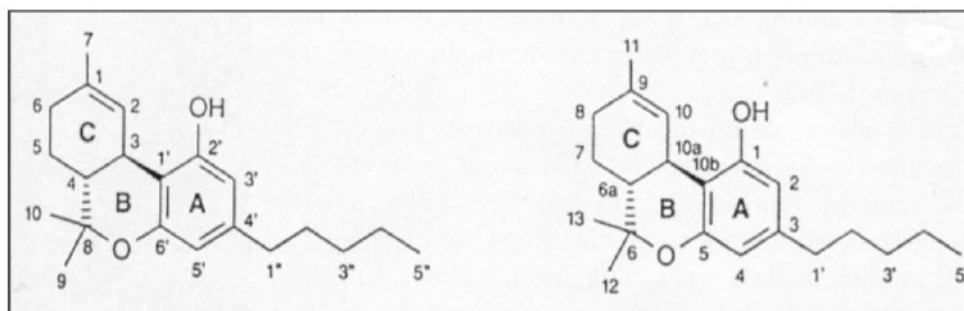
Gli impieghi di *cannabis* ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi della letteratura internazionale indicizzata.

I risultati di questi studi non sono conclusivi sull'efficacia dell'uso spesso sono contraddittori e difficilmente comparabili perché non si riferiscono a preparazioni standardizzate in maniera univoca.

In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che dovranno essere aggiornate ogni due anni, si può affermare che l'uso medico della *cannabis* non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard.

COSTITUENTI CANNABINOIDI

Con cannabinoidi si intendono dei composti terpenofenolici a 21 atomi di carbonio (22 informacidi); derivano da una reazione di addizione tra fenoli e terpeni, sono apolari e caratterizzati da una bassa solubilità in acqua. La loro struttura chimica può essere descritta come quella di un terpene unito ad un resorcinolo a sostituzione alchilica, oppure come quella di un sistema ad anello benzopiranic. Le due descrizioni implicano anche una nomenclatura differente: con la prima il principale cannabinoide viene definito come delta-1-tetraidrocannabinolo (Δ^1 -THC), mentre con la seconda diventa delta-9-THC (Δ^9 -THC).



Come conseguenza dello sviluppo di cannabinoidi sintetici e la scoperta della differenza dal punto di vista chimico dei ligandi dei recettori dei cannabinoidi endogeni è stato proposto il termine “Fitocannabinoidi”, per questi particolari componenti della canapa (Pate, 1999).

I due più abbondanti sono il THC, componente psicotropo della cannabis, e il CBD. Attualmente, i 112 fitocannabinoidi sono suddivisi in 10 sottoclassi. Tra parentesi le attività dei principali cannabinoidi (Brenneisen, 2007):

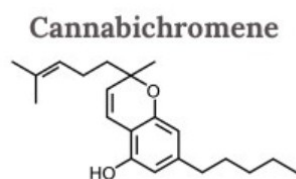
Cannabicromeni

Acido cannabicromenico (CBCA)

Cannabicromene (CBC) [anti-infiammatorio, antibiotico, antifungino, analgesico]

Acido cannabichromevarinico (CBCVA)

Cannabichromevarina (CBCV)



Cannabidioli

Acido Cannabidiolico (CBDA) [antibiotico]

Cannabidiolo (CBD) [ansiolitico, antipsicotico, analgesico, anti-infiammatorio, antiossidante, antispasmodico]

Cannabidiolo monoetiletere (CBDM)

Cannabidiolo-C4 (CBD-C4)

Acido cannabidivarinico (CBDVA)

Cannabidivarina (CBDV)

Cannabidiorcolo (CBD-C1)

Delta-9-Tetraidrocannabinoli

Acido A Δ9-tetraidrocannabinolico (THCA-A)

Acido B Δ 9-tetraidrocannabinolico (THCA-B)
 Δ 9-tetraidrocannabinolo (THC) [euforizzante, analgesico, anti-infiammatorio, antiossidante, antiemetico]
Acido-C4 Δ 9-tetraidrocannabinolico (THCA-C4)
Delta-9-tetraidrocannabinolo-C4 (THC-C4)
Acido Δ 9-tetraidrocannabivarinico (THCVA)
 Δ 9-tetraidrocannabivarina (THCV) [analgesico, euforizzante]
Acido Δ 9-tetraidrocannabiorcolico (THCA-C1)
 Δ 9-tetraidrocannabiorcolo (THC-C1)
 Δ 7-cis-iso-tratetraidrocannabivarina

Delta-8-Tetraidrocannabinoli

Acido Δ 8-tetraidrocannabinolico (D8-THCA)
 Δ 8-tetraidrocannabinolo (D8-THC) [simile al THC, ma meno potente]

Cannabicitrili

Acido Cannabicitrilico (CBLA)
Cannabicitrilo (CBL)
Cannabicitrilvarina (CBLV)

Cannabielsoini

Acido A cannabielsoico (CBEA-A)
Acido B cannabielsoico (CBEA-B)
Cannabielsoino (CBE)

Cannabinoli e Cannabinodioli

Acido cannabinolico (CBNA)
Cannabinolo (CBN) [sedativo, antibiotico, anticonvulsante, anti-infiammatorio]
Cannabinolo metiletere (CBNM)
Cannabinolo-C4 (CBN-C4)
Cannabivarina (CBV)
Cannabinolo-C2 (CBN-C2)
Cannabiorcolo (CBN-C1)
Cannabinodiolo (CBND)
Cannabinodivarina (CBVD)

Cannabitrioli

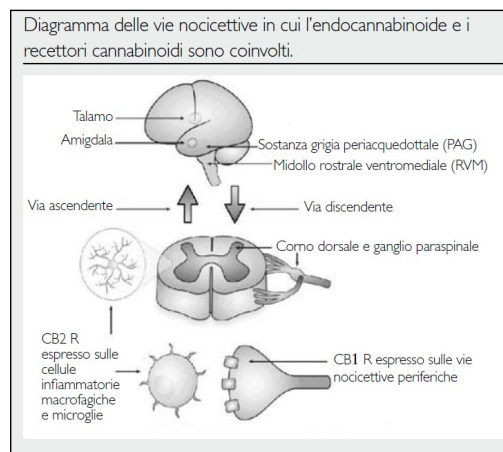
Cannabitriolo (CBT)
10-Etossi-9-idrossi-delta-6a-tetraidrocannabinolo
8,9-Diidrossi-delta-6a-tetraidrocannabinolo
Cannabitriolvarina (CBTV)
Etossi-cannabitriolvarina (CBTVE)

Altri Cannabinoidi

Deidrocanabifurano (DCBF)
Canabifurano (CBF)
Cannabicromanone (CBCN)
Cannabicitrano (CBT)

10-Oxo-delta-6a-tetraidrocannabinolo (OTHC)²¹
 Δ^9 -cis-tetraidrocannabinolo (cis-THC)
3,4,5,6-Tetraidro-7-idrossi-alfa-alfa-2-trimetil-9-n-propil-2,6-metano-2H-1-benzoxocin-5-metanolo (OH-iso-HHCV)
Cannabiripsolo (CBR)
Triidrossi- Δ^9 -tetraidrocannabinolo (triOH-THC)

Esistono dei cannabinoidi endogeni, questi sono degli eicosanoidi, cioè “superormoni” che appartengono alla famiglia delle **prostaglandine**.

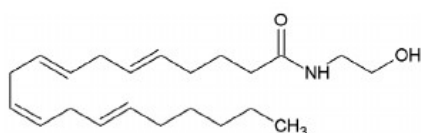


Gli endocannabinoidi, al contrario di altri mediatori chimici, non sono prodotti e immagazzinati nelle microvescicole presinaptiche, ma vengono prodotti “su domanda” dai loro predecessori e quindi rilasciati dal versante postsinaptico, giungendo al pre-sinaptico dove attivano i recettori.

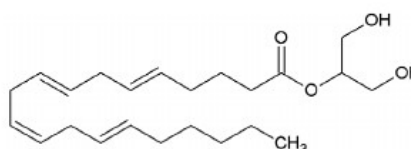
Essi quindi mediano un segnale retrogrado, che dal post-sinaptico va al pre-sinaptico. Dopo il loro rilascio, vengono rapidamente disattivati per captazione, “reuptake”, nelle cellule e metabolizzati.



ANANDAMIDE



Anandamide



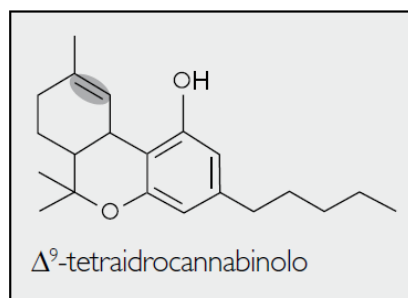
2-arachidonoilglicerolo

L'anandamide (N-arachidoiletanolamide) è una dei pochi cannabinoidi prodotti in varie parti del corpo, incluso il **cervello**. Così come agiscono gli oppioidi, imitando la loro naturale controparte (**endorfine**), i componenti chimici presenti nella **marijuana** imitano i cannabinoidi naturalmente presenti all'interno il corpo umano, chiamati **endocannabinoidi**.

Oltre all'Anandamide, gli endocannabinoidi al momemto più conosciuti sono:

- 2-arachidonoilglicerolo (2-AG)
- 2-arachidonil gliceril etere (Noladina 2-AGE)
- Viroramina (O-arachidonil etanolamina)
- N-arachidonil dopamina (NADA)

THC



Il **delta-9-tetraidrocannabinolo** (detto comunemente **THC**, delta-9-THC o tetraidrocannabinolo) è uno dei maggiori e più noti principi attivi della *cannabis*, e può essere considerato il capostipite della famiglia dei fitocannabinoidi.

È una sostanza psicotropa prodotta dai fiori di cannabis, può essere ingerito, comunemente fumato o inalato grazie ad un vaporizzatore. Con proprietà antidolorifiche (Es: farmaci contenenti THC come il Sativex o il Bedrocan, sono usati per il trattamento del dolore), euforizzanti, antinausea, antiemetiche, anticinetosico, stimolante l'appetito, che abbassa la pressione endooculare, ed è capace di abbassare l'aggressività

THCA

Antinfiammatorio – Le proprietà anti-infiammatorie del THCA lo rendono unico da altri cannabinoidi. Ad esempio i ricercatori hanno esaminato gli effetti di THC e THCA sui livelli di una sostanza chimica che regola la funzione delle cellule immunitarie, noto come fattore di necrosi tumorale alfa (TNFa). Hanno determinato che il THC aumenta il livello di TNFa nel corpo, mentre THCA abbassa la sua produzione.

Questo può contribuire alle proprietà anti-infiammatorie del THCA, come TNF svolge un ruolo di infiammazione e febbre. Inoltre suggerisce che il THCA possa essere utile nel trattamento di dolore, spasmi muscolari, crampi mestruali e disturbi del sistema immunitario.

Anti-emetico – La cannabis è comunemente usata per il trattamento di nausea e vomito, grazie alla sua (anti-nausea) proprietà anti-emetica. È interessante notare che il THCA è stato trovato per avere effetti antiemetici che sono distinti da altri cannabinoidi come il THC.

In uno studio, i ricercatori hanno scoperto che il THCA riduce significativamente la nausea e il vomito in modelli animali, anche se questi effetti non sono stati raggiunti attraverso l'attivazione del recettore CB₁.

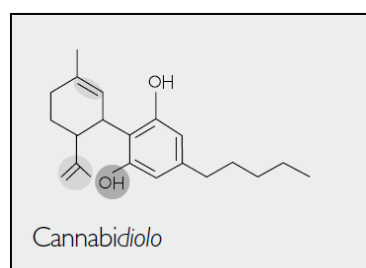
Anti-cancro – Proprio come altri cannabinoidi, il THCA ha mostrato effetti potenzialmente benefici contro il cancro. Il THCA ha dimostrato di rallentare la crescita del tumore in una varietà di tipi di cellule tumorali. Questi effetti, tuttavia, non sono stati trovati così significativi rispetto ad altri cannabinoidi come il CBD.

Neuroprotettivo – Il THCA può anche avere effetti neuroprotettivi, il che significa che può aiutare a proteggere le cellule del sistema nervoso e del cervello (neuroni) da eventuali danni. [Uno studio](#) svolto utilizzando colture cellulari del cervello esposte ad una sostanza chimica tossica conosciuta come MPP ha scoperto che il THCA ha protetto le cellule cerebrali dalla tossicità.

Il THCA è stato in grado di aumentare il numero di cellule viventi dopo l'esposizione a MPP del 123%. Il CBD è stato testato anche nello studio ed ha mostrato livelli simili di protezione (117%).

Le proprietà neuroprotettive del THCA suggeriscono che potrebbe essere utile per il trattamento di malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer e il morbo di Parkinson.

CBD:



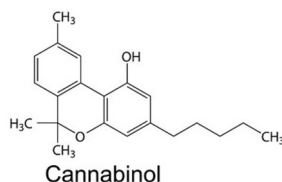
Il cannabidiolo (CBD) è un metabolita non psicoattivo della *Cannabis sativa*. Ha effetti rilassanti, anticonvulsivanti, anti distonici, antiossidanti, antinfiammatori, favorisce il sonno ed è distensivo contro ansia e panico. Si è rivelato inoltre in grado di ridurre la pressione endoculare ed è un promettente antipsicotico atipico

Il CBD potenzia l'efficacia analgesica del THC prolungandone la durata di azione (attivando la *pathway* serotoninergica a livello del rafe dorsale) e al tempo stesso ne riduce gli effetti collaterali su frequenza cardiaca, respirazione e temperatura corporea.

In particolare il CBD interagisce come antagonista verso i recettori dei cannabinoidi GPR55, verso i recettori vanilloidi TRPV1 e TRPV2 e come agonista verso i recettori per la serotonina 5-HT1^a

Il cannabidiolo è inoltre un antagonista, non specifico, dei recettori cannabinoidi CB1 e CB2, dei recettori per gli oppioidi MOR e DOR e di altri neurotrasmettitori-S

CBN o CANNABINOLO:



Sebbene THC e CBD sono i più conosciuti, anche il CBN merita la nostra attenzione con le sue interessanti proprietà terapeutiche. Si tratta di un cannabinoide con benefici effetti sul nostro organismo, dalla rigenerazione ossea alla conciliazione del sonno.

Pur avendo proprietà sedative, il CBN non è psicoattivo. Ciò potrebbe risultare estremamente interessante dal punto di vista terapeutico, grazie anche alla totale assenza di effetti psicotropi. Tuttavia, il contenuto di CBN nella marijuana è estremamente basso e raramente supera l'1%. Nonostante ciò, sono sufficienti piccole dosi per generare una risposta da parte del nostro organismo.

Alcuni studi hanno dimostrato che il CBN potrebbe contribuire a stimolare la crescita del tessuto osseo, reclutando indirettamente un gran numero di cellule staminali mesenchimali dal midollo osseo circostante. Comunemente note per la loro capacità di trasformarsi in cellule del sangue, queste cellule staminali possono entrare a far parte anche del tessuto osseo e di altri tessuti. Questa sua qualità potrebbe renderlo molto efficace nelle terapie finalizzate a trattare e rigenerare le fratture ossee.

Il CBN, o "cannabinolo", viene prodotto quando il THC entra in contatto con l'ossigeno o con una fonte di calore.

Questo processo di ossidazione converte il THC in CBN, è per questo che possiamo trovare concentrazioni maggiori di CBN in campioni di marijuana esposti per tempi prolungati all'ossigeno, come le cime più "stagionate" o mal conservate.



Il CBN, o "cannabinolo", viene prodotto quando il THC entra in contatto con l'ossigeno o con una fonte di calore. Questo processo di ossidazione converte il THC in CBN. Per questo motivo possiamo trovare concentrazioni maggiori di CBN in campioni di marijuana esposti per tempi prolungati all'ossigeno o al calore.

Le infiorescenze o un olio di cannabis mal conservato possono dunque avere una minore quantità di THC che viene convertito in CBN con diminuzione dell'effetto anti dolorifico e spiacevoli effetti di stordimento.

Anche se non ha la capacità di legarsi ai recettori dei cannabinoidi e quindi non è psicoattivo, il CBN può provocare potenti effetti sedativi, il contenuto di CBN nella marijuana è estremamente basso e raramente supera l'1% nonostante ciò, sono sufficienti piccole dosi per generare una risposta da parte del nostro organismo.

Al CBN viene riconosciuta la capacità di stimolare la crescita del tessuto osseo, reclutando indirettamente un gran numero di cellule staminali mesenchimali dal midollo osseo circostante.

Grazie alla sua azione sui recettori TRPV2 (anche conosciuti come termosensori ad alta soglia), il CBN sarebbe in grado di alleviare i dolori provocati da urti ed ustioni.

Per queste evidenze il CBN è uno dei cannabinoidi particolarmente oggetto di studio.

CANNABIGEROLO

Una delle sostanze spesso e a torto meno considerate nella cannabis è il Cannabigerolo.

Il **CBG** è un cannabinoide non psicoattivo, non molto conosciuto e quasi ignorato perché offuscato dalla fama del THC e del CBD.

La condensazione del Geraanil-Pirofosfato e dell'Acido Olivetolico, generano L'Acido Cannabigerolo (CBGA) il quale è ciclizzato dall'enzima THCA-Sintetasi per dare l'Acido Delta-9 Tetraidocannabilico (THCA).

Attraverso l'azione della CBDA-Sintetasi sul CBGA si ottiene il Cannabidiolo Acido (CBDA)

(Vedi figura 1)

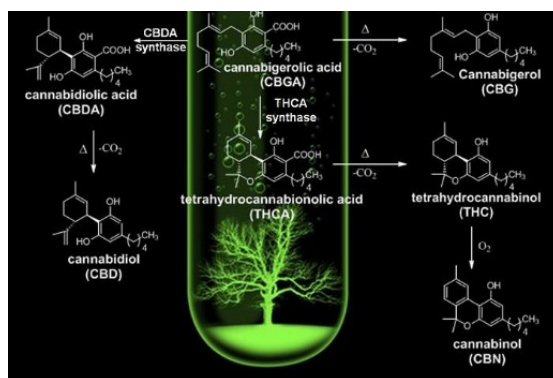


Figura 1

Il CBG è in realtà fondamentale perché rappresenta dunque un **precursore di molti cannabinoidi**, inclusi il CBD e il THC. Con la crescita della pianta, il CBG subisce una trasformazione in altri cannabinoidi, per via degli enzimi presenti nella pianta stessa, è per questo che lo si tende a trovare in quantità così ridotte, quando la canapa è pronta per il raccolto. È grazie al CBG che si formano il CBD e il THC.

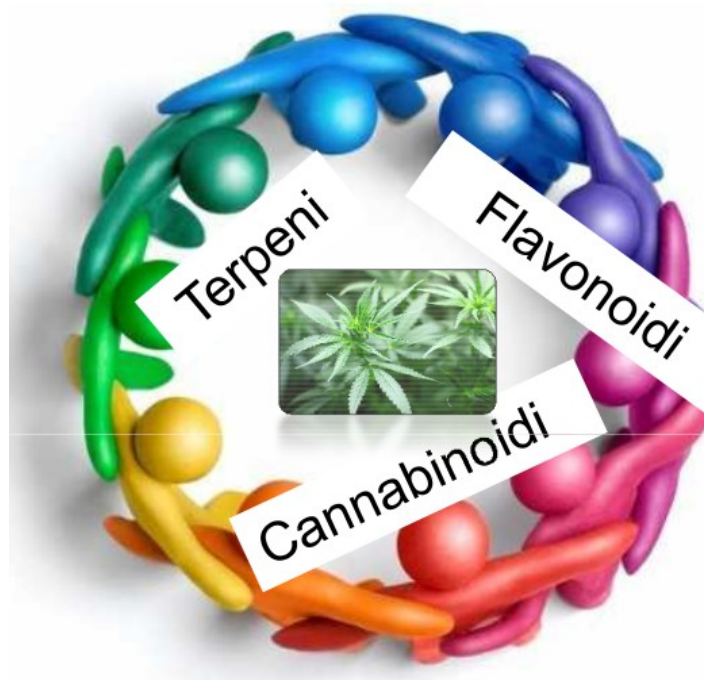
Oltre a questo ruolo, il CBG ha importanti proprietà dal punto di vista terapeutico recentemente riconosciute dalla comunità scientifica.

Inibendo il *GABA* favorisce il rilassamento dei muscoli e allieva l'ansia, altri studi ascrivono al CBG proprietà antidepressive, antiossidanti in genere ed antinfiammatorie a livello intestinale.

Attività terapeutica dei principali cannabinoidi

<http://www.cannabisterapeutica.info/2016/04/05/cannabinoidi-e-virtu-terapeutiche>

EFFETTO ENTOURAGE



Negli ultimi anni ci si sta soffermando in particolar modo sui fitocannabinoidi secondari sintetizzati dalla pianta *Cannabis sativa* L., le cui proprietà terapeutiche sono di particolare interesse.

Mentre il THC è stato ampiamente studiato negli ultimi 50 anni, sui cannabinoidi secondari non si è data una particolare importanza.

Con (Ben-Shabat et al., 1998) viene introdotto per la prima volta il concetto di “Effetto Entourage” per descrivere il meccanismo per il quale i cannabinoidi lavorano insieme sinergicamente, e influenzano il corpo in un modo simile all’azione del suo sistema endocannabinoide. Questa teoria è la base per un’idea relativamente controversa tra i ricercatori che sostengono che estratti contenenti un ampio spettro di sostanze agiscano meglio come agenti terapeutici, piuttosto che i singoli estratti di cannabinoidi. Uno studio ad esempio evidenzia come un estratto di cannabis con il 20% di THC abbia mostrato un’attività più marcata come antispastico rispetto al THC puro (Williamson, 2001).

La teoria dell’effetto entourage è stata sostenuta da Wagner e Ulrich-Merzenich (Wagner and Ulrich-Merzenich, 2009) insieme a Mechoulam, che definiscono quattro meccanismi di base della sinergia della pianta come segue:

1. Capacità di influenzare diversi siti del corpo.
2. Capacità di migliorare l’assorbimento dei principi attivi.
3. Capacità di superare i meccanismi di difesa dei batteri.
4. Capacità di minimizzare gli effetti collaterali indesiderati.

Così Ethan Russo, neurologo e psicofarmacologo che ha studiato a lungo i composti della cannabis e il loro ruolo nel corpo umano, in uno studio, Russo (Russo, 2011) descrive come i composti della

cannabis influenzino l'un l'altro i meccanismi. Tale effetto può essere sfruttato per trattare il dolore, l'infiammazione, la depressione, l'ansia, la dipendenza, l'epilessia, il cancro, i funghi e diverse infezioni. Non si parla solo del noto effetto THC-CBD, ma anche di piccole quantità di terpeni possono fare la differenza. Un recente studio (Gallily et al., 2015) ha mostrato come un estratto di cannabis ricco in CBD è stato superiore nel ridurre l'infiammazione rispetto al CBD purificato.

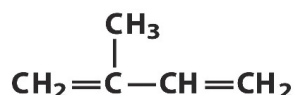
COSTITUENTI NON CANNABINOIDI

Terpeni e Terpenoidi

Il profumo tipico della Cannabis è il risultato della presenza di circa 140 terpenoidi diversi.

Vediamo di capire cosa sono i terpeni e in cosa differiscono dai terpenoidi:

I terpeni sono polimeri costituiti da multipli dell'unità isoprenica (C₅H₈), chimicamente un isoprene è un diene cioè una molecola che ha due doppi legami.



Isoprene

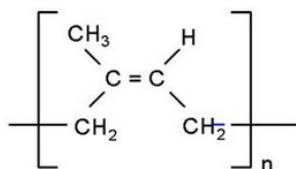


Quando i gruppi CH₂ si trovano dallo stesso lato rispetto al legame doppio C = C abbiamo la forma geometrica cis viceversa quella trans.

Gli isomeri di cui parliamo sono isomeri geometrici, cioè hanno il medesimo ordine con cui gli atomi sono legati fra di loro ma differiscono per il modo in cui gli atomi legati al doppio legame sono orientati nello spazio.

Le due forme ovviamente non sono interconvertibili perché non ci può essere rotazione sul legame C=C, per passare da una forma all'altra è necessario fornire energia e rompere il doppio legame.

