

La *Cannabis* medica

Un po' di storia

[questa parte storica è riportata per cultura generale e non è materia d'esame]

La canapa è stata una delle prime piante che l'uomo ha imparato a coltivare nel neolitico, agli albori dell'agricoltura; si ritiene che 14.000 anni fa le prime coltivazioni di canapa siano sorte nella Cina centrale. A quel tempo la canapa veniva coltivata per scopi alimentari e solo vari millenni dopo fu usata come medicina. La tradizione cinese afferma che intorno al 2.700 a.C. Shen Nung, il mitologico dio-imperatore contadino, mostrò ai cinesi le proprietà medicinali della pianta.

Risale al 700 a.C. la tomba di uno sciamano nella quale qualche anno fa si è trovato un sacchetto contenente canapa che all'analisi chimica ha mostrato di contenere ancora il tetraidrocannabinolo (THC) che è la sostanza psicotropa presente nella canapa.

Lo storico greco Erodoto (V secolo a.C.) narra che gli Sciti, antica popolazione abitante nell'odierna Ucraina, usavano bruciare la canapa nelle loro tende ed aspirarne il fumo. Scrive Erodoto: *"e godono tanto che urlano per il piacere"*. Troviamo in questa narrazione il primo accenno a due importanti aspetti dell'uso della canapa: la combustione e l'uso edonistico.

La prima documentazione scritta sull'uso medico della canapa risale al 200 a.C. ed è costituito dal primo testo di medicina cinese, il Shennong Bencao Jing. Dalla Cina l'uso della canapa si è lentamente diffuso in tutta l'Asia e in una tomba della Palestina del IV secolo d.C. è stata ritrovata una fanciulla morta di parto che portava sull'addome segni di canapa bruciata.

In Europa la prima traccia scritta sull'uso medico della canapa si trova nell'Old English Herbarium del IX secolo, dove la si consiglia per medicare le ferite e *"per il dolore delle interiora"*.

Successivamente le proprietà medicinali della canapa in Europa sembrano dimenticate e bisogna arrivare al 1690 a.D. quando Robert Hooke, famoso medico inglese, descrive alcuni usi medici che se ne faceva in India: *"è utile per i lunatici e per altri disturbi della testa"*. Bisogna però attendere altri 150 anni perché W.B. O'Shaughnessy, un medico irlandese che aveva prestato servizio per lunghi anni in India, al suo ritorno in patria cominciasse ad usare la canapa come farmaco, per trattare il colera, le convulsioni e fenomeni spastici.

Alla fine dell'800, i chimici erano diventati abbastanza bravi da isolare e riconoscere alcune sostanze contenute nelle piante e nel 1899 fu isolato il primo composto presente nella canapa, il cannabinolo (CBN) ma bisogna arrivare al 1964 perché il chimico israeliano Raphael Mechoulam isolasse il Δ -9-tetraidrocannabinolo (THC) come principio psicotropo della *Cannabis*.

Nel 1988 viene individuato il recettore sul quale agisce il THC e pochi anni dopo viene individuato il primo legante endogeno, l'anandamide. Da tempo erano pure iniziati gli studi sulle proprietà terapeutiche di *Cannabis* ma solo nel 1998 vi è il primo riconoscimento ufficiale che la pianta ha delle proprietà terapeutiche, e da una fonte inaspettata: la Camera dei Lord del Regno Unito.

Nel 2005 viene autorizzato il primo medicinale a base di estratti di *Cannabis*, il Sativex.

[fine della parte storica]



La canapa come pianta industriale

Non tratteremo in questa sede la canapa come droga da abuso o semplicemente del suo uso ludico, ma diremo due parole sui suoi usi industriali, che vedono l'impiego di tre diversi elementi.

La fibra

Il fusto della canapa è ricco di lunghe fibre, molto resistenti, che possono essere filate per produrre cordami (detti canapi) e telerie. L'abbondante disponibilità della canapa per produrre cordami e vele fu un elemento determinante per la costruzione della potenza navale della Repubblica di Venezia.

La fibra può anche essere ridotta in pasta per produrre la carta: la carta di canapa sostituì nel XII secolo la pelle animale non conciata (la pergamena) come supporto di scrittura. La carta di canapa è molto resistente e stabile, di qualità migliore della carta di pasta di legno che la sostituì a metà dell'ottocento.



La fibra ed il legno costituiscono un buon materiale da costruzione dal notevole potere isolante acustico e termico. Se ne può anche ricavare una materia plastica: nel 1941 Henry Ford presentò un prototipo di automobile con carrozzeria e scocca in plastica di canapa (e soja), la *hemp soy car*, progettata per funzionare con un combustibile anch'esso ricavato dalla canapa.

I semi

I semi sono una buona fonte di calorie e possono essere usati a scopo alimentare. La spremitura a freddo produce in buona resa un olio ad alto contenuto di acidi grassi polinsaturi, simile all'olio di lino, che trova uso alimentare ed anche come combustibile.

