

Farmacia Dr. Ternelli Maurizio - Via G. B. Venturi 119/a, 42021 - Bibbiano (RE) Tel. 0522.883081
laboratorioternelli@gmail.com www.farmagalenica.it www.farmaciaternelli.it

**CANNABIS FLOS PREPARAZIONE GALENICA FARMACIA DR. TERNELLI - PROTOCOLLO SOMMINISTRAZIONE:
INFORMAZIONI, INDICAZIONI, CONSERVAZIONE, AVVERTENZE, ECC...**

[Prima stesura: aprile 2014] [Ultimo aggiornamento: 20/01/2019]

A cura del Dr. Marco Ternelli

ATTENZIONE: il testo riportato può essere soggetto a errori o imprecisioni e le indicazioni riportate sono da intendersi come esempi esplicativi. Questo documento non costituisce e non sostituisce il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o l'eventuale foglietto illustrativo. È stato redatto sulla base di conoscenze personali e esperienze aneddotiche accumulate nel corso degli anni. In caso di dubbi o incongruenze nel testo con quanto indicato dal Medico curante, fare sempre riferimento alle Sue indicazioni.

Per vuoi scoprire e vedere come nasce un farmaco in un laboratorio galenico, consulta

Instagram: [instagram.com/laboratorioternelli/](https://www.instagram.com/laboratorioternelli/)

Facebook: [facebook.com/farmaciaternelli/](https://www.facebook.com/farmaciaternelli/)

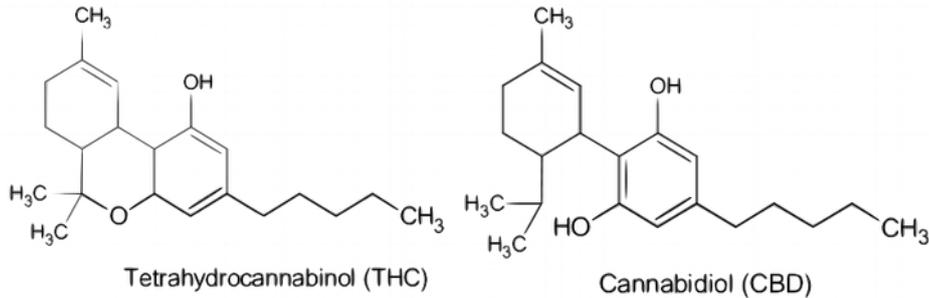
Sommario

SOMMARIO	2
1. CHIMICA DELLA CANNABIS	4
2 - MODALITÀ DI ASSUNZIONE	7
3 - SOMMINISTRAZIONE PER VIA ORALE	8
4 - SOMMINISTRAZIONE PER VIA INALATORIA	12
5 - SOMMINISTRAZIONE PER VIA TOPICA/OCULARE	12
6 - PREPARAZIONE DELLA TISANA	14
6B - PREPARAZIONE DELLA TISANA (AVANZATO)	15
7 - UTILIZZO DEL VAPORIZZATORE	16
8 - PRECAUZIONI E CONSERVAZIONE	18
9 - INTERAZIONI	19
10 - AVVERTENZE, CONTROINDICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI	20
11 - STUDI SULLA CANNABIS	21
12 - DOSAGGI DELLA CANNABIS, THC E CBD	22
ESEMPI DI DOSAGGI CBD (CANNABIDIOLIO)	23
ESEMPI DI DOSAGGI THC (TETRAIDROCANNABINOLO)	24
ESEMPI DI DOSAGGIO IN GLIOBLASTOMA (THC E CBD)	25
13 - TOLLERANZA E TOLLERANZA INVERSA	26
14 - SUGGERIMENTI PER UN CORRETTO DOSAGGIO NELLE VARIE FORME FARMACEUTICHE	27
15 - “OVERDOSE” DI CANNABIS: COME GESTIRLA	35
16 - DOMANDE VARIE	36
17 - FARMACOCINETICA	40
18 - FARMACODINAMICA	41
19 - VARIETÀ DI CANNABIS TERAPEUTICA PRESCRIVIBILI IN ITALIA	41

20 - TERPENI	43
21 - PREPARAZIONI A BASE DI CBD PURO (CRISTALLI) O ESTRATTO DI CANAPA	48
22 - CANNABIS ITALIANA FM2 E FM1	51
23 - COME PRESCRIVERE LA CANNABIS TERAPEUTICA AD USO UMANO (PER IL MEDICO)	52
24 - CANNABIS TERAPEUTICA AD USO VETERINARIO	53
- APPENDICE A - ANALISI CONTENUTO THC IN DECOTTI DI CANNABIS BEDROCAN 22%	54
- APPENDICE B - DECARBOSSILAZIONE E ESTRAZIONE: CAPIRE BENE PER SCEGLIERE MEGLIO	56
- APPENDICE C - ANALISI DI ESTRATTI DI CANNABIS (OLIO, TINTURE, COLLIRI, ECC...)	59
- APPENDICE D - COMPARAZIONE DOSAGGI CARTINE - OLIO - RESINA DI CANNABIS - SATIVEX®	62
- APPENDICE E - COME VIENE PREPARATO L'OLIO DI CANNABIS (CANNABIS OLIVE OIL E RESINA) NELLA FARMACIA DR. TERNELLI	67
- APPENDICE F - COSTO DELLA CANNABIS TERAPEUTICA	73
- APPENDICE G - DOSAGGI ERRATI NELLE PRESCRIZIONI MEDICHE	75
- APPENDICE H - BIBLIOGRAFIA	76

1. CHIMICA DELLA CANNABIS

La cannabis è una pianta molto conosciuta, che contiene al suo interno tantissime sostanze, in particolare i *cannabinoidi* (attualmente ne sono stati isolati più di 100) e altri composti quali *terpeni* (dotati anch'essi di attività terapeutiche, sebbene non ben distinte e identificate), flavonoidi, alcaloidi, clorofille, ecc... per un totale di oltre 700 sostanze (detto *fitocomplesso*).



Tra i cannabinoidi, i più noti sono sicuramente il THC (*delta-9-tetraidrocannabinolo*) e il CBD (*cannabidiolo*), ma, contrariamente a quanto si crede, non sono presenti nella pianta in quanto tali: infatti, la cannabis produce tutti i cannabinoidi in una forma chimica detta **acida** (*acidi cannabinoidici*), per cui si parla di THCA e CBDA (“A” = acido), di cui moltissimi non sanno neppure l’esistenza.

In altre parole, nell’infiorescenza fresca o essiccata “cruda” (*raw*) di cannabis (v. foto), non ci sono THC e CBD, ma **THCA e CBDA**.

Quando viene applicato sufficiente 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**.

Se è vero che le proprietà terapeutiche sono dovute ai noti THC e CBD, va precisato che anche i cannabinoidi acidi come il THCA e CBDA (non decarbossilati) possiedono una attività terapeutica (v. foto più avanti), che può però essere differente da quella necessaria per la patologia da trattare. Si pensi come recenti studi¹ hanno dimostrato che l’ingestione di cannabis cruda si è rivelata efficace in alcuni casi poiché il THCA veniva in parte convertito in THC all’interno dell’organismo umano o il CBD veniva convertito in THC (!). Questo significa che anche **l’ingestione di cannabis cruda (raw) è una opzione terapeutica che il Medico dovrebbe considerare e non scartare a priori**.

Nota importante: come ben noto, il THC è il cannabinoide dotato di attività psicotropa, responsabile dell’effetto “sballo”; il THCA (per ragioni chimiche) NON è psicotropo e non è in grado di dare “sballo” (ecco perché la cannabis a scopo ludico/ricreativo viene fumata e non mangiata cruda).



¹

“The use of medical-grade cannabis in patients non-responders to Nabiximols”, Morra et al., Journal of the Neurological Sciences, 2016

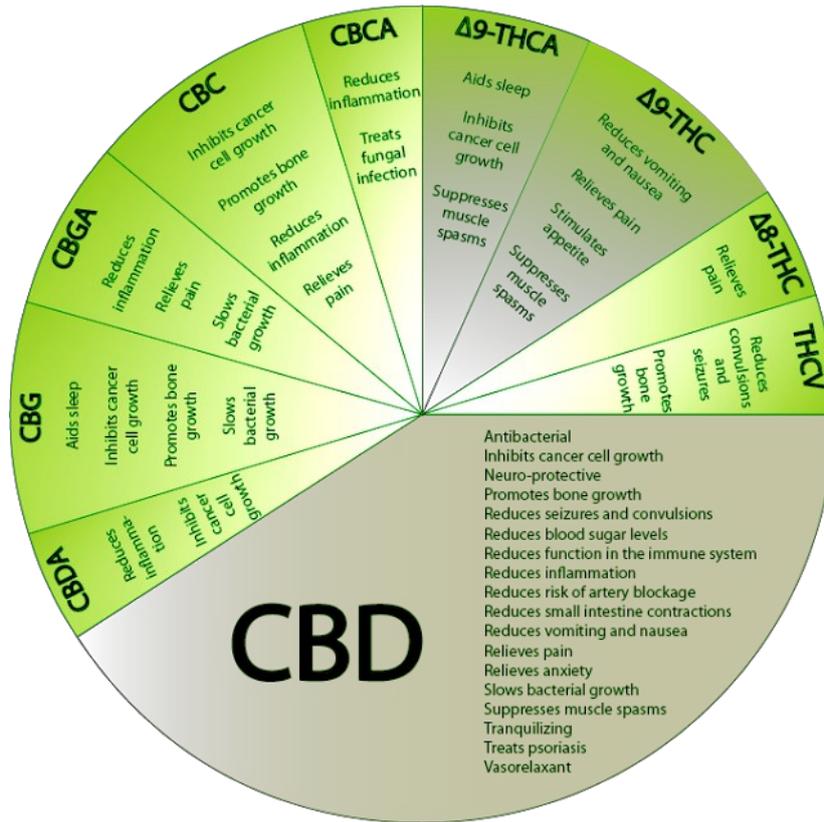


Figura 1 Attività terapeutiche studiate di vari cannabinoidi sia in forma NON-decarbossilata che decarbossilata



Figura 2 Le varie attività biologiche dei componenti della cannabis. Si noti sia la presenza dei cannabinoidi che dei TERPENI

Per sfruttare tutta la gamma di composti terapeutici che la cannabis offre, il Dr. Marco Ternelli **consiglia vivamente** di utilizzare estratti contenenti sia cannabinoidi decarbossilati sia non decarbossilati (THCA e THC, CBDA e CBD) oltre che a tutti i terpeni (per maggiori informazioni e approfondimenti, si veda l'Appendice B): in questo modo si è certi di somministrare al paziente l'intero profilo della pianta, con tutti i suoi componenti, piuttosto che privarlo di alcuni (es. rimozione dei terpeni) o somministrare una sola parte (es. solo THC decarbossilato).

2 - MODALITÀ DI ASSUNZIONE

La cannabis può essere assunta in molti modi diversi; sebbene fumarla sia il più conosciuto, non è quello raccomandato e sano. I metodi raccomandati e noti di somministrazione delle infiorescenze femminili essiccate ad uso terapeutico sono due, **orale ed inalatorio**, ma ne esistono ulteriori:

- **ORALE**: tisana (decotto), capsule decarbossilate ad uso orale, capsule apribili per tisana con polvere micronizzata, olio, resina, tinture alcoliche e glicoliche, estratti CO₂, edibili (es. biscotti, cioccolatini, cannabutter, succhi, cannabis cruda).
- **INALATORIO**: vaporizzazione, vaporizzazione (sigaretta elettronica), fumo (sigaretta).
- **OCULARE**: collirio.
- **RETTALE**: supposte.
- **VAGINALE**: ovuli.
- **TOPICA**: crema, gel transdermico.