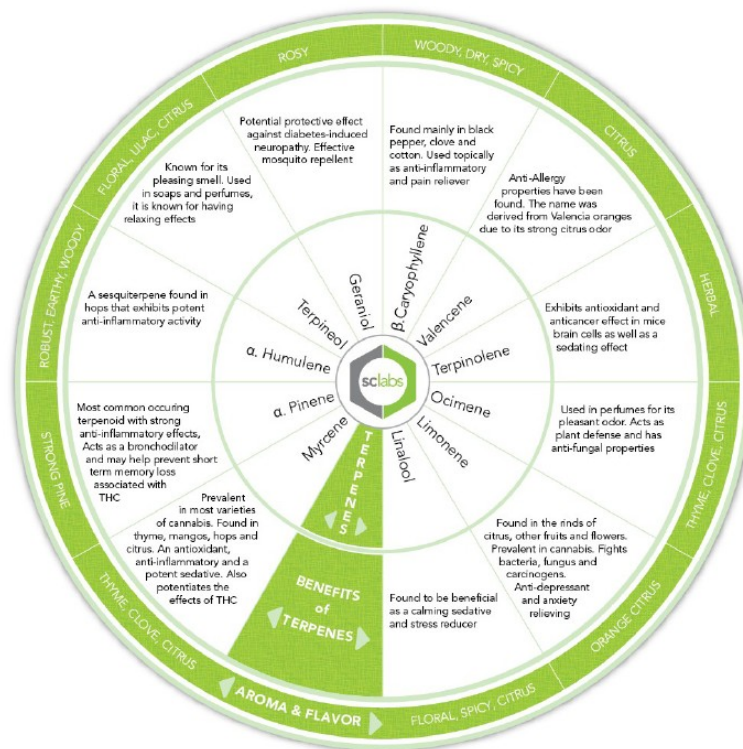
Nel polimero ci saranno tanti doppi legami quante sono le unità isopreniche, grazie alla coppia di elettroni dei due doppi legami possiamo avere la polimerizzazione:



Quando le unità di isoprene sono unite due alla volta formano i monoterpeni (scheletro C10). Quando i terpeni hanno gruppi funzionali contenenti atomi diversi dal carbonio, come gruppi idrossilici, carbonilici o contenenti azoto, vengono chiamati **terpenoidi**. A seconda dunque del grado di aggregazione, abbiamo sesquiterpenoidi (C15), diterpenoidi (C20), e triterpenoidi (C30). I terpenoidi possono essere idrocarburi aciclici, monociclici o policiclici, con modelli di sostituzione tra alcoli, eteri, aldeidi, chetoni ed esteri. L'insieme dei terpeni distillati costituisce l'olio essenziale che è il responsabile dell'aroma delle diverse varietà di *Cannabis*, visto che i fitocannabinoidi sono inodori. I terpenoidi dell'olio essenziale di Cannabis risultano essere:

Mircene
Limonene
Linalolo
trans-Ocimene
β-Pirene
α-Pirene
β-Cariofillene
Δ³-Carene
trans-γ-Bisabolene
trans-α-Farnesene
β-Fencolo
β-Fellandrene
α-Umulene
Guaiolo
α-Guaiene
α-Eudesmolo
Terpinole
α-Selinene
α-Terpineolo
Fencone
Camfene
cis-Sabinene idrato
cis-Ocimene
β-Eudesmolo
β-Selinene
α-trans-Bergamotene
γ-Eudesmolo
Borneolo
cis-β-Farnesene
γ-Curcumene
cis-γ-Bisabolene
α-Tujene
epi-α-Bisabololo
Ipsdienolo
α-Ylangene
β-Elemene
α-cis-Bergamotene
γ-Murolene

α -Cadinene α -Longipinene Cariofillene ossido



Benefici dei principali terpeni nella cannabis. (<http://sclabs.com/learn/terpenes.html>)

I terpeni più noti nell'infiorescenza della cannabis sono:

Il **Mircene** (o β -mircene aroma di chiodi di garofano, es. Luppolo) è in genere il terpene più concentrato nella cannabis. Il Mircene è usato come un aiuto per il sonno, si pensa contribuisca all'effetto 'sedativo' di solito associato al THC.

I principali effetti del Mircene sono: Anti-infiammatori, sedativi ipnotici, analgesici e decontratturanti.

Secondo i ricercatori il mircene potrebbe inibire l'infiammazione indotta da LPS, inclusa la migrazione cellulare, che è una caratteristica chiave della pleurite e generalmente della risposta infiammatoria. Inoltre, il β -mircene ha dimostrato attività immunoregolatrice, inibendo la produzione di ossido di azoto (NO), nonché citochine Interferone gamma (IFN γ) e Interleukin-4 (IL-4), che è normalmente sovrapprodotta durante l'infiammazione dei polmoni (18 , 19).

Il **Cariofillene** (o β -cariofillene sapore piccante, es. Pepe nero) è un altro terpene altamente concentrato trovato nella cannabis. La ricerca mostra che il caryophyllene tende a legarsi ai recettori CB2 ma non ai recettori CB1, suggerendo che manca di proprietà psicoattive. I principali effetti del Cariofillene sono: Anti-infiammatorio, analgesico, protezione gastrointestinale, e capacità di contrastare la malaria.

L' **α -Pinene** si trova nella cannabis in piccole quantità, ma sembra essere il terpene più diffuso in natura. La ricerca suggerisce che l' α -Pinene abbia effetti positivi sulla memoria e possa anche contrastare gli effetti negativi del THC sulla memoria a breve termine. I principali effetti dell' α -Pinene sono: Anti-infiammatorio, broncodilatatore (a bassi livelli), antibiotico.

Le attività antimicrobiche degli isomeri e degli enantiomeri del pinene sono state valutate contro cellule batteriche e fungine. Il test di diffusione dell'agar ha mostrato che erano attivi solo gli enantiomeri positivi degli isomeri α - e β del pinene. Sono stati anche determinati la minima concentrazione inibitoria (MIC) e la minima concentrazione microbica (MMC) di questi monoterpeni, confermando che gli enantiomeri positivi hanno mostrato attività microbica contro tutti i funghi e batteri testati con MIC compresi tra 117 e 4.150 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Tuttavia, nessuna attività antimicrobica è stata rilevata con gli enantiomeri negativi fino a 20 mg / ml. Le curve time-kill hanno mostrato che (+) - α -pinene e (+) - p-pinene erano altamente tossici per *Candida albicans*, uccidendo il 100% dell'inoculo entro 60 minuti. Al contrario, l'effetto battericida si è verificato dopo 6 ore su *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA).

Il **Limonene** (odore agrumi, es. Limone) è un terpene presente in concentrazioni basse, ma è il secondo terpene più diffuso in natura. Il Limonene è stato ritrovato anche nei limoni e altri agrumi. I principali effetti del Limonene sono: ansiolitico (combatte l'ansia), Anti-depressivo, Anti-ossidante, contrasta il reflusso acido e combatte l'acne.

Il D-limonene è anche un possibile candidato per una varietà di applicazioni mediche, tra cui il cancro e l'AIDS, ed è stato notato per avere proprietà insetticide. Recenti studi infatti paiono rivelare che il limonene abbia proprietà anticancerogene. Incrementa i livelli di enzimi epatici utilizzati nella neutralizzazione dei carcinogeni. Il limonene pare promuovere il sistema GST (Glutathione-S-Transferasi, implicato nell'eliminazione dei carcinogeni) del fegato e dell'intestino attenuando l'effetto causato dai carcinogeni. Studi su animali dimostrano che il limonene ha proprietà chemiopreventive in forme tumorali e se presente nella dieta riduce la crescita tumorale al seno.

Il **Linalolo** (odore lavanda floreale, es. Lavanda) Proprietà sedative e anti-ansiolitiche. linalolo e il corrispondente acetato svolgono un ruolo importante nell'attività antinfiammatoria visualizzata dagli oli essenziali che li contengono e forniscono ulteriori prove che suggeriscono che le specie che producono linalolo e acetato di linalile sono potenzialmente agenti anti-infiammatori.

L' **α -Phellandrene** (*Eucalyptus phellandra*) immunostimolante, antinfiammatorio, antidepressivo, antimicrobico.

Gli effetti indotti dall'utilizzo della cannabis sono svariati e dipendono essenzialmente dalle percentuali delle diverse molecole presenti nella preparazione e dalle modalità di somministrazione.

La maggiore difficoltà per il laboratorio galenico è quella di estrarre i principi attivi farmacologici della cannabis preservando il più possibile i terpeni.

Le sofisticate tecniche di preparazione sviluppate recentemente mi permettono un buon grado di standardizzazione e quindi di offrire un prodotto la cui azione sia il più possibile riproducibile considerato che la materia prima è un infiorescenza che non sempre presenta la stessa concentrazione di attivi.

IMPIEGHI DELLA CANNABIS AD USO MEDICO

CANNABIS MEDICA: E' la *Cannabis Sativa* coltivata in GACP (*Good Agriculture and Collection Practice*) e GMP (*Good Manufacturing Practice*) mediante clonazione, in serre indoor e con metodica di germinazione riportata nel DM 9/11/15. Può contenere o meno THC, è standardizzata nel contenuto di alcuni cannabinoidi (es. THC, CBD, CBN) ed è di grado farmaceutico, destinata ad uso terapeutico.

I' impiego riguarda ai fini della mutuabilità:

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali;
- l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace;
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

Per tutti chi altri impieghi per i quali ci sia letteratura, si prescrive attraverso la legge Di Bella.

Al momento non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta di preparazioni vegetali definite come "olio" o "soluzione oleosa" di *cannabis*, che consistono in non meglio specificati estratti di *cannabis* in olio e/o altri solventi. Pertanto, per assicurare la qualità del prodotto, la titolazione del/i principio/i attivo/i deve essere effettuata per ciascuna preparazione magistrale con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa.

È da tempo riconosciuto l'effetto dei cannabinoidi, nella sindrome da deperimento nell'AIDS, nonché nel trattamento della nausea e del vomito in corso di chemioterapia per neoplasie. I cannabinoidi inoltre, posseggono proprietà analgesiche, paragonabili a quelle dei cosiddetti oppiacei minori e possono avere un'azione sinergica con gli oppioidi stessi, aumentando l'efficacia della morfina nel trattamento del dolore, recentemente sono allo studio anche le proprietà antitumorali di questa pianta.

L'interesse delle case farmaceutiche ha portato allo sviluppo di vari prodotti, sia a base di estratti naturali che di molecole sintetiche.

Secondo alcuni autori la cannabis comprende un'unica specie, la *Cannabis sativa*, cioè la pianta storicamente più diffusa in occidente e che a sua volta comprenderebbe diverse varietà e sottospecie, secondo altri invece si distinguerebbero tre specie, *Cannabis sativa*, *indica* e *ruderalis*.

La classificazione *tassonomia*, (disciplina della classificazione) ha perso la sua importanza originale perché in natura troviamo per lo più piante ibride e la classificazione più certa, può essere eseguita su base genomica, fenotipo e profilo terpenico.

E' comunque possibile osservare alcune differenze morfologiche fra le varie piante che sono appunto, secondo alcuni autori riferibili a specie e secondo altri a sottospecie.

Cannabis Sativa: è il nome botanico e scientifico che si riferisce alla pianta, indipendentemente che sia ad uso ludico, medico, tecnico, alimentare, o industriale.

Canapa Legale: conosciuta anche come *canapone*, è *Cannabis Sativa* con contenuto di THC < 0,2% dunque non è considerata stupefacente. La canapa legale è destinata all'uso industriale, tecnico, alimentare, tessile, ecc... Il limite di THC può arrivare fino allo 0.6% nelle analisi eseguite sulla coltivazione.

Cannabis Light: è uno *slang inglese* si tratta di **marijuana leggera** legalmente in vendita perché manca di THC o ne ha dosi bassissime.

La cannabis light viene ricavata da infiorescenze femminili di Canapa Light Sativa specificatamente selezionate in quanto ricche di CBD, cannabidiolo (composto non psicoattivo che si utilizza anche nella marijuana medica) e poverissime di THC (sostanza psicoattiva contenuta nella normale marijuana e proibita dalla legge).

VARIETA' DI CANNABIS LIGHT

Le varietà di canapa registrate in Europa che possono essere legalmente coltivate anche in Italia sono circa 64.

Si tratta di varietà di canapa industriale certificate a livello europeo per il loro contenuto di THC che non deve superare lo 0,2%. **Sono coltivabili legalmente anche in Italia** e la legge entrata in vigore quest'anno nel nostro paese ha alzato il limite di THC che può essere contenuto dalle infiorescenze in campo, fino allo 0,6%, specificando che **nel caso in cui la percentuale di THC dovesse superare la soglia dello 0,6%**, l'autorità giudiziaria può disporre il sequestro o la distruzione della coltivazione, ma anche in questo caso **“è esclusa la responsabilità dell'agricoltore”**.

Le parti vegetali della cannabis sono:

1. infiorescenze (maschile/femminile)
2. foglie
3. gemme
4. semi
5. stelo/fusto
6. radici

Tutte le parti costituenti la pianta *Cannabis* con l'eccezione dei semi, contengono principi attivi in varia concentrazione, la massima concentrazione si trova nella infiorescenza femminile.

Alla cannabis sono stati dati vari nomi, tuttavia la denominazione più usata è marijuana o marihuana

VARIETÀ (*strain*)

- ✓ Sativa piante con altezze più imponenti e cime meno compatte, con "high" più stimolanti ed energizzanti.
- ✓ Indica piante piccole, tozze e cespugliose, con cime compatte e trasudanti di resina, capaci di effetti più rilassanti.
- ✓ Ruderalis comunemente conosciuta come Cannabis autofiorente
- ✓ *Ibridi*

Normalmente, una pianta di **Cannabis indica** tende ad essere piccola e cespugliosa, con foglie tozze verde scuro e tempi di fioritura di 6 – 9 settimane.

Le Indica pure, provenienti dall'Afghanistan hanno contribuito enormemente all'evoluzione della cultura contemporanea della Cannabis.

Le cime compatte che associamo ad una marijuana di ottima qualità sono quasi sempre frutto di una pianta con genetica Indica.

Il 90% delle varietà di Cannabis Light vendute oggi sul mercato contengono almeno una parte di genetica Indica.

Questi ibridi dominano da anni il mercato e hanno contribuito ad arricchire, a causa degli ibridi, le genetiche Ruderalis.

In genere, le piante Indica tendono a sviluppare più ramificazioni laterali, con una distanza internodale piuttosto ridotta e sono ideali per le coltivazioni indoor.

La caratteristica più evidente delle piante di Cannabis indica sono le foglie. Quando ci si trova davanti ad una varietà con foglie a 3, 5 o 7 punte con struttura piuttosto tozza, quasi sicuramente si tratta di una pianta Indica.

Al contrario, una varietà di Cannabis sativa è caratterizzata da tonalità verdi più chiare e foglie molto più strette ed allungate.

Il termine "blocco-divano" viene spesso associato alle cime di Cannabis indica. Le Indica provocano effetti molto corporei e pesanti, piuttosto del tipico "high" energizzante e stimolante delle Sativa.

Le alte concentrazioni di CBD delle varietà Indica, comparate al ridotto, se non nullo, contenuto di cannabidiolo delle Sativa, giocano sicuramente un ruolo importante.

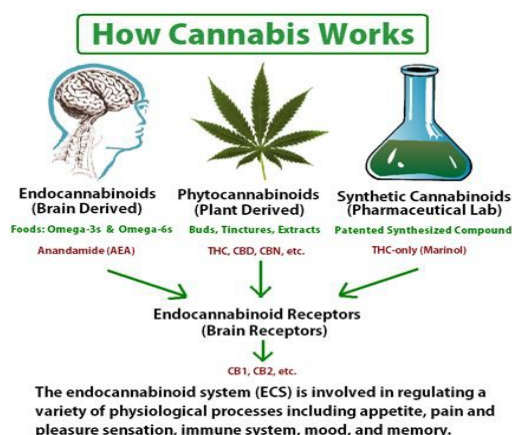
In linea generale, l'effetto delle varietà del ceppo Sativa viene spesso descritto come un "high" cerebrale potente ed edificante, mentre l'Indica tende a provocare un effetto più fisico e narcotico.

Mentre THC e CBD giocano un ruolo significativo in merito agli effetti, altre sostanze naturali contribuiscono, facendo la propria parte, alla produzione di queste distinte caratteristiche. Per esempio, oltre 129 differenti terpeni sono stati rilevati nella Cannabis, in concentrazione ed equilibri che possono largamente influenzare lo sviluppo di una particolare varietà.

Dopo il THC, il CBD è il secondo cannabinoide, per rilevanza ed importanza, riscontrabile naturalmente nella Cannabis: non solo gli viene riconosciuto il valore medicinale ma è in grado di modificare il modo in cui il THC interagisce con l'organismo, modulandone e smorzandone l'effetto.

Cannabis Indica	Cannabis Sativa
Pianta piccola compatta e cespugliosa	Pianta più grande alta fino a 6 metri
Tempi di fioritura più rapidi (6 - 9 settimane)	Tempi di fioritura da 9 a 12 settimane
Ricca in CBD	Ricca in THC
Effetti sul corpo: migliora gusto tatto e udito, rilassamento effetto soporifero e anti stress	Effetto Cerebrale, energetico, stimolante creativo aumento della concentrazione

COME FUNZIONA LA CANNABIS

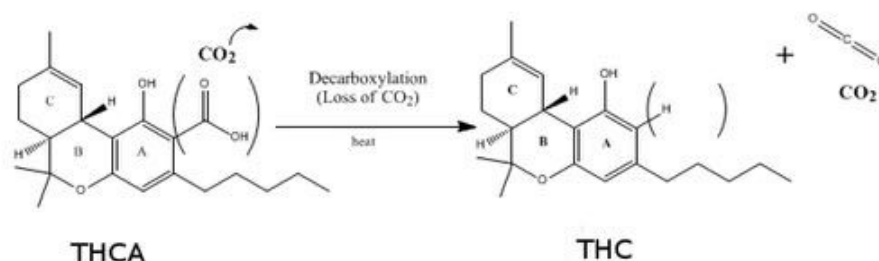


Sebbene, come detto, THC e CBD sono i due componenti più studiati e utilizzati, la cannabis contiene più di 101 cannabinoidi e oltre 700 sostanze diverse fra le quali i terpeni, che concorrono a formare quel pool di sostanze attive chiamato fitocomplesso e che agiscono sul sistema cannabinoide Endogeno detto CANNABIOMA.

Il **THC** e il **CBD**, non sono presenti nella pianta come tali: infatti, la cannabis produce tutti i cannabinoidi in una forma chimica detta «acida» (*acidi cannabinoidici gruppo COOH*) per cui si parla di THCA e CBDA (A= acido).

In altre parole, nell'infiorescenza fresca o essiccata (cruda) di cannabis non ci sono **THC** e **CBD**, ma **THCA** e **CBDA**.

Applicando un sufficiente quantità di calore (Ma anche ossigeno o luce solare), gli acidi cannabinoidici vengono trasformati nei relativi *cannabinoidi neutri* (quindi il THCA diventa THC e il CBDA diventa CBD, questo processo è chiamato **decarbossilazione**).



Le proprietà terapeutiche sono dovute al THC e al CBD, ma va precisato che anche i cannabinoidi acidi come il THCA e il CBDA (non decarbossilati) possiedono una attività terapeutica, che però può essere differente da quella necessaria per la patologia da trattare.

.THCA è un acido carbossilico (acido tetraidrocannabinolico) THC-COOH

. THCA NON è psicoattivo

. THCA è precursore del THC

. THCA -> decarbossilazione -> THC

Il THCA ha attività antinfiammatoria, sedativa ed è capace di inibire gli spasmi.

Più avanti verranno proposti vari metodi di decarbossilazione e va detto che anche in questo caso non esiste una visione univoca del problema, per quanto tempo devo riscaldare le infiorescenze per ottenere un prodotto che mantenga il più possibile integro il fitocomplesso senza eccessiva perdita di terpeni e flavonoidi ? Nella valutazione va tenuto conto che:

- In caso di eccessivo riscaldamento otterremo una droga in cui possono mancare componenti acidi che concorrono all'attività (es.THCA) e terpeni. Inoltre, a temperature troppo alte o per troppo tempo, THC e THCA si decompongono a CBN dunque si possono avere spiacevoli effetti collaterali come sonnolenza e intontimento.
- In caso di insufficiente riscaldamento si otterrà un estratto quasi o completamente non decarbossilato in, cui sono presenti solo componenti acidi (no THC e no CBD) e tutta la componente terpenica.
- Modulando tempo e temperatura si può ottenere un estratto non totalmente decarbossilato ma che mantiene l'intero profilo attivo della pianta.

L' attività della cannabis, come detto è dovuta anche alle sostanze che concorrono a formare il fitocomplesso, fra queste sostanze particolare importanza rivestono i cosiddetti TERPENI

- **Effetto entourage (effetto del fitocomplesso)**
- **Attività antinfiammatoria, antibiotica, analgesica**
- **Attenuano gli effetti negativi del THC come perdita di memoria e ansia**
- **Visti prima, sono per esempio il Mircene l'alfa pinene e il betacariofillene**

Molto è ancora da studiare ma è stato dimostrato come la droga con il fitocomplesso sia più attiva del prodotto sintetico.

Quando parliamo di **TITOLAZIONE** della droga ci riferiamo a CBD e THC che sono più rappresentativi quindi non possiamo sapere cosa faranno gli altri componenti del fitocomplesso.

SISTEMA CB1 e CB2

Attualmente si conoscono due tipi di recettori cannabinoidi: il recettore CB1, scoperto nel 1990, e il recettore CB2, individuato nel 1993. Alcuni ricercatori suppongono l'esistenza di un terzo tipo di recettore, ma ciò non è stato ancora confermato.

I recettori CB1 si trovano principalmente nell'encefalo, in particolare nei gangli basali, globus pallidus e substantia nigra e, in misura minore, nel cervelletto, nell'ippocampo, nel nucleo caudato, nel putamen, nell'ipotalamo e nell'amigdala. Sono stati inoltre individuati, ma con minore densità, anche nei polmoni, nel fegato, nei reni e nelle cellule dell'apparato riproduttivo sia maschile che femminile, sono invece assenti nel midollo allungato, la parte del sistema nervoso che presiede al controllo delle funzioni respiratorie e cardiovascolari. La stimolazione dei recettori CB1 rende conto degli effetti euforizzanti dei cannabinoidi ma anche della loro azione antiemetica, antiossidante, ipotensiva, immunosoppressiva, antinfiammatoria, analgesica, antispastica e stimolante dell'appetito.

Si è a lungo ritenuto che i recettori CB2 si trovassero quasi esclusivamente sulle cellule T del sistema immunitario, con la più alta densità a livello della milza. Un recente studio ha invece mostrato la loro presenza anche a livello del sistema nervoso centrale. La stimolazione dei recettori CB2 sembra essere responsabile principalmente della azione anti-infiammatoria e immunomodulatrice dei cannabinoidi.

IL Cannabidiolo non agisce solo su recettori CB1 e CB2, ma ha effetto di bilanciamento, non ha attività psicotrope e allucinogene.

Modula l'azione del THC a livello cerebrale, limitando in questo modo gli effetti collaterali provati durante il cosiddetto "sballo" (*high*) *Così come il THC, non funziona nel dolore postoperatorio.*

I cannabinoidi sono liposolubili e si accumulano nel tessuto adiposo che li rilascia lentamente. Questo fa sì che in alcuni casi le prime somministrazioni possano sembrare poco o per nulla efficaci. Il successivo rilascio di principi attivi da parte del tessuto adiposo innalza la frazione attiva circolante.

POSOLOGIA E DOSAGGIO

Dipende da numerosi fattori, sesso, età e peso del paziente, patologia, variabilità genetiche individuali (espressione genica), terapie concomitanti via di somministrazione.

E' importante nelle preparazioni, non confondere mai la dose del THC con il peso delle infiorescenze. E' importante riferirsi alla quantità di THC per evitare la variabilità dovuta differenti e metodi e materiali usati.

Inizialmente le prime somministrazioni possano sembrare inefficaci perché il THC si accumula nel tessuto adiposo, tuttavia il successivo rilascio innalza la frazione attiva circolante. È dunque consigliabile iniziare con dosaggi bassi somministrandoli per 7-10 giorni prima di variare il dosaggio.

Benchè non si possa indicare un dosaggio standard di seguito sono riportati alcuni possibili dosaggi in relazione alle varie patologie.

Nelle more di una standardizzazione dei dosaggi, assolutamente necessaria per rendere omogenea la gestione della cannabis, si riporta una tabella di riferimento con i range di dosaggio utilizzati nelle diverse indicazioni.

Si ricorda che il farmaco va titolato a dosi crescenti, pertanto l'eventuale incremento posologico non dovrà comunque superare i 25 mg di sostanza/die.