La biomassa

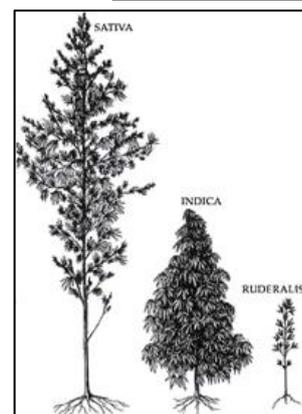
La canapa è una pianta a crescita molto rapida ed è una delle più efficienti al mondo nel trasformare la CO₂ dell'atmosfera in carboidrati. Ciò ne fa una pianta ideale per la produzione di biomassa per lo sfruttamento delle energie rinnovabili.

Cannabis indica o *Cannabis sativa*?

In base al contenuto in THC, si usa distinguere la canapa da fibra da quella da droga, ma dal punto di vista botanico in realtà le *Cannabis* sarebbero tre: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*. I botanici stanno ancora discutendo se si tratti di tre specie distinte, di tre sottospecie o di tre varietà della stessa specie; la facilità con cui si ibridano tra di loro complica ulteriormente la situazione.

Dal punto di vista farmaceutico, quello che interessa è il contenuto in principi attivi ed in questo senso si distinguono tre *razze chimiche* o *chemotipi* principali con diversi contenuti dei due principali composti, il THC cannabinoide psicotropo ed il CBD cannabinoide non psicotropo, che vediamo nella seguente tabella.

	THC	CBD
chemotipo a THC	~ 20%	< 1,05
chemotipo a CBD	< 1,0%	~ 10%
chemotipo misto	~ 8%	~ 8%



Le droghe

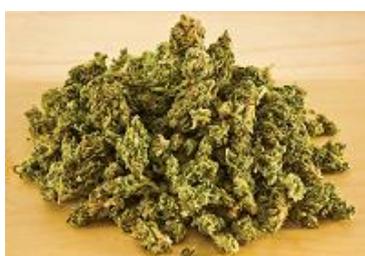
Cannabis è una pianta dioica, cioè alcuni individui portano i fiori maschili mentre altri portano quelli femminili. Tutte le parti della pianta, tranne i semi, contengono cannabinoidi ma la concentrazione più alta si trova nei fiori femminili.

Questi sono ricoperti di peli ghiandolari che portano in cima una struttura sferica in cui si accumula una resina costituita da cannabinoidi e da altri metaboliti.



Precisiamo il significato di alcuni termini che talvolta vengono confusi:

- *Marjuana*: è la droga, costituita dalle infiorescenze femminili essiccate.
- *Hashish*: è la resina, separata con vari metodi meccanici dal resto della droga; si presenta in pani.
- *Olio di hashish*: è l'estratto con solventi della droga o della resina; si tratta di un estratto molle, che si ottiene per evaporazione del solvente di estrazione, da non confondere con l'*oleolito di Cannabis*, che è un estratto in olio vegetale.



marjuana



hashish



olio di hashish

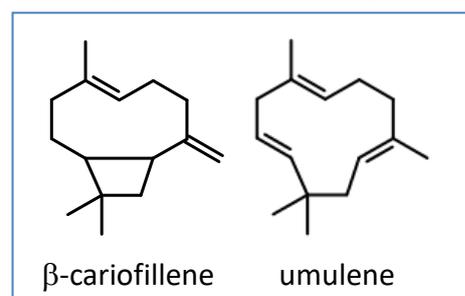
I costituenti

A prescindere dalla classificazione botanica, in *Cannabis* sono state individuate oltre 750 molecole diverse [Amer Herbal Pharmacop., 2013], le più importanti delle quali appartengono a due gruppi: l'olio essenziale ed i cannabinoidi.

Olio essenziale.

La frazione volatile contiene essenzialmente composti terpenici, soprattutto sesquiterpeni, responsabili del particolare aroma della droga.

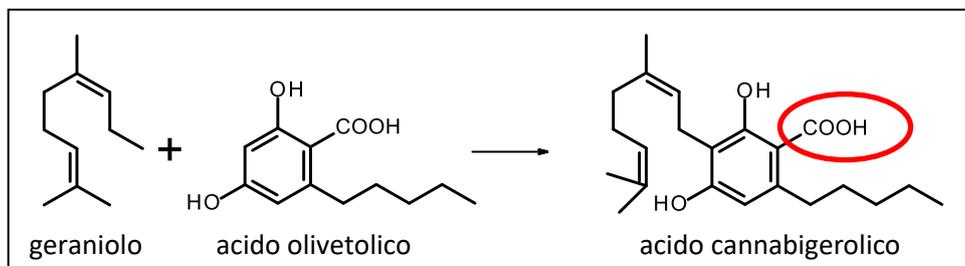
Ha una composizione simile a quella del luppolo (*Humulus lupulus*) che appartiene alla stessa famiglia della *Cannabis*, le Cannabaceae. I due oli sono contraddistinti dal β -cariofillene e dall'umulene, il primo che prevale in *Cannabis* ed il secondo in *Lupulus*; l'analogia strutturale tra i due composti è evidente ed è specchio della vicinanza genetica delle due specie. Il cariofillene è caratteristico di *Cannabis* e viene utilizzato per addestrare i cani anti-droga.