Gli effetti farmacologici sono più rapidi ed intensi, ma meno prolungati, se la somministrazione avviene per inalazione come dimostra il seguente grafico:

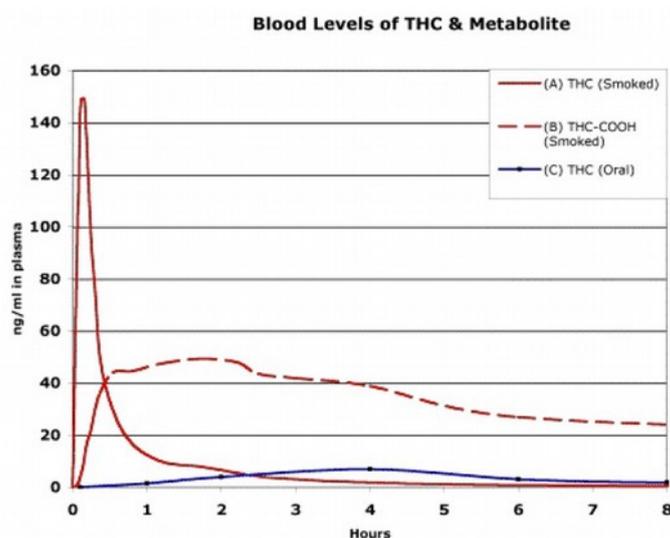


Figura 3 In rosso la cannabis vaporizzata, in rosso tratteggiato la cannabis fumata, in blu la cannabis assunta in tisana

Entrambe le metodologie (via orale e via inalatoria) prevedono il *riscaldamento* della Cannabis, operazione necessaria per la decarbossilazione (totale o parziale) dei cannabinoidi contenuti nei derivati vegetali.

A seconda della via e della forma di somministrazione, si possono ottenere diverse modifiche alla composizione chimica della cannabis e, di conseguenza, all'effetto ottenuto.

Per esempio, un riscaldamento insufficiente porterà ad una elevata concentrazione di cannabinoidi acidi (es. THCA e CBDA); altrettanto, un riscaldamento eccessivo porterà alla decomposizione (es.) del THC in CBN (*cannabinolo*) con un aumento dell'attività sedativa o sgradevoli effetti di "intontimento".

Sempre sullo stesso piano (e semplificando), un riscaldamento blando preserva i terpeni (sostanze volatili anch'esse dotate di attività terapeutiche), mentre un riscaldamento ad elevate temperature ne causa la loro perdita.

Chiedete consiglio al Medico sulla preparazione migliore per la vostra patologia e al Farmacista sulla metodica di preparazione, a seconda che si vogliano cannabinoidi acidi o decarbossilati o entrambi (consigliato!).

L'effetto terapeutico di ogni forma farmaceutica a base di cannabis, è **enormemente** condizionato dall'assorbimento (gastrointestinale o polmonare) e dai metaboliti prodotti dal corpo umano.

- **GASTROINTESTINALE:** i cannabinoidi e i terpeni sono condizionati (principalmente) dallo stato dello stomaco, intestino e fegato (si veda il paragrafo 15).
- **POLMONARE:** i cannabinoidi e i terpeni raggiungono direttamente il flusso sanguigno (si veda il paragrafo 15) bypassando il metabolismo epatico di "primo passaggio".

Ecco perché la stessa identica varietà di cannabis allo stesso dosaggio, può dare effetti diversi se somministrata per via gastrointestinale o polmonare.

3 - SOMMINISTRAZIONE PER VIA ORALE

L'assunzione di cannabinoidi per via orale prevede l'uso di

- 1) **TISANA:** preparata mediante **cartine con cannabis grezza** o capsule di **cannabis micronizzata** (v. paragrafo 6) da bere inizialmente una volta al giorno alla sera, successivamente almeno 2 o più volte al giorno (mattina e sera) o comunque secondo prescrizione medica.
- 2) **CAPSULE ORALI DECARBOSSILATE:** sono farmaci **già pronti all'uso**, minuscole capsule **gastroresistenti** (importante!) a dosaggio standard che sceglie il Medico (es. 30 mg, 50 mg, 68 mg, 100 mg), già decarbossilate in Farmacia dal Farmacista, da ingoiare con un poco di acqua, da assumere almeno 2 o più volte al giorno (mattina e sera) o comunque secondo prescrizione medica.
- 3) **OLIO/TINTURA/RESINA:** sono farmaci **già pronti all'uso**, in quanto già decarbossilati dal Farmacista con il calore in fase di estrazione e lavorazione in Farmacia, e non necessitano di ulteriori trattamenti da parte del paziente che deve soltanto assumere le gocce o ml (millilitri) prescritti dal Medico.
- 4) **CANNABIS CRUDA:** si tratta di ingerire le infiorescenze tale e quali, **SENZA SCALDARLE** (cuocerle) in alcun modo. Possono essere sminuzzate o frantumate subito prima dell'ingestione ed incorporate in un alimento possibilmente grasso (es. yogurt intero o burro o olio).
- 5) **PILLOLE AL CIOCCOLATO (cioccolatini):** sono preparazioni realizzate con cioccolato o cacao, dolcificate con zucchero/fruttosio/stevia/altri dolcificanti che contengono l'esatta quantità in fiore di cannabis, opportunamente decarbossilata. L'elevata quantità di grassi e il sapore gradevole, rendono più facile la somministrazione e aumentano notevolmente la biodisponibilità ("potenza"). È **FONDAMENTALE** avere la titolazione in THC e/o CBD di ogni singolo cioccolatino, onde evitare importanti errori di dosaggio.
- 6) **ALTRI EDIBILI** (biscotti, cannabutter, succhi o altro): non (ancora) trattati in questo testo.

Il motivo "classico" della somministrazione serale all'inizio di una terapia, è che nei primi tempi si può manifestare cefalea o sonnolenza; dopo una-due settimane di terapia (si veda paragrafo 12), si può aumentare la somministrazione a 2 dosi al giorno, una al mattino ed una alla sera, o comunque secondo prescrizione medica.

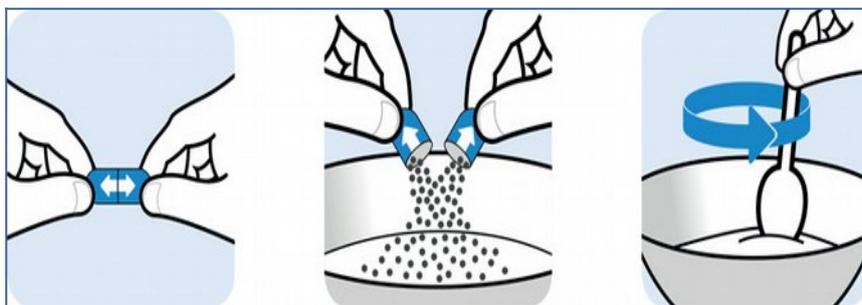
Nel caso si utilizzino le infiorescenze **in cartina/bustina** tenere a mente che:

1. le infiorescenze non sono mai grindate o sminuzzate dal Farmacista in quanto questo causerebbe una elevata distruzione dei tricomi (= fuoriuscita di olio e cannabinoidi) e aumento della superficie di esposizione a luce, aria e calore, con conseguente deterioramento delle cartine/bustine più vecchie.
2. per lo stesso motivo, **NON** si utilizzano cartine in carta oleata (che permettono entrata di aria e perdita accidentale di infiorescenza), ma bustine autosigillanti o termosigillate, per garantire la massima e migliore conservazione.



Nel caso si utilizzino le **capsule apribili per tisana con cannabis micronizzata** tenere a mente che:

3. le capsule non vanno mai ingerite come tali in quanto non avrebbero l'effetto desiderato
4. le capsule vanno aperte tirando gli estremi della capsula come mostrato in figura
5. sono destinate solo ed esclusivamente all'uso ORALE, il contenuto non può essere vaporizzato (rischio di **rovinare il vaporizzatore**)
6. se in precedenza si usavano le cartine/bustine, considerare che a parità di dosaggio una capsula apribile può fornire una risposta migliore*, per cui se si assumeva una cartina da 100mg di cannabis è fortemente consigliato, nel momento in cui si passa alle capsule apribili per tisana, di iniziare con 50mg di cannabis
7. sono destinate solo ed esclusivamente all'uso ORALE, il contenuto non può essere vaporizzato (in quanto miscelate a maltodestrine, che potrebbero rovinare il vaporizzatore)



Nel caso si utilizzino le **capsule orali decarbossilate gastroresistenti**, tenere a mente che:

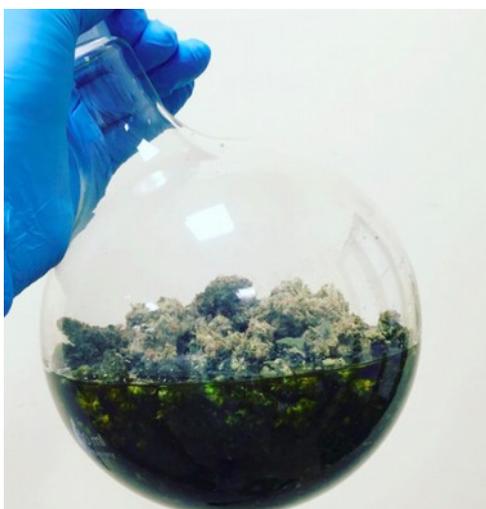
- 1) le capsule non vanno mai aperte, altrimenti si rovina la filmatura gastroresistente che protegge la cannabis dall'acidità gastrica.
- 2) sono destinate solo ed esclusivamente all'uso ORALE, il contenuto non può essere vaporizzato (in quanto già decarbossilate e miscelate a maltodestrine, che potrebbero rovinare il vaporizzatore).
- 3) è possibile richiedere l'uso di capsule vegane (di gelatina vegetale).

Nel caso si utilizzi **olio di cannabis in olio di oliva/cocco/arachidi** tenere a mente che:

- 1) l'olio va assunto a gocce o ml (millilitri).
- 2) l'olio si presenta in vasetti di vetro scuro con contagocce integrato nel tappo. Il colore varia da tonalità di giallo a verde; è limpido, ma a volte è possibile trovare piccole tracce di cannabis vegetale sul fondo, a causa del processo di estrazione: ciò è normale e non deve destare alcuna preoccupazione.
- 3) l'assunzione dell'olio può avvenire **direttamente in bocca per via sublinguale** (caldamente consigliato) oppure ponendo le gocce su mollica di pane da masticare e **DOPO AVERLA TENUTA IN BOCCA IL PIÙ POSSIBILE**, deglutendola. Le gocce possono anche essere poste in un liquido come il latte (meglio se intero), evitando liquidi a base acquosa (es. acqua, succhi di frutta) che tenderebbero a far aderire l'olio al contenitore.

Nel caso non si sfrutti la via sublinguale, per ottimizzare l'assorbimento è consigliato assumere l'olio a stomaco vuoto (30 minuti prima dei pasti o 2 ore un pasto). Questo perché a stomaco pieno l'olio rilascia più lentamente i cannabinoidi, con il "rischio" di non permettere il raggiungimento di livelli di cannabinoidi ematici (nel sangue) soddisfacenti.

- 4) nel caso di somministrazione in millilitri (es. 1 ml), è bene utilizzare delle siringhe dosatrici (es. tuberculine o siringhe da insulina), avendo cura di rimuovere l'ago, aspirare la quantità richiesta, **far uscire eventuali bolle d'aria** e aspirare nuovamente fino a ottenere la dose corretta indicata dal Medico.
- 5) è importante **agire energicamente 5-6 volte l'olio** prima di essere prelevare la quantità necessaria, dopo averlo estratto dal frigo e lasciato a temperatura ambiente per qualche minuto; in questo modo si evita la concentrazione di cannabinoidi in zone del flacone.
- 6) nella somministrazione serale dell'olio (prima di dormire), alcuni pazienti lamentano, nelle ore successive, fastidi allo stomaco dovuti alla digestione dell'olio. In questo caso, il problema si risolve assumendo l'olio diverse ore prima di andare a dormire.