Indicazione Terapeutica	Dose THC
SNC: spasticità da para/tetraplegia, danno spinale, SLA, Corea di Huntington, morbo di Parkinson, etc	Da 10 a 20 mg Die
Sclerosi Multipla	Da 5 a 10 mg fino a 25 mg/Die
Dolore cronico, dolore neuropatico artrite, dolore fantasma	Da 10 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 70 mg/die
Terapia combinata con oppioidi	Da 10 a 20 mg die
Fibromialgia	Da 2,5 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 15 mg/die
Nausea e vomito da chemioterapia	Singola dose da 5-10 o 20 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di 40 mg/die
Anoressia Cachessia	Da 2,5 mg a 10 mg due volte al giorno prima dei pasti
Incontinenza urinaria, disturbi vescicali	Da 5 mg a 25 mg/die
Paura/ansia, stress post-traumatico, depressione	Da 2,5 mg a 7,5 mg/die
Malattia di Alzheimer	Da 2,5 mg alla sera fino a 5 mg 2 v. al dì
Emicrania, emicrania a grappolo	Singola dose da 5 mg durante l'attacco
BPCO, asma	3-4 mg 2 volte al dì, prima dei pasti
Malattie infiammatorie intestinali croniche: morbo di Crohn, colite ulcerosa, colon irritabile, enteropatia da glutine	Da 7,5 a 15 mg/die
Sindrome di Tourette	Da 10 mg a 20 mg/die
Disturbi del sonno, apnee notturne	Da 2,5 mg a 10 mg/die

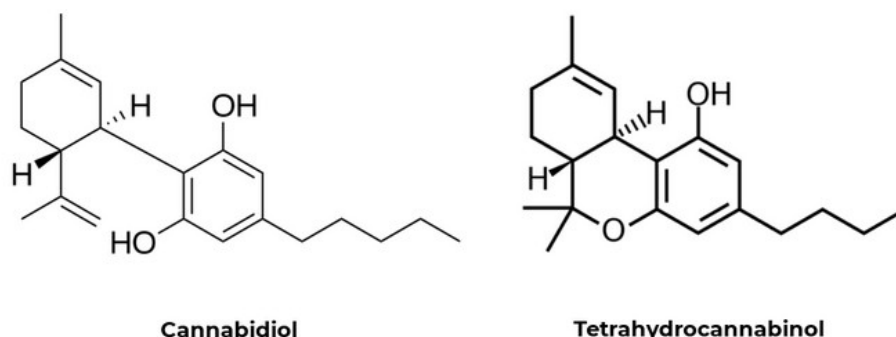
CRITERI DI SCELTA FRA VARIETA' A DIVERSA CONCENTRAZIONE DI THC o CBD

La stretta relazione tra i due composti può portare alcuni ad assumere che entrambi abbiano un impatto simile sull'organismo, un confronto tra la struttura molecolare del CBD e del THC rivela l'esatto opposto.

CBD e THC hanno la stessa formula bruta : 21 atomi di carbonio, 30 atomi di idrogeno e 2 atomi di ossigeno.

I due sono gemelli quasi identici.

Ciò che li differenzia tuttavia, è la disposizione di un singolo atomo, che è possibile osservare nell'illustrazione seguente.



La densità dei recettori dei cannabinoidi nel cervello risulta 10–50 volte maggiore di quella dei recettori dei neurotrasmettitori classici, per esempio di quelli della dopamina e degli oppioidi.

Il THC è un agonista di entrambi i recettori (CB1 e CB2) e mima parzialmente le azioni dei cannabinoidi endogeni.

Il secondo recettore, il CB2, (omologo ai CB1 per il 48%) è espresso in prevalenza nei tessuti periferici, principalmente nel sistema immunitario, milza, tonsille, timo, midollo osseo, tessuti deputati alla produzione delle cellule immunitarie e cellule immunitarie.

Contengono il maggior numero di CB2 in ordine decrescente: i linfociti B, i natural-killer, i monociti, i neutrofili, i linfociti T8, i linfociti T4.

I cannabinoidi, compreso il THC, possono considerarsi degli immuno modulatori, con complesse azioni sui tipi cellulari del sistema immunologico; l'effetto finale è immuno-soppressivo per inibizione delle funzioni dei linfociti, delle cellule natural-killer, macrofagi e mastocellule.

Benchè la differenza strutturale sia così minima CBD e THC possono differire molto nell'azione.

Ricordiamo che i recettori **CB1** si trovano abbondantemente **in regioni del cervello responsabili di processi mentali e fisiologici come la memoria, alta cognizione, emozione e coordinazione motoria, sono localizzati inoltre nel midollo spinale e lungo le vie del dolore così sono implicati nella regolazione di diverse funzioni biologiche, compresa la trasmissione dello stimolo del dolore.**

L'interazione tra i recettori CB1 e CB2 e i cannabinoidi come CBD e THC è responsabile degli effetti benefici per la salute come il sollievo dal dolore, dall'ansia, la stimolazione dell'appetito, la gestione dell'umore e altro ancora.

Ora è qui che entra in gioco la diversa posizione di quell' atomo di idrogeno che cambia la specificità recettoriale.

Poiché THC e CBD hanno strutture molecolari differenti, non interagiscono con i recettori CB1 nello stesso modo.

Mentre CBD e THC si legano entrambi al recettore CB2, interagiscono con i recettori CB1 in modi diversi.

EFFETTI DEL THC

A causa della sua struttura molecolare, il THC è in grado di legarsi con alta specificità con i recettori CB1. Quando questo legame si forma, la reazione crea segnali che vengono inviati al cervello e che si traducono negli effetti

- euforizzanti
- antiemetici
- ipotensivi
- immuno soppressivi
- analgesici
- antispastici
- stimolanti dell'appetito.
- anti nausea
- anti glaucoma

In netto contrasto, la ricerca mostra che il CBD si lega soprattutto ai recettori CB2 ma la sua presenza può mitigare il legame tra il THC e i recettori CB1, neutralizzando efficacemente gli effetti psicoattivi indotti dal THC pur potenziandone l'effetto antidolorifico.

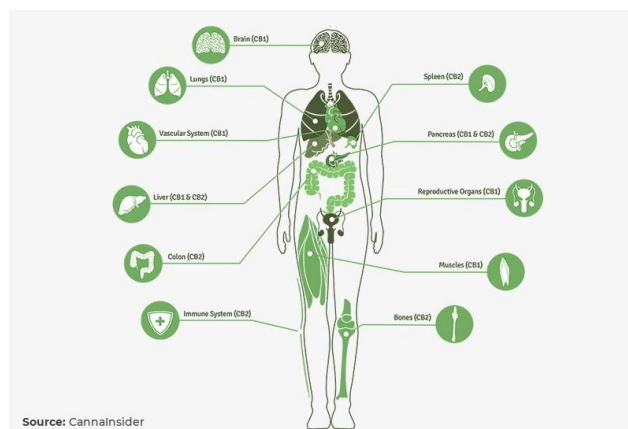
Benefici del CBD

L'elenco delle condizioni nelle quali il CBD può aiutare è in continua espansione. Ecco alcune delle condizioni e dei sintomi più comuni che è possibile combattere con il CBD:

- Epilessia e disturbi convulsivi
- Dolore e infiammazione
- PTSD (Disturbo da stress post traumatico) e ansia
- Morbo di Crohn
- Sclerosi multipla
- Riduzione degli oppiacei
- Antinfiammatorio
- Immuno modulatore
- antiossidante
- Attività antitumorale
- Malattia di Alzheimer

Pare inoltre che il CBD possa modulare l'attività del recettore della serotonina 5-HT ottenendo effetti:

- Antidepressivi
- Ansiolitici
- Neuroprotettivi



La Cannabis è una pianta che assorbe tutte le sostanze contenute nel terreno, come ad esempio i metalli pesanti e per questo può essere potenzialmente cancerogena se non prodotta in GMP, non a caso la coltivano anche nella terra dei fuochi per cercare di bonificare il suolo da tutte le sostanze tossiche, ma in quel caso è Cannabis industriale, senza THC.

Quella terapeutica è coltivata in colture idroponiche dove viene eliminata qualsiasi sostanza tossica è quindi una pianta pulita di cui conosciamo perfettamente le percentuali di THC e CBD.

I ceppi a più alto contenuto di CBD sono preferiti nei soggetti sensibili al THC nei quali, questo provoca ad es. ansia, paranoia, vertigini.

In tali soggetti, un ceppo ad alto contenuto di CBD risulterebbe un'ottima scelta per chi durante il giorno deve controllare il dolore, l'infiammazione, l'ansia o altre condizioni croniche.

I ceppi con CBD / THC bilanciati avranno effetti un pò più euforici dei ceppi con maggiore CBD, e poco THC, dunque hanno meno probabilità di indurre ansia, paranoia e altri effetti collaterali negativi, per la mitigazione che il CBD esercita sul THC.

Farmaci come la morfina e l'ossicodone sono più efficaci e utili nell'azione sul dolore ma hanno degli effetti indesiderati molto rilevanti, la Cannabis è adiuvante e potenzia l'effetto degli analgesici permettendo in associazione di ridurre il dosaggio di antidolorifici maggiori.

Il CBD è in genere il secondo cannabinoide più abbondante nella cannabis, ma non è sempre così. Un ceppo può fornire CBD e THC nei seguenti rapporti:

Bedrocan®	Alto THC 22% basso, CBD < 1%
Bedica®	Medio THC 14% basso, CBD < 1%
Bediol®	CBD / THC bilanciati, 6,5% di THC e al 8% di CBD
FM2	CBD / THC bilanciati 5-8% di THC e 7,5-12% di CBD
Bedrolite®	CBD alto, THC 0,4% di THC e il 9% di CBD

Bedica®: Bedica è l'unica varietà indica. L'aggiunta del Bedica è supportata dalla nota efficacia terapeutica della Cannabis medicinale (varietà indica), nella riduzione del dolore e in un forte effetto rilassante, sia mentale che fisico. Bedica ha un contenuto di THC di circa il 14 % e un tenore di CBD inferiore all' 1 %. Ha un sapore diverso rispetto alle altre specie e quindi contiene un insieme di terpeniche concorrono sinergicamente all'effetto terapeutico modificandone le caratteristiche rispetto ad altre varietà. Presenta infatti una quantità notevole di mircene, un terpene noto per il suo effetto calmante.

Bediol®: è un incrocio tra Haze (Sativa) e Ruderalis. La Cannabis ruderalis ha un basso contenuto di THC e spesso, un contenuto più elevato di CBD. Bediol è una varietà con poco THC (6,5 %) e un elevato contenuto di CBD (circa 8 %) particolarmente utilizzata dai pazienti che usano la Cannabis per il suo effetto analgesico e / o azione contro spasmi muscolari.

Per esempio, vi è motivo di credere che l'inalazione di Cannabis con un alto contenuto di CBD (come Bediol®) fornisca un efficace sollievo per il dolore e gli spasmi muscolari nei pazienti con sclerosi multipla (SM). Grazie alle proprietà anti-infiammatorie del CBD, questa varietà può essere più efficace di altri per i pazienti affetti da malattie infiammatorie. FM2® rappresenta una valida alternativa a Bediol®.

Bedrocan®: Gli utenti esperti della Cannabis medicinale e dei coffee shop Olandesi descrivono questa varietà come una "Sativa", che può essere confrontata con specie che vengono vendute sotto il nome di "Jack Herrer", "Silver Haze", "Super Silver Haze", "S per Skunk". Il contenuto di THC è di circa il 22 %, il contenuto di CBD 0,8% .

In caso di dolore cronico neurale, la varietà Bediol® è spesso prescritta per prima se questa non fornisce un sollievo sufficiente, viene sostituita con la varietà Bedrocan®.

Bedrobinol®: Bedrobinol è un mix di Haze e Afghan (a dominanza sativa). La specie è difficilmente confrontabile con la gamma esistente nei coffee shop Olandesi, ma ha un effetto è più vicino ad una Afghanica pura. Il contenuto di THC di questa varietà è di circa il 13,5%, il contenuto di CBD è inferiore all'1 %. L'effetto del Bedrobinol è lieve, così come il gusto ed il tè di questa specie diventerà rosso/arancio profondo. Grazie alla componente afghanica, il Bedrobinol può essere consigliato in alternativa al Bedica per il suo effetto rilassante e antidolorifico.

Sebbene prove cliniche e aneddotiche suggeriscano i benefici del CBD nella gestione di diverse condizioni, questo è diventato famoso per il trattamento di una forma rara e debilitante di epilessia pediatrica, la sindrome di Dravet che è notoriamente resistente agli attuali metodi di trattamento approvati.

I malati sono afflitti da crisi epilettiche, spesso fino a centinaia al giorno, che peggiorano con l'avanzare dell'età e possono mettere a rischio la loro vita. Attualmente, i metodi di trattamento includono il fatto che il bambino indossa una benda a vista, diete specializzate e chirurgia cerebrale, ma tutti hanno tassi di successo misti.

L'idea di utilizzare composti derivati dalla cannabis per le condizioni pediatriche come l'epilessia rimane un argomento delicato in una cultura in cui la cannabis è stata stigmatizzata.

Un equilibrio tra CBD e THC offre il miglior sollievo di molti sintomi poiché i due lavorano insieme sinergicamente ma quando si desidera un effetto antidolorifico puro un'alta quantità di THC è da preferire.

In definitiva al THC sono imputate molte delle proprietà attribuite alla pianta, comprese quelle antidolorifiche che giustificano l'uso della marijuana per la cura del dolore. Il CBD, invece, è in grado di aumentare l'azione antidolorifica del THC e di prolungarne la durata d'azione, riducendone allo stesso tempo gli effetti collaterali, soprattutto quelli indotti a carico del tratto respiratorio, livello cardiovascolare e centrale.

LA CANNABIS ED IL CUORE

L'effetto generale dell'uso di cannabis sulla frequenza degli attacchi di cuore è sconosciuto. Questo può essere accertato solo con studi epidemiologici longitudinali. Ci sono alcuni studi e rapporti di singoli casi che supportano l'assunzione che l'uso di cannabis può essere dannoso in persone con malattia coronarica e può scatenare un attacco di cuore. Tuttavia, ciò sembra essere un evento assai raro.

La cannabis non è la causa di attacchi di cuore in persone sane.

Ci sono alcuni aspetti farmacologici della cannabis che possono agire come preventivi, e altri che possono essere dannosi.

Fattori che possono essere dannosi: - la diminuzione dell'apporto di ossigeno al cuore (solo se la cannabis è fumata), a causa della produzione di monossido di carbonio.

- L'aumento della frequenza cardiaca, in media di circa il 45% nella prima ora dopo aver fumato.

Per cui una frequenza normale di 70 pulsazioni/minuto può salire a circa 100.

Questo aumenta il lavoro cardiaco e quindi la domanda (o il fabbisogno) di ossigeno da parte del muscolo cardiaco.

- Cambiamenti della pressione arteriosa.

La cannabis può determinare un aumento della pressione arteriosa quando la persona è sdraiata, e una diminuzione quando è in posizione eretta.

Fattori che potrebbero essere preventivi:

- Se l'angina è legata a una contrazione spastica delle arterie coronarie, la cannabis potrebbe rilassare lo spasmo.

- I cannabinoidi riducono l'aggregazione piastrinica, e perciò possono ridurre la tendenza del sangue a formare trombi.

- I cannabinoidi agiscono come anti-infiammatori.

L'infiammazione misurata come livello di proteina C-reattiva (CRP) è associata a un rischio aumentato di attacchi di cuore.

Nella malattia coronarica, il rischio di un attacco di cuore dovuto all'uso di cannabis è paragonabile a quello di una camminata o di un rapporto sessuale.

Per cui, se si prova dolore toracico se si cammina, o se si sa di avere una grave malattia coronarica, sarebbe bene non usare cannabis o usarla solo a dosi così basse da non aumentare significativamente la frequenza cardiaca. Queste basse dosi sono spesso sufficienti per sfruttare gli effetti terapeutici della cannabis. La frequenza cardiaca può essere facilmente misurata su se stessi, e si può verificare come essa venga influenzata dalla cannabis. Nel caso di un sovradosaggio accidentale, si può prevenire l'aumento della frequenza cardiaca assumendo un farmaco beta-bloccante.

Per cui, se si prova dolore toracico se si cammina, o se si sa di avere una grave malattia coronarica, sarebbe bene non usare cannabis o usarla solo a dosi così basse da non aumentare significativamente la frequenza cardiaca. Queste basse dosi sono spesso sufficienti per sfruttare gli effetti terapeutici della cannabis. La frequenza cardiaca può essere facilmente misurata su se stessi, e si può verificare come essa venga influenzata dalla cannabis. Nel caso di un sovradosaggio accidentale, si può prevenire l'aumento della frequenza cardiaca assumendo un farmaco beta-bloccante.

INTERAZIONI CON FARMACI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

A causa dell'elevato effetto di primo passaggio epatico, in particolare nel caso di somministrazione orale di *cannabis*, possono verificarsi interazioni farmacocinetiche con farmaci, che sono metabolizzati attraverso gli isoenzimi del sistema del citocromo P450. L'uso simultaneo degli inibitori degli enzimi di cui sopra può aumentare la biodisponibilità di delta-9-tetraidrocannabinolo e con questo la possibilità di effetti indesiderati.

Sono descritti effetti sedativi sinergici o additivi in seguito alla contemporanea assunzione di sostanze psicotrope come alcol etilico e farmaci come le benzodiazepine, antidepressivi, antiepilettici, barbiturici ed oppiacei.

Il $\Delta 9$ -THC è ossidato dalla famiglia dei citocromi P450 (CYP) 2C9, 2C19, e 3A4. Pertanto, le sostanze che inibiscono questi isoenzimi CYP come alcuni antidepressivi (ad esempio, fluoxetina, fluvoxamina, e nefazodone), gli inibitori della pompa protonica (ad esempio cimetidina e omeprazolo), i macrolidi (ad esempio claritromicina ed eritromicina), gli antimicotici (ad esempio itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, miconazolo), i calcio antagonisti (ad esempio, diltiazem, verapamil), gli inibitori della proteasi HIV (ad esempio ritonavir), amiodarone e isoniazide possono potenzialmente aumentare la biodisponibilità di $\Delta 9$ -THC, nonché la possibilità di manifestare effetti collaterali correlati al THC. D'altra parte, i farmaci che accelerano il metabolismo del $\Delta 9$ -THC attraverso gli isoenzimi 2C9 e 3A4 quali rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone, e l'erba di San Giovanni (iperico, *Hypericum perforatum* L.) possono al contrario ridurre la biodisponibilità del THC e quindi la sua efficacia quando usato in un contesto terapeutico.

THC, cannabidiolo (CBD) e cannabinolo (CBN) sono noti per inibire gli isoenzimi CYP, come CYP1A1, 1A2 e 1B1. La cannabis può, quindi, aumentare la biodisponibilità di farmaci metabolizzati da questi enzimi. Tali farmaci comprendono amitriptilina, fenacetina, teofillina, granisetron, dacarbazina, e flutamide.

THC, carbossi- $\Delta 9$ -THC, CBD e CBN in vitro stimolano, e in alcuni casi inibiscono, l'attività del trasportatore dell'efflusso della P-glicoproteina. Ciò suggerisce un potenziale meccanismo aggiuntivo per cui i cannabinoidi possono influenzare l'efficacia e la tossicità dei farmaci co-somministrati. I medici devono, quindi, essere informati di altri farmaci che il paziente sta assumendo e monitorare attentamente i pazienti in trattamento con altri farmaci quando viene assunta la *cannabis*.

Si raccomanda, pertanto, di valutare sempre le possibili interazioni farmacologiche prima di prescrivere preparati magistrali a base di *cannabis*.

PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

Il tetraidrocannabinolo (THC) è un agonista parziale di entrambi i recettori CB ed è il responsabile degli effetti psicoattivi della *cannabis* per la sua azione sul recettore CB1; inoltre, il THC agisce anche su altri recettori non CB e su altri target quali canali ionici ed enzimi con potenziali effetti antidolorifici, antinausea, antiemetici, anticinetosici, stimolanti l'appetito e ipotensivi sulla pressione endooculare.

Il cannabidiolo (CBD) manca di psicoattività poiché sembra non legarsi né ai recettori CB1 né ai recettori CB2 in concentrazioni apprezzabili, ma influenza l'attività di altri target quali canali ionici,

recettori ed enzimi con un potenziale effetto antinfiammatorio, analgesico, anti nausea, antiemetico, antipsicotico, anti ischemico, ansiolitico e antiepilettico.

PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Indipendentemente dall'uso medico o ricreazionale, le proprietà farmacocinetiche della *cannabis* variano in funzione della dose assunta e della modalità di assunzione. Si fa presente che nel caso dell'uso medico della *cannabis*, la via di somministrazione e le dosi da utilizzare sono a discrezione del medico curante, tenuto conto delle esigenze terapeutiche del paziente, e che pertanto le proprietà farmacocinetiche saranno funzione delle scelte. **In seguito all'assunzione orale di *cannabis* o di THC sintetico** (es. dronabinolo), soltanto il 10-20% di THC entra nel sistema circolatorio a causa di un esteso metabolismo epatico e della limitata solubilità del THC in acqua. Dopo somministrazione orale, sono necessari dai 30 ai 90 minuti per l'inizio dell'effetto farmacologico; l'effetto massimo si ottiene entro le 2-4 ore dopo l'assunzione.

Le concentrazioni plasmatiche di THC variano in funzione della dose assunta. Ad esempio: dopo somministrazione orale di 20 milligrammi di THC si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime tra 4 e 11 nanogrammi /millilitro tra una e 6 ore dopo la assunzione orale.

Il CBD mostra una biodisponibilità ed un assorbimento orale simili a quelli del THC. Dopo l'assunzione orale di 10 milligrammi di CBD le concentrazioni di picco sono di 2,5 + 2,2 nanogrammi per millilitro.

In seguito all'assunzione per via inalatoria di *cannabis*, la biodisponibilità del THC varia da un 10 ad un 35%;

l'effetto farmacologico inizia dopo pochi minuti e ha un picco massimo a circa un'ora dall'inalazione e un declino in 3-4 ore. Il numero, la durata e l'intervallo delle aspirazioni influenza le concentrazioni massime plasmatiche e il tempo di picco. Nel caso dell'assunzione per via inalatoria, così come nell'assunzione orale, le concentrazioni plasmatiche di THC variano in funzione della dose inalata. Ad esempio, in seguito all'assunzione per via inalatoria di 16 o 34 milligrammi di THC, le concentrazioni plasmatiche raggiunte entro i primi dieci minuti variano rispettivamente in un range da 50-130 e 70-270 ng THC per ml di plasma dalla somministrazione per scendere al di sotto dei 5 ng/ml dopo due ore dall'ultima inalazione.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Una serie di studi ha dimostrato il passaggio transplacentare e nel latte materno del THC. Pertanto, l'uso di *cannabis* durante la gravidanza e l'allattamento dovrebbe essere evitato.

EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI

L'uso di *cannabis* può ridurre il tempo di reazione ed abbassare la capacità di concentrazione.

Poiché la reattività individuale dipende dall'espressione genica di ciascun individuo, è sempre consigliabile una somministrazione graduale in modo da consentire all'organismo di adattarsi e dunque di avvertire meno il possibile rallentamento dei riflessi.

I soggetti in terapia se svolgono lavori che richiedono allerta mentale dovrebbero assumere *cannabis* con prudenza e comunque lontano dalle ore lavorative o astenersi dalla guida di veicoli per almeno 24 ore dopo l'ultima somministrazione di *cannabis* per uso medico.

SOVRADOSAGGIO

Una dose eccessiva di *cannabis* può causare uno stato depressivo o ansioso e può provocare attacchi di panico o psicosi. Questi sintomi dovrebbero scomparire spontaneamente in poche ore. Un eventuale trattamento al sovradosaggio dovrebbe essere indirizzato a curare i sintomi.

CONTROINDICAZIONI

Il medico curante deve sempre tenere conto del rapporto rischio/beneficio nell'uso medico della *cannabis* considerando che le principali controindicazioni riguardano:

- adolescenti e giovani adulti a causa di alterazioni mentali che sono maggiori durante il completamento dello sviluppo cerebrale;
- individui con disturbi cardio-polmonari severi in quanto l'uso di *cannabis* può provocare ipotensione ma anche ipertensione, sincope e tachicardia;
- individui con grave insufficienza epatica, renale e soggetti con epatite C cronica a causa di un aumentato rischio di sviluppare o peggiorare una steatosi epatica;
- individui con una storia personale di disordini psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia in quanto la *cannabis* può provocare crisi psicotiche;
- individui con una storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcol;
- individui con disturbi maniaco depressivi;
- individui in terapia con farmaci ipnotico sedativi, antidepressivi o in generale psicoattivi in quanto la *cannabis* può generare effetti additivi o sinergici;
- donne che stanno pianificando una gravidanza o sono in gravidanza o in allattamento;

Oltre agli effetti sopra menzionati, è importante sottolineare che la *cannabis* è una sostanza immunomodulante ed il suo uso cronico altera l'omeostasi del sistema immunitario.