Cannabinoidi

Si tratta di una settantina di sostanze terpeno-fenoliche che sono state individuate a partire dagli anni '60. Sono sostanze caratteristiche di *Cannabis*, cioè non si trovano in altre piante (anche se in altre piante si trovano composti con proprietà simili ma con strutture diverse). I cannabinoidi derivano tutti dalla stessa via biosintetica, che parte dall'unione di un monoterpene, il geraniolo, con un resorcinolo, l'acido olivetolico, per formare l'acido cannabigerolico:

[Flores-Sanchez & Verpoorte, *Plant Cell Physiol*, 2008]

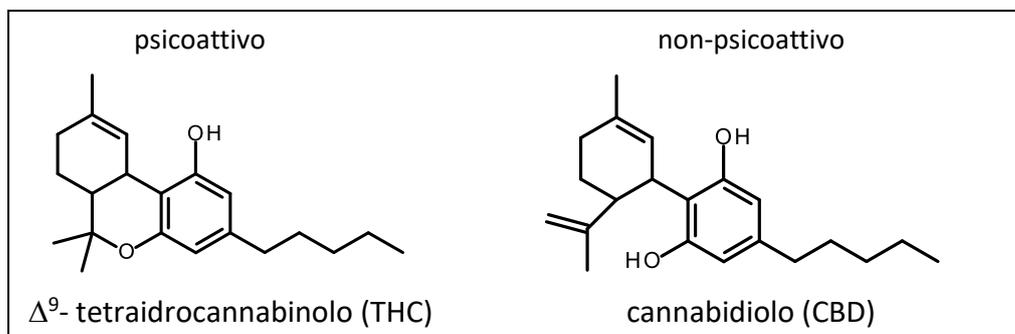


Tutti gli altri cannabinoidi derivano dall'ac. cannabigerolico in seguito al riarrangiamento del residuo terpenico con l'anello fenolico, con chiusura di uno o due anelli.

Un elemento importante della struttura dell'ac. cannabigerolico e dei suoi derivati è la presenza del gruppo carbossilico (-COOH). Questo gruppo gioca infatti un ruolo determinante nell'attività dei cannabinoidi, in quanto finché esso è presente l'attività biologica praticamente non si manifesta. Il gruppo carbossilico però è instabile al calore e tende a decarbossilare, cioè sparire come CO₂. Ciò avviene a temperature relativamente alte ed i composti decarbossilati acquistano attività biologica.

I derivati che nel riarrangiamento dell'acido cannabigerolico formano due anelli acquistano proprietà psicotrope e vengono definiti *psicoattivi* mentre quelli nei quali il riarrangiamento si è fermato al primo anello acquistano altre proprietà e vengono definiti *non-psicoattivi*.

Il composto più importante del primo tipo è il Δ^9 - tetraidrocannabinolo (THC) mentre il cannabidiolo (CBD) è il più rilevante del secondo tipo.



I recettori dei cannabinoidi

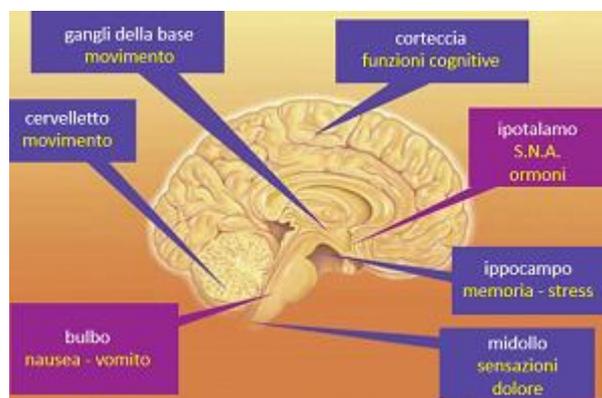
La differenza strutturale tra THC e CBD è piccola (un anello chiuso oppure aperto) ma la differenza dell'attività è molto grande. Questa alta stereospecificità, implica l'esistenza di specifici recettori e tali recettori sono stati effettivamente individuati agli inizi degli anni '90, più di 30 anni dopo l'isolamento del THC. Si tratta dei cosiddetti *recettori cannabinoidi*, che sono due: CB1 e CB2.

Appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G, una famiglia di recettori di membrana che agiscono come interruttori per l'ingresso di segnali all'interno della cellula e per la loro amplificazione.

I recettori CB1

I recettori CB1 si trovano soprattutto nel S.N.C. e sono concentrati in alcune aree del cervello; la loro stimolazione rende conto dei molti effetti dei cannabinoidi psicotropi.

Ad esempio il fatto che i CB1 siano concentrati a livello della corteccia spiega le azioni prettamente psicotrope del THC, come l'euforia o l'amplificazione sensoriale, mentre la loro presenza nel bulbo rende conto degli effetti sul vomito.



I recettori CB2

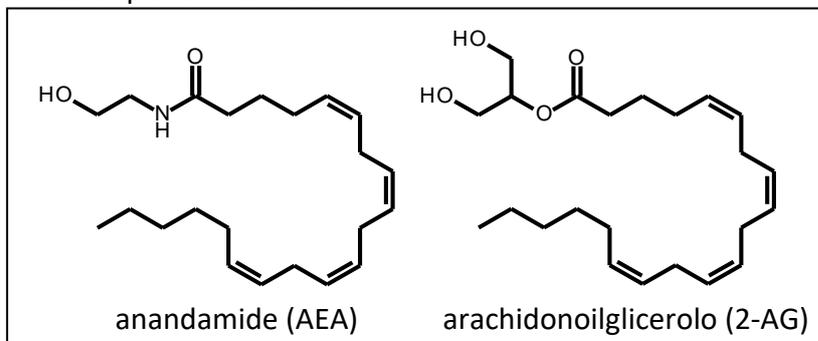
I recettori CB2, detti anche CB periferici, sono propri del Sistema Immunitario e delle terminazioni nervose periferiche. Tra le numerose funzioni fisiologiche, giocano un ruolo nella trasmissione del dolore.