Nel caso si utilizzi la **resina di cannabis**, tenere a mente che:

- 1) la resina si presenta in siringhe per facilitarne l'uscita dato che, come ricorda il nome, la consistenza generalmente è resinosa, densa e appiccicosa: lo stantuffo della siringa permette di far fuoriuscire la resina senza lasciarne all'interno del contenitore (siringa). La consistenza, **dipende principalmente dalla quantità di THC** e cere/lipidi presenti, che conferiscono adesività: resine ricche di THC (es. realizzate con solo Bedrocan) sono molto dense; al contrario, resine prive o povere di THC (es. realizzate con solo Bedrolite) sono molto più fluide.

- 2) l'aspetto normalmente è nero (verde scurissimo) a causa della presenza di clorofille. Sebbene sia possibile rimuovere le clorofille e altri composti secondari per migliorare il sapore (conferendo colore dorato alla resina), per fornire l'intera composizione della cannabis e poiché la resina prodotta non è destinata alla inalazione/fumo, si è preferito lasciare l'intero profilo di sostanze.
- 3) la posologia è estremamente variabile da paziente a paziente, ma, almeno per chi comincia ad utilizzarla la prima volta, l'inizio è comune: una mezza goccia (o anche meno, aiutandosi es. con uno stuzzicadenti), la cui assunzione non produrrà necessariamente effetti terapeutici, ma permetterà di valutare la tolleranza del paziente ai cannabinoidi (v. paragrafo 12 per le spiegazioni). In caso di resine più liquide, generalmente la dose minima è una goccia singola.



Figura 4 Particolare di siringa da 1ml con resina FECO di cannabis

Quando la cannabis viene assunta oralmente ingerendola, occorrono generalmente 30 – 90 minuti prima che si avvertano gli effetti, raggiungendo il culmine dopo circa 2-3 ore e per svanire dopo circa 6 ore; per via sublinguale tale tempo *potrebbe* essere inferiore.

La lenta insorgenza degli effetti, e la loro relativa lunga durata, rende la somministrazione orale maggiormente indicata nel trattamento di patologiche croniche che necessitano di una copertura durante il giorno.

Nel caso si utilizzino le **pillole al cioccolato (cioccolatini)**, tenere a mente che:

1. il cioccolato utilizzato è generalmente una miscela di cacao organico, burro di cacao, edulcorante e infiorescenze di cannabis opportunamente decarbossilata e polverizzata. La forma solitamente è sferica o cubica, ma a richiesta è possibile variare dimensioni e forma.
2. prima della somministrazione, accertarsi sempre del contenuto in THC e/o CBD (da non confondere con i mg o g di cannabis infiorescenza) onde evitare sovradosaggi. Se non sono fornite, RIFIUTATE la preparazione per i rischi legati alla mancanza di conoscenza di “cosa” e “quanto” si va ad assumere.
3. l'assunzione è raccomandata a stomaco vuoto o comunque almeno 15/20 minuti prima di mangiare.
4. salvo diversa e specifica indicazione medica, il cioccolatino DEVE essere ingerito INTERO, non metà o parzialmente. Questo perché da una parte è garantita la presenza dell'esatta dose di cannabis nel singolo cioccolatino, ma dall'altra NON è garantito che le infiorescenze (quindi THC e/o CBD) siano uniformemente distribuiti: in altre parole, c'è la (remota) possibilità che in metà cioccolatino NON sia presente metà dose, ma possibilmente una dose un po' più alta o un po' più bassa. In caso il dosaggio sia eccessivo, consultare il Medico per richiedere al Farmacista la realizzazione di dosi inferiori.
5. TENERLO MOLTO LONTANO DALLA PORTATA E VISTA DEI BAMBINI!
6. se dopo l'assunzione di un cioccolatino alla cannabis non compare alcun effetto NON ASSUMERNE MAI UN ALTRO: per la composizione grassa del cioccolato, può essere che l'effetto compaia con più ritardo.

4 - SOMMINISTRAZIONE PER VIA INALATORIA

FUMO: è il metodo più utilizzato nell'uso **ludico** (quindi non medicinale) della cannabis, ma che comporta l'inalazione di sostanze tossiche prodotte dalla combustione (catrame, monossido di carbonio, ammoniaca, ecc...).

Fumare la cannabis è sconsigliato anche perché fino il 40% del THC viene perso e degradato a causa delle elevatissime temperature (max 800°C) raggiunte durante la combustione (*pirolisi*); non è inoltre possibile sapere quanto principio attivo è stato effettivamente somministrato al paziente.

Viene comunque tollerato dal punto di vista medico nei pazienti terminali.

VAPORIZZATORE: è una metodica di somministrazione che prevede il riscaldamento della cannabis ad alta temperatura senza bruciare la pianta; in questa maniera i cannabinoidi e i terpeni vengono rilasciati sotto forma di vapore che può essere inalato direttamente dal paziente.

La vaporizzazione **offre tutti i vantaggi del fumo** (comparsa rapida dell'effetto, titolazione rapida) senza gli svantaggi, in quanto non avviene combustione, ma ci si attesta su temperature medie di 210°C.

L'unico "svantaggio" può essere rappresentato dal costo del vaporizzatore *Medical* (sono sconsigliati i vaporizzatori destinati all'uso ludico in quanto non consentono di sapere quanto principio attivo viene effettivamente vaporizzato e, generalmente, hanno potere estrattivo minore).

È importante considerare anche che i **cannabinoidi e terpeni sono preservati** ed estratti con l'uso di vaporizzatori, sono rapidamente assorbiti dai polmoni e distribuiti in tutto il corpo; i primi effetti si manifestano, normalmente, nel giro di pochi minuti e svaniscono lentamente nel giro di 3-4 ore.

L'inalazione è quindi consigliata ai pazienti che richiedono un effetto rapido (es. nel caso di dolore, spasmi, epilessia, nausea, vomito) e intenso (si veda grafico nel paragrafo 2 con la rappresentazione dei picchi dei cannabinoidi nel sangue).

Salvo diversa prescrizione medica, si consiglia di iniziare con una o due vaporizzazioni al giorno, con un intervallo di 5 - 10 minuti tra una inalazione e l'altra. Dopo circa 1 settimana si raggiunge una concentrazione costante di principi attivi e si può rivalutare il dosaggio se si dimostrasse insoddisfacente.

5 – SOMMINISTRAZIONE PER VIA TOPICA/OCULARE

COLLIRO: il collirio alla cannabis è un farmaco su base oleosa che, una volta preparato, viene sterilizzato a freddo tramite filtrazione al *micropore* sotto cappa a flusso laminare sterile.

Ad esso è aggiunta una piccolissima percentuale di tensioattivo per far aderire meglio la goccia (olio) alla lacrima (acqua).

Solitamente, si applica 1-2 gocce per occhio, una o più volte al giorno secondo prescrizione medica.

I principali effetti collaterali sono legati al bruciore iniziale che si può avvertire a causa dell'acidità dell'olio; generalmente scompare in pochi secondi e dopo qualche settimana di utilizzo, tende a non presentarsi ulteriormente.

Va **AGITATO** energicamente 5-6 volte ogni volta prima di essere somministrato, per favorire la risolubilizzazione di *eventuali* formazioni di zone di difforme concentrazione.



GEL TRANSDERMICO: si tratta di un approccio innovativo e sperimentale di somministrazione di cannabis a livello locale (sulla pelle) e sistemico, poiché il gel è transdermico ossia favorisce un elevato assorbimento delle sostanze fino a raggiungere i vasi sanguigni e, da lì, tutto il corpo.

Essendo un farmaco sperimentale, non sono noti ancora le precise quantità assorbite.

Si applica su una ampia zona di pelle che deve essere:

1. sana (priva di ferite, abrasioni, infezioni o altro)
2. pulita
3. priva di peli

Il principale effetto collaterale può essere un leggero arrossamento o prurito nella zona di applicazione (raro).

Per le caratteristiche lipofile della cannabis, il gel è molto untuoso e tende a macchiare: utilizzare guanti protettivi adeguati.



6 - PREPARAZIONE DELLA TISANA

La preparazione della tisana viene descritta dal Ministero della Salute tramite il DM 9 novembre 2015, con i passaggi che seguono. Tale metodica è da noi sconsigliata per diversi motivi:

1. i principi attivi della cannabis sono lipofili (grassi); l'acqua è un solvente idrofilo (acquoso) quindi pessimo per quanto riguarda la capacità di solubilizzare ed estrarre i cannabinoidi.
2. i tempi di bollitura indicati dal Ministero sono insufficienti per avere la certezza che tutto (o quanto più possibile) THC e CBD siano decarbossilati. Studi hanno dimostrato come nella tisana, il contenuto di THCA sia fino a 5 volte superiore al THC (ovvero il THC sia 1/5 rispetto al THCA), poiché le temperature raggiunte sono minori rispetto a quelle di fumo, vaporizzazione o cottura in forno.
3. se non immediatamente bevuta, i cannabinoidi presenti nella tisana con sola acqua tendono ad agglomerarsi e appiccicarsi sul fondo o ai lati del bicchiere/tazza; di conseguenza il paziente si beve... acqua calda.
4. sono stati eseguiti studi (alcuni dei risultati sono riportati sotto) che dimostrano come l'estrazione in sola acqua sia pessima (e di come la cannabis micronizzata sia invece migliore):

	Cannabis Bedrocan® GREZZA in cartine (% THC rilevato)	Cannabis Bedrocan® MICRONIZZATA in capsule apribili (% THC rilevato)
Acqua	< 1%	3,53%
Acqua + latte	2,2%	12,82%

Nota: essendo riferiti a 100mg di cannabis e 100ml di acqua, i risultati % possono essere letti anche come mg di THC estratti. Ad esempio: 12,82% indica che in 100 ml di tisana preparata con 100mg di Bedrocan 22% erano presenti 12,82mg di THC.

[Nota: le analisi sono ottenute in gascromatografia su campione non derivatizzato. Pertanto, i risultati si riferiscono alla quantità totale di THCA+THC presente, non sono indicativi del grado di decarbossilazione]

Nel caso della Cannabis grezza in cartine, il residuo solido è stato filtrato e gettato. Potenziale THC attivato residuo, potrebbe essere rimasto nel materiale vegetale, **motivo per cui si sconsiglia fortemente di filtrare il residuo** e di ingerirlo insieme alla tisana.

Tutto questo si tradurrebbe in una **apparente inefficacia della cannabis** o ad un **inutile necessità di incrementare le dosi (con conseguente aumento dei costi per il paziente o il Sistema Sanitario)**, in considerazione del fatto che nel decotto preparato dal paziente NON è conoscibile la concentrazione reale di THC e/o CBD.

Di seguito, il procedimento (esplicito) previsto dal Ministero della Salute.

Per preparare la tisana (precisamente un **decotto**, non un infuso) occorre bollire in acqua per circa 15 minuti, in un recipiente coperto, la quantità necessaria di farmaco, indicativamente **almeno 100 ml di acqua ogni 100 mg di Cannabis**, salvo diversa prescrizione medica. Quantitativi inferiori nel dosaggio di Cannabis (es. 30mg, 50mg) richiedono comunque l'utilizzo di almeno 100 ml di acqua.

"Almeno" indica che è possibile usare un quantitativo ben superiore rispetto a quello teorico. Esempio: dovendo preparare un decotto con 200mg di cannabis, si possono utilizzare 200ml di acqua, ma anche 250ml, 300ml, 400ml, eccetera, dipende dalle dimensioni della pentola (maggiore è la pentola, maggiore è l'evaporazione).

Se le parti di Cannabis grezza da utilizzare sono grossolane, è buona norma sminuzzarle con una lama affilata (o adatto dispositivo, chiamato *grinder*) in modo da aumentare la superficie di esposizione e **migliorare l'estrazione** (questo passaggio non è necessario nel caso si utilizzino *capsule apribili per tisana* in quanto la polvere di cannabis in esse contenuta è già micronizzata e ottimizzata per l'estrazione).

