

Estratto di cannabis 15% THC

Focus sul sistema endocannabinoide,
l'effetto *entourage* e il profilo terpenico



CANNABINOIDI E CLASSIFICAZIONE

I cannabinoidi sono una classe di composti che si legano a recettori specifici (recettori dei cannabinoidi) presenti in tutto l'organismo.¹

Queste molecole appartengono alla classe chimica dei terpenfenoli, composti di natura lipidica.²

3 CLASSI

Fitocannabinoidi: cannabinoidi derivati da piante del genere Cannabis, tra cui Cannabis sativa, Cannabis indica e Cannabis ruderalis. I più importanti sono il THC (Δ^9 -tetraidrocannabinolo), che può avere affetti psicotropi, e il CBD (cannabidiolo), che è normalmente non psicotropo.³

Endocannabinoidi: lipidi endogeni che funzionano come ligandi naturali per i recettori dei cannabinoidi.³

Cannabinoidi sintetici: molecole sviluppate in laboratorio che imitano i fitocannabinoidi e i cannabinoidi.³



EFFETTO ENTOURAGE

Se il termine «sinergia» indica che due o più composti attivi possono produrre un effetto additivo o combinato maggiore dei loro effetti separati e individuali, il concetto di «effetto entourage» si riferisce, invece, al potenziamento dell'effetto biologico di un composto da parte di composti correlati ma inattivi, in combinazione.⁴

In particolare, l'effetto entourage relativo alla cannabis è riferito al contributo positivo che può dare l'aggiunta dei terpeni ai cannabinoidi.⁵



La Cannabis contiene fino a 200 diversi terpeni, molecole lipofile che agiscono insieme ai cannabinoidi su una varietà di bersagli, inclusi recettori accoppiati a proteine G, canali ionici, per mediare una varietà di effetti terapeutici.⁴

PROFILO TERPENICO DELL'ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC FARMALABOR

ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC FARMALABOR

Principio attivo farmaceutico a titolo noto di THC, autorizzato da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), prodotto e confezionato in Italia nell'Officina Farmaceutica Farmalabor in accordo alle EU-GMP Guidelines Vol. 4 parte II.

SITO DI COLTIVAZIONE: Portogallo

SITO ESTRATTIVO: Spagna

SITO PRODUTTIVO: Italia - Farmalabor SRL

GENETICA UTILIZZATA: EMT2 - Varietà ibrida di proprietà di Curaleaf International

METODO ESTRATTIVO: Estrazione solido/liquido (SLE)

SOLVENTE DI ESTRAZIONE: Etanolo (conforme a Ph. Eur.)

SOLVENTE DI DILUIZIONE: LABRAFACT™ LIPOPHILE WL 1349 (Olio MCT; trigliceridi a catena media)

CONFEZIONAMENTO PRIMARIO: Flacone in vetro ambrato di classe III (conforme a Ph. Eur.)

SHELF-LIFE: 24 mesi

STUDI DI STABILITA': ICH zona II (T 25°C ± 2%, 60% RH ± 5%)

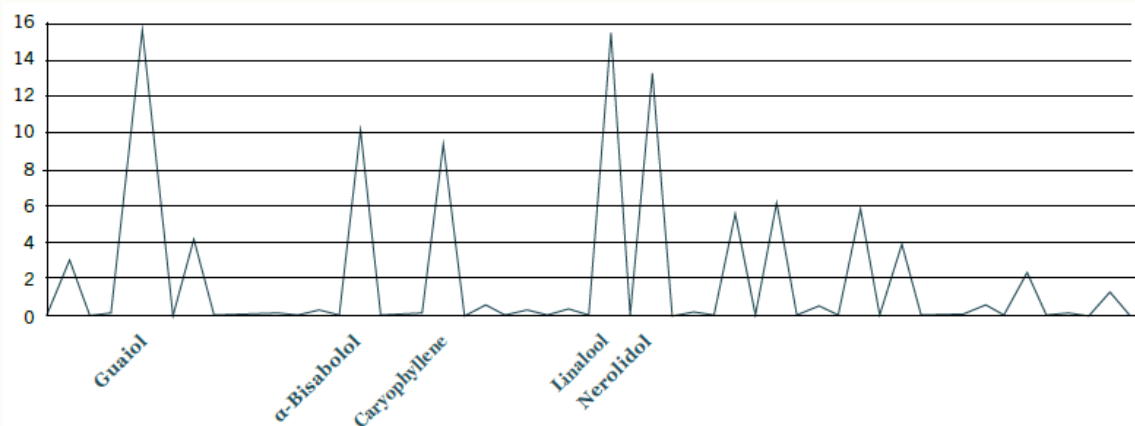


Figura da ref. 6. I principali terpeni presenti nell'estratto di cannabis 15% THC Farmalabor