EFFETTI COLLATERALI

È importante specificare che laddove esistono numerose evidenze sugli effetti avversi dell'uso ricreazionale di *cannabis*, non ci sono altrettante informazioni nel caso dell'uso medico della *cannabis*. Nei due casi, infatti, i dosaggi e le vie di somministrazione possono essere significativamente differenti.

Gli effetti collaterali più comuni, osservati dopo il consumo ricreazionale di *cannabis*, sono: alterazione dell'umore, insonnia e tachicardia, crisi paranoiche e di ansia, reazioni psicotiche e infine, la sindrome amotivazionale. Quest'ultima consiste in apatia, mancanza di motivazioni, letargia, peggioramento della memoria e della concentrazione e stato di giudizio alterato.

L'uso della *cannabis* in associazione con bevande alcoliche intensifica gli effetti avversi sopra menzionati.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

In generale, è utile raccomandare ai pazienti di conservare la *cannabis* in un luogo sicuro e controllato al fine di evitare il facile accesso a bambini e/o adolescenti.

Gli effetti della *cannabis* sul sistema nervoso centrale possono essere non prevedibili per i nuovi assuntori. Pertanto, si consiglia di assumere la prima dose di preparato in ambiente tranquillo e soprattutto, sempre in presenza di un'altra persona che possa avvertire un sanitario, se necessario. Per i pazienti affetti da gravi patologie cardiache e renali si raccomanda l'assunzione del farmaco sotto supervisione medica, in ambiente sanitario ospedaliero/ambulatoriale.

In nessun caso è raccomandato fumare la preparazione, in quanto è la via di somministrazione più suscettibile di determinare la comparsa di effetti indesiderati.

L'uso della sostanza vegetale può determinare positività ai test antidoping (Legge 376/2000), ai controlli previsti dal Codice della strada (Art. 187 del Codice della Strada: Guida in stato di alterazione psico-fisica per uso di sostanze stupefacenti), o alle procedure per gli accertamenti sanitari stabiliti dall'Accordo stato-regioni dell'8 settembre 2008 sui lavoratori con mansioni a rischio.

La *cannabis* è una tra le sostanze psicotrope d'abuso più utilizzate. Essa può indurre dipendenza complessa, può provocare un danno cognitivo di memoria, cambiamenti di umore e percezioni alterate; può promuovere psicosi.

Infatti, la *cannabis* oltre a possedere un effetto antalgico, è in grado di modulare, in senso additivo, il sistema cerebrale della gratificazione e della ricompensa di qualsiasi individuo.

Questi effetti possono essere "valutati" e vissuti dal soggetto in diversi modi: in alcuni casi non rivestono un'importanza rilevante e non determinano alcuna alterazione dell'equilibrio psichico e comportamentale del soggetto; in altri, invece, possono rappresentare la base per l'inizio di un uso improprio di *cannabis* e dell'instaurazione progressiva di uno stato di dipendenza complessa.

Quando s'impiega la *cannabis* per uso medico, alle dosi terapeutiche raccomandate, solitamente inferiori a quelle per uso ricreativo, e non si utilizzano dosaggi sub-terapeutici, si riduce il rischio di dipendenza complessa. Si ritiene, pertanto, opportuno che il medico prescrittore valuti attentamente, in ogni soggetto eleggibile al trattamento, il dosaggio della sostanza utile nel caso specifico, tenendo conto anche delle aree problematiche correlabili ad un eventuale rischio di dipendenza complessa da *cannabis* del soggetto.

CANNABINOIDI E SISTEMA IMMUNITARIO

La letteratura è molto discordante, è stato ipotizzato un CB3 ed un'attività inibitoria sui macrofagi e l'infiltrazione linfocitaria ma nel contempo è stata identificata un'attività immuno stimolante.

Fra le altre azioni viene attribuita al THC/CBD un'azione pro apoptosi antiproliferativa, THC/CBD coadiuvante della terapia oncologica, riduce mortalità da oppioidi.

CANNABIS E SCLEROSI MULTIPLA

Molti studi condotti utilizzando svariate preparazioni di cannabis, hanno evidenziato come si possa ottenere una diminuzione dell'intensità e della frequenza degli spasmi rispetto al periodo di somministrazione del placebo.

Uno studio cross-over ha valutato per esempio l'effetto di un estratto standardizzato di cannabis somministrato per os nei soggetti affetti da sclerosi multipla e con spasticità scarsamente controllata.

Sono stati arruolati 57 pazienti sottoposti a riabilitazione ai quali sono state somministrate capsule con 2,5 mg di THC e 0,9 di CBD.

Alcuni pazienti (Gruppo A) hanno iniziato con una fase dose-escalation passando da 15mg a 30mg di THC con incrementi giornalieri di 5mg se ben tollerati.

La durata del trattamento è stata di 14 giorni dopo di ch   è stato somministrato il placebo.

Al gruppo B    stato somministrato placebo per 7 giorni seguito da trattamento attivo per 14 giorni e da assunzione di placebo per gli ultimi tre giorni.

Non sono state riscontrate differenze significative fra trattamento attivo e placebo ma si    osservato un marcato miglioramento nella frequenza degli spasmi, nella mobilit   e nella capacit   di prendere sonno.

Sono apparse reazioni avverse minori con sintomi di tossicit   generalmente lievi.

Vaney C et Al, Multi Scler 2014.

Molti studi di questo tipo portano alle medesime conclusioni.

ATTIVITA ANTINFIAMMATORIA

Il cannabidiolo (CBD)    un componente della canapa, non psicotropo in cui risiede un elevato potenziale in ambito terapeutico (Burstein, 2015). In contrasto con il $\Delta 9$ -tetraidrocannabinolo ($\Delta 9$ -THC) si lega in maniera molto pi   blanda ai recettori CB1 e CB2, ma possiede una spiccata attivita antinfiammatoria rispetto al $\Delta 9$ -THC, riscontrata sia in saggi in vitro che in vivo: blocca l'attivita delle ciclossigenasi e lipossigenasi, porta al calo della formazione di TNF- α (fattore di necrosi tumorale), una citochina proinfiammatoria, e si    rivelato terapeutico in vivo contro l'artrite collagene-indotta murina. Tuttavia in condizioni acide puo ciclizzare nel composto psicoattivo $\Delta 9$ -THC.

   stato studiato un CBD-derivato, HU-444, che non puo essere convertito tramite ciclizzazione in $\Delta 9$ -THC: in vitro HU-444 possiede attivita antinfiammatoria (riduce la presenza degli intermedi reattivi dell'ossigeno e inibisce la produzione di TNF- α da parte dei macrofagi); in vivo porta alla soppressione di TNF- α ed al miglioramento dei danni epatici; inoltre, nei topi diminuisce l'incidenza dell'artrite collagene-indotta e HU-444 non causa gli effetti psicotropi di $\Delta 9$ -THC (Haj et al., 2015). Anche CBN, CBG, CBC e CBDA, sono inibitori delle prostaglandine pi   potenti del $\Delta 9$ -THC (Burstein et al., 1973). L'attivita antinfiammatoria dei terpenoidi della canapa    conosciuta da tempo: eugenolo, carvacrolo e p-vinilfenolo sorpassano i cannabinoidi nella inibizione delle prostaglandine (Burstein et al., 1975). Il gi   citato β -mircene, il monoterpene pi   abbondante nella canapa, possiede attivita antinfiammatoria. Stesso discorso vale per il β -cariofillene, il pi   comune sesquiterpene nella pianta, che in

LA CANNABIS E IL DOLORE

L'uso di un estratto standardizzato di cannabis ha evocato un sollievo totale di iperalgesia termica in un modello sperimentale di dolore neuropatico, migliorando l'effetto di singoli cannabinoidi. Collettivamente, questi risultati sostengono fortemente l'idea che la combinazione di composti cannabinoidi e non-cannabinoidi, presente negli estratti, offra vantaggi significativi nel sollievo dal dolore neuropatico rispetto ai soli cannabinoidi puri». Lo studio    stato pubblicato su **Phytotherapy Research**.

Sono ormai assodate fin dall'antichit   le propriet   analgesiche della canapa. Tra i suoi componenti, il CBD conferisce analgesia pi   efficacemente del $\Delta 9$ -THC, inibisce gli eritemi molto pi   che il $\Delta 9$ -THC, blocca l'attivita delle cicloossigenasi e delle lipossigenasi con una inibizione percentuale maggiore di quella del $\Delta 9$ -THC (Evans, 1991),(Costa et al., 2007). Ilcannabicromene (CBC)

sembra possedere proprietà analgesiche, antimicrobiche, calmanti e stimolanti dell'effetto del Δ^9 -THC (Van Klinger and Ten Ham, 1976). Il mircene, monoterpene più abbondante nella Cannabis, possiede proprietà analgesiche (McPartland and Russo, 2001).

Uno **Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli sull'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità dell'estratto con THC e CBD ed estratto di THC in pazienti con dolore intrattabile correlato al cancro ha dimostrato che l'estratto di THC e CBD ha mostrato un profilo di efficacia più promettente rispetto al THC estratto da solo. Questa conclusione è supportata da evidenze di ulteriore sinergia tra THC e CBD, il quale può aumentare il potenziale analgesico del THC. Inoltre può produrre effetti anti-infiammatori, insieme alla sua capacità di inibire la migrazione delle cellule immunitarie**». Concludendo i ricercatori hanno scritto che: «Questi risultati sono molto incoraggianti e meritano ulteriori studi». Lo studio è stato pubblicato nel 2009 sul **Journal of Pain and Symptom Management**.

E' stato dimostrato inoltre che gli estratti di cannabis associati all'uso di oppioidi permette di ridurre la dose di questi ultimi e dunque anche gli effetti collaterali da oppioidi come la stitichezza, offrendo allo stesso tempo un migliore controllo del dolore.

CANNABIS MEDICA E DOLORE NEUROPATICO OCULARE

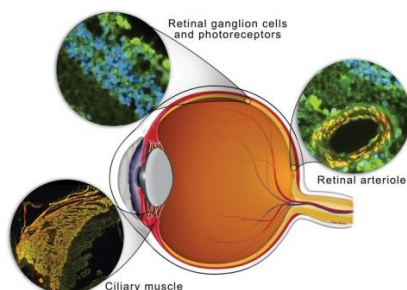
La percezione del dolore è un meccanismo critico di auto difesa del nostro corpo. È ciò che ci induce ad allontanarci da stimoli avversi, pensiamo ad una mano sopra una fiamma. Il dolore oculare, una fonte di disagio acuto, può essere un segnale per prevenire un danneggiamento dell'occhio (dall'esposizione ad agenti chimici nocivi, o ad un danno meccanico, per esempio).

Tuttavia in condizioni aberranti la segnalazione del dolore (nocicezione) può diventare disfunzionale.

Gli impulsi del dolore prolungati causano al sistema nervoso un blocco in una modalità ipersensibilizzata. Questo è chiamato **dolore neuropatico**, una condizione cronica e debilitante che colpisce l'8% dell'intera popolazione nei Paesi occidentali.

Dolore neuropatico corneale

La cornea, il rivestimento trasparente sopra l'iride, ha un'altissima concentrazione di terminazioni nervose sensoriali del corpo, che lo rendono estremamente sensibile al tatto, alla temperatura e alle sostanze chimiche. Il contatto con la cornea innesca un riflesso involontario che chiude la palpebra. La lesione alla cornea è spesso associata a iperalgesia e dolore neuropatico corneale (o Corneal Neuropathic Pain, CNP). Iperalgesia significa una maggiore sensibilità al dolore, di solito a causa di terminali nervosi e recettori del dolore danneggiati.



Tipicamente per questa condizione e per il dolore legato alle lesioni del midollo spinale vengono prescritti oppioidi e farmaci anti-infiammatori non steroidei. Data la scarsa efficacia e gli effetti collaterali negativi di questi prodotti farmaceutici, **la scienza sta studiando diverse opzioni per la gestione del dolore neuropatico, incluse le terapie con cannabinoidi.**

Utile lettura è [“Chronic pain & cannabinoids: what your drugstore is hiding you”](#) per capire meglio il ruolo dell’infiammazione, del dolore neuropatico e dei cannabinoidi.

I **Cannabinoidi**, sia “fito” (delle piante) che sintetici, si legano ai recettori cannabinoidi **CB1** e **CB2** che sono ampiamente localizzati nella pelle e nelle regioni cerebrali coinvolte nella trasmissione e nella modulazione del dolore (come i gangli nelle radici dorsali del midollo spinale, il talamo, la zona grigio periacqueduttale, l’amigdala, e il midollo rostrale ventro mediale).

Fisiologicamente i cannabinoidi endogeni attivano questi recettori, che collettivamente producono analgesia riducendo l’infiammazione e stimolando il rilascio di endorfine, ligandi dei recettori mu-oppioidi.

CBD (Cannabidiolo) per CNP

È stato accertato che l’attivazione del sistema endocannabinoide riduce la sensazione di dolore a livello centrale e periferico vedi : [“Endocannabinoids are the body’s analgesic”](#).

CANNABIS MEDICA E GLAUCOMA

L’aumento della pressione intraoculare è il maggior fattore di rischio per l’insorgere del glaucoma, una neuropatia ottica progressiva che è la prima causa assoluta di cecità nel mondo e la prima causa di cecità irreversibile. Una pressione intraoculare alta può causare un progressivo danneggiamento del nervo ottico e delle cellule della retina. Se il danno è severo, il risultato può essere la cecità.

Esistono attualmente molti farmaci utilizzati nel controllo della pressione (beta-bloccanti, analoghi delle prostaglandine, simpaticomimetici, inibitori dell’anidrasa carbonica ecc...), ma la Cannabis si è mostrata molto **efficace nel ridurre la pressione intraoculare** (per la presenza di recettori CB1 nell’occhio) al fine di prevenire il danno che può portare alla cecità. Inoltre, è stato visto come la cannabis terapeutica **abbia anche un’azione neuro protettiva**.

si veda <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1772142/>

La cannabis terapeutica inoltre, ha notoriamente proprietà miotiche, cosa che la rende utile nel trattamento del glaucoma.

Il CBN, il quale è dotato di attività psicotropa ed agisce con un’attività di circa 1/20 rispetto a quella esercitata dal Δ^9 -THC, ha prospettive d’impiego nell’epilessia e nel glaucoma oculare (Eisohly et al., 1982). L’attività terapeutica del CBG non è stata ancora esaminata approfonditamente, anche se diversi studi preliminari ne indicano un possibile uso come antinfiammatorio (Formukong et al., 1988), come ipotensivo oculare e come antimicrobico (Van Klinger and Ten Ham, 1976), (Eisohly et al., 1982)]. Alcuni cannabinoidi agonisti (WIN 55212-2, anandamide) hanno agito come cura ideale per il glaucoma, avendo una buona tollerabilità dopo l’applicazione topica, riducendo efficacemente la pressione intraoculare, e comportandosi come neuroprotettori sulle cellule gangliari retiniche (Pinar-Sueiro et al., 2011).

Il THC e il componente della canapa in grado di diminuire maggiormente la pressione

L’efficace azione della cannabis nel glaucoma riportata in letteratura, fa riferimento a forme farmaceutiche orali o inalatorie che per mantenere l’effetto dovrebbero essere somministrate frequentemente con conseguente possibilità di insorgenza dei “classici” effetti collaterali come stanchezza, ansia, tachicardia, ipotensione ecc.

L’assenza di un collirio industriale può essere facilmente superato con l’evoluzione delle tecniche di preparazione che permettono di realizzare in farmacia dei colliri standardizzati nelle concentrazioni di TCH CBD.

“L’epitelio corneale è altamente lipofilo e il suo *attraversamento è uno step cruciale e limitante per farmaci lipofili come i cannabinoidi* (Green and Roth 1982; Jarho et al. 1996; Jay and Green 1983). La solubilità in acqua del farmaco è un’altra importante proprietà nel determinare l’efficacia, dato che la superficie dell’occhio è costantemente coperta dal fluido lacrimale. Ulteriori fattori che influenzano l’assorbimento corneale includono la dimensione della molecola, la carica e il grado di ionizzazione. Precedenti esperimenti con l’uso oculare di soluzioni con cannabinoidi ha implicato l’uso di oli minerali come eccipiente, ma si sono dimostrati irritanti per l’occhio umano (Green and Roth 1982). Recentemente, diverse colliri con microemulsioni e ciclodestrine hanno mostrato di migliorare il passaggio dei cannabinoidi attraverso la cornea. Queste formulazioni hanno portato ad una significativa riduzione dell’IOP (Green and Kears 2000; Jarho et al. 1998; Laine et al. 2002; Naveh et al. 2000; Porcella et al. 2001).”

Alla luce di queste considerazioni, delle varietà di Cannabis Medica attualmente disponibili, la varietà di **cannabis Bedrocan** che contiene il 22% di THC, **è la varietà maggiormente consigliata e prescritta per l’allestimento del suddetto collirio**. Nulla vieterebbe al medico, comunque, di richiedere l’allestimento di un collirio con solo CBD (es. da varietà Bedrolite o FM2) o sia con CBD che THC, tuttavia la sicurezza di questa via di somministrazione non è dimostrata e se ne sconsiglia l’uso.

ATTIVITA’ ANTIEMETICA

Gli effetti antiemetici del THC non sono una novità (Sallan et al., 1975). Oggi sappiamo che il sistema cannabinoide endogeno serve a modulare l’espressione di nausea e vomito quando attivato da stimoli emetici centrali o periferici (Darmani and Chebolu, 2013). Si è osservato che un’agonista dei recettori CB1 genera un effetto anti-nausea mediato da un’azione a livello della corteccia insulare (Limebeer et al., 2013). Sui ratti invece, gli agonisti dei recettori CB1 riducono il rilascio intestinale di serotonina (5-HT), indicando che le cellule enterocromaffini esprimono recettori CB1. Questi risultati suggeriscono che il rilascio di serotonina dalle cellule enterocromaffini può essere sfruttato selettivamente per ridurre l’emesi innescata da stimoli periferici, da chemioterapici e radioterapia (Sharkey et al., 2014). Recenti studi continuano a confermare l’efficacia dei cannabinoidi sulla nausea e vomito causati dai chemioterapici (Mucke et al., 2016), (Smith et al., 2015), (Elder and Knoderer, 2015).

ATTIVITA ANTITUMORALE E NEUROPROTETTIVA

Le capacità antitumorali dei cannabinoidi sono state studiate in migliaia di lavori In vitro (cellule animali e umane) e In vivo (modelli animali) individuando i meccanismi biochimici che vanno dal controllo della proliferazione, quindi apoptosi o morte cellulare programmata, all’inibizione dell’angiogenesi, formazione di nuovi vasi sanguigni che alimentano la massa tumorale, all’inibizione sulla migrazione delle cellule tumorali e quindi effetti sulle metastasi, inibizione dei meccanismi di adesione e invasività delle cellule tumorali.

Ad oggi è stato effettuato solo un pilot clinical trial nel 2006 dal professor Manuel Guzman nel quale nove pazienti terminali con glioblastoma multiforme sono stati trattati con iniezioni intracraniche e intratumorali di una soluzione contenente THC al 96,5% più altri isomeri. I risultati strabilianti evidenziano il miglioramento di tutti i sintomi clinici quali disfasia, ipertensione craniale, emiparesi, cefalea e allucinazioni, deficit motori migliorati. Aspettativa di vita: la media dopo l’operazione è stata di 24 settimane, 2 dei pazienti sopravvissero per circa 1 anno, solo 1 paziente sembra non aver risposto al THC almeno sotto il profilo dell’aspettativa di vita. Questa è

una realtà che si può implementare solo con la ricerca. Queste sono le basi su cui si fonda l'utilizzo da parte di milioni di pazienti in tutto il mondo di estratti concentrati a base di Cannabis per trattare i più svariati tipi di tumore. Basta fare un semplice ricerca sul web e si trovano migliaia di siti, testimonianze, case report, ecc su pazienti che assumono "Cannabis Oil" per combattere meglio la loro lotta contro il cancro.

Tali estratti, a differenza di quello che qualcuno sostiene, non arrivano al 98% di THC che sarebbe una purezza da standard analitico da laboratorio.

Luigi Romano sostiene che la massima concentrazione di THC da lui osservata è del 79,86% quindi su 1 grammo di estratto 798,6mg sono di THC.

Considerando l'esperienza di diversi pazienti e la preparazione utilizzata nello studio Guzman, la terapia indicata è di 1g di olio di cannabis al giorno, dopo aver costruito la propria tolleranza al principio attivo.

IMPIEGO TOPICO NEI TUMORI CUTANEI

I cannabinoidi, alcuni dei principi attivi presenti nella marijuana, bloccano la crescita dei tumori alla pelle. Inoltre, riescono anche ad inibire la creazione di nuovi vasi sanguigni, indotta dal tumore per ricavare il nutrimento necessario alla sua crescita incontrollata. Uno studio spagnolo, pubblicato sul 'Journal of Clinical Investigation', suggerisce che i cannabinoidi potrebbero essere utilizzati per curare i tumori cutanei (non melanomi) di tipo squamoso e basale, due tra i tumori più diffusi. M. Llanos Casanova e Manuel Guzmán, dell'Università Complutense (Madrid), ha scoperto che i tumori cutanei, sia negli esseri umani che negli animali, contengono dei recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2. Quindi, hanno trattato topi affetti da tumori cutanei di tipo umano con degli agonisti del CB1 e del CB2, cioè con sostanze che avevano un effetto molto più intenso di quello esercitato dai cannabinoidi prodotti dal corpo. Le osservazioni hanno rivelato che questa terapia bloccava la crescita tumorale. Un'analisi approfondita rivelava che gli agonisti avevano stimolato l'apoptosi (morte cellulare) e inibito la produzione di sostanze (come l'angiopoietina 2 e il VEGF) che stimolano la vascolarizzazione del tessuto tumorale.

Gli agonisti dei cannabinoidi potrebbero quindi essere utilizzati per contrastare lo sviluppo dei tumori cutanei. Inoltre, gli effetti collaterali potrebbero essere ridotti, considerando che potrebbero essere somministrati anche come creme oppure olii da spalmare sulla zona colpita dal tumore e che le analisi mostravano che le cellule sane circostanti non venivano danneggiate dal trattamento.

CANNABIDILOLO E MALATTIA DI ALZHEIMER

Le alterazioni nelle abilità cognitive e le alterazioni patofisiologiche diffuse causate da neurotossicità, neuroinfiammazione, danno ossidativo e alterata omeostasi del colesterolo sono associate alla malattia di Alzheimer (AD). Il cannabidiolo (CBD) ha dimostrato di invertire i deficit cognitivi dei topi transgenici AD e di esercitare proprietà neuroprotettive, antiossidative e antinfiammatorie in vitro e in vivo. Qui valutiamo le proprietà preventive del trattamento a lungo termine di CBD nei topi maschi A β PPSwe / PS1 Δ E9 (A β PP $\times$ PS1), un modello transgenico di AD. Topi transgenici di controllo e AD sono stati trattati per via orale da 2,5 mesi di età con CBD (20 mg / kg) al giorno per 8 mesi. I topi sono stati quindi valutati nel test di preferenza sociale, con paradigmi di condizionamento più elevati e labirinti, prima che i tessuti corticali e ippocampali fossero analizzati per il carico di amiloide, il danno ossidativo, il colesterolo, i fitosteroli e

l'infiammazione. Abbiamo scoperto che i topi A β PP $\times$ PS1 hanno sviluppato un deficit di riconoscimento sociale, che è stato impedito dal trattamento con CBD. La CBD non ha avuto alcun impatto sull'ansia o sull'apprendimento associativo. La prevenzione del deficit di riconoscimento sociale non era associata ad alcun cambiamento nel carico di amiloide o nel danno ossidativo. Tuttavia, lo studio ha rivelato un sottile impatto della CBD sulla neuroinfiammazione, sul colesterolo e sulla ritenzione di fitosterolo nella dieta, che merita ulteriori indagini. Questo studio è il primo a dimostrare la capacità del CBD di prevenire lo sviluppo di un deficit di riconoscimento sociale nei topi transgenici AD. I nostri risultati forniscono la prima prova che la CBD potrebbe avere un potenziale trattamento preventivo per la DA con una particolare rilevanza per i sintomi di astinenza sociale e riconoscimento facciale

CANNABIS DI STATO

La cannabis farmaceutica è titolata, cioè la concentrazione di attivi è nota, fino al giugno 2016 in Italia veniva unicamente importata e distribuita esclusivamente la cannabis olandese brevettata con il nome di Bedrocan, dopo quella data per fare fronte alle crescenti richieste di cannabis medica l'istituto farmaceutico fiorentino ha iniziato a produrre prima cannabis terapeutica chiamata FM2 e poi FM1

Progetto pilota statale per la cannabis ad uso medico

Vedi: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2365

FM2: La CannabisFM2 è costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate contenenti precursori acidi del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) corrispondenti ad una percentuale di THC compresa tra il 5 e l'8% e ad una percentuale di cannabidiolo (CBD) compresa tra il 7,5 e 12%.