Esempio pratico: dovendo infondere 100 mg di cannabis, si prepara una quantità in eccesso (es. 250 ml) di acqua a temperatura ambiente poiché parte di essa evaporerà; si versa la dose di cannabis nell'acqua (cannabis grezza se cartine, polvere se capsula apribile) e si porta a ebollizione, quindi si abbassa la fiamma mantenendo un leggero bollore e si copre con coperchio.

Se possibile, NON filtrare le infiorescenze ed ingerirle insieme alla tisana: questo permette di assimilare anche eventuali sostanze rimaste nella parte vegetale e non perfettamente estratte durante la decozione; dolcificare a piacere (zucchero, aspartame, ecc...).

Se si desidera consumare la tisana nell'arco della giornata è possibile conservarla in frigorifero in un thermos di vetro o metallo (durata massima 24 ore). È possibile preparare un quantitativo superiore da consumare nell'arco massimo di 5 giorni. In questo caso è necessario conservare la tisana in frigorifero avendo l'accortezza di aggiungere una sostanza grassa (ad. es. latte in polvere) per mantenere in equilibrio la concentrazione dei principi attivi.

6b - PREPARAZIONE DELLA TISANA (AVANZATO)

In seguito a studi e anni di esperienza, il Dr. Marco Ternelli propone di seguito una metodica per la preparazione della tisana che si discostano dalle modalità sopra indicate, suggerendo alcuni accorgimenti per ottenere la miglior estrazione possibile.

Nota: nel caso si debba effettuare un decotto con infiorescenze di SOLO Bedrolite è consigliato aumentare i tempi di ebollizione da 20 a 30 minuti in ogni passaggio a causa della diversa velocità di decarbossilazione del CBD (componente principale del Bedrolite).

Per preparare la tisana (precisamente un **decotto**, non un infuso) occorre bollire in acqua per 20 minuti, in un recipiente coperto, la quantità necessaria di farmaco, indicativamente **almeno 100 ml di acqua ogni 100 mg di Cannabis**, salvo diversa prescrizione medica. Quantitativi inferiori nel dosaggio di Cannabis (es. 30mg, 50mg) richiedono comunque l'utilizzo di almeno 100 ml di acqua.

Nel caso si disponga della cannabis grezza in cartine, è importantissimo sminuzzarla con una lama affilata (o grinder, dispositivo apposito) in modo da aumentare la superficie di esposizione e migliorare l'estrazione; nel caso si disponga della cannabis micronizzata in capsule apribili per tisana questo passaggio non è ovviamente necessario.

Esempio pratico: (se necessario) frantumare a pezzettini la dose di cannabis prescritta. Immaginando di dover infondere *100 mg di cannabis*, si prepara una quantità in eccesso di acqua (250 ml) poiché parte di essa evaporerà.

Versare la dose di cannabis nell'acqua (fredda), quindi scaldare fino a ebollizione intensa, poi coprire con coperchio e mantenere in bollore per 20 minuti.

Trascorsi 20 minuti, abbassare la fiamma per mantenere un blando bollore, aggiungere 15 grammi di latte intero (o 1,5 grammi di latte in polvere) per ogni 100 mg di cannabis (es. se si sono preparati 200 mg di cannabis, aggiungere 30 grammi di latte intero).

Mantenere l'ebollizione blanda per 15 minuti; al termine spegnere.

NON filtrare le infiorescenze (o la polvere) ed ingerirle insieme alla tisana: questo permette di assimilare anche eventuali sostanze rimaste nella parte vegetale e non perfettamente estratte o decarbossilate durante la decozione; dolcificare a piacere (zucchero, aspartame, ecc...).

Se si desidera consumare la tisana nell'arco della giornata è possibile conservarla in un thermos di vetro o metallo (durata massima 24 ore). È possibile preparare un quantitativo superiore da consumare nell'arco

massimo di 5 giorni. In questo caso è necessario conservare la tisana in frigorifero avendo l'accortezza di aggiungere una sostanza grassa (ad. es. latte in polvere) per mantenere in equilibrio la concentrazione dei principi attivi.

7 - UTILIZZO DEL VAPORIZZATORE

La somministrazione per via inalatoria necessita di un vaporizzatore, il modello consigliato dal Ministero della Salute Olandese è il "Volcano"® Digital Medic (l'unico che dispone della certificazione di uso medico), ma si possono utilizzare anche altri dispositivi avendo cura di leggere le istruzioni d'uso.

La temperatura **raccomandata** di funzionamento del dispositivo è sui 210°C: questo permette l'emissione di un vapore appena visibile (una leggera nebbia) e l'estrazione di **tutti** i cannabinoidi, rappresentando il bilanciamento ideale tra aroma e quantità estratta. Tecnicamente è possibile utilizzare il vaporizzatore a temperature diverse (es. 190°C o 230°C), cambiando in questo modo la quantità e tipo di sostanze estratte (v. avanti per ulteriori informazioni).

Se a tale temperatura (210°C) dovessero aversi effetti sgradevoli, è **consigliato** reimpostare la temperatura a **190°C**

La versione Digital permette una fine regolazione della temperatura per riuscire ad estrarre selettivamente alcuni cannabinoidi rispetto ad altri.

La versione Digital Medic, certificata per l'uso medico, permette inoltre di avere una concentrazione garantita e pressoché precisa di principi attivi, permettendo a medico e paziente di conoscere la dose reale di THC e/o CBD effettivamente somministrati.

Se si osservano le Istruzioni per l'Uso e la temperatura di vaporizzazione è di 210°C risultano i seguenti valori di riferimento convalidati nell'ambito di studi:

Medicinale (Contenuto della camera di riempimento)	Contenuto di cannabinoidi nel medicinale	Contenuto di cannabinoidi nel pallone con valvola dopo la vaporizzazione a 210 °C	Contenuto di cannabinoidi nella circolazione sanguigna (biodisponibilità sistemica) dopo l'inalazione
Bedrocan (100 mg)	THC: 19 mg	appross 8 mg	appross 5,5 mg
Bediol (100 mg)	THC: 6 mg	appross 3,5 mg	appross 2,4 mg
	CBD: appross 7,5 mg	appross 4,5 mg	appross 3 mg

In caso di dosaggio insufficiente, aumentare la quantità di cannabis nella camera di riempimento.

In caso di dosaggio eccessivo, ridurre la temperatura di vaporizzazione.

Tali vaporizzatori possono essere acquistati regolarmente presso la Farmacia come dispositivi medici, autorizzati e marchiati CE, fiscalmente detraibili. I vantaggi del vaporizzatore rispetto ad una tisana sono:

1. Migliore estrazione delle sostanze
2. Possibilità di riutilizzare fino a 3 volte la stessa dose (viene triplicata la durata delle dosi acquistate)
3. Comparsa rapida dell'effetto (entro pochi minuti dall'inalazione)
4. Effetto più intenso rispetto alla stessa dose somministrata per via orale

Sono disponibili 2 versioni del Volcano:

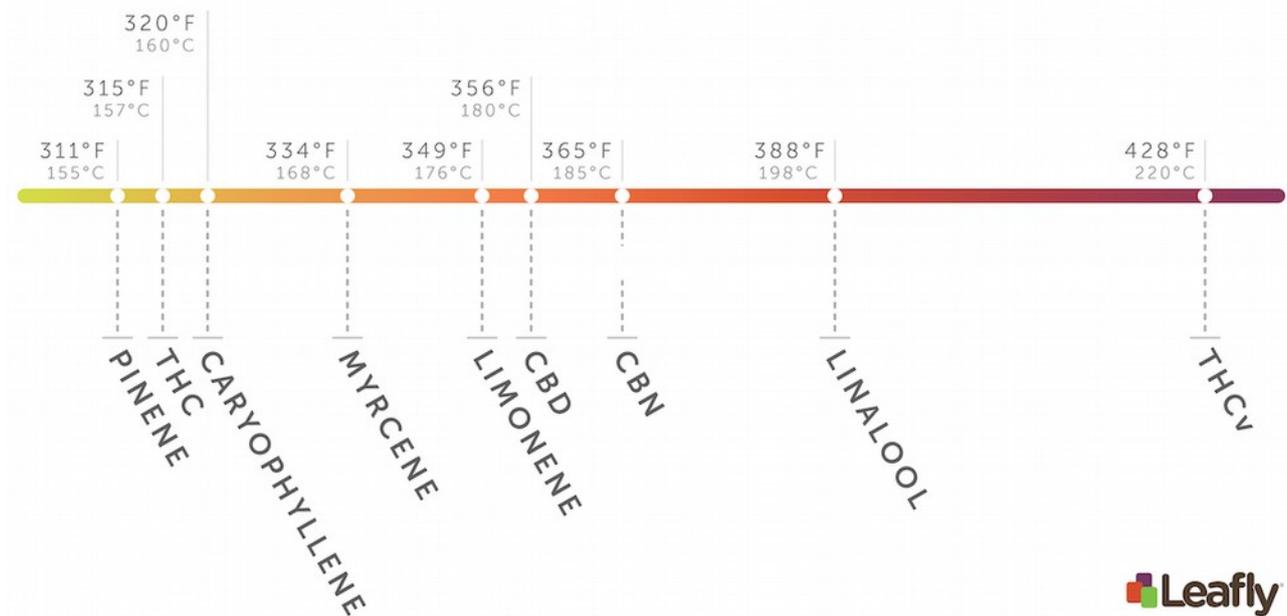
- Mighty: portatile, a batteria ioni – litio.
- Classico: fisso, a corrente elettrica 220V



È disponibile un manuale di istruzioni in italiano nella confezione.

Per quanto riguarda le temperature di vaporizzazione, come anticipato a temperature diverse corrispondono estrazioni diverse e, di conseguenza, risultati diversi.

Di seguito sono riportate le temperature a cui vaporizzano i principali cannabinoidi e terpeni:



Nel tentativo di fornire al paziente un minimo di orientamento, si riporta di seguito una **tabella “esperienziale”** (si ringrazia *tdavie*), a cui a temperature diverse corrispondono effetti diversi presupponendo che la **cannabis vaporizzata contenga sia THC che CBD** (es. Beditol o FM2). In ogni caso è aspecifica e potrebbe non corrispondere a quanto il paziente avvertirà durante la somministrazione.

IMPORTANTE - COME LEGGERE LA TABELLA: alla temperatura impostata, corrispondono tutti gli “effetti auspicabili” di quella riga + tutte le precedenti!

Esempio: se si vaporizza a 190°C (riga 7) ci si aspetteranno effetti dalla riga 1 alla riga 7 (quindi riga 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7).

	TEMPERATURA DI VAPORIZZAZIONE	EFFETTO AUSPICABILE
1	140	2 x antinfiammatorio
2	150	
3	160	Euforizzante, 2 x Analgesico, 3 x antinfiammatorio, Antiemetico, Ansiolitico, Antipsicotico, Broncodilatatore
4	170	Antipsicotico, 2 x Analgesico, Ansiolitico, 2 x Antinfiammatorio
5	180	Antiemetico, Antidepressivo, 2 x Antinfiammatorio, Ansiolitico
6	185	Sedativo
7	190	2 x Sedativo, Antidepressivo, Ansiolitico
8	200	
9	210	
10	220	Antinfiammatorio, Analgesico, Euforizzante, Sedativo
11	225	Sedativo
12	230	Sedativo

Sempre nel tentativo di semplificare e sempre riferendosi a varietà di cannabis contenenti sia THC che CBD, una rapida e **assolutamente generica** sintesi del rapporto “temperatura vaporizzazione – effetto auspicato” potrebbe essere così sintetizzata:

- 155 – 165 °C: debole euforia, focus, leggero rilassamento
- 165 – 190 °C: media euforia, incremento percezioni, miglioramento umore, rilassamento
- 190 – 230 °C: intensa euforia, sonno, profondo rilassamento

8 – PRECAUZIONI E CONSERVAZIONE

INFIORESCENZE (cartine/bustine): è importante conservare le infiorescenze al riparo dalla luce (in un ambiente scuro) e dall'aria, conservandole a temperatura ambiente (15 - 25°C); se però devono essere conservate per un lungo tempo, è consigliabile porle in freezer (-18/20° C). Diversamente da altri farmaci, è opportuno proteggerle da un tasso di umidità troppo basso. L'odore pungente è caratteristico della pianta.