Contenuto in THC e CBD⁶

15%
THC

≤ 1%
CBD

Principali terpeni presenti nel prodotto di Farmalabor⁶

Guaiolo: terpene con effetti antibatterici e antinfiammatori.⁷

Bisabololo: sesquiterpene che mostra effetti antinfiammatori, antimicrobici, antiossidanti, analgesici, ansiolitici e antidepressivi.⁹

Cariofillene: sesquiterpene tra i più abbondanti presenti nella cannabis, è anche presente nella lavanda e nel pepe nero. Il cariofillene ha un'azione antinfiammatoria. Inoltre, è un agonista selettivo dei recettori dei cannabinoidi CB2.⁸

Linalolo: alcol monoterpeneoide che si trova comunemente nella lavanda. Presenta un effetto ansiolitico che è stato ampiamente dimostrato. In modelli murinici il linalolo ha mostrato effetti sedativi. Inoltre, questo alcol esercita un effetto analgesico.⁸

Nerolidolo: alcol sesquiterpenico con proprietà sedative.⁸



SISTEMA ENDOCANNABINOIDE



È ampiamente distribuito in tutto il corpo umano, compreso il cervello, e partecipa a molte funzioni. La sua attività può essere modulata dai cannabinoidi esogeni.⁵



È costituito da enzimi che sono in grado sia di catabolizzare la biosintesi e il metabolismo degli endocannabinoidi, sia di partecipare alle numerose vie di *signaling* intracellulare in risposta all'attivazione dei recettori dei cannabinoidi.⁵

Le funzioni in cui è coinvolto il sistema endocannabinoide includono: ¹

percezione del dolore



memoria

movimento



appetito

metabolismo



lacrimazione e salivazione

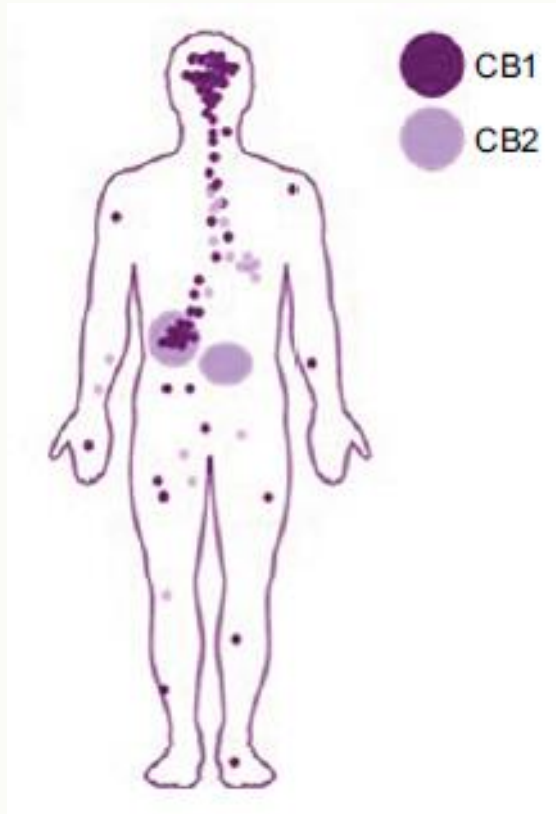
immunità



funzione cardiopolmonare



SISTEMA ENDOCANNABINOIDE



Elaborazione grafica da figura ref 10. Distribuzione nel corpo umano dei recettori dei cannabinoidi CB1, CB2

- I recettori dei cannabinoidi (*cannabinoid receptors*) sono detti CB1 e CB2 e appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G (GPCR).¹⁰
- Il **recettore CB1 possiede un potenziale psicoattivo** ed è, infatti, maggiormente espresso nel sistema nervoso centrale. È, inoltre, espresso nel sistema gastrointestinale, negli adipociti, nel tessuto epatico e nel muscolo scheletrico.¹⁰
- Il **recettore CB2 ha una distribuzione meno ampia** nel corpo e lo si trova principalmente a livello delle cellule immunitarie nelle tonsille, nel timo, nella milza e nel midollo osseo, così come nel sistema nervoso enterico del tratto gastrointestinale.¹⁰