Gli endocannabinoidi

L'esistenza di recettori implica l'esistenza di leganti endogeni, ed effettivamente questi sono stati individuati poco dopo la scoperta dei recettori. Si tratta degli endocannabinoidi, neuromediatori lipidici prodotti dai neuroni a partire dai fosfolipidi di membrana.

Il primo endocannabinoide scoperto è l'anandamide (etanamide dell'ac. arachidonico) ma pare che il più importante sia l'arachidonoilglicerolo (estere con il glicerolo dell'ac. arachidonico).

Si noti che hanno una struttura molto diversa dai cannabinoidi di *Cannabis*, pur interagendo con gli stessi recettori.



La regolazione

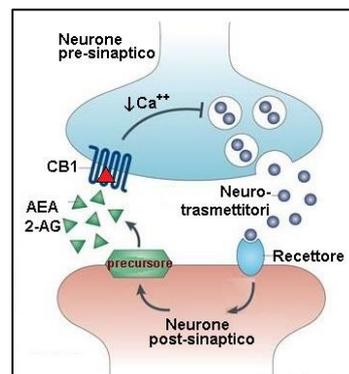
L'esistenza di leganti endogeni implica l'esistenza di meccanismi di modulazione della loro concentrazione, meccanismi che l'organismo attua regolando da un lato la loro sintesi e dall'altro la loro inattivazione.

La sintesi.

A diversità di altri neuromediatori, gli endocannabinoidi non vengono depositati in apposite vescicole da cui venir liberati al momento del bisogno. La loro sintesi avviene invece "su richiesta", in collegamento con la trasmissione del segnale nervoso attraverso la sinapsi.

Per tale trasmissione infatti altri neuromediatori (ad es. GABA) vengono liberati dalle vescicole presinaptiche, diffondono verso il neurone post-sinaptico ed interagiscono con i loro recettori per far proseguire il segnale.

Contemporaneamente però vengono attivati degli enzimi post-sinaptici che agiscono sui fosfolipidi di membrana per sintetizzare gli endocannabinoidi. Questi diffondono verso il neurone presinaptico, dove trovano i recettori CB1 con i quali interagiscono e producono i loro effetti, ad esempio abbassando la concentrazione di Ca^{++} , il che blocca l'ulteriore rilascio di GABA. Si ha quindi un controllo a feed-back del rilascio del GABA.



L'inattivazione

Per ridurre la concentrazione degli endocannabinoidi, questi vengono ricaptati a livello post-sinaptico ed idrolizzati ad acido arachidonico. Questo è un passaggio che permette di intervenire sulla concentrazione di questi messaggeri: infatti il blocco della ricaptazione porterà ad una riduzione dell'idrolisi e quindi ad un aumento della concentrazione di endocannabinoidi.

Il Sistema Endocannabinoide

L'insieme di endocannabinoidi, recettori e sistemi di regolazione costituisce il Sistema Endocannabinoide, un sistema di neuromodulazione in grado di regolare l'eccitabilità neuronale e di modulare i processi di omeostasi e di plasticità neuronale nel cervello. Esso controlla molti eventi come l'umore, la percezione del dolore, l'apprendimento e la memoria, il vomito, l'appetito, la spasticità, la rigenerazione neuronale e vari altri.

Il Sistema Endocannabinoide è coinvolto anche in molte alterazioni neurologiche come:

- la sclerosi multipla,
- la còrea di Huntington
- la malattia di Alzheimer
- altre

È inoltre legato al Sistema Oppioide ed alle endorfine per quanto riguarda tanto il sistema di gratificazione quanto la generazione delle dipendenze, non solo da oppioidi o da *Cannabis* ma anche da altre droghe da abuso [Befort, *Front Pharmacol*, 2015].

Vi sono inoltre collegamenti anche con il Sistema Dopaminergico [Bloomfield, *Nature*, 2016].

Le attività dei cannabinoidi di Cannabis

È comprensibile che sostanze che interagiscano con il Sistema Endocannabinoide esercitino potenzialmente un gran numero di attività, che saranno diverse a seconda che l'interazione avvenga con i CB1 o con i CB2. Diverse ancora saranno le proprietà dei cannabinoidi non-psicotropi.

Cannabinoidi psicotropi.

Parliamo in pratica di THC che, come agonista parziale dei recettori CB1, inibisce il rilascio di neuromediatori alle sinapsi e quindi interferisce con la trasmissione del segnale nervoso. Ne derivano gli effetti psicoattivi:

- euforia o rilassamento;
- confusione e perdita di memoria;
- ansia e paranoia.