OLIO/COLLIRIO: è bene conservarlo al riparo dalla luce e dall'aria. Entro qualche giorno dalla preparazione, VA CONSERVATO IN FRIGORIFERO: recenti studi hanno dimostrato che a temperatura ambiente si ottiene una perdita importante di principi attivi. Se il frigo fosse molto freddo, **l'olio di oliva può solidificarsi**: è normale e in questo caso, **lasciarlo fuori dal frigo qualche decina di minuti prima di utilizzarlo**. NON USARE FORNO MICROONDE PER SCIOGLIERLO PIÙ VELOCEMENTE. È OBBLIGATORIO agitare prima dell'uso per evitare formazione di sedimenti; l'eventuale presenza sul fondo di piccolissime particelle solide (parti di cannabis) è normale ed è dovuta al naturale processo di filtrazione meccanica.

TINTURA: è importantissimo proteggerla da luce e dal calore per evitare evaporazione dell'alcool, mantenendo il contenitore ben chiuso e **sempre in frigorifero**.

RESINA: è bene conservarla al riparo dalla luce e dall'aria. VA CONSERVATA IN FRIGORIFERO: recenti studi hanno dimostrato che a temperatura ambiente si ottiene una perdita importante di principi attivi. Se dovesse risultare troppo "dura", si può riscaldare a bagnomaria, stando attenti a non porla a contatto con l'acqua.

CAPSULE ORALI O PER TISANA: anche se l'involucro di gelatina della capsula offre una protezione maggiore rispetto alle cartine, le capsule vanno conservate al di sotto dei 25°, al riparo dall'umidità, dalla luce e dal calore, all'interno della pilloliera che viene fornita.

SUPPOSTE/OVULI: vanno conservate in frigorifero, al riparo dalla luce e dal calore. Al momento d'uso, è bene toglierle dal frigo e lasciarle a temperatura ambiente per almeno 4-5 minuti, per evitare di inserirle direttamente: così fredde/i (4 - 8°C), potrebbero dare fastidio.

PILLOLE AL CIOCCOLATO (CIOCCOLATINI): non è obbligatorio conservarli in frigorifero, ma è consigliato in caso di temperature estive superiori ai 25-30°C.

9 – INTERAZIONI

La Cannabis può dare effetti cumulativi e di potenziamento se assunta contemporaneamente ad alcool, benzodiazepine o oppiacei. Se assunta oralmente in tisana si ha un effetto di primo passaggio che può interferire con i farmaci metabolizzati dagli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del sistema del citocromo P450 tra i quali: antibiotici macrolidi, antimicotici, calcio-antagonisti, inibitori della proteasi HIV, amiodarone e isoniazide. La Cannabis può interferire con i farmaci che si legano alle proteine plasmatiche.

Anche se non è controindicata, prestare attenzione se si assumono anticoagulanti orali, antiaggreganti piastrinici o eparine. Fare riferimento al Medico o al Farmacista in caso si assumano altri farmaci o integratori.

Di seguito, alcuni importanti interazioni con ulteriori informazioni di ESEMPIO.

- **Buprenorfina** (es. Temgesic®, Transtec®, ecc...): l'associazione può portare a difficoltà respiratorie, forte sedazione.
- **Beta-bloccanti** (es. Atenololo, Carvedilolo, Sotalolo, ecc...): la cannabis può aumentare il battito cardiaco e abbassa la pressione, mentre i beta-bloccanti tendono a ridurre il battito cardiaco.

- **Benzodiazepine** (es. Xanax®, Tavor®, Minias®, Lorazepam, ecc...): la cannabis e le benzodiazepine hanno effetto simili che, insieme, si potenziano dando sedazione, parlato rallentato, movimenti rallentati, costipazione, diminuzione funzioni cognitive.
- **Antidepressivi SSRI** (es. Prozac®, Zoloft®, Escitalopram, ecc...): sembra che la cannabis possa potenziare l'attività di questa categoria di antidepressivi causando alterazione dell'umore e sindrome serotoninergica ([informazioni](#)).
- **Antidepressivi SNRI** (es. Efexor®, Cymbalta®, ecc...): anche in questo caso, sembra che la cannabis possa dare sindrome serotoninergica oltre che confusione, agitazione, paranoia, innalzamento pressione e battito cardiaco.
- **Antipsicotici** (es. Seroquel®, Abilify®, Zyprexa®, ecc...): la cannabis può potenziare l'effetto di questi farmaci, causando rallentamento nei riflessi, confusione, mancanza lucidità di pensiero.

10 – AVVERTENZE, CONTROINDICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI

Gli utilizzatori inesperti possono essere spaventati dagli effetti psicologici della Cannabis: l'effetto può variare a seconda della suggestione che ha la persona che deve assumerla.

Lo stato psicologico della persona che fa uso di cannabis è importante perché, in base ad esso, l'effetto può essere più o meno amplificato e quindi si possono avere effetti non direttamente legati alle proprietà della cannabis, ma dovuti alla "paura" (esempio: la paura dell'effetto psicoattivo, quindi una grossa suggestione, può provocare stati di ansia).

Nel periodo in cui si assume la cannabis (giorni, settimane, mesi) è importante:

1. tenersi idratati, bevendo acqua durante tutta la giornata (esempio, 3 bicchieri d'acqua in più durante il giorno, distribuiti lungo tutta la giornata);
2. assecondare la fame (*munchies*) che dovesse comparire dopo l'assunzione di cannabis, mangiando qualche cosa (anche un semplice snack), possibilmente dolce o in grado di gratificare il palato. Evitare assolutamente di "resistere" alla fame poiché in breve tempo si svilupperà ansia e/o irritazione.

Gli effetti collaterali più comuni sono: euforia, tachicardia, ipotensione ortostatica, cefalea, vertigini, bruciore e rossore degli occhi, secchezza delle fauci, debolezza muscolare; raramente si manifestano crisi paranoiche e di ansia, reazioni psicotiche, sindrome amotivazionale (consiste in apatia, mancanza di motivazioni, letargia, peggioramento della memoria e della concentrazione e stato di giudizio alterato).

Nel caso dovesse capitare un giramento di testa, esso è dovuto al fatto che la cannabis è un vasodilatatore; per attutire questo disturbo, si consiglia di ingerire uno o 2 bicchieri d'acqua. A volte può comparire tosse dopo l'assunzione della tisana: anche in questo caso, è sufficiente bere un bicchiere di acqua o latte per risolvere il problema.

Nel caso di tachicardia, generalmente nel giro di alcune settimane si sviluppa una tolleranza che permette la continuazione della terapia senza ulteriori sintomi.

Si *sconsiglia* la somministrazione di Cannabis:

- in pazienti con insufficienza epatica e/o renale ed in pazienti affetti da epatite C per il rischio di sviluppare steatosi epatica
- in pazienti con problemi psichiatrici (in particolare schizofrenia), poiché la cannabis può provocare crisi psicotiche in soggetti predisposti
- in pazienti con storia di abuso di sostanze psicotrope (che la cannabis potenzia con effetti *additivi o sinergici*) o alcool, poiché l'alcool favorisce la comparsi effetti collaterali prima citati.

- in pazienti che hanno già mostrato sintomi di intolleranza alla cannabis e/o ai cannabinoidi

In base al DM 9 novembre 2015, è sancito che i soggetti in terapia, **dovrebbero** essere **esentati dalla guida di veicoli** o dallo svolgimento di lavori che richiedono allerta mentale e coordinazione fisica per almeno 24 ore dopo l'ultima somministrazione con cannabis per uso medico (il Ministero ha poi chiarito che è compito del Medico valutare se esentare o meno il paziente dalla guida). Va considerato che tracce di cannabinoidi possono essere ritrovate nelle urine anche a settimane di distanza dalla sospensione della terapia con Cannabis. È importante sapere che la positività al test delle urine o del sangue non è prova sufficiente per la sospensione della patente; data la complessità dell'argomento, per dettagliati approfondimenti, .

L'uso della Cannabis è generalmente controindicato in caso di: gravidanza, allattamento, malattie psicotiche e nei bambini.

Alcuni studi hanno evidenziato che l'assunzione di Cannabis nell'uomo, può causare diminuzione della fertilità; tale processo è reversibile nel momento in cui si sospende l'uso di cannabis.

11 – STUDI SULLA CANNABIS

La Cannabis è stata **studiata** per numerose applicazioni terapeutiche, alcune delle quali elencate qui sotto (in grassetto quelle riconosciute come "usi consentiti" dal Decreto 9 novembre 2015. ATTENZIONE: "usi consentiti" NON significa né "indicazioni terapeutiche" né "indicazioni autorizzate"):

- **Dolore (neuropatico, oncologico, cronico)**
- **Spasticità da Sclerosi Multipla**
- **Nausea e vomito in chemioterapia**
- **Stimolazione appetito nell'AIDS o cancro o anoressia nervosa**
- **Sindrome di Tourette**
- **Glaucoma resistente**
- Epilessia
- Fibromialgia
- Malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa)
- Sindromi ansioso-depressive
- Sindromi da astinenza nelle dipendenze
- Spasticità nelle lesioni midollari (tetra/paraplegia)
- Traumi cerebrali
- Ictus
- Cancro al cervello, alla prostata, al seno, ai polmoni
- Leucemia
- Artrite reumatoide
- Allergie
- Asma bronchiale
- Malattie autoimmuni (lupus eritematoso)
- Malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson)
- Patologie cardiovascolari
- Schizofrenia

In base alla Legge 94/98, la cannabis può essere prescritta per qualunque indicazione della quale esista letteratura scientifica accreditata, non solo gli "usi consentiti" elencati nel DM 9/11/2015.

12 – DOSAGGI DELLA CANNABIS, THC e CBD

La posologia dei derivati della Cannabis è estremamente variabile e dipende da numerosi fattori che concorrono a determinare il dosaggio. Tra i fattori più rilevanti vi sono:

- sesso, età e peso del paziente
- natura della patologia
- tipo e gravità dei sintomi
- risposta individuale (genetica)
- terapie concomitanti
- via di somministrazione

Perciò il dosaggio deve essere deciso dal medico, valutando caso per caso.

Il primo problema nella scelta del dosaggio, è cercare di standardizzare il dosaggio per patologia. Questo approccio si rivela fallimentare nel caso della cannabis poiché non si somministra un farmaco con UN solo principio attivo, ma centinaia di sostanze che agiscono in sinergia (v. dopo per ulteriori spiegazioni).

Indipendentemente dalla via di somministrazione, la cosa più importante da tenere a mente è che bisogna evitare di sovradosare i cannabinoidi: la sensazione ("sballo") può essere inquietante o spaventosa, soprattutto per coloro che non l'hanno mai usata.

È importante **personalizzare e trovare** la giusta dose per ottenere gli effetti medici migliori. L'approccio migliore e consigliato è utilizzare una dose bassa (v. oltre), eventualmente diminuendola in caso fosse elevata. Per fare un esempio, per chi utilizza la cannabis in cartine/bustine la prima volta, è estremamente raccomandato iniziare con dosi **non superiori ai 50 mg** anche se la dose prescritta è superiore (es. 100mg, 200mg, ecc...); nel caso dell'olio o tintura, è estremamente raccomandato **iniziare con pochissime gocce, 1 o 2 alla sera**.

In seguito, la dose di cannabis va aumentata **gradualmente**, giorno dopo giorno, settimana dopo settimana, fino a raggiungere la dose ottimale prescritta; è fondamentale avere **pazienza** e aspettare che gli effetti terapeutici compaiano; ciò può essere **frustrante** nel caso i sintomi acuti (dolore, spasmi, nausea), ma **la cannabis ha effetti diversi su persone diverse ed è necessario saper aspettare**.