FARMACOCINETICA

Le proprietà farmacocinetiche della cannabis variano in funzione della dose assunta e dalla modalità di assunzione.¹¹

Assunzione orale di cannabis

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.¹¹

- Dopo la somministrazione orale, sono necessari dai 30 ai 90 minuti per l'inizio dell'effetto farmacologico.¹¹
- L'effetto massimo si ottiene entro le 2-4 ore dopo l'assunzione.¹¹

Assunzione per via inalatoria di cannabis

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.¹¹

- Le concentrazioni plasmatiche massime di THC si hanno entro dieci minuti dalla prima aspirazione.¹¹
- Il numero, la durata e l'intervallo delle aspirazioni influenza le concentrazioni massime plasmatiche e il tempo di picco.¹¹



FARMACOCINETICA

Assunzione orale di cannabis

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.¹¹

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 $2,5 \pm 2,2$ nanogrammi per millilitro.¹¹



Inoltre, nel contesto dell'assunzione orale della cannabis gli estratti oleosi sembrano presentare una maggiore biodisponibilità. Le formulazioni oleose sono, infatti, considerate idonee per composti lipofili come sono il THC e il CBD.¹²



L'ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC FARMALABOR

Uno dei criteri fondamentali per la somministrazione delle formulazioni orali è che queste debbano fornire una quantità precisa e nota di principi attivi, al fine di garantire l'uniformità delle terapie e, per conseguenza, l'ottimizzazione dei rischi/benefici.¹³

L'estratto di cannabis 15% THC Farmalabor è un principio attivo autorizzato dal Ministero della Salute e dall'AIFA e soddisfa queste necessità. Questo principio attivo, infatti, si presenta in forma di estratto oleoso con un titolo in THC noto e standardizzato, e può essere prescritto per preparazioni galeniche di olio di cannabis che il farmacista prepara per semplice diluizione. È possibile, inoltre, miscelare nello stesso solvente oleoso l'estratto di cannabis 5% CBD Farmalabor così da ottenere preparazioni bilanciate e personalizzate per le esigenze dei singoli pazienti.^{14, 15}

L'ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC FARMALBOR proviene da un'unica varietà di pianta di **Cannabis Sativa L.**, riprodotta per cloni in ogni ciclo di coltivazione per standardizzare il suo profilo di composizione, sia in cannabinoidi che in terpeni.¹⁴

Questo estratto è ottenuto mediante un processo di estrazione solido/liquido con etanolo, solvente di elezione per l'estrazione dei cannabinoidi poiché possiede un'elevata efficienza estrattiva per questa classe di composti. L'Estratto viene poi sottoposto a decarbossilazione, filtrato e concentrato. L'estratto madre risultante è diluito con trigliceridi a catena media (Labrafac™ Lipophile WL 1349) e standardizzato al 15% in THC.¹⁴

Studi di stabilità condotti a lungo termine e in condizioni intermedie e accelerate hanno dimostrato che l'estratto presenta una stabilità di 24 mesi se conservato nel contenitore primario, a temperatura inferiore a 25 °C.¹⁴



EFFETTI DEI CANNABINOIDI

Gli effetti terapeutici dei cannabinoidi sono molteplici e includono:

- effetto analgesico;¹⁶
- effetto antiemetico;¹⁶
- effetto oressigenico;¹⁶
- effetto antispasmodico;¹⁶
- effetto ansiolitico.¹⁷