[Boggs et al, 2018]

Come agonista parziale dei recettori CB₂ invece, il THC:

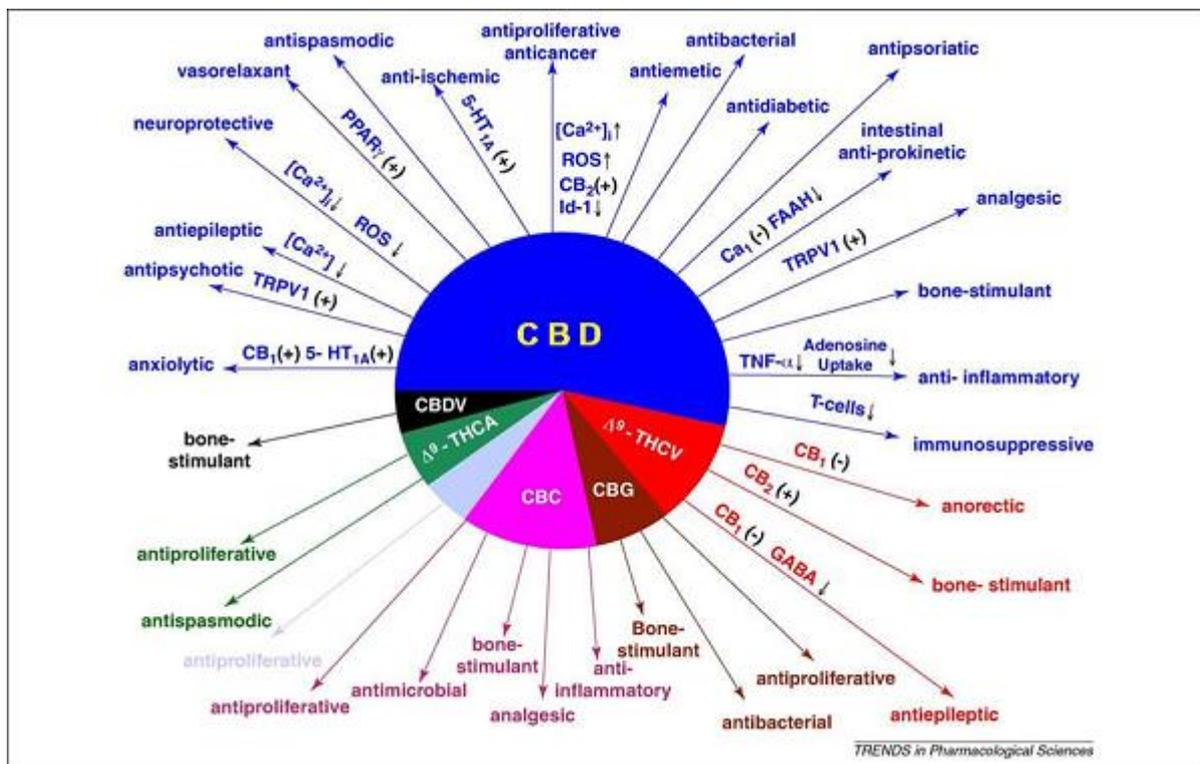
- inibisce il rilascio di fattori pro-infiammatori da cellule vicine a neuroni nocicettivi;
- attenua la degranolazione dei mastociti indotta dal Fattore di Crescita Nervoso;
- a livello dei cheratinociti, stimola il rilascio di endorfina che inibisce la nocicezione;
- ne derivano effetti anti-infiammatori ed antidolorifici. [Manzanares, *Curr Neuropharmacol*, 2006]

Cannabinoidi non psicotropi.

Il più importante è il cannabidiolo, che non interagisce con i recettori dei cannabinoidi, quindi non è direttamente psicoattivo. Però riduce alcuni effetti negativi del THC, forse aumentando l'attività dei recettori dell'adenosina grazie all'inibizione della ricaptazione del mediatore.

Interagisce però con molti altri sistemi di segnalazione cellulare, il che lo rende un farmaco "multi-target" e spiega le sue molte azioni: antiinfiammatoria, analgesica, antiepilettica, antiemetica e varie altre [Devinski, *Epilepsia*, 2014].

L'ampia serie di proprietà farmacologiche del CBD (si veda la figura alla pagina successiva) ha fatto supporre che esso potesse trovare una utilizzazione in moltissime patologie, ma i riscontri clinici in tal senso sono molto scarsi o non esistono affatto.



Le moltissime azioni farmacologiche dei cannabinoidi non psicoattivi.

La *Cannabis* medica

Nonostante gli ampi riscontri storici ed i sorprendenti risultati della farmacologia moderna, l'uso terapeutico di *Cannabis* incontra ancora oggi grandi difficoltà.

A metà ottocento, invero, la Canapa era ampiamente utilizzata in medicina e tutte le grandi case farmaceutiche producevano preparati a base di *Cannabis*, ma dopo il 1920 il clima sociopolitico, in particolare negli Stati Uniti, inizia a cambiare e con l'avvento del proibizionismo per l'alcol anche la *Cannabis* comincia ad essere vista più come uno stupefacente che come un farmaco. La rivoluzione dei Figli dei Fiori, che poi sfocia nel "sessantotto" non fa che peggiorare l'immagine della pianta e porta alla criminalizzazione della *Cannabis*, il che ne ha fatto sparire l'uso medico legale ed ha anche reso problematica la ricerca scientifica sui cannabinoidi.



Solo col nuovo millennio si comincia a riconoscere il possibile valore terapeutico ed iniziano timidamente le prime legalizzazioni. L'ampissimo spettro delle attività farmacologiche dei cannabinoidi sembra dischiudere infinite possibilità di impiego ma appare difficoltoso separare, tanto nelle valutazioni dell'opinione pubblica quanto talvolta in quelle degli uomini di scienza, l'aspetto terapeutico da quello ludico con la sua connotazione negativa.