Operativamente, il consiglio è di somministrare la stessa dose (bassa) per diversi giorni, poi aumentare mantenendola per altri giorni, aumentare nuovamente se necessario e così via... (v. più avanti per esempi pratici).

Questo per evitare di fornire una dose elevata di sostanze all'organismo che non è da subito in grado di metabolizzarle correttamente (si parla di *tolleranza*) e che causerebbe la comparsa di sgradevoli effetti collaterali/indesiderati.

Per conoscenza, si riporta questa tabella relativa ai RAPPORTI di CBD e THC² contenuti in infiorescenze tali e quali o in estratti di cannabis, e al loro possibile effetto (ricordando che ogni paziente ha la sua variabilità individuale):

Rapporto CBD:THC	Caratteristiche	Effetti
0:1	Forte effetto psicotropo ("high")	Euforia, buonumore, pensiero confuso, risate incontrollate. Effetti collaterali: tachicardia, ansia, tensione, ...
1:2	Discreto effetto psicotropo ("high")	Euforia, voglia di ridere e pensiero rallentato.

²

<https://www.alpha-cat.org/resources/understand-and-interpret-the-cbd-thc-ratios/>

Rapporto CBD:THC	Caratteristiche	Effetti
		Effetti collaterali: leggero rischio di tachicardia, ansia, ecc.
1:1	Rilassamento con minimo effetto psicotropo ("high")	Poca euforia, calma e tranquillità. Pochi effetti collaterali.
2:1	Leggera sedazione e pesantezza. Poco a nessun effetto psicotropo ("high")	No euforia, sedazione, chiaroscuri, capogiri. Rari effetti collaterali.
1:0	Nessun effetto psicotropo. Migliora l'umore in generale.	Anti-psicotico, rilassante, usato nei trattamenti dell'epilessia. Effetti collaterali minimi o non presenti.

ESEMPI DI DOSAGGI CBD (Cannabidiolo)

Attenzione: i dosaggi indicati sono riportati tal quali dalla letteratura disponibile (v. Appendice H). Altri sono riportati dalla review di prescrizioni mediche redatte da Medici. NON sono da intendersi come dosaggi terapeutici e sono qui riportati a esclusivo scopo conoscitivo.

CBD e sonno/ansia

Si è visto che il CBD può contribuire a migliorare la qualità del sonno, agendo sia direttamente che indirettamente, grazie all'interazione con i recettori della serotonina 5-HT1 e alla neurogenesi:

- direttamente: aumenta la durata del sonno con azione sedativa (solo alti dosaggi)
- indirettamente: potenzialmente ansiolitico, diminuisce il tempo di addormentamento e diminuendo i risvegli notturni.

Dosaggi in letteratura:

- 160 mg per via orale: studi hanno mostrato che un significativo incremento delle ore di sonno e diminuzione delle interruzioni nel sonno profondo.
- 400 mg per via orale: uno studio su pazienti affetti da Disturbo d'Ansia Sociale ha dimostrato una significativa riduzione d'ansia mediata da un'azione sulle aree limbiche e paralimbiche del cervello.
- 15 mg per via orale: in uno studio in cui si sono somministrati 15mg THC + 15mg CBD (1:1 ratio), il THC mostrava sedazione, mentre il CBD aveva proprietà **eccitanti** dato che aumenta i tempi di vigilanza durante il sonno.

CBD e infiammazione/dolore

Il CBD agisce sul sistema infiammatorio e del dolore mediante 3 attività:

1. attivazione del recettore TRPV1 che controlla l'infiammazione e la sensibilità al dolore
2. blocco dei recettori GPR55 (i cosiddetti CB3) che regolano la percezione del dolore
3. attivazione dei recettori della serotonina 5-HT1

Dosaggi:

- 62,3mg per via topica transdermica: uno studio ha mostrato che l'applicazione di un gel transdermico, ha un potenziale effetto antinfiammatorio e antidolorifico in pazienti artrosici.
- 5-40 mg/Kg per via orale: uno studio su soggetti con artrite reumatoide, ha dimostrato che il CBD ha un'azione positiva su edema e iperalgesia.

CBD e pressione arteriosa

Studi hanno dimostrato, su soggetti sani, che la somministrazione di alti dosaggi di CBD riduce la pressione, diminuisce la gittata cardiaca e aumenta la frequenza cardiaca.

Dosaggi:

- 300/600mg singola dose per via orale

ESEMPI DI DOSAGGI THC (Tetraidrocannabinolo)

Attenzione: i dosaggi indicati sono riportati riferendosi a 2 studi scientifici pubblicati (v. Appendice H). Sono forniti come mera traduzione, senza alcuna variazione.

Titolazione serale sul paziente del THC ad uso orale

- Giorno 1 - 2: 2,5 mg THC alla sera, al momento di coricarsi (si può partire da 1,25mg se il paziente è giovane, anziano o con altri problemi)
- Giorno 3 - 4: se la dose precedente era tollerata, si incrementa di 1,25/2,5 THC mg alla sera.
- Giorno 5 - 6: continuare ad incrementare di 1,25/2,5mg THC alla sera ogni 2 giorni finchè non si ottiene il risultato desiderato. In caso di effetti collaterali, ridurre alla dose precedente priva di effetti collaterali.

Titolazione mattutina sul paziente del THC ad uso orale

- Giorno 1 - 2: 2,5 mg THC alla sera, al momento di coricarsi (si può partire da 1,25mg se il paziente è giovane, anziano o con altri problemi)
- Giorno 3 - 4: 2,5 mg THC due volte al giorno (2,5mg + 2,5mg)

ESEMPI DI DOSAGGIO IN GLIOBLASTOMA (THC e CBD)

Attenzione: i dosaggi (resina) di seguito riportati sono esperienziali (su basi in letteratura³) e si riferiscono a 1 caso di paziente adulto, maschio, con diagnosi di glioblastoma IV grado, non operabile, con prognosi 6 mesi. Con questo schema assunto quotidianamente, il paziente, durante e dopo un ciclo di 42 giorni di Temodal® e radioterapia:

³ Targeting Glioma Initiating Cells with A combined therapy of cannabinoids and temozolomide, Valero 2018 - Local Delivery of Cannabinoid-Loaded Microparticles Inhibits Tumor Growth in a Murine Xenograft Model of Glioblastoma Multiforme, De La Ossa 2013 - Optimization of a preclinical therapy of cannabinoids in combination with - temozolomide against glioma, Valero 2018 - A Combined Preclinical Therapy of Cannabinoids - and Temozolomide against Glioma, Torres 2011 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01812603?term=THC&cond=glioblastoma&rank=2> (GW Pharma)

- Non ha mai avuto nausea o vomito
- Non ha mai avuto dolore (non ha dovuto assumere antidolorifici/oppiacei)
- Non ha dovuto assumere cortisone
- Non ha mai avuto problemi di stitichezza
- Ha migliorato sensibilmente la qualità del sonno
- La sua qualità della vita è rimasta stabile, potendo lavorare, rimanere lucido, ecc...

Giorno	Mattino (prima di colazione)	Pomeriggio (dopo pranzo)	Sera (prima di dormire)
(OBIETTIVO DA RAGGIUNGERE)	50mg CBD	10mg THC + 30mg CBD (ratio 1:3)	20mg THC + 20mg CBD (ratio 1:1)
1	CBD: 10 mg	THC: 1 mg CBD: 3 mg	THC: 1 mg CBD: 1 mg
2	CBD: 10 mg	THC: 1 mg CBD: 3 mg	THC: 1 mg CBD: 1 mg
3	CBD: 10 mg	THC: 1 mg CBD: 3 mg	THC: 1 mg CBD: 1 mg
4	CBD: 20 mg	THC: 2 mg CBD: 6 mg	THC: 2 mg CBD: 2 mg
5	CBD: 20 mg	THC: 2 mg CBD: 6 mg	THC: 2 mg CBD: 2 mg
6	CBD: 20 mg	THC: 2 mg CBD: 6 mg	THC: 2 mg CBD: 2 mg
7	CBD: 30 mg	THC: 3 mg CBD: 9 mg	THC: 3 mg CBD: 3 mg
8	CBD: 30 mg	THC: 3 mg CBD: 9 mg	THC: 3 mg CBD: 3 mg
9	CBD: 30 mg	THC: 3 mg CBD: 9 mg	THC: 3 mg CBD: 3 mg
10	CBD: 40 mg	THC: 5 mg CBD: 15 mg	THC: 5 mg CBD: 5 mg
11	CBD: 40 mg	THC: 5 mg CBD: 15 mg	THC: 5 mg CBD: 5 mg
12	CBD: 40 mg	THC: 5 mg CBD: 15 mg	THC: 5 mg CBD: 5 mg

Giorno	Mattino (prima di colazione)	Pomeriggio (dopo pranzo)	Sera (prima di dormire)
13	<u>CBD: 50 mg</u>	THC: 7 mg CBD: 21 mg	THC: 7 mg CBD: 7 mg
14	<u>CBD: 50 mg</u>	THC: 7 mg CBD: 21 mg	THC: 7 mg CBD: 7 mg
15	<u>CBD: 50 mg</u>	THC: 7 mg CBD: 21 mg	THC: 7 mg CBD: 7 mg
16	<u>CBD: 50 mg</u>	<u>THC: 10 mg</u> <u>CBD: 30 mg</u>	THC: 10 mg CBD: 10 mg
17	<u>CBD: 50 mg</u>	<u>THC: 10 mg</u> <u>CBD: 30 mg</u>	THC: 10 mg CBD: 10 mg
18	<u>CBD: 50 mg</u>	<u>THC: 10 mg</u> <u>CBD: 30 mg</u>	THC: 10 mg CBD: 10 mg
19	<u>Continuare a oltranza</u>	<u>Continuare a oltranza</u>	<u>Continuare a oltranza</u>

13 – TOLLERANZA E TOLLERANZA INVERSA

La tolleranza è spesso riferita al solo THC, ma ultimi studi hanno dimostrato che la tolleranza non riguarda solo questo.

Il termine **tolleranza** indica la necessità di assumere una dose maggiore di farmaco per ottenere l'effetto desiderato. Detto in altra maniera, la somministrazione di una dose efficace in precedenza, non produce effetto o ne produce meno.

È ormai assodato che la tolleranza al THC si sviluppa quando questo viene somministrato con costanza; a che dose e per quanto tempo dipende da persona a persona.

Diversi studi negli anni '90 suggerirono che la tolleranza si sviluppasse in seguito ad una riduzione dei recettori dei cannabinoidi nel cervello, in seguito ad una esposizione cronica di THC.

Uno studio del 2012 (confermato da un altro nel 2016) sull'uomo ha portato agli stessi risultati, evidenziando che gli utilizzatori assidui di alte dosi di THC mostravano una riduzione del numero di recettori dei cannabinoidi rispetto a chi non aveva assunto THC. **Lo stesso studio evidenziò che una "astinenza" di 4 settimane dal THC portava ad un incremento di tali recettori, ad indicare che la tolleranza al THC è reversibile e anche velocemente (attenzione quindi a riprendere terapie sospese con i medesimi dosaggi con cui si erano interrotte!).** Lo studio evidenziò che aree differenti del cervello, sviluppavano tolleranza in tempi differenti. Infine, la maggior parte dei pazienti non avvertiva sintomi da astinenza e, nel caso, l'utilizzo di alte concentrazioni di CBD permetteva di attenuare sensibilmente i sintomi.

Il CBD, dal canto suo, **NON sviluppa tolleranza** dato che non lega i recettori dei cannabinoidi allo stesso modo del THC.

Clinicamente, sembra che il THCA e il CBDA NON causino tolleranza, così come il CBN (anche se per quest'ultimo non ci sono studi dedicati).

Per **tolleranza inversa** (o drug sensitization) si intende, invece, il fenomeno per cui serve meno farmaco per ottenere l'effetto desiderato ed è, ovviamente, l'opposto della tolleranza.

Un esempio di tolleranza inversa è rappresentato dai soggetti alcolizzati che possono intossicarsi anche con piccolissime quantità di alcool (a causa del danno epatico subito).