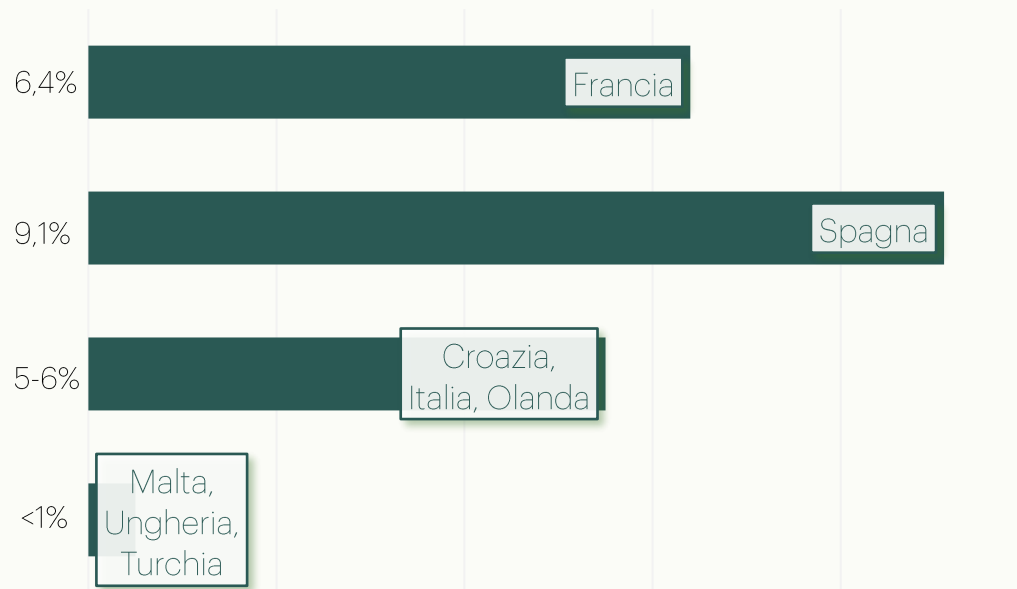
! I cannabinoidi, infatti, rappresentano una opzione terapeutica contro la spasticità associata alla sclerosi multipla, contro il dolore cronico (come quello oncologico e neuropatico), i sintomi di nausea e vomito correlati a chemioterapia, contro cachessia e anoressia in pazienti oncologici o affetti da AIDS e per ridurre i movimenti del corpo e i movimenti facciali nelle condizioni cliniche come la sindrome di Tourette.^{16, 17}