Inoltre, sono presenti, in percentuale inferiore all'1%, cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabivarina.

La documentazione tecnica del prodotto, redatta in accordo alla Direttiva 2001/83 e s.m.i. (Active Substance Master File - ASMF) è stata depositata presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, oltre che per la produzione di medicinali, è autorizzato alla produzione in accordo alle GMP di infiorescenze di cannabis ; pertanto, la Cannabis FM2, coltivata in GACP (Good agricultural and collecting practices) e lavorata in GMP, è fabbricata secondo quanto previsto dalle direttive dell'Unione europea in materia di sostanze attive per la produzione di medicinali.

FM1 : Come la FM2, anche la FM1 viene fornita in barattoli bianchi da 5 grammi che NON possono mai essere dispensati direttamente al paziente, ma vengono impiegati dal Farmacista per la preparazione di farmaci galenici.

La concentrazione di principi attivi è:

- THC: range che va dal 13% al 20% (valore medio stimato 14-15%)
- CBD: < 1%

Si presta quindi ad essere un *similare* (!) di varietà come il Bedica (olandese). E per quanto riguarda il Bedrocan? Può essere considerata similare? In teoria no, in pratica possono esserci sovrapposizioni (es. un Bedrocan 19% e una FM1 18%), ovviamente se si guarda solo il THC e si esclude la genetica, profilo terpenico, eccetera.

Come si acquista la cannabis di stato ?

http://www.farmaceuticomilitare.it/cannabis_documenti/35_FM1THC1320_110718.pdf

LINEA BEDROCAN

Bedrocan BV (Ditta che produce le varietà olandesi di cannabis)
CANNABIS FLOS = INFIORESCENZE FEMMINILI ESSICcate

Queste infiorescenze sono prodotte in cinque varietà:

BEDROCAN®



THC 22% | CBD <1.0%
Flos

BEDROBINOL®



THC 13.5% | CBD <1.0%
Flos

BEDIOL®



THC 6.3% | CBD 8%
Granulare

BEDICA®



THC 14% | CBD <1.0%
Granulare

BEDROLITE®



THC <1.0% | CBD 9%
Granulare

Bedrocan®: Varietà sativa, livello di THC standardizzato al **22%** e CBD inferiore all' **1%**, è la più venduta fra quelle offerte dal ministero olandese.

Cannabis con alti livelli di THC (Bedrocan®) è preferibile per disturbi come la sindrome di Gilles de la Tourette, glaucoma resistente alla terapia e sintomi come perdita di peso, nausea e vomito.

In caso di dolore cronico di tipo neuropatico, la varietà Bediol® è spesso prescritta per prima. Se questa non fornisce un sollievo sufficiente, viene sostituita con la varietà Bedrocan®. Oppure è possibile combinare varietà e metodi di somministrazione diversi.

BEDROLITE®: Varietà non psicoattiva del bedrocan, contiene circa lo **0,4%** di THC e il **9%** di CBD.

Bediol®: Varietà considerata sativa, è standardizzata al **6,5%** di THC e al **8%** di CBD .

Bediol è un incrocio tra Haze (Sativa) e Ruderalis. La *Cannabis ruderalis* ha un basso contenuto di THC e, spesso, un contenuto più elevato di CBD. Bediol è una varietà con minore THC e un elevato contenuto di CBD, particolarmente utilizzata dai pazienti che usano la Cannabis per il suo effetto analgesico e / o azione contro spasmi muscolari.

Per esempio, vi è motivo di credere che l'utilizzo di Cannabis con un alto contenuto di CBD (Bediol®) fornisca un efficace sollievo per il dolore e gli spasmi muscolari nei pazienti con sclerosi multipla (SM). Grazie alle proprietà anti- infiammatorie del CBD, questa varietà può essere più efficace di altre, per i pazienti affetti da malattie infiammatorie specie quelle di tipo autoimmuni. è disponibile in formato granulare.

BEDROBINOL®: Anche questa considerata sativa, ha un'alta concentrazione in THC **13,5 %** e CBD inferiore all' **1%**

Bedrobinol è un mix di Haze e Afghan (a dominanza sativa).

L'effetto del Bedrobinol è lieve, così come il gusto ed il tè di questa specie diventa rosso/arancio profondo.

Grazie alla componente afghanica, il Bedrobinol può essere consigliato in alternativa al Bedica per il suo effetto rilassante e antidolorifico.

Ogni varietà ha la sua propria composizione e concentrazione di principi attivi quindi quale varietà è consigliata rispetto ad un'altra dipende dalla patologia e dai sintomi riportati dal paziente.

Gli effetti dipendono non solo dai sintomi ma ci sono grandi variazioni anche tra individui in base all'età, al sesso e al peso.

BEDICA®: Varietà Indica, TCH circa **14%** e meno del **1%** di CBD

Bedica è l'unica varietà indica. L'aggiunta del Bedica è supportata dalla nota efficacia terapeutica della Cannabis medicinale (varietà indica), nella riduzione del dolore e in un forte effetto rilassante, sia mentale che fisico .

Bedica ha un sapore diverso rispetto alle altre specie e quindi contiene un insieme di terpeni che concorrono sinergicamente all'effetto terapeutico modificandone le caratteristiche rispetto ad altre varietà. Presenta infatti una quantità notevole di mircene, un terpene noto per il suo effetto sedativo.

CANNABIS PEDANIOS AURORA

Pedanos GmbH come detto in introduzione, è la società tedesca consociata di Aurora, che ha partecipato e vinto il bando di gara indetto dal Ministero della Difesa Italiano per sopperire alla carenza di cannabis FM2 dovuta all'attuale insufficiente produzione di cannabis ([3 serre attive su 10, che dovranno entrare in funzione](#)) che non riescono a far fronte all'elevata richiesta, sia diretta sia indiretta (mancanza di cannabis olandese).

Pedanos è la filiale europea di proprietà 100% di Aurora Cannabis Inc. ed è un'azienda certificata GMP in Germania per import, export, immagazzinamento e distribuzione all'ingrosso e che distribuirà tutte e tre le varietà di cannabis Canadese previste dal bando per l'importazione in Italia di cannabis:

1. cannabis ad alto contenuto in THC 22% e < 1% CBD
2. cannabis con THC 8% e CBD 8%

3. cannabis con basso THC < 1% e alto CBD 8-10%

La titolazione è sovrapponibile sia alla cannabis Olandese che a quella Italiana

	THC	CBD
Cannabis Pedanios Aurora	22%	< 1%
Cannabis Pedanios Aurora	8%	8%
Cannabis Pedanios Aurora	< 1%	8-10%

CANNABIS ILLEGALE O DI “STRADA”

La marijuana – in inglese spesso chiamata “pot”, “grass”, “weed”, “mary jane” o “mj” - è una miscela verdastro-grigia di foglie, gambi, semi e fiori di canapa Cannabis sativa essiccati e tagliuzzati.

La maggior parte dei consumatori fuma marijuana sotto forma di sigarette fatte a mano, chiamate anche “joints” (spinelli), altri usano pipe o pipe d’acqua (“bongs”).

Si sono diffusi anche i sigari di marijuana (“blunts”) realizzati sostituendo il tabacco con la marijuana spesso mescolata ad altre droghe come crack o cocaina. La marijuana viene usata anche per preparare il the e a volte come ingrediente nei cibi.

Può contenere microbi, pesticidi, muffe, metalli pesanti, adulteranti (polvere vetro. Amfetamine, talco) inoltre ha uno scarso o assente controllo delle condizioni ambientali.

FORME FARMACEUTICHE DELLA CANNABIS MEDICA

- . Inalatorie
- . Cartine
- . Tisane
- . Capsule apribili per tisana
- . Cannabis Olive Oil
- . Cannabis estratto alcolico
- . Capsule orali decarbossilate
- . Colliri
- . Resine FECO (Full Extract Cannabis Oil) ad altissimo tenore in CBD
- . Supposte
- . Creme e Gel transdermico (Lipogel)
- . Fumo
- . liquido con THC e CBD per sigarette elettroniche (sperimentale).

VIA INALATORIA

Qualora la somministrazione orale non produca gli effetti farmacologici desiderati o quando il medico curante lo ritenga opportuno, è possibile utilizzare il modo di somministrazione per via inalatoria mediante l’utilizzo di un vaporizzatore (dispositivo medico marcato CE) ad aria calda e filtrata. Non sono idonei i comuni apparecchi per aerosol.

Anche nel caso della somministrazione per via inalatoria, il medico curante indica al paziente le quantità di infiorescenze da utilizzare (usualmente 200 mg di infiorescenze), gli intervalli di tempo tra inalazioni successive ed il numero di inalazioni da effettuare nella giornata. E' costosa per la necessità di acquistare il vaporizzatore **VOLCANO**.

Questo esiste in versione da tavolo o **Mighty** che unisce potenza e portabilità



La temperatura di esercizio consigliata è di 210 °C, varia in base a estrazione voluta, e non comporta danni da fumo.

Preparazione: GRINDARE



Il grinder è un trita erba, preparata la droga, si pone nella camera di riempimento, in caso di dosaggio insufficiente si aumenta la quantità di cannabis mentre in caso di dosaggio eccessivo si diminuisce la temperatura.

CARTINE

Le cartine classiche, proteggono dalla luce ma non dall'aria è preferibile usare bustine di plastica chiudibili o termosaldabili e usare un contenitore secondario che protegga dalla luce.

In riferimento al dosaggio prescritto, si pesano le infiorescenze di cannabis e si allestiscono le cartine o le bustine filtro. La pesata prevede l'utilizzo della bilancia analitica sensibile alla terza cifra decimale e l'operatore, addetto alla manipolazione, indossa abbigliamento idoneo.

La preparazione viene registrata sul foglio di lavorazione riportando i dati previsti, quali numero e data di preparazione, sostanza e quantità utilizzata, data limite di validità non oltre sei mesi, ecc. ed

eventualmente nome del fornitore. Si effettua controllo di qualità dell'uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dosi uniche pesando un numero idoneo di cartine o bustine filtro, dividendo il peso ottenuto per il numero delle cartine, in tal modo ottenendo il peso medio; ripesando singolarmente le cartine prescelte, tutte devono avere un peso incluso nel range peso medio +10%

CONSERVAZIONE

Il contenuto di THCA tende a diminuire con il tempo, il processo è accelerato dal calore, ossigeno e luce l'inattivazione completa avviene dopo 2 anni.

Per le NBP, la scadenza è massimo 6 mesi.

CAPSULE APRIBILI PER TISANA

L'evoluzione delle cartine sono le cps riempite con polvere micronizzata, i vantaggi sono: rapidità di preparazione, conservazione migliore, maggiore superficie di estrazione, eliminazione dei problemi di "spaccio".

TISANA CON CANNABIS FM2

PREPARAZIONE MINISTERIALE: 15 minuti di ebollizione totali con coperchio, è previsto il solo impiego di acqua.

Per la preparazione di una tisana di cannabis, più precisamente decotto, si introducono in un recipiente 100ml di acqua fredda per ogni 100mg di cannabis.

In ogni caso, la quantità di acqua non dovrà mai essere inferiore a 100ml anche per piccole quantità di cannabis (es. 20mg di cannabis=100ml di acqua, mentre 200mg di cannabis=200ml di acqua)

Aprire la cartina contenete la sostanza fresca, sminuzzarla con una lama, e immergerla direttamente nel recipiente di acqua fredda.

Riscaldare fino ad ebollizione tenendo il recipiente chiuso con un coperchio per evitare la volatilizzazione dei principi attivi; il tutto a fuoco lento per circa 20 minuti (20 minuti con acqua in ebollizione).

Lasciar raffreddare il decotto per circa 15 minuti prima di filtrarlo con un colino, sul quale è necessario esercitare pressione per recuperare più liquido possibile. Assumere il decotto.

Può all'occorrenza essere conservato in frigo in recipiente chiuso per 24 ore al massimo. Aggiungendo del latte nella prima fase, si migliora la solubilizzazione ed estrazione dei cannabinoidi.

Infatti i cannabinoidi sono lipofili (grassi), l'acqua è un solvente idrofilo (acquoso) quindi non molto adatta al caso.

Assumere il decotto preparato di fresco: se non viene consumato al momento della preparazione, è possibile conservarlo in recipiente chiuso in frigorifero per un massimo di 24 ore. A titolo esemplificativo si riporta la tabella con le quantità media di principi attivi (THC e CBD) che sono contenute nei ml di decotto preparato secondo le modalità sotto indicate (*).

Ml di decotto bevuto	Mg di THC assunto	Mg di CBD Assunto
100	1,92	2,75
200	3,85	5,49
250	4,75	6,75
300	5,77	8,10
400	7,70	10,98
500	9,61	13,74

(*)dati forniti dal laboratorio farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità

CANNABIS OLIVE OIL

Il Farmacista non può eseguire estratti di cannabis, sostanze e preparazioni vegetali inclusi estratti e tinture» DM 23/01/2013 ma nulla vieta ad un medico di indicare le modalità tecniche con cui il farmacista può lavorare, in passato quando il medico voleva lasciare libertà al farmacista, indicava in ricetta F.S.A (Fai secondo arte) nulla dunque vieta, che anziché indicare ogni passaggio, possa fare riferimento ad un documento esterno (libro, articolo, pubblicazione, procedura di preparazione accreditata).

Con il prossimo arrivo della cannabis Pedanios che non ha un marchio ma esiste semplicemente con diverse concentrazioni di attivi, il medico dovrebbe considerare alcuni aspetti:

- **può indicare anche solo il titolo in THC della cannabis, senza specificare un nome di marchio (es. Cannabis flos/infiorescenze 22% THC).**
- **Per maggiore chiarezza considerato che anche gli estratti a marchio hanno concentrazioni sovrapponibili alla pedanios sarebbe opportuno specificarne il tipo.**

CHE OLIO SI USA IN FARMACIA?

Si può obiettare che con oli diversi si ottengano diversi risultati pertanto si usa l'olio F.U del quale abbiamo una monografia in Farmacopea.

Se prescritto dal medico si può usare l'olio MCT (Trigliceridi a Media Catena) o l'olio di arachidi.

Per pressare l'estratto oleoso si può usare una siringa da 60 ml per lavaggi vescicali e una pistola da silicone, in alternativa si può acquistare la pressa commercializzata da farmagalenica.

Se si usa l'estrazione con olio con metodica standardizzata **R&H** abbiamo nel residuo imbibito di olio anche un residuo di THC che bisognerà inattivare prima dello smaltimento.

Se si usa l'estrazione con alcool con metodica standardizzata R&H non abbiamo residui di THC.

CONSIDERAZIONI SULLA DECARBOSSILAZIONE

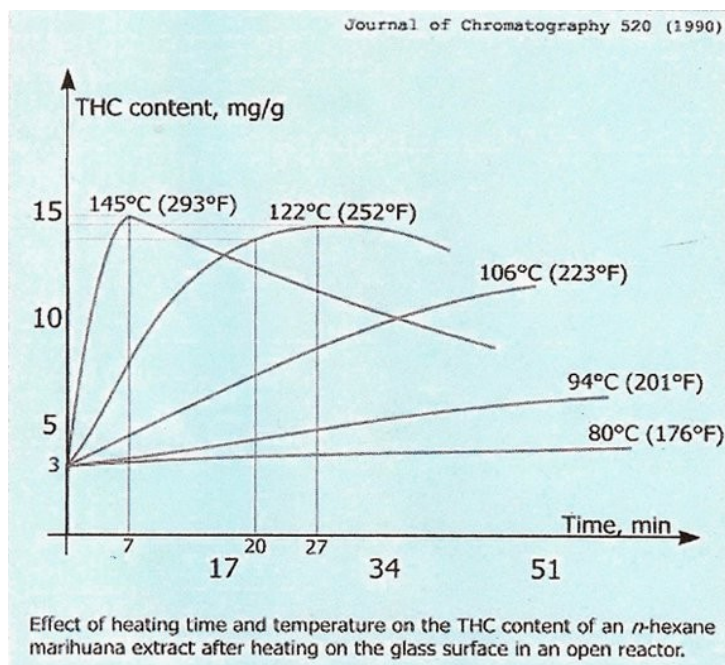
Per decarbossilare correttamente bisogna sottoporre la Cannabis ad una temperatura di 106-120°C, per un periodo di tempo che va dai 30 minuti ad un'ora. Molte persone sostengono che si possano ottenere ottimi risultati decarbossilando la Cannabis a 118-120°C per circa un'ora, parametri da loro considerati come standard.

Tuttavia, utilizzare temperature così elevate per un intervallo di tempo così dilatato potrebbe essere controproducente (vedi sotto). Una nota per i consumatori più esigenti: **decarbossilare Cannabis a temperature superiori ai 100°C può portare ad ebollizione eventuali residui di umidità, causando importanti danni cellulari alla Cannabis e degradandone la sua integrità**. Per evitare che ciò accada, si può iniziare a riscaldare la Cannabis a temperature che non superino i 96°C, per circa 15-20 minuti.

In questo modo l'umidità residua dovrebbe evaporare completamente, rendendo più sicuro il passaggio alle temperature più elevate.

Il grafico riportato di seguito è pubblicato dal Journal of Chromatography, ma non molto recente può darci un'idea di come la temperatura e i tempi possano influire sensibilmente sul THC in un processo di decarbossilazione.

Teniamo a mente che i dati qui riportati si riferiscono a risultati ottenuti in un laboratorio professionale, con i parametri controllati ed utilizzando un estratto di marijuana "adagiato su una superficie di vetro in un reattore aperto". In ogni caso, ci darà un'idea approssimativa di questo processo.



Secondo i risultati ottenuti da questo studio, i tempi di riscaldamento ottimali non dovrebbero superare i 30 minuti, soprattutto quando l'erba viene sottoposta a temperature più elevate.

Ed ecco spiegato il processo di decarbossilazione. Per quanto non sia fondamentale conoscere i dettagli, comprendere meglio la sua funzione può sempre contribuire ad approfondire la nostra conoscenza sulla Cannabis, ampliando i concetti che legano questa pianta alla chimica (soprattutto quando si ha intenzione di realizzare qualche "Edible" come l'olio).

PREPARAZIONE CON IL METODO ROMANO & HAZEKAMP

La procedura prevede una estrazione a caldo per mezzo di Olio di Oliva Ph. Eur. dei principi attivi contenuti nella Cannabis Flos.

La materia prima di partenza è costituita da infiorescenze essiccate di cannabis prodotte nelle varietà Bedrocan, Bediol, Bedrobinol e Bedica (quest'ultima al momento non è importata in Italia) dall'azienda olandese Bedrocan BV e commercializzate dal Ministero Olandese della Salute.

Il solvente utilizzato è Olio di Oliva Ph. Eur. ed il rapporto fra droga e solvente è 1:10 (5-10 g di cannabis in 50-100 ml di olio di oliva)

Il procedimento prevede una macinazione della cannabis con un grinder (macinatoio per erbe) allo scopo di ottenere una materia prima più fine di aumentare la superficie di contatto con il solvente ed agevolarne la sua azione.

Si aggiunge la cannabis all'olio di oliva e quindi si riscalda a 98° a bagnomaria per 120 minuti, mescolando.

Dopo il riscaldamento, si lascia raffreddare e quindi si filtra a pressione, per recuperare l'olio di cui la cannabis resta impregnata, si può usare una siringa da 60 ml e una semplice pistola da silicone, in alternativa si può acquistare in torchio venduto da Farmagalenica.

Il procedimento è relativamente semplice e può essere eseguito con una minima attrezzatura che, a parte il grinder è già compresa nella dotazione obbligatoria del laboratorio.

Come è noto, la cannabis contiene cannabinoidi in forma di acidi (es. THCA), poco attivi, che devono essere decarbossilati per mezzo del calore per poter essere attivati.

Molti dei procedimenti di estrazione possibili consigliano un preriscaldamento (a bagnomaria o in forno (ES. Metodo SIFAP) della materia prima, allo scopo di aumentare la decarbossilazione e quindi la percentuale di cannabinoidi attivi estratti.

Tuttavia è stato rilevato come il preriscaldamento comporta anche una notevole perdita dei principi attivi non cannabinoidi (es. terpeni, molto volatili), che sono però fondamentali per l'effetto terapeutico complessivo della cannabis, infatti è stato dimostrato come la pianta con il suo fitocomplesso sia più attiva del THC sintetico.

Potrebbe essere più utile non preriscaldare la cannabis, lasciando che la decarbossilazione avvenga durante il prolungato riscaldamento in olio: malgrado il contenuto complessivo di cannabinoidi attivi sia minore, la qualità e la ricchezza del fitocomplesso sembrerebbe in questo modo maggiormente preservata.

Esiste inoltre la metodica **Romano / Hazecamp / Pacifici** che si basa sulla metodica descritta prima, questa permette una migliore estrazione e decarbossilazione ma comporta una totale perdita dei terpeni e mantiene poche componenti acide che comunque hanno la loro importanza.

PREPARAZIONE **METODO SIFAP**

La procedura “Estrazione oleosa di infiorescenze femminili di Cannabis” proposta dal gruppo di lavoro SIFAP prevede di allestire soluzioni oleose di Cannabis flos in olio di oliva FU, a partire da un rapporto infiorescenza : olio pari a 1 g : 10 mL.

Il lavoro del gruppo è consistito nel proporre diversi metodi di preparazione delle soluzioni oleose, che permettessero di valutare -sull'estrazione finale di cannabinoidi- l'effetto della temperatura e del tempo di estrazione in olio e l'effetto del riscaldamento dell'infiorescenza preventivo alla preparazione.

Al progetto hanno aderito 8 farmacie. La numerosità dei campioni allestiti per ciascun metodo varia da 1 a 5. Per la filtrazione finale dell'oleolita, in quasi tutte le preparazioni, è stato impiegato un torchio; in pochi casi è stata usata una siringa o colino con garza. I metodi di filtrazione sono risultati paragonabili con una resa finale del volume recuperato pari al $98\pm 2\%$.

Le analisi degli oleoliti sono state condotte con metodo GC/MS, svolte presso il laboratorio dell'Università degli Studi di Milano, responsabile Prof. V. Gambaro. I componenti analizzati sono il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), forma farmacologicamente attiva, e il suo acido (THCA), forma inattiva.

Le analisi finora condotte mettono in evidenza che i metodi, che non prevedevano il riscaldamento della infiorescenza, non consentivano un'adeguata decarbossilazione dell'acido e pertanto non sono stati ritenuti consigliabili.

Si ritiene quindi consigliabile utilizzare la più bassa temperatura di riscaldamento dell'infiorescenza (115°C) associata alla temperatura di estrazione di 100°C .

Alle condizioni indicate, ulteriori prove effettuate presso il laboratorio di Tecnologia Farmaceutica dell'Università degli Studi di Milano permettono di ritenere sufficiente il tempo di estrazione di 40 minuti.

Ricordiamo che ogni singola preparazione allestita, in base al DM 9/11/15, deve essere titolata e che i risultati delle analisi devono essere condivisi con il medico prescrittore per la valutazione della posologia.