Nessun'altra classe di composti ha suscitato tanto interesse della scienza e tante controversie a livello sociopolitico ed il variegato gruppo dei cannabinoidi è stato ora criminalizzato per le sue spettacolari e pericolose proprietà psicotrope ora esaltato per le sue potenziali applicazioni terapeutiche [Latorre, *Curr Cardiol Rep*, 2015].

La facilità con cui si trovano preparati di *Cannabis* sul mercato illegale ha fatto sì che si diffondesse il suo uso terapeutico per moltissime patologie, ma sotto forma di automedicazione non controllata, in particolare in quelle applicazioni per le quali la medicina convenzionale non dava soluzioni. Questo uso terapeutico illegale ha fornito molti dati episodici sull'attività di *Cannabis* ma non una base scientifica. Ciononostante, forti gruppi di pressione (associazioni di pazienti, politici locali ecc.) hanno spinto in alcuni Stati la legalizzazione della *Cannabis* anche in settori dove la sua efficacia non era completamente dimostrata [Friedman & Devinsky, *NEJM*, 2015].

Un buon esempio di questa situazione è dato dal caso dell'epilessia pediatrica. Il 30% dei bambini epilettici non risponde ai farmaci convenzionali, e quelli che rispondono hanno effetti collaterali che abbassano la loro qualità della vita.

Alcuni singoli casi clinici ed alcuni dati farmacologici hanno fatto pensare che il CBD fosse in grado di ridurre la frequenza degli attacchi epilettici in questi pazienti. Ciò ha portato gruppi organizzati di genitori di bambini epilettici a premere a livello politico e dei media per ottenere di poter provare questa terapia senza ricorrere al mercato illegale. In pratica si chiedeva la legalizzazione della *Cannabis* per questa indicazione. Le basi cliniche su cui si poggiava questa richiesta sono molto deboli: una metanalisi Cochrane conclude che i dati disponibili non sono sufficienti per una valutazione dell'efficacia [Gloss & Vickrey, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014]. Più recentemente Peña e Rada [Peña & Rada, *Medwave*, 2017] concludono la loro analisi con queste parole:

It is not clear whether cannabinoids reduce the frequency of seizures in epilepsy, because the certainty of the evidence is very low, and they probably increase adverse effects.

Ciononostante alcuni Stati degli USA hanno autorizzato in via sperimentale la commercializzazione di un medicinale a base di CBD estratto da *Cannabis*.

Le indicazioni approvate

In realtà le indicazioni per le quali vi è un *consensus* scientifico abbastanza unanime non sono molte:

Preparati a THC:

- anoressia in pazienti con AIDS;
- nausea e vomito associati a chemioterapia.

Preparati a THC + CBD:

- riduzione della spasticità nella sclerosi multipla;
- controllo del dolore tumorale che non risponde agli oppioidi.

Preparati a CBD:

- epilessia pediatrica refrattaria ad altri trattamenti (in realtà in questo caso il *consensus* non c'è, ma c'è un medicinale registrato).

[Mendoza-Temple, 2016]

Gli effetti collaterali

La tossicità acuta dei cannabinoidi è bassa: la dose letale stimata nell'uomo è di oltre 2 g di THC endovena e sinora non è documentato alcun decesso da sovradosaggio di *Cannabis* [Mendoza-Temple, *Disease-a-Month*, 2016].

Tuttavia il *consensus* scientifico sugli effetti collaterali è disomogeneo ed inconcludente, non tanto per scarsità di ricerca quanto per le metodologie diverse e la bassa qualità dei lavori [Sachs et al., 2015]. Comunque, tanto nell'uso medico quanto in quello ricreativo, la maggior parte degli effetti collaterali non sembra particolarmente grave. L'effetto banale più comune sono le vertigini; abbiamo poi secchezza della bocca, nausea e vomito, sonnolenza, euforia, disorientamento ed allucinazioni. Gli effetti più seri, ma più rari, sono:

- le recidive della sclerosi multipla,
- l'iperemesi
- le infezioni del tratto urinario

Altri rischi più gravi sono psicosi, paranoie e perdita di memoria, ma sono transitori e cessano con la sospensione del trattamento [Sachs et al, *Neurotherap*, 2015].

In alcune situazioni però gli effetti collaterali possono essere particolarmente gravi: negli adolescenti l'uso cronico di cannabis può causare alterazioni nello sviluppo anatomico del cervello e riduzione del Quoziente d'Intelligenza [Meier et al, *Drug Alcohol Depend*, 2015]. Nell'epilessia pediatrica è problematica la valutazione del rischio beneficio [Mendoza Temple, *Disease-a-Month*, 2016].

Una valutazione recente è più restrittiva e l'indicazione sorretta da prove indiscutibili sarebbe solo il dolore cronico e neuropatico; prove convincenti ma non definitive ci sarebbero per nausea e vomito da chemioterapia e per la spasticità da sclerosi multipla. Prove deboli o molto labili esisterebbero per i disturbi del sonno, l'anoressia da HIV, lo stress post-traumatico, l'ansia e la sindrome di Tourette, mentre non ci sono prove per il cancro, l'epilessia, la neurodegenerazione, il colon irritabile e le dipendenze [Abrams, *Eur J Intern Med*, 2018].