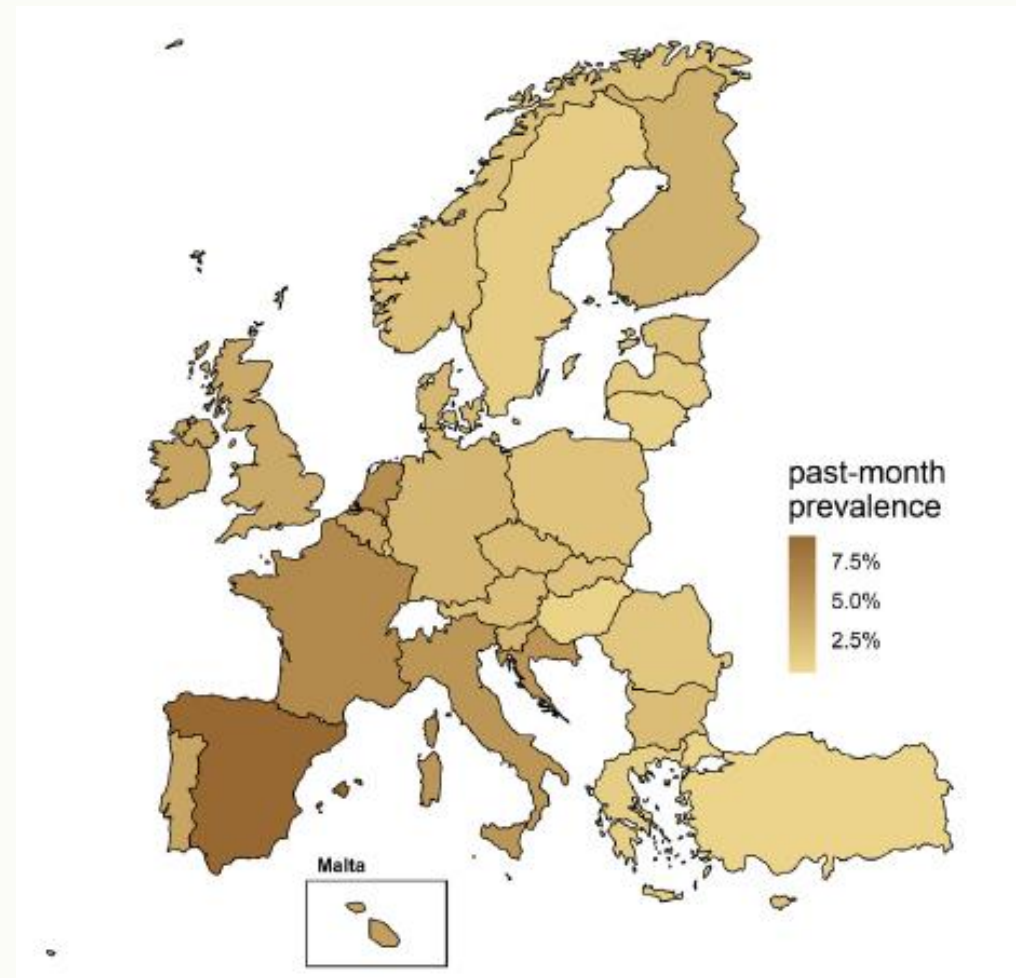
DATI SU UTILIZZO DELLA CANNABIS

Il consumo di cannabis sembra essere più comune nei paesi occidentali dell'Europa rispetto a quelli orientali.¹⁸

Sulla base di dati raccolti tra il 2013 e il 2019, la percentuale di persone che fa uso di cannabis è: ¹⁸



Elaborazione grafica da dati di ref 18



Elaborazione grafica da figura 1 da ref 18. Prevalenza nei vari Paesi europei dell'utilizzo della cannabis negli ultimi mesi precedenti alla survey

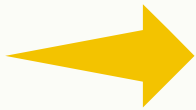


EVENTI AVVERSI E DIPENDENZA



Laddove vi sono vari dati che possono riportare **eventi avversi** dell'uso ricreazionale di cannabis, non ci sono altrettante informazioni nel caso del suo **utilizzo medico**.¹¹

Gli effetti collaterali più comuni osservati dopo il consumo ricreazionale di cannabis possono includere alterazione dell'umore, insonnia, tachicardia, ansia.¹¹



Da una review sistematica della letteratura che ha analizzato dati sulla sicurezza dell'uso medico della cannabis negli ultimi 40 anni, risulta che non vi sia evidenza di una più alta incidenza di eventi avversi gravi in seguito all'uso medico di cannabis rispetto al controllo (placebo o *standard of care*).¹⁹



L'utilizzo medico della cannabis, alle dosi terapeutiche raccomandate, solitamente inferiori a quelle per uso ricreativo, ma non dosaggi sub terapeutici, riduce il rischio di dipendenza.¹¹

Le possibilità stimate di diventare dipendenti dalla cannabis dopo qualsiasi tipo esposizione *life-time* è solo dell'8,9%, percentuale di molto inferiore rispetto ad altre sostanze che possono dare dipendenza come alcol (22,7%) o tabacco (67,5%).²⁰



INDICAZIONI TERAPEUTICHE DELLA CANNABIS

In Italia la cannabis ad uso medico è indicata su prescrizione medica per le seguenti patologie ¹¹



- nel dolore cronico e nel dolore associato alla sclerosi multipla e lesioni del midollo spinale;
- nella nausea e nel vomito causati da chemioterapia, radioterapia e terapie antiretrovirali (per esempio contro l'HIV);
- come stimolante dell'appetito nella cachessia, nell'anoressia, nella perdita di appetito nei pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa;
- nel trattamento del glaucoma come terapia ipotensiva;
- nella sindrome di Gilles de la Tourette per la riduzione dei movimenti involontari del corpo e del viso.

Le preparazioni magistrali a base di cannabis sono rimborsabili, come previsto dalla Legge 4 dicembre 2017, n. 172.²¹



In base a quanto previsto dalla Legge menzionata e dalle Delibere di ciascuna Regione e Provincia Autonoma, **gli olii di cannabis allestiti a partire dall'ESTRATTO DI CANNABIS 15% THC (Farmalabor) sono rimborsabili in tutta Italia.** Fanno eccezione le regioni Molise, Valle d'Aosta e la Provincia Autonoma di Bolzano che non hanno deliberato in materia di rimborsabilità di preparazioni magistrali a base di cannabis in generale.