PROCEDURA: Estrazione oleosa di infiorescenze femminili di Cannabis

1. Pesare 5 g di Cannabis flos (o mantenere il rapporto 1 g : 10 mL).
2. Misurare 50 mL di olio di oliva FU (o mantenere il rapporto 1 g : 10 mL). In considerazione del sistema filtrante che sarà successivamente utilizzato si può separare un'aliquota, pari al 10% per il lavaggio finale di becher e filtro utilizzati per l'estrazione a caldo. Trasferire in un becher.
3. Sminuzzare finemente le infiorescenze con l'aiuto di spatola metallica o bacchetta di vetro o a mano con guanti in lattice non talcati, senza setacciare.
4. Distribuire uniformemente le infiorescenze in un unico strato (altezza max 1 cm) all'interno di un contenitore di vetro pirex opportunamente chiuso.
5. Inserire in stufa a secco, non ventilata, con sensibilità $\pm 1^{\circ}\text{C}$ e con possibilità di lettura dall'esterno, alla temperatura di **115°C per 40 minuti**.
6. Estrarre il contenitore e lasciare raffreddare per almeno 10 minuti, mantenendo il contenitore chiuso.
7. Trasferire le infiorescenze di Cannabis nell'olio di oliva FU a temperatura ambiente e frantumare finemente mediante un turboemulsore o miscelatore meccanico, con rotore da taglio idoneo secondo le indicazioni del manuale d'uso, per almeno 3 minuti; verificare che la testa del miscelatore non presenti alcun residuo dopo averla lasciata “gocciolare” per almeno 10 minuti o comunque fino a completo gocciolamento.
8. **ESTRAZIONE** Porre il becher, sotto agitazione continua, a bagno maria preriscaldato alla temperatura di 100°C . Il becher deve essere immerso nel liquido di riscaldamento almeno 2 cm sopra il livello dell'olio contenuto, mantenendo costanti il livello e la temperatura del liquido di riscaldamento (100°C) per tutto il periodo di estrazione, pari a 40 minuti.

9 FILTRAZIONE Recuperare immediatamente l'olio fino a 50 mL $\pm$ 10% nel contenitore finale graduato ed ambrato. Impiegare possibilmente un torchio meccanico, in mancanza filtrare mediante:

- colino e 2 garze di cotone incrociate (sottoporre a 2/3 lavaggi successivi con l'aliquota di olio precedentemente separata e portata alla stessa temperatura);
- siringa e filtro Sartorius™ per oli (sottoporre a 2/3 lavaggi successivi con l'aliquota di olio precedentemente separata e portata alla stessa temperatura);
- pompa a vuoto;
- centrifuga e filtrazione.

Per migliorare la resa della filtrazione si sottolinea l'importanza di filtrare senza lasciar raffreddare la sospensione oleosa e di spremere il residuo rimasto della droga a frazioni successive.

10. Aggiungere alfa-tocoferolo 0,05% V/V e agitare con una bacchetta di vetro.

11. Prelevare l'aliquota richiesta e inviare secondo le modalità indicate dal laboratorio di analisi di riferimento.

12. Etichettare secondo FU; Sostanza soggetta al DPR 309/90 Tabella dei medicinali Sez. B; Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping; Controindicato per la guida di veicoli; Tenere lontano dalla portata dei bambini, non disperdere nell'ambiente.

13. Data limite di utilizzazione: 30 giorni.

14. Conservare al riparo dalla luce e in frigorifero.

In base ai campioni analizzati dall'Università di Milano nel periodo compreso tra gennaio 2017 e maggio 2018 è possibile affermare che la procedura consente di ottenere un olio con un valore atteso di:

- **THC pari a 1,42 $\pm$ 0,23% p/p e THCA $\leq$ 0,2% p/p (su 52 campioni) per Cannabis flos varietà con un titolo dichiarato di THC 19-22% (somma di THC e THCA)**
- **THC pari a 0,41 $\pm$ 0,10% p/p e CBD pari a 0,66 $\pm$ 0,19% p/p (su 25 campioni) per Cannabis flos varietà con un titolo dichiarato di THC 5-8% e CBD 7,5-12%**

Sul registro Stupefacenti riportare in nota contestualmente all'operazione di scarico "campione - indicare il volume- inviato per analisi".

La sostanza attiva vegetale dopo l'estrazione, deve essere ricaricata su apposita pagina del registro e distrutta a seguito delle procedure di constatazione da parte della ASL competenti per territorio, come per i medicinali scaduti ed inutilizzabili.

Recentemente il Ministero della Salute ha previsto la possibilità di non ricaricare il residuo di lavorazione: 'La sostanza attiva vegetale, dopo l'estrazione, deve essere accantonata e smaltita come i medicinali inutilizzabili'

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo

Tale pratica è possibile solo dopo aver opportunamente degradato il THC residuo.

L'olio sterile preparato sotto cappa a flusso laminare ne permette l'utilizzo come **collirio alla cannabis**; il farmacista potrà aggiungere eccipienti adatti per migliorare la somministrazione di un collirio oleoso.

L'uso di filtri in *micropore* permette di ottenere un **olio sterile e microbiologicamente puro**.

PREPARAZIONE METODO CALVI

Le infiorescenze vengono macinate in mulino planetario a sfere con una frequenza di 35 Hz per 1 minuto (in contenitori raffreddati con azoto liquido)

- Le infiorescenze macinate vengono riscaldate in forno statico a 145° per 30 minuti
- 1g di infiorescenze macinate e preriscaldate vengono poste all'interno di bottiglie di vetro ambrato con 10 mL di olio
- L'olio viene sonicato con sonificatore munito di sonotrodo (non vaschetta) per 30 minuti senza ulteriore riscaldamento
- Si procede con la filtrazione su carta

ESTRAZIONE E METODI NELLO STUDIO CANNAZZA (abstract)

Estratto preparato sotto reflusso (CMER) Cannabis Medicinal Reflux

Procedimento:

Solvente Olio di oliva: 2 g di Infiorescenza Bediol® finemente polverizzata, sono posti in 20 ml di olio di oliva in un pallone rotavapor munito di serpentina per condensazione e riscaldato a 110 C° con un mescolatore magnetico per 2 h.

Successivamente il campione viene gradualmente raffreddato e filtrato per carta.

100 microlitri sono stati campionati al punto di partenza e alla raggiungimento di 110°, il campione era stato mescolato per due ore e poi gradualmente raffreddato e filtrato per carta.

Solvente Alcool etilico: 2 g di Infiorescenza Bediol® finemente polverizzata vengono posti in 20 ml di alcool etilico al 96% in un pallone rotavapor munito di serpentina per condensazione e riscaldato a 110 C° con un mescolatore magnetico per 2 h.

Successivamente il campione viene gradualmente raffreddato a temperatura ambiente, filtrato per carta e il solvente rimosso per vuoto.

Il residuo può essere ricostituito per diluizione in 20 ml di alcool o di olio.

100 microlitri sono stati campionati al punto di partenza e alla raggiungimento del punto di ebollizione.

Estratto preparato senza reflusso (CME).

Solvente: Olio di Oliva . 5g di cannabis infiorescenza finemente polverizzata è aggiunta a 50 ml di olio preriscaldato alla temperatura di 100 C°, la miscela viene mescolata con agitatore magnetico per 2h e poi gradualmente raffreddata a temperatura ambiente.

Successivamente la miscela viene filtrata per ottenere la cannabis medica (CME).

Solvente Alcool Etilico, preparazione a freddo.

5g di cannabis infiorescenza finemente polverizzata è aggiunta a 200 ML di alcool etilico a 96%. la miscela viene mescolata a temperatura ambiente almeno per 3 ore, successivamente viene filtrata per carta e il solvente rimosso sotto vuoto.

Il residuo viene ricostituito con 50 ml di alcool etilico o con 50 ml di olio di oliva.

Tabella 1

Concentrazione dei cannabinoidi a 0 – 60 – 120 minuti dall'estrazione sotto reflusso analizzati by LC-MS
(Cromatografia liquida-spettrometria di massa) i valori sono espressi in mg/ml

Tempo	Solvente	CBDA	CBD	CBN	THC	THCA
0	Olio di oliva	1.19± 0.12	0.38 ± 0.21	<LOQ	0.30 ± 0.02	1.07 ± 0.07
	Alcool Etilico	5.89 ± 0.82	2.02 ± 0.15	<LOQ	1.52 ± 0.02	6.12 ± 0.74
60	Olio di oliva	2.90 ± 1.14	1.92 ± 0.16	<LOQ	1.47 ± 0.34	3.58 ± 1.41
	Alcool Etilico	5.17 ± 0.34	3.03 ± 0.14	<LOQ	2.28 ± 0.17	6.94 ± 0.24
120	Olio di oliva	3.50 ± 0.30	2.76 ± 0.44	<LOQ	2.16 ± 1.01	4.25 ± 1.53
	Alcool Etilico	4.40 ± 0.2	4.13 ± 0.21	<LOQ	2.48 ± 0.28	4.76 ± 0.21

Tabella 1b

Concentrazione dei cannabinoidi a 0 – 60 – 120 minuti dall'estrazione sotto reflusso analizzati by LC-UV
(Cromatografia liquida- con rilevatore UV) i valori sono espressi in mg/ml

Tempo	Solvente	CBDA	CBD	CBN	THC	THCA
0	Olio di oliva	1.20 ± 0.01	0.32 ± 0.04	<LOQ	0.31 ± 0.03	1.05 ± 0.00
	Alcool Etilico	6.25 ± 0.68	2.09 ± 0.12	<LOQ	1.53 ± 0.41	6.24 ± 0.67
60	Olio di oliva	3.24 ± 0.07	1.88 ± 0.10	<LOQ	1.53 ± 0.20	3.50 ± 0.88
	Alcool Etilico	5.61 ± 0.40	3.11 ± 0.06	<LOQ	2.49 ± 0.05	7.18 ± 0.09
120	Olio di oliva	3.63 ± 1.26	2.69 ± 0.15	<LOQ	2.12 ± 1.13	3.78 ± 1.20
	Alcool Etilico	4.59 ± 0.12	4.36 ± 0.01	<LOQ	2.65 ± 0.04	4.89 ± 0.02

L'analisi condotta su questi estratti rivela importanti informazioni sull'estrazione dei cannabinoidi. La concentrazione dei cannabinoidi (CBD-A, CBD, THC E THC-A) è raggiunto in un breve tempo quando l'estrazione è eseguita in alcool etilico, rispetto all'olio di oliva dove l'estrazione degli acidi cannabinoici si verifica ancora dopo 120 minuti.

Ciò nonostante, le concentrazioni nei due solventi sono paragonabili dopo 120 minuti benchè la concentrazione dell'estrazione in alcool risulti sensibilmente più alta.

I livelli di CBN sono sempre sotto il LOQ (Basso quantitativo) indicando una bassa decomposizione del tasso di THC.

Il metodo proposto può essere applicato a una routinaria preparazione di CME (Cannabis medica) per la sua semplicità ed il minor tempo impiegato dal farmacista.

Il lavoro riporta comparazioni con il metodo di estrazione che prevede CO₂ supercritica ma che non riporto perché di scarso interesse nella tecnica farmaceutica.

IMPIEGO DELL'OLIO

Analogamente a quanto previsto per la materia prima di base, anche l'estratto oleoso di cannabis non ha indicazioni terapeutiche autorizzate ed il suo impiego deve rifarsi (v. D.L. 94/98 vedi fine pagina) alla letteratura internazionale accreditata.

Non è nemmeno possibile fornire indicazioni standard sul dosaggio in quanto, a causa delle notevoli differenze tra soggetto e soggetto nella risposta terapeutica in funzione delle caratteristiche personali, della patologia e delle eventuali terapie concomitanti e dell'espressione genica il dosaggio deve obbligatoriamente essere trovato per mezzo di una titolazione del farmaco sul paziente.

STABILITA' DELL'OLIO

La stabilità dell'estratto oleoso, per l'instabilità dei principi attivi, è di 30 giorni a temperatura 2-8 gradi. L'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente condotto uno studio sulla valutazione della concentrazione e la stabilità dei principi attivi della cannabis nel decotto e nell'olio.⁴³ L'estrazione oleosa, permette un'estrazione di cannabinoidi, soprattutto di THC, decisamente maggiore rispetto all'estrazione in acqua. Inoltre il preriscaldamento permette una maggior decarbossilazione dei composti acidi, con maggior estrazione di cannabinoidi e maggior perdita della frazione terpenica, migliorando pertanto l'azione terapeutica.

Nel caso di somministrazione con olio, in mancanza di indicazioni precise, è consigliabile iniziare comunque con basse dosi (es. una goccia) per poi aumentare gradualmente fino al raggiungimento della dose efficace.

NOTA SULLA LEGISLAZIONE

Il prodotto ottenuto è classificabile come estratto oleoso e perciò rientra nella categoria dei "Preparati a base di droghe vegetali", oltre a dover soddisfare i criteri delle "Preparazioni liquide per uso orale - gocce orali" della FU ed. XII.

La ricetta, non ripetibile, deve essere compilata secondo quanto stabilito nel D.L.94/98 sull'utilizzo offlabel dei farmaci ed in particolare deve riportare un codice numerico/alfanumerico in luogo del nome del paziente (la legge 94/98 tutela al massimo la privacy del paziente, quindi non deve essere indicato né il suo nome ma nemmeno il suo codice fiscale), deve avere indicata la motivazione per cui si ricorre a quella prescrizione e deve indicare la composizione qualitativa e quantitativa della preparazione magistrale.

TAPPI FRESENIUS PER SIRINGHE

Ottenuto l'olio e aspirato il contenuto necessario con una siringa da 1 ml questa può essere tappata con un tappo fresenius e spedita per la titolazione:



CALCOLI E CONVERSIONI

I dati inerenti le titolazioni ottenute dalle università a volte sono espressi in mg/ml.

La SIFAP (Società Italiana Farmacisti preparatori) permette di ottenere mediamente 1,42 % in peso di THC cioè 0,0142 mg/g (1,42/100).

Qualora si vogliano confrontare dati espressi in mg/ml con quelli espressi in peso nella metodica SIFAP è necessario convertire il volume in peso.

Esempio

Supponiamo allora che il risultato del mio campione riporti **1,35 mg/ml** e che io voglia raffrontarlo al dato SIFAP che è espresso in mg/g.

Conversione da mg/ml a mg/g

La densità dell'olio di oliva $\rho = 0,92 \text{ g/cm}^3$

$$d = g / V_{\text{litro}}$$

Poichè nell'equazione devo avere grandezze omogenee converto i cm^3 in litri

$$1000 \text{ cm}^3 \text{ un litro quindi } d = 0,92 \times 1000 = 920$$

$$d = 920 = g / V_{\text{litro}}$$

$$g = 920 \times 1 = 920$$

Dunque 1 litro di olio pesa 920g e 100 ml 92g ed 1ml di olio pesa 0,92

$$1,35 : 0,92 = X_g : 1 \quad (1,35_{\text{mg}} \text{ stanno al peso di 1ml - cioè } 0,92 - \text{ come } X_{\text{mg}} \text{ stanno a 1 g})$$

$$X = 1,35 \times 1/0,92 = 1,46 \quad \text{cioè } 1,35 \text{ mg/ml corrispondono a } 1,46 \text{ mg/g}$$

in questo caso avrei estratto un po di più rispetto al valore medio SIFAP

Come faccio a sapere quanto THC ho in una goccia ?

Generalmente 30 gocce corrispondono ad 1 g

Nel nostro esempio dunque dobbiamo dividere i mg in peso appena convertiti per 30 gocce:

$$1,46/30 = 0,048 \text{ mg di THC in una goccia.}$$

Dunque la conversione da mg/ml a mg/g ci serve anche a conoscere il contenuto di THC per goccia.

Calcoliamo i mg di THC per goccia partendo dal dato in peso ottenuto prima cioè 1,54% in peso:

$$1,54/100 = 0,0154 \text{ in 1 g}$$

$$\text{Poichè 1g è 30 gocce una goccia conterrà } 0,0154/30 = 0,00051 \text{ g corrispondenti a } 0,51 \text{ mg}$$

Semplicemente per completare il discorso che riguarda le conversioni facciamo anche quella inversa:

Conversione da mg/g a mg/ml (peso/peso in peso/volume)

$$\text{densità} = \text{Massa}/V$$

come detto

la densità dell' Olio di oliva espressa in $\text{g/cm}^3 = 0,92$

$1000 \text{ cm}^3 = 1\text{L}$

$0,92\text{g/cm}^3 \times 1000 = 920\text{g/L}$

$d \text{ g/L} = \text{Massa}/V_{\text{Litro}}$

$V_{\text{litro}} = \text{Massa}/d = 1000/920 = 1,0869$

1Kg di olio occupa il volume di 1,086 Litri

$100\text{g} = 108,69 \text{ ml}$

$1420 : 108,69 \text{ ml} = X \text{ mg} : 1 \text{ ml} \Leftrightarrow X = 1420/108,69 = 13,06 \text{ mg/ml}$

Dimostrare che 50 ml di olio di oliva pesano 46 g

densità = Massa/Volume

la densità dell' olio di oliva è espressa in g/cm^3

Nell' espressione iniziale il volume è espresso in litri dunque anche la densità deve essere espressa in g/L (**grammi/Litro**)

Densità dell' olio di oliva = $0,92 \text{ g/cm}^3$

Per rendere comprensibile il concetto è come se avessi un cubo che ha ogni lato di di 10 cm

il volume di un cubo = lato al cubo

$1 \text{ cm}^3 = 0,1 \text{ dm}^3$

$1 \text{ dm} = 10 \text{ cm}$

$1 \text{ dm}^3 = 10 \times 10 \times 10 = 1000 \text{ cm}^3 = \text{volume del cubo}$

$1 \text{ dm}^3 = 1000 \text{ cm}^3 = 1\text{L}$

Visto che $1000 \text{ cm}^3 = 1\text{L}$

$0,92\text{g/cm}^3 \times 1000 = 920\text{g/L}$

$d = \text{g}/\text{vL}$

quanti grammi pesano 50 ml di olio ?

$920 = \text{g}/0,05(\text{L}) \quad \text{g} = 920 \times 0,05 = 46$

**Determinare quanti mg contiene 1 goccia di olio d cannabis sapendo che 30 gocce = 1g
e che il titolo di TCH = 3,531 mg/ml**

46 g di olio occupano un volume di 50 ml

$$46g : 50_{ml} = x_g : 1_{ml} \quad X = 0,92$$

0,92 g equivalgono al volume di 1 ml

in 1g di olio quanti mg di TCH ci sono ?

3,531 mg/ml

1ml pesa 0,92g

3,531 mg/ml

3,531 mg si trovano in un peso di 0,92g

$$3,531 \text{ mg} : 0,92g = X_{mg} : 1g$$

$$X = 3,531 / 0,92 = 3,838 \text{ mg in 1 g di olio}$$

$$1g = 30 \text{ gtt}$$

$$3,838 / 30 = 0,128 \text{ in 1 gtt}$$

Generalmente i dosaggi delle forme solide dei farmaci sono espressi in peso/peso, per esempio posso dire che una compressa del peso di 200mg ha 1mg di principio attivo.

I dosaggi delle forme liquide sono invece espressi in peso/volume cioè in mg per ml (mg/ml), nella pratica di laboratorio tuttavia è più facile pesare le gocce che misurarne il volume con estrema precisione, dunque qualora il farmacista riceva un risultato della titolazione espresso in peso/volume deve convertirlo in mg/g e poi determinare il contenuto di di farmaco per una goccia.

Per rendere rapido il processo di conversione ho scritto il “CONVERTITORE” che ho rilasciato col licenza libera GPL e che mentre il mio sito è in rifacimento può essere richiesto all’indirizzo mail: farmacia.pbongiorno@gmail.com

IL CONVERTITORE

Convertitore

Converti

Pulisci

Autore

THC x gocc

Uscita

Densita in g/cm³

THC in mg/g

THC in mg/ml

Tipo di conversione

☒ Da mg/g a mg/ml

☐ Da mg/ml a mg/g

Gocce per grammo

mg di THC in 1g

mg di THC in 1 goccia

Il convertitore richiede l'installazione delle librerie GTK che puoi scaricare [Qui](#)
Successivamente puoi installare il convertitore cliccando [Qui](#)

REGISTRAZIONE DELLA CANNABIS

Per quanto riguarda la registrazione come detto il farmacista scaricherà i grammi di infiorescenze utilizzati nell'allestimento dell'olio e in nota evidenzierà gli ml inviati al laboratorio di analisi o impiegati per la propria cromatografia, secondo quanto previsto dal DM 9/11/2015. Al ricevimento delle analisi il farmacista si confronterà con il medico prescrittore per la conferma della posologia e conserverà copia delle analisi unitamente alla prescrizione, che consegnerà in copia timbrata e firmata al cliente.

LABORATORI ABILITATI

L'elenco di seguito riportato non vuole essere esaustivo ma semplicemente indicativo

PALERMO:

CRQ – Centro Regionale Qualità Laboratori
Dott.ssa Francesca Di Gaudio
Policlinico Giaccone
Via del Vespro N° 133
90129 Palermo

© 2020 Dr. Paolo Bongiorno

091/6553638

Tel. 0917075632 - Prof.ssa F. Di Gaudio

NAPOLI:

Prof. Dr.h.c. Alberto Ritieni

Department of Pharmacy

Full Professor Food Chemistry

Università di Napoli Federico II

via Domenico Montesano 49, 80131 Napoli

tel. 081678652

fax 081678610

mail alberto.ritieni@unina.it

Dott.ssa Giulia Graziani

081 678116

081 678652

393 6855043

MILANO:

Prof. Gabriella Roda gabriella.roda@unimi.it

Gabriella Roda, Ph.D.

Responsabile del Laboratorio di Analisi chimico-tossicologica

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

Università degli Studi di Milano

Via Mangiagalli 25

20133 Milano

Tel: 02-50319328

Dr. Marco Simiele (CEO)

marco.simiele@coqualab.it

registered office: Via Ottavio Assarotti 10, 10122 TORINO (TO)

Tel. +39 338.901.3071 Website www.coqualab.it

Email: info@coqualab.it Pec: coqualab@legalmail.it

P.I. 11328830010

PREPARAZIONE DELLA RESINA COME PROPOSTA DA LUIGI ROMANO

Estrazione con etanolo e preparazione della resina

Il processo estrattivo con etanolo (EtOH) ovvero alcol etilico comunemente reperibile come alcol alimentare al 95-96% produce un estratto molto concentrato che contiene cannabinoidi, terpeni e qualche flavonoide. Quindi un'estrazione totale dei principi attivi presenti nella Cannabis.

Considerando che la media della **RESA DI ESTRAZIONE È DEL 20%**, da 10 g di Cannabis si possono ottenere 2 g di Cannabis Oil.

Il procedimento è molto semplice e non bisogna essere dei chimici per effettuarlo, bisogna però, essere molto attenti nel **NON USARE FIAMME LIBERE**.

Il processo di concentrazione dell'estratto richiede l'evaporazione del solvente, dell'EtOH, quindi un processo di riscaldamento dell'estratto.

Dato che l' EtOH, così come i suoi fumi, è infiammabile il processo di evaporazione del solvente deve essere effettuato in un **AMBIENTE BEN AREATO** su di una comunissima **PIASTRA ELETTRICA** (o da cucina o quelle per caffè americano) meglio se con settaggi per la temperatura e per il tempo.

Materiali:

- ❖ Cannabis di buona qualità (la qualità della vostra Cannabis influisce, ovviamente, sulla qualità del vostro estratto finale).
- ❖ Etanolo alimentare 95-96% (reperibile in un qualsiasi negozio per liquori o supermercato).
- ❖ Barattoli di vetro o in ceramica
- ❖ Carta filtrante, filtri per caffè americano o un qualsiasi materiale inerte (fazzoletti di cotone) per rimuovere il materiale vegetale dal vostro estratto.
- ❖ Piastra elettrica

Procedimento:

Possiamo utilizzare 5 g di Cannabis e 200 ml di EtOH per effettuare 2 estrazioni (il volume di solvente può essere variato in base alle esigenze).

Dopo successive esperienze consiglio di effettuare le fasi di estrazione in freezer utilizzando anche Cannabis ed EtOH conservati separatamente, ma entrambi in freezer.

Tritare la Cannabis ("a dita" o con grinder, anche se io preferisco "a dita") e quindi conservarla in freezer per una notte.

In un contenitore a parte riporre in freezer il volume di EtOH che si intende utilizzare.

Il giorno dopo possiamo procedere con l'estrazione.

1° estrazione: 5 g di Cannabis con 100 ml di EtOH, possibilmente in freezer e in agitazione per 30 minuti. Ottenuto il primo estratto filtrare il liquido con carta filtro o un tovagliolo di cotone. Conservare l'estratto in freezer e recuperare la Cannabis per la seconda estrazione.

2° estrazione: 5 g di Cannabis con 100 ml di EtOH in freezer e in agitazione per 30 minuti. Ottenuto il secondo estratto filtrare il liquido con carta filtro o un tovagliolo di cotone.

Combinare il 1°estratto con il 2° estratto, riporli in freezer e prepararsi per la fase di evaporazione dell' EtOH

Per la fase di evaporazione, ricordando che l'EtOH ha un punto di ebollizione di ~78°C, si possono utilizzare diverse strategie.