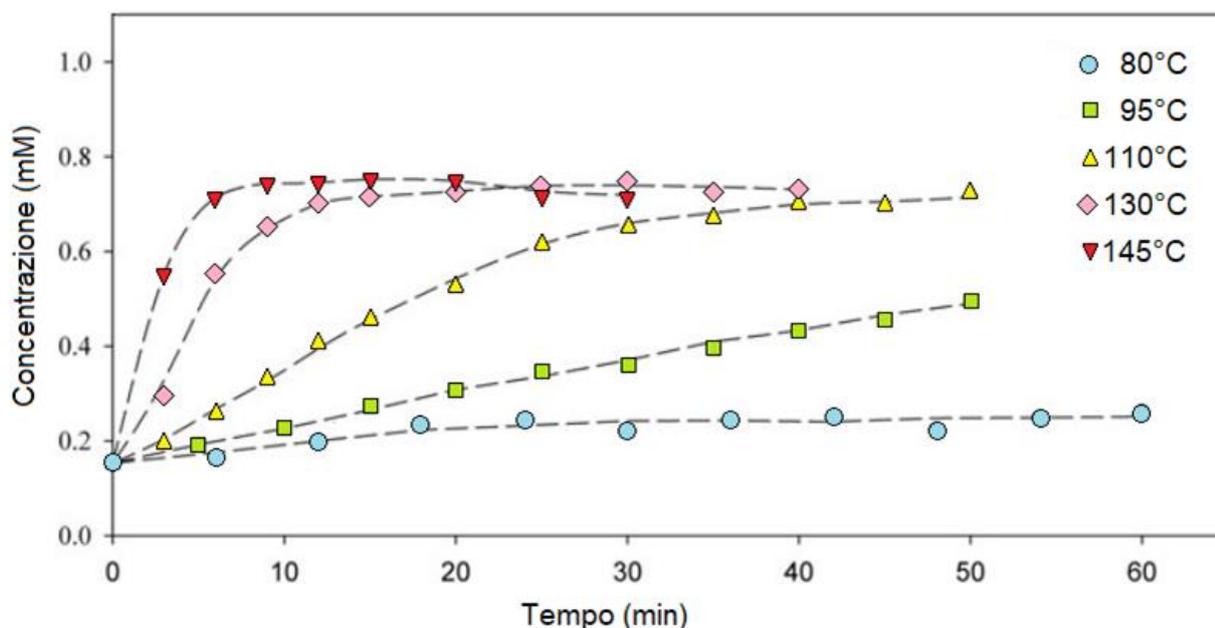
I prodotti

Cannabis contiene cannabinoidi diversi, ciascuno con un suo profilo d'azione. Gli effetti clinici di un preparato sono legati quindi alla sua composizione, in pratica al rapporto tra THC e CBD e dal grado di decarbossilazione.

Ciò dipende:

- dal chemotipo di partenza: a THC, a CBD o misto;
- dal trattamento dopo la raccolta: decarbossilazione, alterazioni;
- dal solvente di estrazione (se usato);
- dalla preparazione, industriale o galenica.

Per quanto riguarda la forma di utilizzazione va tenuto presente che nella droga i cannabinoidi sono presenti nella forma acida che è inattiva; essi acquisiscono l'attività solo dopo la decarbossilazione, che è legata all'innalzamento della temperatura.



Formazione di CBD dall'ac. cannabidiolico in funzione della temperatura

Dalla figura si può vedere che a 95°C, cioè la temperatura media di un infuso, la formazione del cannabinoide attivo è molto lenta; dopo quasi un'ora se ne è attivata meno della metà, anzi molto meno se si considera che nel frattempo l'infuso si sarà raffreddato; per ottenere una rapida e completa attivazione bisogna arrivare sopra i 130°C [Wang et al, *Cannabis Cannabinoid Res*, 2016].

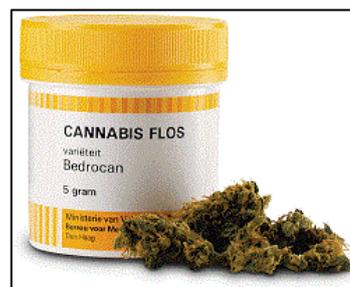
Va inoltre tenuto presente che i cannabinoidi sono lipofili quindi l'estrazione con acqua, ancorché calda, sono del tutto inefficienti.

Sul mercato sono disponibili varie tipologie di prodotto. Va comunque tenuto presente che secondo la legislazione italiana la *Cannabis* è uno stupefacente, tranne quella con meno dell'0,2% di THC.

Droga titolata

La ditta olandese Bedrocan produce su licenza del Ministero della Salute olandese vari marchi di droga titolata, di cui è autorizzata l'importazione in Italia:

	THC	CBD
Bedrocan®	22 %	> 1 %
Bedrobinol®	13,5 %	> 1 %
Bediol®	6,5 %	8 %
Bedica®	14 %	> 1 %



Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, grazie ad un accordo tra il Ministero della Salute e quello della Difesa, produce da proprie coltivazioni una droga denominata FM2, con il 6% di THC ed il 9% di CBD, molto simile quindi al Bediol della Bedrocan.