RAZIONALI DI UTILIZZO DELLA CANNABIS PER LE VARIE FUNZIONI TERAPEUTICHE

Dolore

I meccanismi dell'effetto analgesico dei cannabinoidi includono l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori e neuropeptidi dalle terminazioni nervose presinaptiche, la modulazione dell'eccitabilità neuronale postsinaptica, l'attivazione delle vie discendenti inibitorie del dolore e la riduzione dell'infiammazione neurale.²²

Carenza di appetito

I cannabinoidi possono modulare gli ormoni dell'appetito come la grelina e il PYY (peptide YY) attraverso i recettori del sistema endocannabinoide.²⁴

Sindrome di Tourette

Varie evidenze mostrano che la cannabis possa supportare la soppressione dei tic tipici della sindrome di Tourette. Dato che i recettori CB1 sono ampiamente distribuiti nelle regioni cerebrali coinvolte nella sindrome si ipotizza che i benefici dati dalla cannabis siano mediati attraverso i recettori CB1 localizzati nel SNC.²⁶

Emesi

I cannabinoidi esercitano le loro proprietà antiemetiche attraverso le interazioni con i recettori CB1 localizzati nel SNC, e i recettori 5-HT3 (recettori serotoninergici) presenti nel complesso vagale dorsale, struttura che media l'emesi.²³

Glaucoma

Vari studi hanno dimostrato che la cannabis può abbassare la IOP (pressione intraoculare). L'esatto meccanismo non è del tutto noto ad oggi, ma si pensa che gli effetti vasodilatatori dei cannabinoidi possano avere un ruolo nel promuovere il deflusso uveosclerale, con conseguente abbassamento della IOP.²⁵



BIBLIOGRAFIA

1. Sheikh NK, Dua A. Cannabinoids. 2022 May 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–
2. ICANNA – International Institute for Cannabinoids -- Publications: What the cannabinoids are?
3. Cannabinoid - an overview | *ScienceDirect Topics* <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cannabinoid>
4. Anand U, Pacchetti B, et al. Cannabis-based medicines and pain: a review of potential synergistic and entourage effects. *Pain Manag.* 2021 Apr;11(4):395-403.
5. Ferber SG, Namdar D, et al. The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(2):87-96.
6. CURALEAF_OIL_DATASHEETS-ET15
7. Mendes RF, Pinto NC, et al. The essential oil from the fruits of the Brazilian spice *Xylopiya sericea* A. St.-Hil. presents expressive in-vitro antibacterial and antioxidant activity. *J Pharm Pharmacol.* 2017 Mar;69(3):341-348.
8. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* 2011 Aug;163(7):1344-64.
9. Anand U, Pacchetti B, Anand P, Sodergren MH. Cannabis-based medicines and pain: a review of potential synergistic and entourage effects. *Pain Manag.* 2021 Apr;11(4):395-403.
10. Mouhamed Y, Vishnyakov A, et al. Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals. *Drug Healthc Patient Saf.* 2018 Jun 11;10:45-66.
11. Ministero della Salute. GU Serie Generale n.279 del 30-11-2015
12. Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, et al. Oral Administration of Cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(6):309. Published 2020 Jun 23.
13. Baratta F, Simiele M, et al. Cannabis-Based Oral Formulations for Medical Purposes: Preparation, Quality and Stability. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(2):171. Published 2021 Feb 22.
14. Estratto di Cannabis 15% THC Farmalabor. Scheda tecnica.
15. Regione Marche - Prot. n. 5620 del 16.05.2022
16. Carcieri C, Tomasello C, et al. Cannabinoids concentration variability in cannabis olive oil galenic preparations. *J Pharm Pharmacol.* 2018 Jan;70(1):143-149.
17. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med.* 2018 Mar;49:7-11.
18. Manthey J, Freeman TP, et al. Public health monitoring of cannabis use in Europe: prevalence of use, cannabis potency, and treatment rates. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Sep 24;10:100227.
19. Wang T, Collet JP, et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 2008 Jun 17;178(13):1669-78.
20. Schlag AK, Hindocha C, Zafar R, Nutt DJ, Curran HV. Cannabis based medicines and cannabis dependence: A critical review of issues and evidence. *J Psychopharmacol.* 2021 Jul;35(7):773-785.
21. Gazzetta Ufficiale, Legge 4 dicembre 2017, n. 172. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/12/5/17G00186/sg>
22. Vučković S, Srebro D, et al. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 13;9:1259.
23. Taylor BN, Mueller M, et al. Cannabinoid Antiemetic Therapy. 2021 Aug 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
24. Riggs PK, Vaida F, et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res.* 2012 Jan 11;1431:46-52.
25. Lopez MJ, Nataneli N. Cannabis Use For Glaucoma And Associated Pain. 2022 Jun 21. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
26. Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol.* 2013;27(1):119-24.