Porre il contenitore con l'estratto totale a bagno maria (~98°C) in un ambiente ben areato (o all'aperto) utilizzando la piastra elettrica come fonte di calore. Avendo a disposizione un dispositivo per il controllo della temperatura si può optare per una evaporazione più lenta per esempio a 50°/60°C.

Volendo recuperare un pò di EtOH ci si può divertire con un semplice sistema di raccolta e condensa dei vapori.

Man mano che l'EtOH evapora si inizierà a notare l'estratto concentrato molto viscoso e appiccicoso.

Se la procedura è stata effettuata correttamente il peso dell'estratto dovrebbe rispettare le proporzioni sopra menzionate.

Il concentrato si presenta ambrato-scuro quasi petrolio, dall'odore e sapore molto intensi.

Raccogliere l'estratto e conservarlo in siringhe o capsule commestibili (per facilità di uso) e riporle in un contenitore al buio o avvolte da carta stagnola, ecc in frigo 4°/6°C.



CONSIGLI PER L'USO

La resina ottenuta con solvente, nel nostro caso EtOH, è un estratto molto concentrato di cui se ne consiglia l'uso in patologie gravi quali sclerosi multipla, SLA, cancro, terapia del dolore, ecc..

Per esempio, nel caso di pazienti oncologici la posologia indicata è di 1 g di Cannabis resina al giorno sublinguale o orale.

CAPSULE ORALI DECARBOSSILATE e FILMATE

La tecnica farmaceutica riguardante la preparazione di capsule decarbossilate prevede due procedure:

1. mettere in forno le infiorescenze sminuzzate per il tempo e la temperatura necessari usando un forno statico, a raffreddamento miscelate con eccipiente inerte, solitamente maltodestrine fino al volume calcolato e necessario per riempire il numero di capsule prescritte.

Poiché i principi attivi della cannabis sono lipofili, si può migliorare l'assorbimento introducendo con una micro pipetta, prima del riempimento, orientativamente 50 microlitri di olio di oliva F.U. per 100 mg di sostanza, in ciascuna capsula, dopo il successivo riempimento parte dell'olio verrà per capillarità assorbito dalla droga e ne migliorerà l'assorbimento.

Per quantità progressivamente maggiori di sostanza, orientativamente si possono impiegare le quantità di olio riportate di seguito e che Farmagalenica ha proposto con riferimento all'olio di cocco:

Fino a 200 mg	100 Microlitri
Fino a 300 mg	150 Microlitri
Fino a 400 mg	200 Microlitri
Fino a 500 mg	250 Microlitri
Fino a 600 mg	300 Microlitri

2. estrarre i cannabinoidi in un olio basso fondente (generalmente olio di cocco di grado farmaceutico) con le medesime modalità previste per la preparazione in olio di oliva e per il volume necessario al riempimento delle capsule che vanno riempite con apposita pipetta, infine titolare in HPLC

La decarbossilazione è un processo complesso che non può essere ridotto ad un mero rapporto tempo/temperatura poiché THCA e CBDA hanno tempi di decarbossilazione differenti.

Il metodo SIFAP suggerisce 40 minuti a 115 C° mentre Farmagalenica suggerisce una semplificazione generica che sarebbe valida per la maggior parte delle varietà e che è riportata di seguito:

<u>% Decarbossilata</u>	<u>Minuti</u>	<u>Temperatura</u>
50 % circa	50 - 60	115 C°
100 % circa	80 - 90	115 C°

L'uso di temperature più basse e tempi più lunghi permette di limitare la perdita di terpeni se la decarbossilazione avviene in sistemi aperti.

Per evitare che il THC venga rovinato dall'ambiente acido dello stomaco le capsule vanno filmate per immersione con apposito polimero gastroresistente (ES: EUDRAGIT S)

COLLIRIO ALLA CANNABIS

Regole ed operazioni preliminari:

Si riporta la procedura di preparazione dei colliri solo a scopo accademico, non vi sono infatti studi a sostegno della sicurezza d'uso di questa forma farmaceutica.

Il collirio viene allestito nel Laboratorio Galenico della Farmacia sotto cappe a flusso laminare, garantendo la sterilità e la sicurezza del preparato finale.

"Le soluzioni da sterilizzare per filtrazione possono essere preparate in un locale di grado C (classe C) e la filtrazione deve essere eseguita in una zona di grado A (classe A), le altre soluzioni non filtrabili devono essere preparate in una zona di grado A (classe A)".

(Farmacopea Ufficiale XI Ed. - Norme di Buona Preparazione dei medicinali in Farmacia).

Un ambiente di grado A si ottiene attraverso l'uso di cappe a flusso laminare unidirezionale dotate di filtri HEPA.

- Pesare le sostanze da solubilizzare (principi attivi ed eventuali eccipienti) e misurare i solventi, unirli in un adatto contenitore (bicchiere, matraccio, beuta) e aggiungere il solvente sotto agitazione. La quantità delle sostanze liquide può essere determinata a volume invece che a peso.
- Nel caso in cui si abbiano sostanze che non sono solubili nel medesimo solvente, si devono sciogliere separatamente nel solvente opportuno ed unire le soluzioni ottenute.
- Nel caso di preparazioni con concentrazione espressa m/v o v/v verificare, se del caso, eventuali variazioni di volume ed eventualmente correggerle.
- Se necessario scaldare ad una temperatura compatibile con la stabilità della sostanza.
- La filtrazione deve essere eseguita in una zona di grado A
- Accendere la cappa a flusso laminare e verificarne la corretta funzionalità (spie allarme spente, velocità flusso regolare, ...).
- Attendere almeno 30 minuti prima di iniziare a lavorare.
- Disinfettare il piano di lavoro e le pareti interne della cappa con idonea soluzione disinfettante.
- Posizionare sotto cappa il materiale necessario alla filtrazione dei preparati (contenitori sterili, soluzione da ripartire, filtri).
- Le soluzioni o i liquidi possono essere filtrati utilizzando un filtro sterile con diametri nominali dei pori pari o inferiori a 0,22 micron o con caratteristiche di ritenzione dei microrganismi almeno equivalenti per essere poi convogliati in un contenitore precedentemente sterilizzato.
- Indossare guanti monouso sterili
- Filtrare la soluzione o il liquido nei contenitori sterili
- Procedere alla chiusura dei contenitori.
- Il contenitore primario dovrà possedere caratteristiche tali da garantire la stabilità e la sterilità del preparato fino al momento dell'apertura e dovrà essere dotato di contagocce.
- Determinare la data limite di utilizzazione e le eventuali modalità di conservazione, entrambe da indicare in etichetta.
- Compilare la documentazione secondo quanto previsto nella procedura delle preparazioni magistrali e officinali.

Qualora il liquido preparato non possa essere sterilizzato per filtrazione è necessario adottare, per la preparazione del collirio o bagno oculare, la tecnica asettica se i prodotti di partenza sono disponibili sterili; in caso contrario, è necessario ricorrere a idonea tecnica di sterilizzazione del preparato finito. Nel caso di ricorso alla tecnica asettica, tutte le operazioni devono essere svolte sotto cappa a flusso laminare unidirezionale utilizzando vetreria precedentemente sterilizzata e idonei dispositivi sterili di protezione (camice, guanti, mascherina). Il processo deve essere

convalidato, pertanto devono essere definiti in un piano dei controlli, la periodicità e il tipo di controllo previsto per il monitoraggio, anche microbiologico, del processo (si veda, come esempio, il piano dei controlli riportato nella procedura “Preparati parenterali”). Sono oggetto di monitoraggio: l'ambiente, le attrezzature, il personale, i preparati. I dati raccolti durante il monitoraggio potranno essere utilizzati per una convalida retrospettiva del processo di allestimento.

CONTROLLI

- verifica della correttezza delle procedure eseguite
- controllo dell'aspetto
- controllo della quantità da dispensare
- controllo della tenuta del confezionamento
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta

PREPARAZIONE

Si può preparare il collirio facendo passare l'olio attraverso gli appositi filtri per oli micropore.

Un parametro fondamentale da considerare nella formulazione del collirio di Cannabis è l'alta lipofilia e la bassa solubilità acquosa dei cannabinoidi naturali che possono creare difficoltà nella somministrazione oculare.

Queste doverose premesse sono indispensabili per capire che non vi può essere una formulazione unica standard di collirio di cannabis in quanto tale ipotetica formulazione dipende dalla patologia e dall'obiettivo terapeutico richiesto dal medico e dalla necessità di svolgere un'azione prettamente superficiale (esempio antiinfiammatoria) piuttosto che più profonda (neuroprotettiva - antiossidante).

Un'azione più "profonda" potrebbe ad esempio essere ottenuta, come riportato in letteratura, con una micro emulsione di cannabinoidi in cicloestrine, mentre per un'azione locale potrebbe essere sufficiente un collirio oleoso ottenuto dall'olio di estrazione dei Cannabinoidi (ad esempio con metodi Azekamp o SIFAP visti prima) addizionato di uno 0,5-1% di agente bagnante (ad esempio Tween 20) a seconda dell'idrofilia dell'olio usato per l'estrazione.

Si ricorda che la procedura di allestimento dei colliri prevede come da FU la sterilizzazione della soluzione e l'allestimento in locali classificati in aree "D-C-B-A".

Qualora la procedura di allestimento preveda la sterilizzazione finale con filtro va necessariamente verificato se gli attivi passano oppure se qualcuno viene trattenuto ed in caso affermativo in che quantità. Questo per poter dare il corretto titolo del collirio fornito.

Si ricorda che in ogni caso, come previsto dal decreto ministeriale, il prodotto dell'estrazione va sempre fatto titolare a conferma della ratio normativa del decreto stesso.

Ulteriori informazioni possono essere ricavati, ad esempio, dalla lettura del seguente lavoro scientifico:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25407719>

CBD NORMATIVA DI ESTRATTI E CRISTALLI

Il 15 ottobre 2020 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 255, il **Decreto del Ministero della Salute 1° ottobre 2020 (testo in calce)** che aggiorna le tabelle allegate al D.P.R. n. 309/90 (**Testo Unico Stupefacenti**).

Tale Decreto avrebbe avuto quale effetto, dalla data della sua entrata in vigore, quello di includere le “**composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis**” nella Tabella dei Medicinali, e precisamente nella Sezione B, del D.P.R. 309/90.

Nel frattempo, in data 28 ottobre 2020 pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 270 del 29.10.2020, il Ministero della Salute ha sospeso l’entrata in vigore del suddetto Decreto in attesa di ulteriori pareri del Consiglio Superiore di Sanità e dell’Istituto Superiore di Sanità.

Nel prosieguo, faremo un breve riepilogo del quadro normativo applicabile e analizzeremo alcuni aspetti connessi con la legittimità della modifica che sarebbe apportata dal Decreto Ministeriale, qualora il Ministero della Salute dovesse confermare, in futuro, il proprio orientamento.

I prodotti derivati da Cannabis Sativa L. che possono essere legittimamente commercializzati

Ai sensi dell’articolo 2, comma 2 della [L. n. 242/2016](#), possono essere coltivati e commercializzati senza necessità di alcuna autorizzazione ai sensi del D.P.R. n. 309/90 le piante di, e i prodotti derivati da, Cannabis Sativa L. che siano:

- a) alimenti e cosmetici prodotti esclusivamente nel rispetto delle discipline dei rispettivi settori;*
- b) semilavorati, quali fibra, canapulo, polveri, cippato, oli o carburanti, per forniture alle industrie e alle attività artigianali di diversi settori, compreso quello energetico;*
- c) materiale destinato alla pratica del sovescio;*
- d) materiale organico destinato ai lavori di bioingegneria o prodotti utili per la bioedilizia;*
- e) materiale finalizzato alla fitodepurazione per la bonifica di siti inquinati;*
- f) coltivazioni dedicate alle attività didattiche e dimostrative nonché di ricerca da parte di istituti pubblici o privati;*
- g) coltivazioni destinate al florovivaismo.*

A seguito della Sentenza Cass. S.U. n. 30475 del 10 luglio 2019^[1], possiamo dire che le attività e i prodotti ammessi, infatti, devono considerarsi solo quelli che rientrano nell’elenco tassativo di cui al suddetto articolo 2 della stessa L. 242/2016.

Risulteranno, pertanto, legittimi - e sarà quindi esclusa la rilevanza penale di cui all’articolo 26, comma 1 dello stesso D.P.R. n. 309/90 – solo le attività e i prodotti rientranti nei settori previsti dalla L. n. 242/2016 di cui sopra.

In tale quadro normativo, si inserisce il D.M. 1.10.2020 di cui si tratta.

COSA ACCADREBBE CON L’ENTRATA IN VIGORE DEL D.M. 1° OTTOBRE 2020?

Il suddetto D.M. 1.10.2020 include nella Tabella dei Medicinali di cui al D.P.R. n. 309/90 le “*composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis*”.

Pertanto, a partire dalla entrata in vigore del D.M., le composizioni di Cannabidiolo (“CBD”) ricadrebbero in una precisa disciplina normativa che, dunque, regolamenterebbe in modo stringente la produzione, la vendita e l’uso quando tali composizioni debbano essere assunte per uso orale.

In sostanza - e in estrema sintesi - tale inclusione, pur lasciando il quadro normativo applicabile alla Cannabis Sativa L. inalterato in riferimento ai settori di cui alla [L. n. 242/2016](#), implicherebbe che:

- 1) le “composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis” dovrebbero considerarsi medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta (RNR);
- 2) chi produce tali sostanze sul territorio italiano dovrebbe essere autorizzato alla produzione di sostanze attive stupefacenti di origine vegetale rilasciata dal Ministero della Salute ai sensi degli articoli 17 e 32 del D.P.R. n. 309/90^[2], oltre che delle relative autorizzazioni per la produzione di sostanze attive ai sensi della normativa sui medicinali (D. Lgs n. 219/2006);
- 3) le quantità massime delle varie sostanze stupefacenti incluse nella Tabella di cui alle Sezioni A e B, ivi incluso il CBD, che possono essere fabbricate e messe in vendita da ciascuna azienda autorizzata ai sensi del precedente punto (2) sarebbero stabilite dal Ministero della Salute entro il mese di novembre di ogni anno con riferimento alle produzioni da eseguirsi per l’anno successivo;
- 4) ogni acquisto e cessione della sostanza in questione dovrebbe essere annotato, entro 48 ore dalla relativa operazione, in un apposito registro numerato e firmato dal responsabile dell’azienda sanitaria che riporta altresì nella prima pagina il numero di autorizzazione ministeriale.

La differenza sostanziale rispetto al passato sarebbe nelle attività repressive che potrebbero essere implementate nei locali aperti al pubblico in ragione dell’aggiornamento della Tabella dei Medicinali del D.P.R. n. 309/90 nei casi in cui i prodotti, *rectius* i medicinali, non saranno fabbricati e dispensati in conformità a quanto sopra.

ANOMALIE DEL D.M. 1° OTTOBRE 2020

La dicitura introdotta dal Decreto Ministeriale complica il quadro interpretativo introducendo per i prodotti derivati dalla stessa tipologia di pianta (Cannabis Sativa L.) due discipline in estrema antitesi tra loro: libertà di coltivazione e commercializzazione senza alcuna autorizzazione, da un lato, e autorizzazione ai sensi del Testo Unico Stupefacenti, dall’altro.

Tuttavia, la dicitura utilizzata nel D.M. non fa comprendere in modo chiaro, univoco ed incontrovertibile cosa debba intendersi per “*composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo*” e debba dunque ricadere nella disciplina sopra delineata.

Rimangono, pertanto, diversi dubbi interpretativi.

Ci si chiede principalmente:

- a. se debba rientrare nella definizione inclusa nella Tabella ogni prodotto per uso orale che sia composto anche solo in parte da cannabidiolo oppure se vi rientrino solo prodotti composti unicamente da cannabidiolo come sostanza isolata; ed inoltre

- b. cosa si intende “per uso orale”; se si intenda qualsiasi composizione in forma farmaceutica orale (soluzioni, emulsioni, sospensioni, polveri, granulati, capsule, compresse) a prescindere dal grado e/o dallo scopo per cui viene prodotta e/o venduta, oppure solo composizioni per somministrazione ad uso orale.

SU QUALE BASE GIURIDICA È STATO INCLUSO IL CBD NELLA TABELLA DEI MEDICINALI, SEZIONE B?

Ai sensi dell’articolo 13 del D.P.R. n. 309/90 stesso, nella Tabella dei Medicinali del D.P.R. 309/90, Sezione B, sono inclusi:

- 1) i medicinali che contengono sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica di intensità e gravità minori di quelli prodotti dai medicinali elencati nella sezione A;*
- 2) i medicinali contenenti barbiturici ad azione antiepilettica e quelli contenenti barbiturici con breve durata d'azione;*
- 3) i medicinali contenenti le benzodiazepine, i derivati pirazolopirimidinici ed i loro analoghi ad azione ansiolitica o psicostimolante che possono dar luogo al pericolo di abuso e generare farmacodipendenza.*

Chiaramente, il CBD non rientra nelle definizioni previste dai numeri 2) e 3). Assumiamo, pertanto, che esso sia stato incluso nella Tabella dei Medicinali, Sezione B poiché considerato rientrante nella definizione di cui al numero 1).

Questo ci porta a chiederci come siano stati “accertati” dal Ministero della Salute i “concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica e psichica” dei prodotti in questione tali da far ritenere opportuno inserire tale sostanza nella Tabella in questione, che include medicinali stupefacenti.

In base alla Convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope, conclusa a Vienna il 21 febbraio 1971 (di seguito la “Convenzione Sulle Sostanze Psicotrope”), infatti, il CBD non è stupefacente.

Generalmente, sono le sostanze stupefacenti che creano pericoli di dipendenza fisica e psichica.

Tuttavia, anche a non voler considerare tale aspetto, in relazione al CBD non sussistono in letteratura scientifica studi che abbiano accertato “concreti pericoli di dipendenza fisica o psichica” da tale sostanza.

Al contrario, il rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (“OMS”), basato su studi scientifici ed analisi condotte dall’OMS stessa in materia, ha affermato che il CBD è una sostanza chimica **non psicoattiva, non induce dipendenza fisica** e risulta anche **"non associata a potenziali abusi"**.

Pertanto, in base alla letteratura scientifica, alle indicazioni dell’OMS, nonché in base alle previsioni della Convenzione Sulle Sostanze Psicotrope, il cannabidiolo **non è stupefacente e risulta che non crei dipendenza e che non vi siano rischi di abuso.**

L'inserimento del Cannabidiolo nella Tabella dei Medicinali risulta altresì in aperto contrasto con l'orientamento dell'OMS che ha consigliato alla Nazioni Unite di escludere esplicitamente le composizioni di CBD con THC al di sotto dello 0,2% dalla Convenzione sugli Stupefacenti.

In ragione di quanto sopra, l'inserimento del Cannabidiolo nella Tabella dei Medicinali del D.P.R. 309/90, qualora fosse confermato, non risulterebbe congruente con le norme e la prassi internazionale.

Ciò mette in dubbio la legittimità del D.M. alla luce delle previsioni dello stesso articolo 13 del D.P.R. n. 309/90 che indica, al comma 2, che le Tabelle, ivi inclusa quella dei Medicinali, devono contenere "l'elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali" e devono essere aggiornate tempestivamente **"anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medesimi ovvero a nuove acquisizioni scientifiche"**.

POSSIBILI INCONGRUENZE CON PRASSI, DOTTRINA E GIURISPRUDENZA UE: L'ARTICOLO 36 DEL TFUE

In aggiunta, l'inserimento della nuova sostanza nella Tabella dei Medicinali del D.P.R. 309/90, pone il tema dei limiti alla circolazione e vendita di tale sostanza.

In ragione di tale inserimento, infatti, sarebbe preclusa la libera circolazione dei relativi prodotti che sarebbero sottoposti al controllo previsto ai sensi del D.P.R. 309/90.

Tale tema è stato puntualmente affrontato dall'Avvocato Generale dell'Unione Europea Evgeni Tanchev nelle proprie conclusioni presentate il 14 maggio 2020 nella Causa C-663/18 innanzi alla Corte di Giustizia Europea, in un caso che ha mosso i passi da una decisione francese di analogo spirito.

Le considerazioni dell'Avvocato Generale, e che riporto di seguito, aprono le mosse da una condanna penale da parte del Tribunal Correctionnel de Marseille (Tribunale penale di Marsiglia, Francia), nei confronti dei legali rappresentati di una azienda venditrice di olio di CBD, in quanto l'olio in questione era estratto dall'intera pianta di canapa industriale, compresi le foglie e i fiori, mentre la normativa francese limita la coltivazione, l'importazione, l'esportazione nonché l'uso industriale e commerciale della canapa soltanto alle fibre e ai semi.

La causa in questione ha fornito dunque alla Corte Europea l'opportunità di pronunciarsi sulla conformità di una normativa nazionale - come quella francese, che impone limiti all'importazione di una sostanza derivata dalla canapa, ossia l'olio di CBD - alle disposizioni del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea ("TFUE") e, in particolare, all'articolo 36 TFUE.

Nelle conclusioni in relazione alla causa di cui sopra, **l'Avvocato Generale rileva che il CBD non è considerato uno stupefacente dalle convenzioni internazionali di cui gli Stati membri dell'Unione Europea sono parti**, vale a dire dalla Convenzione Unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti di New York del 30 marzo 1961, modificata dal protocollo del 1972 (di seguito "Convenzione Unica"), e dalla Convenzione Sulle Sostanze Psicotrope.

Inoltre, nelle proprie conclusioni egli sostiene che gli *"articoli 34 TFUE e 36 TFUE ostano a che uno Stato membro vieti l'importazione, da un altro Stato membro, di olio di cannabidiolo qualora*

esso sia estratto dall'intera pianta di canapa, e non soltanto dalle fibre e dai semi della stessa, in quanto, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, non è dimostrato che l'olio di cannabidiolo abbia effetti psicotropi.”.

A conferma della sua interpretazione, egli sottolinea che in base al combinato disposto dell'articolo 1, paragrafo 1, lettera j), e dell'articolo 28, paragrafo 2, della Convenzione Unica, tale Convenzione non si applica né alle piante di cannabis «a scopi esclusivamente industriali (fibre e semi) o di orticoltura», e nemmeno alle piante coltivate “*per qualsiasi scopo diverso [dalla produzione di cannabis e di resina di cannabis] e non solo a fini [industriali o di orticoltura]*”, come risulta anche dai commenti alla Convenzione Unica pubblicata dalle Nazioni Unite.

In altri termini, in base alla Convenzione Unica - a cui gli Stati Membri dell'Unione Europea hanno aderito, ivi inclusa l'Italia - **la coltivazione della pianta di canapa non sarebbe da considerarsi soggetta a controllo in tutti i casi in cui non sia finalizzata alla produzione di uno stupefacente.**

Alla luce di ciò, occorre notare che la Convenzione Sulle Sostanze Psicotrope considera il THC come una sostanza psicotropa e stupefacente, ma non considera come tale il CBD.

In conclusione, secondo l'Avvocato Generale, quando la coltivazione non sia finalizzata alla produzione di THC, la Cannabis Sativa L. non dovrebbe essere considerata stupefacente, così come pure i suoi prodotti derivati.

Alla luce di tale interpretazione, spetta sicuramente a ciascuno Stato Membro stabilire a livello nazionale se ed in che misura la libertà di circolazione del CBD possa essere limitata all'interno del proprio Stato, in ragione di una asserita esigenza di tutela della salute e della vita delle persone, ma tale limite deve essere operato, in ogni caso, anche in coerenza ed in forza dell'articolo 36 del TFUE secondo un conseguente ed appropriato bilanciamento.

La stessa interpretazione fornita dall'Avvocato Generale lascia presagire che, in base al quadro normativo ed interpretativo sopra delineato, non sembrerebbe sussistere un effettivo interesse alla tutela della salute e della vita delle persone in relazione a tale specifica sostanza tale da vietarne la circolazione o limitarla in modo sostanziale, come invece effettuato dalla legge francese nel caso esaminato.

Tale ulteriore aspetto mette ulteriormente in dubbio la legittimità della introduzione operata con il D.M. 1.10.2020, qualora fosse la sua entrata in vigore fosse in futuro confermata.

IN CONCLUSIONE

La normativa nazionale deve necessariamente essere coerente con le fonti di legge sovraordinate, quali le Convenzioni Internazionali, il TFUE e la Costituzione italiana.