In uno studio del 1981 incentrato sui possibili effetti antiepilettici dei cannabinoidi, si evidenziò che gli animali sviluppavano tolleranza al THC, mentre il CBD mostrava tolleranza inversa, vale a dire che le convulsioni erano meglio trattate con basse dosi di CBD.

E' interessante notare come esistano decine e decine di case report di tolleranza inversa da parte di genitori di bambini epilettici che utilizzano il CBD per ridurre le convulsioni; un certo numero di pazienti che rispondevano positivamente all'olio di CBD per la riduzione delle crisi convulsive, dopo alcuni mesi di trattamento mostravano un incremento del numero di convulsioni (senza che fossero variati altri fattori, come dosaggi di altri farmaci o malattie concomitanti): **la soluzione al problema è stata interrompere la somministrazione di CBD per qualche giorno e riprendere ad un dosaggio più basso.**

14 - SUGGERIMENTI PER UN CORRETTO DOSAGGIO NELLE VARIE FORME FARMACEUTICHE

Poiché spesso, medici e pazienti chiedono l'equivalenza tra olio e tisana, nell'appendice D viene riportata una tabella di comparazione, prettamente matematica, tra la dose di una cartina e ml/gocce di olio di cannabis in olio di oliva.

Velocemente, si ricorda che **1 ml** di olio di cannabis in olio di oliva (Cannabis Olive Oil) equivale in media a circa **28-30 gocce** (approfondimenti nell'appendice D).

Normalmente l'assunzione orale della cannabis prevede la somministrazione della dose **2 volte al giorno, ogni 12 ore** (salvo diversa prescrizione medica).

In base alla patologia e alla risposta del paziente, la cannabis per via orale può anche essere assunta

- 3 volte al giorno (ogni 8 ore circa)
- 4 volte al giorno (ogni 6 ore circa)

Se dopo la prima assunzione ORALE di cannabis non compare (apparentemente) alcun effetto entro le prime ore, NON assumere comunque una seconda dose prima che siano passate almeno 10-12 ore: i principali motivi son da ricercarsi in possibili alterazioni di enzimi del fegato responsabili del metabolismo, oltre che al metabolismo lipidico (si veda di seguito).

Nel tentativo di fornire una linea guida su come assumere la cannabis per via orale (sia essa olio, resina, capsule, tisana), di seguito si forniscono alcuni possibili schemi terapeutici per il paziente che inizia ad assumere cannabis.

In caso di difformità a quanto indicato dal Medico, fare riferimento alle indicazioni di quest'ultimo.

TISANA/CAPSULE/OLIO



A differenza dei normali farmaci industriali, in cui lo stesso farmaco va assunto in maniera uguale da tutti i pazienti, la cannabis necessita di adeguare la dose ad ogni singolo paziente, ad ogni singolo caso, ad ogni singola patologia.

Parlando (genericamente) dell'OLIO di cannabis, **non esiste (e forse mai esisterà?) uno schema univoco o definitivo per impostarne l'assunzione**; tenendo conto della durata media dell'effetto e delle caratteristiche della cannabis, si propone al Medico questo schema (empirico) che prevede la somministrazione dell'olio di cannabis 2 volte al giorno (a distanza di circa 12 ore tra una somministrazione e l'altra).

Tenere presente che:

1. lo schema nasce per la somministrazione del Bediol (da una proposta di un trial con AIFA), ma può essere adattato ad altre varietà. Verosimilmente le gocce possono essere aumentate nel caso di Bedrolite o diminuite nel caso di Bedrocan o comunque secondo le indicazioni del Medico.
2. In qualunque momento si dovessero ravvisare effetti collaterali o benefici, lo **schema va interrotto** e non seguito obbligatoriamente, per evitare di peggiorare o favorire la comparsa di effetti collaterali. Al miglioramento delle condizioni, si può riprendere dal punto in cui era stato interrotto, consultando il Medico.
3. Il numero di gocce iniziale può essere cambiato dal Medico (es. iniziare direttamente da 5 gocce al mattino e 5 alla sera).
4. Se sono necessarie più di 2 somministrazioni al giorno (es. 3 somministrazioni al giorno, mattino + pomeriggio + sera, ogni 8 ore), non va seguito questo schema.
5. Tralasciando il numero di gocce, si può utilizzare lo schema anche con le capsule o cartine (che contengono già la dose): in questo caso, il numero di gocce va inteso come riferimento alla dose della capsula o cartine. Fare riferimento al Medico per valutare con quale dose iniziare.
6. Tale schema PERDE COMPLETAMENTE DI SIGNIFICATO SE RIFERITO A OLI DIVERSI o a contenuto di cannabinoidi diverso. Pur essendo oli preparati dalla stessa quantità di cannabis (es. Bediol), può variare la concentrazione finale in base al volume di olio utilizzato o alla metodica estrattiva (v. appendice B per approfondimenti).

Giorno	N° gocce al mattino	N° gocce alla sera	N° gocce TOTALI al giorno
1	0	1	1
2	1	1	2
3	1	2	3
4	2	2	4
5	2	3	5
6	3	3	6
7	3	4	7
8	4	4	8
9	4	5	9
10	5	5	10
11	5	6	11
12	6	6	12
13	6	7	13
14	7	7	14
15	7	8	15
16	8	8	16
17	8	9	17
18	9	9	18
19	9	10	19
20	10	10	20
21	(incrementare a discrezione del medico)

Schema 2:

RESINA

Indipendentemente da assunzioni precedenti di cannabinoidi, la resina generalmente si somministra (salvo diversa indicazione Medica) la prima volta nella misura di ½ goccia per via oromucosale o ½ goccia attraverso capsule da ingerire.

Se è necessario assumere grandi quantità di cannabinoidi (es. circa 500-1000 mg ovvero 0,5-1 grammo), si può fare riferimento al testo che segue salvo diversa prescrizione Medica, per permettere di raggiungere la dose richiesta in un certo periodo di tempo (stimato attorno ai 30 - 40 giorni).

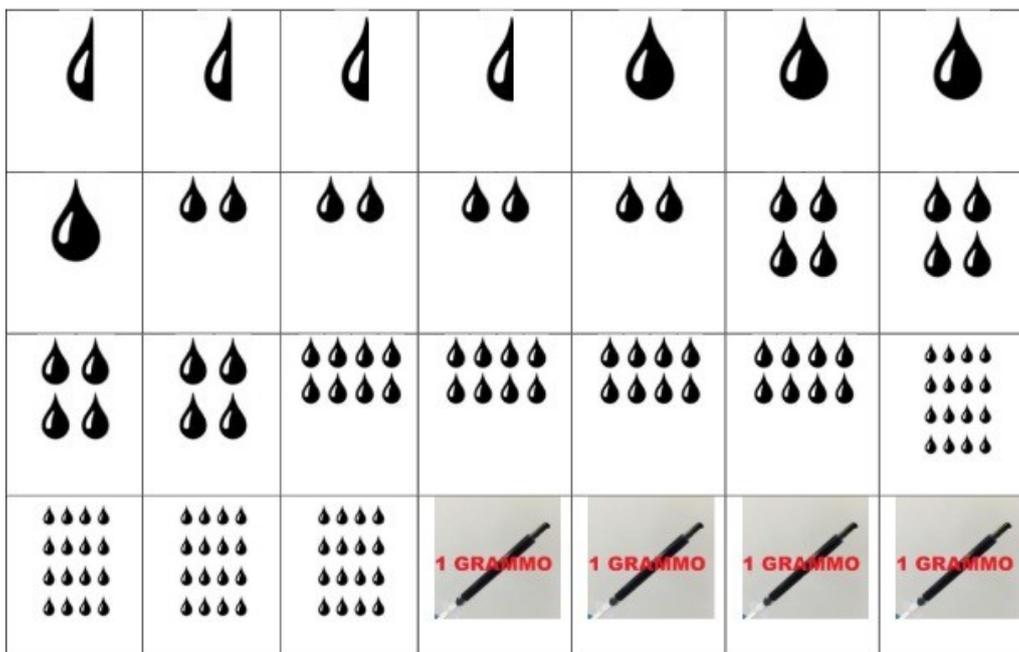
La dose di cannabis va aumentata **gradualmente fino a raggiungere la dose prescritta dal Medico**. Lo "schema posologico" va stabilito dal Medico, ma nel caso non fosse disponibile, è suggerito somministrare la resina di cannabis ogni giorno alla stessa ora, incrementando di 1 goccia ogni 3-4 giorni circa, valutando eventuali effetti collaterali o la comparsa di effetti psicotropi, nausea, vomito o perdita di appetito.

Se tali effetti fossero presenti o dovessero comparire, **non incrementare ulteriormente**, ma mantenere stabile la dose fino a che non si sia sviluppata tolleranza. A questo punto, se previsto, riprendere ad incrementare le gocce (se necessario).

RISPETTARE E ASCOLTARE la risposta che l'organismo dà alla somministrazione della resina di cannabis è il modo migliore per evitare effetti collaterali e instaurare la terapia con successo.

Lo schema di assunzione (recuperato dall'esperienza di diverse prescrizioni mediche viste negli anni) per raggiungere elevate concentrazioni di cannabinoidi, è quello illustrato nell'infografica sottostante, dove

- ogni casella corrisponde ad 1 giorno del mese
- una *goccia tagliata a metà* corrisponde a ½ goccia di resina
- una *goccia intera* corrisponde a 1 goccia di resina (per cui, se ci sono 2 gocce intere = 2 gocce)
- ogni "riga di gocce" rappresenta un momento della giornata di assunzione. Esempio: 4 gocce su 2 righe (2 + 2), casella n°13, indicano che si deve somministrare la resina 2 volte al giorno (circa ogni 10-12 ore), ciascuna volta con 2 gocce; altrettanto, 16 gocce su 4 righe (4 + 4 + 4 + 4) indicano che si deve somministrare la resina 4 volte al giorno (circa ogni 5-6 ore).



DI SEGUITO ALCUNE INDICAZIONI PER FACILITARE IL PAZIENTE NEL PRELIEVO DELLA RESINA.

ATTENZIONE: durante le operazioni di prelievo della resina utilizzare sempre guanti in lattice/vinile/nitrile!

I cannabinoidi contenuti nella resina possono essere trattenuti dalla pelle e c'è il rischio che minuscole tracce di resina non visibili ad occhio nudo e presenti sulle mani possano erroneamente venire poi a contatto con occhi, oggetti, cibo...

La resina è dispensata generalmente in siringhe da 1 ml (o superiore se richiesto dal Medico), chiuse da un apposito tappo. La sua consistenza generalmente densa ed appiccicosa (tranne quelle povere di THC, come quelle ottenute da Bedrolite), infatti, non permette l'utilizzo di un normale contagocce (come avviene, invece, con il Cannabis Olive Oil).

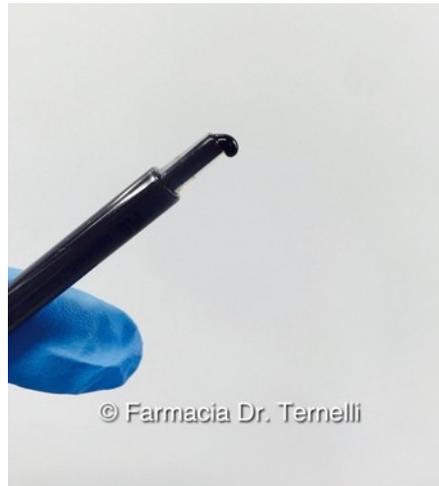
Un errore molto frequente è quello di tentare di far uscire le gocce di resina dalla siringa "spingendo" il pistone della siringa stessa, come per qualsiasi altro liquido (es. quando si pratica una iniezione). Un movimento rapido del pistone porterebbe ad una fuoriuscita eccessiva di resina e non alla formazione della singola "goccia", assumendo così una quantità non corretta di cannabinoidi. In più, va evitato di "versare" la goccia direttamente sotto la lingua perché un errore nella espulsione della resina determinerebbe una dose massiccia direttamente in bocca.