Preparati galenici magistrali

Cannabis medica può dar luogo a varie preparazioni:

Cartine, contenenti la droga come tale:

- per uso come infuso (via orale)
- per suffumigi con vaporizzatore (via polmonare). Il vaporizzatore è costituito da una base che riscalda l'aria oltre i 180°C e la convoglia nel bruciatore che contiene la droga; qui avviene la vaporizzazione e la decarbossilazione dei cannabinoidi, che con il fumo passano nel pallone soprastante. Quando il pallone è pieno, viene staccato dal vaporizzatore e l'utilizzatore ne aspira il fumo. Questa è la metodologia più efficace di usare la droga come tale, sia per la completa attivazione dei cannabinoidi sia per il rapido assorbimento assicurato dalla via polmonare. È analogo al fumare la droga in sigaretta ma è più controllato.



Tinture, soluzioni ottenute per estrazione della droga con alcool etilico:

- per spray (via oromucosale)
- per applicazioni locali (via topica)

Oleoliti, soluzioni ottenute per estrazione della droga con oli grassi:

- per assunzione orale
- per applicazioni locali (via topica)

Il farmacista che prepara tali galenici, sempre su ricetta medica, oltre a seguire le norme di buona preparazione galenica, deve provvedere alla titolazione in THC e CBD del prodotto finito. Poiché in genere il laboratorio della farmacia non è in grado di eseguire questo tipo di analisi, dopo la preparazione il prodotto viene inviato a laboratori di analisi specializzati.

Medicinali

Ricordiamo alcuni medicinali registrati:

Sativex - Spray orale contenente una tintura titolata: THC 27 mg/mL; CBD 25 mg/mL

È approvato in Italia dal 2013 per il trattamento della sclerosi multipla.

Marinol - Capsule da 5 mg/cps di THC di sintesi.

È approvato in Danimarca per la sclerosi multipla (2013), in Canada per nausea e vomito da chemioterapia.

Epidiolex – Soluzione di CBD da *Cannabis*: 100 mg/mL.

Autorizzato negli Stati Uniti in via sperimentale per l'epilessia infantile.

Ricordiamo che la normativa italiana in merito alle indicazioni per le quali è autorizzata la prescrizione di preparati a base di *Cannabis* è in evoluzione.

La Canapa “legale”

Recentemente sono fioriti molti esercizi commerciali che vendevano la cosiddetta canapa legale, rifacendosi ad una supposta liberalizzazione dell’uso della canapa a basso tenore di THC, detta anche canapa *light*, canapa da fibra o canapa industriale.

In realtà, la Legge del 2 dicembre 2016 n. 242, dal titolo “Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa” è stata emanata su interessamento del Ministero per l’Agricoltura e permette la coltivazione di cultivar che contengano meno dello 0,2 % di THC nelle infiorescenze e stabilisce che tali cultivar non rientrino nell’ambito di applicazione delle leggi sulla disciplina degli stupefacenti.

Ma l’autorizzazione riguarda solo la canapa destinata all’impiego di semilavorati di canapa e alla produzione di alimenti e cosmetici. L’autorizzazione non riguarda invece la produzione di infiorescenze né la vendita al pubblico.

Il Consiglio Superiore di Sanità, interpellato sul problema dei *Canapa Shop* ha emesso il 10 aprile 2018 il seguente Parere:

La pericolosità dei prodotti contenenti o costituiti da infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera" non può essere esclusa per i motivi di seguito riportati:

- *la biodisponibilità di $\Delta 9$ -THC anche a basse concentrazioni (0.2-0.6%) non è trascurabile, sulla base dei dati di letteratura;*
- *per le caratteristiche farmacocinetiche e chimico fisiche, $\Delta 9$ -THC e altri principi attivi inalati o assunti con le infiorescenze di Cannabis possono penetrare e accumularsi in alcuni tessuti, tra cui cervello e grasso, ben oltre le concentrazioni plasmatiche misurabili;*
- *tale consumo avviene al di fuori di ogni possibilità di monitoraggio e controllo della quantità effettivamente assunta e quindi degli effetti psicotropi che questa possa produrre, sia a breve sia a lungo termine;*
- *non appare, in particolare, che sia stato valutato il rischio connesso al consumo di tali prodotti in relazione a specifiche condizioni, quali ad esempio, età, presenza di patologie concomitanti, stato di gravidanza/allattamento, interazioni con farmaci, effetti sullo stato di attenzione, ecc., così da evitare che l’assunzione inconsapevolmente percepita come "sicura" e "priva di effetti collaterali" si traduca in un danno per se stessi o per altri (feto, neonato, guida in stato di alterazione).*

Ritiene inoltre

- *che tra le finalità della coltivazione della canapa industriale, previste al comma 2 dell’art. 2 della legge 242/2016, non è inclusa la produzione delle infiorescenze né la libera vendita al pubblico;*
- *che, pertanto, la vendita dei prodotti contenenti o costituiti da infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera", in forza del parere sopra espresso circa la loro pericolosità, qualunque ne sia il contenuto percentuale di $\Delta 9$ -THC, **pone certamente motivo di preoccupazione;***

e, pertanto, raccomanda

- *che siano attivate, nell’interesse della salute individuale e pubblica e in applicazione del principio di precauzione, misure atte a **non consentire la libera vendita** dei suddetti prodotti.*