Qualora l'inclusione del CBD nella Tabella dei Medicinali del D.P.R. n. n. 309/90 risultasse confermata, essa potrebbe risultare incoerente con le previsioni della Convenzione Unica, con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e – se l'esito del giudizio innanzi alla Corte di Giustizia Europea (atteso per il mese di novembre 2020) risultasse aderente alle conclusioni dell'Avvocato Generale sopra accennate – anche con le previsioni del TFUE.

Le suddette circostanze pongono inoltre alcuni dubbi circa l'effettivo bilanciamento della disciplina adottata dal Ministero con il Decreto tra le esigenze di tutela della salute, le misure adottate e la limitazione del diritto di iniziativa economica costituzionalmente previsto che ne consegue.

In aggiunta, ai sensi dell'articolo 13 del D.P.R. n. 309/90 stesso, le tabelle di cui al D.P.R. n. 309/90 devono essere aggiornate dal Ministero anche ai sensi ed in coerenza degli accordi e delle convenzioni internazionali.

Permangono pertanto forti dubbi di legittimità circa l'inclusione del CBD nella relativa Tabella dei Medicinali in ragione del quadro normativo ed interpretativo attuale, ragione per cui anche lo stesso Ministero della Salute ha valutato di sospendere l'efficacia del D.M. per una più attenta riflessione.

Peraltro, qualora le Nazioni Unite dovessero decidere di emendare la Convenzione Unica escludendo esplicitamente le composizioni di CBD con THC al di sotto dello 0,2% dalle sostanze sottoposte a controllo, in applicazione di quanto consigliato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, anche il Ministero della Salute sarà costretto a modificare le Tabelle, conformandosi alla decisione assunta a livello internazionale, a prescindere da qualsiasi parere che dovesse essere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità o dell'Istituto superiore di Sanità quando questi non siano compatibili con quanto deciso nelle competenti sedi internazionali.

[1] La quale esplicita il seguente principio di diritto *“La commercializzazione al pubblico di cannabis sativa L. e, in particolare, di foglie, inflorescenze, olio, resina, ottenuti dalla coltivazione della predetta varietà di canapa, non rientra nell'ambito di applicabilità della L. n. 242 del 2016, che qualifica come lecita unicamente l'attività di coltivazione di canapa delle varietà ammesse e iscritte nel Catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole, ai sensi dell'art. 17 della direttiva 2002/53/CE del Consiglio, del 13 giugno 2002 e che **elenca tassativamente i derivati dalla predetta coltivazione che possono essere commercializzati**, sicché la cessione, la vendita e, in genere, la commercializzazione al pubblico dei derivati della coltivazione di cannabis sativa L., quali foglie, inflorescenze, olio, resina, sono condotte che integrano il reato di cui al D.P.R. n. 309 del 1990, art. 73, anche a fronte di un contenuto di THC inferiore ai valori indicati dalla L. n. 242 del 2016, art. 4, commi 5 e 7, salvo che tali derivati siano, in concreto, privi di ogni efficacia drogante o psicotropa, secondo il principio di offensività”*.

[2] Da richiedersi entro il 31 ottobre di ogni anno.

In pratica posso avere il CBD senza ricetta medica ?

Il CBD destinato alle preparazioni galeniche deve essere di grado farmaceutico quindi in attesa che venga chiarito il regime di classificazione, essendo riportato nel *Formulario Tedesco (DAC)* è possibile per il Farmacista Galenista acquistarlo e realizzare farmaci secondo necessità, ma dietro prescrizione medica redatta ai sensi della legge Legge Di Bella 94/98.

Attualmente NON è possibile per il farmacista realizzare farmaci a base di solo CBD puro e venderli senza ricetta medica, anche se si tratta di farmaci NON stupefacenti.

Cannabidiolo (CBD) e suoi estratti possono ricadere nell'ambito farmaceutico, cosmetico e alimentare, tutti questi comparti oggi hanno delle restrizioni.

Cbd Come Sostanza Farmacologicamente Attiva :

Deve essere prodotto in GMP, Per essere certificati GMP bisogna ottenere l'approvazione dall'ente nazionale del controllo farmaceutico (in Italia AIFA) che non basta a certificare un prodotto, infatti

questo deve comparire tra le sostanze elencate nel certificato di autorizzazione rilasciato e consultabile su alcuni database.

Quasi nessuno è provvisto dell'autorizzazione per la produzione cannabidiolo, per il semplice fatto che non esiste ancora un farmaco registrato a base di cannabidiolo puro, ne tantomeno una monografia ufficiale sulla sostanza a valenza europea.

In alcuni stati come la Germania la vendita del CBD è simile all'Italia (presentazione ricetta medica) eccetto per la presenza di una monografia e protocollo per la preparazione basata su un formulario nazionale DAC/NRF (NB: valenza NON europea) che specifica tutte le caratteristiche di qualità del prodotto.

Infatti in Germania esistono alcune aziende autorizzate alla produzione di CBD GMP ma la quasi totalità produce tale sostanza per via sintetica, avendo non pochi problemi sui solventi residui impiegati nella produzione.

L'uso del CBD nelle preparazioni galeniche in farmacia è consentito solo dietro presentazione di ricetta medica secondo "legge Di Bella o 94/98", nonostante nessun farmaco a base di CBD abbia ottenuto la Market Authorization in europa.

Il farmacista può acquistare solo da aziende autorizzate alla distribuzione farmaceutica con decreto ministeriale, chi propone CBD di grado farmaceutico alle farmacie e non è distributore autorizzato sta commettendo un illecito, a meno che il CBD proposto non sia di grado R&D/alimentare/cosmetico.

CBD come materia prima cosmetica:

È presente nella lista UE CosIng (cosmetic ingredients database) dove vengono elencati anche gli effetti attribuibili alla sostanza, è fondamentale che la sostanza prima di essere inglobata in un prodotto cosmetico non contenga tracce di THC (Under detection limits).

CBD come integratore:

Il CBD puro ed estratti non risultano impiegabili come ingredienti negli integratori alimentari. Italia, Francia e Belgio hanno approvato una lista chiamata "BelFrIt" dove vengono riportate tutte le piante e loro parti ammesse nella formulazione di integratori alimentari.

La Cannabis Sativa L. è presente nell'elenco, ma solo i semi e l'olio derivato dai semi può essere impiegato come ingrediente.

Attualmente non è dunque possibile registrare prodotti contenenti CBD come integratori alimentari.

CBD come Novel Food:

Sono quegli alimenti e ingredienti alimentati che non sono stati utilizzati ad uso umano in maniera significativa nella comunità prima del 15 maggio 1997"

Gli Estratti di canapa o prodotti contenenti cannabinoidi sono considerati Novel Food e di conseguenza anche la molecola pura cristallina al 99% CBD, la presenza nell'elenco però non ha valore esecutivo, ma da solo indicazione agli stati europei su come dovrebbe essere classificata la sostanza.

DOMANDE RICORRENTI (FAQ) **(Tratte da Farmagalenica)**

Quale cannabis può essere venduta in Italia ad uso medico/terapeutico?

Solo ed esclusivamente la cannabis medica, mediante ricetta medica e solo tramite le Farmacie. Tutta la cannabis medica, indipendentemente dal livello di THC è considerata stupefacente (es. Bedrolite che contiene solitamente lo 0,4% di THC è stupefacente).

Può essere prescritta e venduta come farmaco in virtù della legge Di Bella artt. 4 e 5, dal fatto che soddisfa i requisiti della monografia della Farmacopea Tedesca e dal fatto che è coltivata in GAP e prodotta in GMP (oltre ad essere autorizzata dal Ministero della Salute).

Quale cannabis può essere venduta in Italia ad uso alimentare?

In Italia esiste una lista redatta dal Ministero della Salute di piante che possono essere usate dall'industria degli integratori e/o dei prodotti erboristici (tisane, estratti, ecc...), ossia prodotti destinati all'assunzione umana; in tale lista sono presenti tutte le centinaia di piante che possiamo trovare in farmacia, erboristeria, negozi, supermercati e nei prodotti che le contengono. Tale lista è detta **“lista positiva” o “delle piante ammesse”** e in essa compare la *Cannabis Sativa L.* (!) **seme e olio**.

“Ndr. In realtà le due liste sono state unificate e confluiscono in un unico elenco stilato con la collaborazione di Italia Francia e Belgio che prende il nome dalle iniziali dei paesi membri e che si chiama BELFRIT.”

Solo seme e olio (da seme) possono essere utilizzati ad uso interno. Niente cannabis light o canapa legale infiorescenze.

Questo vuol dire che **l'unica parte utilizzabile per realizzare questi prodotti (erboristici o alimentari) sono il seme di canapa e l'olio di canapa** (ottenuto dalla torchiatura del seme, non è l'olio di cannabis terapeutico).

Si può quindi usare la canapa **infiorescenze** per fare tisane, integratori, alimenti?
NO, perchè non nella lista delle piante ammesse

Si può usare la canapa **semi** per fare tisane (?), integratori, alimenti (es. farina)?
SI, perchè presente nella lista delle piante ammesse

NON SONO QUINDI UTILIZZABILI LE INFIORESCENZE DI CANAPA AD USO

ALIMENTARE/ERBORISTICO, anche se a titolo < 0,2% THC (e ci mancherebbe, altrimenti il problema sarebbe altro), da vendere come tali in tisana, ecc...

È invece legale (ripetiamolo per l'ultima volta) vendere le parti (e i derivati) indicate nella lista: semi di canapa ad uso alimentare.

Ma allora, come si spiega la vendita delle infiorescenze di “cannabis light” se non è utilizzabile?

Attenzione: “non utilizzabile” (terapeuticamente) non significa “non vendibile”.

Doverosa precisazione prima di continuare: la vendita della cannabis light o canapa legale a contenuto di THC < 0,2%, è possibile dal 1990 ossia da quando è stata regolamentata la

coltivazione di cannabis industriale, stabilendo il limite entro il quale il coltivatore non era perseguibile con l'accusa di coltivazione di sostanze stupefacenti.

Perché torna ora in auge? Sono cambiati i tempi? È il momento giusto culturalmente? È business? È alternativa alla carenza di cannabis medica?

La risposta alla domanda iniziale è: la canapa legale (cannabis light) non è classificata stupefacente in quanto ha contenuto di THC < 0,2% e può essere venduta in quanto **classificata per uso tecnico** (o R&D, *Research and Development*), identificato anche da frasi tipo: **uso esterno** o *non fumabile / non vaporizzabile*.

La destinazione “uso tecnico” di un prodotto (sostanza chimica, materia prima) significa che quel prodotto, che potrebbe *anche* essere indicato ad essere somministrato nell'organismo umano (sia uso interno che esterno), **NON** è adatto ad essere somministrato (ingerito o applicato sulla cute) nell'uomo.

Un prodotto per **USO TECNICO** non è adatto/consentito alla somministrazione umana? Perché:

1. non deve rispondere ai limiti di sicurezza rispetto alla stessa materia prima di grado alimentare o farmaceutico
2. può contenere contaminanti o sostanze potenzialmente pericolose
3. non deve essere necessariamente puro

Facciamo alcuni esempi con la Cannabis Sativa L. per capire.

Contenuto in muffe o batteri

Cannabis medica: deve **OBBLIGATORIAMENTE** avere valori inferiori a 10 UFC (*Unità Formanti Colonie*), ossi *quasi sterile* (nel senso, incontaminata).

Canapa ad uso tecnico: potenzialmente nessun limite (può essere quindi contaminata).

Contenuto in metalli pesanti

Cannabis medica: deve **OBBLIGATORIAMENTE** avere valori inferiori a determinati ppm (*Parti Per Milione*).

Canapa ad uso tecnico: potenzialmente nessun limite (può essere quindi contaminata da metalli pesanti)

Nota: va ricordato che la cannabis è una formidabile “spugna” (chelante) di metalli pesanti, che assorbe dalle radici e concentra in un punto specifico... le infiorescenze!

Contenuto in aflatossine

Cannabis medica: deve **OBBLIGATORIAMENTE** avere valori inferiori a determinati valori, stabiliti sicuri per la salute umana.

Canapa ad uso tecnico: potenzialmente nessun limite (può essere quindi contaminata).

Stiamo forse dicendo che si potrebbe coltivare canapa legale su un terreno contaminato, raccoglierla, conservarla in ambienti non salubri, e venderla come uso tecnico? **ESATTAMENTE.**

Qual è il senso dell'uso tecnico per la canapa legale? Almeno c'è il CBD (cannabidiolo)

Essendo classificata ad uso tecnico (e con contenuto di THC < 0,2%) diviene legale fornire il prodotto, che **non può assolutamente avere alcuna indicazione terapeutica o claim salutistico**. Nel primo caso si configurerebbe come farmaco (reato), nel secondo in molte salustissime.

Trattandosi di uso tecnico, possono essere vendute **TUTTE** le parti della pianta: ecco perché è possibile trovare un prodotto fatto con infiorescenze, semi e foglie.

La canapa legale o cannabis light ad uso tecnico rappresenta una fonte di approvvigionamento di **CBD (cannabidiolo)** che è una sostanza definita come **materia prima cosmetica** e **materia prima**

farmaceutica essendo presente in un farmaco a base di THC/CBD (*nabiximols*) e, a breve, in un farmaco a base di CBD per il trattamento dell'epilessia farmacoresistente.

Cosa si vuole dire? Che indipendentemente che parliamo di cannabis medica, cannabis light o farmaco, il CBD ha una struttura chimica definita ed è sempre lo stesso. Certamente quindi, **la cannabis light può essere vista come un fonte di approvvigionamento di CBD... con sempre il problema dell'uso tecnico** (contaminanti, metalli pesanti, assenza normativa regolatoria specifica, ecc...) che non lo rende quindi legale da punto di vista terapeutico.

In un esempio semplice: quale è il senso di “curare” se si può assumere canapa legale con alto contenuto in CBD, ma che potenzialmente porterebbe a vaporizzazione di muffe o ingerire (es.) cadmio?

Come fare a capire la qualità della canapa legale venduta?

Ad oggi, l'unico modo è la serietà/nome della ditta/e coltivatrice/produttrice che può decidere o meno di fornire analisi, certificazioni (rilasciate da?) su coltivazione, produzione e manipolazione, che attestino l'assenza o presenza di inquinanti, pesticidi, metalli pesanti, muffe, batteri presenti.

Ricordando anche che in un certificato ad uso tecnico, la non corrispondenza dei risultati di un test ai valori (arbitrariamente) impostati come limite, non ne esclude la vendibilità.

Alla domanda “**è legale comprare canapa legale al grammo, credendo di pagare infiorescenza, invece si tratta di mix di fiori, semi e foglie?**” la risposta è sempre una: SÌ, essendo ad uso tecnico, lo è.

Certamente è possibile per una ditta produrre canapa legale di qualità, ma il problema rimane sempre l'uso tecnico, non terapeutico e l'impossibilità di avere garanzie a priori, ma basate sulla serietà della ditta coltivatrice/produttrice.

Qual è la normativa che regola la vendita di infiorescenze di canapa legale, le etichette, frasi obbligatorie, ecc...?

Non c'è.

Le infiorescenze di canapa legale non rientrano nella definizione di “ad uso alimentare”, quindi non hanno obblighi di seguire la normativa dell'etichettatura degli alimenti.

E non rientrano nella definizione di “integratore”, quindi non hanno obblighi di seguire la normativa dell'etichettatura degli integratori alimentari.

Non rientrano neppure nella definizione di “uso terapeutico” (farmaco), quindi non hanno obblighi di seguire la normativa dell'etichettatura dei farmaci galenici (NBP, *Norme di Buone Preparazione*). Questo spiega come mai confezioni di canapa legale riportano informazioni differenti, a volte mancanti rispetto ad altre confezioni di ditte diverse.

Questo spiega come è possibile che in alcune varietà di canapa non sia neppure riportata la concentrazione di THC dell'infiorescenza: non vi è alcun obbligo (con tutti i rischi che ne derivano): **cannabis ad uso tecnico con contenuto > 0.6% THC è 100% illegale in quanto stupefacente.**

Avendo un campo con diversi ettari, posso però coltivare canapa legale e venderla alle farmacie che la “trasformano” in uso terapeutico?

No. in base a quanto detto, la canapa coltivata sarebbe ad uso industriale e non farmaceutico.

Inoltre, per poter coltivare cannabis medica (ad uso terapeutico), **la coltivazione deve essere autorizzata** dal Ministero della Salute.

Molte farmacie vengono contattate da aziende per propongono la vendita di canapa legale (con THC < 0,2%) come tale o trasformata in “farmaco” ad uso terapeutico nel Laboratorio Galenico della Farmacia.

Non è possibile né la prima né la seconda cosa.

La prima, per quanto esposto finora nell'articolo: la canapa legale non può avere proprietà terapeutiche, si tratta di un prodotto ad uso tecnico, non è un prodotto di grado farmaceutico, non soddisfa i requisiti di Farmacopea, non è nella lista delle piante, parti e derivati ammesse.

La seconda (più pericolosa): la lavorazione della canapa, anche se a titolo < 0,2% *nelle* infiorescenze può portare ad ottenere "prodotti" concentrati in THC (es. olio, tinture, edibili) che contengono THC a concentrazioni variabili tipo 0,0002% 0,1%, 0,5%, 1%, ecc... Il fatto che siano presenti anche solo **tracce** di THC in un **prodotto** della cannabis, si configura come reato di fabbricazione di sostanze stupefacenti (in quanto il THC è presente in Tabella II della sostanze stupefacenti e psicotrope d'abuso) dato che il limite dello 0,2% vale solo per le infiorescenze.

Un po' come se nella Coca-Cola ci fosse lo 0,001% di cocaina, sostanza d'abuso.

La farmacia potrebbe vendere la canapa ad uso tecnico in infiorescenze?

Formalmente sì, ma, senza prenderci in giro, ci recheremmo in farmacia ad acquistare un prodotto ad uso tecnico sapendo che ci viene venduto (a voce) come terapeutico?

Quello che sarebbe auspicabile sarebbe canapa legale a contenuto in THC < 0,2% di grado farmaceutico GMP (quindi non a uso tecnico), compliant alla Farmacopea Tedesca che sarebbe vendibile in farmacia tale e quale, ma con ricetta medica, dato che sarebbe comunque infiorescenza non presente nella lista positiva, ma che il Medico può prescrivere sempre in base alla Legge Di Bella.

Possiamo fare un riassunto dei vari casi relativi alla Cannabis Sativa L. medica, alimentare, uso tecnico, ...?

- Infiorescenze di Cannabis medica di grado farmaceutico (GMP), stupefacente: vendibili solo in Farmacia, con ricetta medica.
- Infiorescenze di Cannabis medica di grado farmaceutico (GMP), non stupefacente: compliant alla Farmacopea e con status GMP, vendibili con ricetta medica (non ne esistono attualmente), dato che non è nella lista negativa (piante non ammesse).
- Infiorescenze di Cannabis light (canapa legale) per uso alimentare con contenuto THC < 0.2%: non vendibili (non in lista positiva delle piante ammesse)
- Infiorescenze di Cannabis light (canapa legale) per uso terapeutico con contenuto THC < 0.2%: illegale/non esiste.
- Semi di Cannabis light per uso alimentare: vendibili in qualunque esercizio.
- Cannabis light ad uso tecnico (R&D) con contenuto THC < 0.2%: vendibile in qualsiasi esercizio (sconsigliate le Farmacie)
- Cannabis light ad uso tecnico (R&D) con contenuto THC > 0.2%: illegale/non esiste in Italia.

Per ogni domanda, punto non chiaro, richiesta, lasciate un commento nella sezione sottostante.

Quanto costa l'olio Bediol ?

Possono essere preparate quantità diverse (es. 10ml, 50ml, 100ml, ecc...), 50ml hanno un costo sulle 94 € e contengono l'equivalente di 1300-1400 gocce circa.

Bibliografia e Webografia

- 1) Luigi L Romano, Arno Hazekamp Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine Cannabinoids 2013;1(1):1-11 (5 May 2013)
- 2) Russo EB. Taming THC: potential cannabis syn-ergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br. J. Pharmacol. 2011; 163: 1344-1364.
- 3) Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharma-codynamics of cannabinoids. Clin. Pharmacokin. 2003; 42(4): 327-360.

- 4) <http://www.cannabis-med.org>
- 5) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=cannabis>
- 6) <http://www.farmagalenica.it>
- 7) <http://canapamedica.it/franco-ricercatore/>
- 8) Farmacopea Ufficiale Italiana ed. XII
- 9) SIFAP
- 10) Farmagalenica

Bibliografia di approfondimento

Amato L, Davoli M, Minozzi L, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle P, Vecchi S. Systematic reviews on therapeutic efficacy and safety of Cannabis (including extracts and tinctures) for patients with multiple sclerosis, chronic neuropathic pain, dementia and Tourette syndrome, HIV/AIDS, and cancer receiving chemotherapy ASL ROMA 1 - DEPARTMENT OF EPIDEMIOLOGY LAZIO REGION, ROME.

Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:844-851.

Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology. 2007;13;68:515-521.

Aggarwal SK, Carter GT, et al. Characteristic of patients with chronic pain access treatment with medical cannabis

In Washington States J. Opioid Misuse 2008;5:257-286

Aggarwal SK, Kyashna-Tocha M, Carter GT. Dosing medical marijuana: rational guidelines on trial in Washington State. MedGen Med. 2007 Sep 11;9:52.

Beal JE1, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. J Pain Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS J Symptom Manage. 1995 Feb;10(2):89-97

Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, Morales JO, Murphy R, Powderly W, Plasse TF, Mosdell KW, Shepard KV Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. J Pain Symptom Manage. 1997;14:7-14
Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. Pharmacotherapy. 2013;33:195-209.

Carter GT, Flanagan AM, Earleywine M, Abrams DI, Aggarwal SK, Grinspoon L. Cannabis in palliative medicine: improving care and reducing opioid-related morbidity. Am J Hosp Palliat Care. 2011;28:297-303.

Carter GT, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams DI. Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing. IDrugs. 2004;7:464-470.

Cichewicz DL Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. Life Sci. 2004;74:1317-1324.

Cinti S. Medical marijuana in HIV-positive patients: what do we know? J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2009 ;8:342-346

Corey-Bloom J1, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, Gouaux B. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. CMAJ. 2012;184:1143-1150.

Cridge BJ, Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. Cancer Manag Res. 2013;5:301-13.

- Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (4):CD006565.
- Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. 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. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014;28:216-225.
- Ellis RJ1, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:672-680.
- Giacoppo S, Mandolino G, Galuppo M, Bramanti P, Mazzon E. Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. *Molecules.* 2014;19:18781-18816.
- Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:495-501.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:327-360.
- Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;5: 545-554.
- Health Canada. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Ottawa: Health Canada; 2013.
- Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* 2007;4:1770-1804.
- Ibegbu AO, Mullaney I, Fyfe L, McBean D. Therapeutic Potentials and uses of Cannabinoid Agonists in Health and Disease Conditions. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2012; 3: 76-88.
- Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9:413-30.
- Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssouf S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;82:1556-63.
- Leung L. Cannabis and its derivatives: review of medical use. *J Am Board Fam Med.* 2011;(4):452-462.
- Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive Drugs.* 2012;44:125-133.
- Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;4: CD005175.
- Lynch M E, Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003 ;25:496-8.
- Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmun Pharmacol.* 2015 ; in press [Epub ahead of print]
- Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment RN. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain.* 2008;9:254-264. for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;1:CD005029.
- Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol.* 2013;27:119-124.
- Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison

L' autore di questo documento e del Convertitore è il Dott. Paolo Bongiorno, sia il testo che il programma, sono protetti da licenza GLP (General Public Licenze).

Il Dr. Paolo Bongiorno si riserva il diritto di essere citato come tale e di imporre alcune condizioni sui derivati del documento e del programma (ereditare la licenza GPL) ma lascia all'utente finale la libertà di usare, modificare e copiare il programma ed il documento stesso.

L' autore non garantisce il buon funzionamento del programma ne la correttezza dei sorgenti dunque non si assume nessuna responsabilità riguardante eventuali danni diretti o indiretti derivati dall' uso del programma.

Questo documento rivolto esclusivamente ai professionisti (medici e farmacisti) non costituisce e non sostituisce il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o l'eventuale foglietto illustrativo, né costituisce fonte di legittimazione in merito agli impieghi terapeutici della Cannabis medica e/o dei suoi derivati.

L' autore non è tenuto ad aggiornare questo documento ne il programma ma può essere contattato all' indirizzo mail

< farmacia.pbongiorno@gmail.com>.

Le informazioni sono riportate senza alcuna garanzia riguardo a possibili errori contenuti nelle fonti di informazione di provenienza.

Non si assumono responsabilità per ciò che attiene le eventuali applicazioni e/o usi impropri.