Consigliamo, pertanto, di posizionare indice e pollice alla base della siringa e di muovere lentamente i polpastrelli verso l'alto, senza spingere il pistone, semplicemente accompagnandolo.



Si formerà una goccia di liquido scuro e più o meno denso (a seconda del contenuto in THC), che non si staccherà da sola dalla siringa.



Tale goccia va prelevata con un dito (con i guanti!) e posta nello spazio tra la gengiva e la guancia, in maniera da beneficiare dell'assorbimento sublinguale. All'inizio può sembrare "difficile" ma con un po' di manualità risulterà una operazione semplicissima.



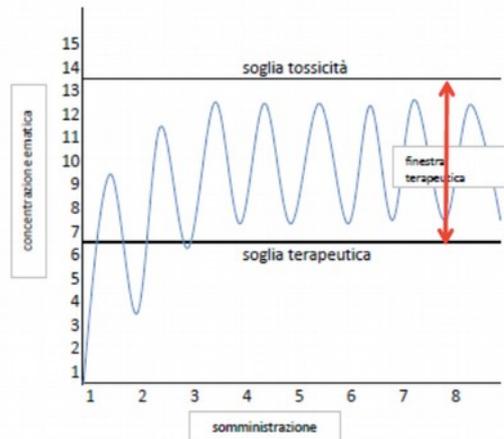
Durante i primi giorni di assunzione, si consiglia di assumere mezza goccia di resina. Va perciò raccolta la resina non appena si vede la fuoriuscita del liquido dalla siringa. Nel caso in cui il quantitativo fosse troppo limitato per prelevarla con il dito, ci si può aiutare con la punta di uno stuzzicadenti.

Superato il primo periodo in cui la somministrazione deve avvenire a gocce, **è opportuno regolare la dose in ml (millilitri) tramite le tacche presenti sulla siringa.** Questo assicura l'assoluta accuratezza del dosaggio.

MIGLIORAMENTO DELLA RESINA: L'OLEORESINA

In Farmacia può anche essere richiesta la preparazione di **oleoresina**, ossia il Farmacista (su indicazione del Medico), una volta ottenuta la resina la ridiluisce in olio (olio di cocco o MCT o altro) per ottenere un farmaco più facilmente gestibile, molto più concentrato di un normale "olio di cannabis", ma allo stesso tempo più facile da prelevare e dosare correttamente.

È fondamentale ricordare che 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**, tuttavia il successivo rilascio di principi attivi da parte del tessuto adiposo (si veda figura sottostante) innalza la frazione attiva circolante. Ecco perché è consigliabile e importate iniziare con dosaggi bassi somministrandoli per 5-7 giorni prima di variare il dosaggio.



Nel caso di “**overdose**” (intesa come assunzione di una quantità eccessiva di cannabis), gli effetti cambiano in base alla dose finale realmente assunta e la via di somministrazione (orale piuttosto che sublinguale piuttosto che inalatoria).

Principalmente si possono avvertire depressione e sentimenti di angoscia, oltre che ad allucinazioni sensoriali. Nei casi più gravi si può perdere conoscenza.

I sintomi da “overdose” scompaiono da soli nel giro di alcune ore; ad ogni modo, è bene fare riferimento ad un Medico.

Esiste una **dose massima letale** (nota come DL50 o LD50) della cannabis? Sì, è ma è enormemente elevata, impossibile da raggiungere nell'utilizzo normale.

DL50 VIA ORALE: 1270 mg/kg (ratto), corrispondente a 450 grammi cannabis al 15% di THC

DL50 VIA INALATORIA: 42 mg/kg (ratto), corrispondente a 21 sigarette con 1 grammo di cannabis 15% di THC assunte tutte insieme.

15 – “OVERDOSE” DI CANNABIS: COME GESTIRLA

In seguito all'uso di cannabis, soprattutto nel caso dei primi utilizzi o di assunzione di dosaggi troppo elevati, può capitare di avvertire sensazioni molto sgradevoli accompagnate da intenso malessere legato all'uso della cannabis e all'effetto psicoattivo del THC. Tale condizione viene chiamata *bad trip*.

Poiché i recettori dei cannabinoidi NON sono presenti nei centri del respiro, non c'è rischio di depressione respiratoria come invece avviene per oppiacei o droghe d'abuso, quindi sostanzialmente NON esiste l'overdose (in senso classico del termine) di cannabis.

RIMEDI RAPIDI CONSIGLIATI: due principalmente

1. Assumere **vitamina C** (integratore o spremuta concentrata). Iniziare con almeno 500 mg di vitamina C (acido ascorbico); tenere a mente che tale dose è irraggiungibile con 1-2 bicchieri di spremuta.

2. Assumere **limonene**, un terpene presente nella cannabis ma non solo, che aiuta a contrastare l'effetto psicotropo del THC. Iniziare con 5-6 gocce di terpene in succo, acqua o sotto la lingua.

Chiarito che una "overdose" di cannabis normalmente non causa danni, ecco alcuni suggerimenti per il paziente e i familiari su come affrontare e gestire la situazione:

1. **NIENTE PANICO**: la maggior parte degli effetti della cannabis durano qualche ora, per poi scomparire gradualmente. Rimanere calmi, sapendo che la cosa sicuramente passerà.
2. **TENERSI IDRATATI**: come già scritto in precedenza, è importante bere liquidi durante l'assunzione di cannabis, ancora di più se durante una overdose. Acqua o succhi di frutta vanno benissimo, evitando invece caffeina, teina, alcolici. Bere lentamente, a piccoli sorsi, concentrando l'attenzione sui sorsi.
3. **RIMANERE IN UN POSTO TRANQUILLO**: cercare un posto tranquillo in cui rilassarsi, riposare e respirare profondamente, al riparo da luce intensa e rumori. Se possibile, provare a dormire.
4. **FARE UNA PASSEGGIATA (non da soli)**: se si è grado di camminare, insieme ad un amico o familiare, provare a fare una passeggiata, meglio se in zone tranquille. Questo consiglio non vale nel caso in siano presenti sintomi di intontimento, giramento di testa o si è da soli.
5. **FARE UNA DOCCIA (non il bagno)**
6. **DISTRARSI CON QUALCOSA DI MOLTO GRADEVOLE**: ascoltare musica, guardare la TV, parlare con persone/amici, mangiare qualcosa di estremamente gradevole, ecc... sono tutti metodi per distogliere l'attenzione dalle sensazioni che si avvertono con l'overdose.

Nel caso i sintomi peggiorassero o le sensazioni di disagio non passassero nel giro di mezza giornata, è consigliabile rivolgersi ad un Medico.

16 – DOMANDE VARIE

- Che differenza c'è tra Cannabis Flos di grado farmaceutico e la cannabis auto-coltivata (o comprata al mercato illegale)?

La Cannabis Flos (Bedrocan®, Bediol®, Bedrolite®, Bedica®, Bedrobinol®, FM2, Pedanios) proviene da una **linea genetica costante**, quindi tutte le piante hanno un profilo genetico uguale. Inoltre, la **coltivazione in ambiente chiuso** e la **standardizzazione delle procedure** di crescita, raccolta e confezionamento garantiscono un **prodotto a contenuto alto e costante di principi attivi ed una bassa presenza di contaminanti**. I prodotti da coltivazione autonoma, in particolare quelli coltivati all'aperto, **non garantiscono una qualità ed un contenuto di principi attivi costanti**, inoltre **non è garantita la sicurezza** per quanto riguarda l'assenza di contaminanti, pesticidi e/o microorganismi nocivi.

Per quanto riguarda i costi, uno studio di dicembre 2015 ha evidenziato che 1 grammo di cannabis illegale, con contenuto medio del 10% di THC, ha un costo di 20€. Si consideri che la cannabis farmaceutica contiene fino al 22% di THC e costa MOLTO meno.

- La cannabis olandese, canadese e italiana viene irradiata con raggi gamma per eliminare qualsiasi battere/muffa/contaminante. Questo può alterare la composizione della cannabis o essere dannoso per la salute?

No, assolutamente. Studi scientifici recenti⁴ hanno dimostrato (analizzando la cannabis prima e dopo l'irradiazione) che (liberamente tradotto) non è cambiata la composizione in THC o CBD, né la struttura chimica delle infiorescenze, né la composizione qualitativa dei terpeni.

⁴Evaluating the Effects of Gamma-Irradiation for Decontamination of Medicinal Cannabis, 2016, Frontiers in Pharmacology

- Che differenza c'è tra la cannabis "Italiana" (prodotta dall'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze) e la cannabis Olandese e quella Canadese?

Fare riferimento a QUESTO post su internet.

- Quali Medici possono prescrivere la cannabis terapeutica?

A pagamento: TUTTI, qualsiasi Medico (di Base, Specialista, privato, ospedaliero, eccetera...)

A carico del Sistema Sanitario: v. domanda successiva.

- È possibile ottenere gratuitamente la cannabis per la mia patologia?

Per alcune patologie è possibile, ma per la stragrande maggioranza dei casi NO, per diversi motivi.

1. Ogni Regione è autonoma nel decidere se rimborsare la cannabis terapeutica (è necessario quindi informarsi se la propria Regione ha emesso sia la Delibera per la rimborsabilità dei cannabinoidi sia la delibera attuativa per dare operatività alla Legge).

2. ANCHE nel caso in cui la Regione avesse riconosciuto la rimborsabilità della cannabis, essa sarebbe limitata a poche patologie (es. alcune di quelle presenti nel Decreto 11/2015). TUTTE le altre patologie sarebbero escluse e quindi SEMPRE a pagamento per il paziente.

3. Esenzioni di invalidità, totali, ecc... NON influenzano in nessun modo la rimborsabilità della cannabis: resta non rimborsabile.

Genericamente parlando, l'iter per ottenere la cannabis gratuitamente (a carico del Sistema Sanitario Regionale) prevede la necessità di una visita da uno specialista in una struttura ospedaliera (ogni Regione ha individuato quali) e da lì, ogni successiva dispensazione potrà essere prescritta dal Medico di base sulla base del Piano Terapeutico; in alcune Regioni, però, non è ammessa la prescrizione di cannabis terapeutica gratuita da parte del Medico di base, ma solo dallo specialista.

- Quali patologie sono rimborsate a livello della mutua (gratuitamente)?

IN TEORIA la Legge del 6 dicembre 2017 ha imposto che per le seguenti patologie, la cannabis sia fornita gratuitamente (a carico del Sistema Sanitario Nazionale):

- terapia del dolore (in senso ampio, in riferimento alla Legge 38/2010)
- l'analgia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali
- l'analgia 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

Attenzione: SOLO il medico può sapere se la patologia di cui il paziente è affetto rientra pienamente nelle indicazioni sopra riportate ed è quindi mutuabile, o se il paziente deve pagarla. O se, addirittura, non ritiene che la cannabis sia il farmaco adatto.

In altre parole, **non è sicuro al 100% che un paziente affetto da (es.) dolore (piuttosto che sclerosi multipla) abbia automaticamente diritto alla cannabis gratuita.**

- La cannabis è stata inserita per Decreto Ministeriale nell'allegato IIIbis per la terapia del dolore. Vuol dire che adesso è gratis/mutuabile? Cosa cambia?

Di fatto non cambia nulla e non è mutuabile di più di quanto non fosse prima. L'inserimento della cannabis nell'allegato IIIbis di fatto sancisce ulteriormente il suo uso nel dolore, di qualunque tipo: acuto, cronico, oncologico, neuropatico, ecc...

Sin dall'inizio, però, il Medico ha potuto prescrivere la cannabis medica per il dolore. Il Decreto poi, nulla dice sulla mutuabilità o meno della cannabis, cioè non la rende mutuabile per il dolore: starà alle singole Regioni legiferare e adeguarsi affinché diventi mutuabile come prevede la Legge del 6 Dicembre 2017; infine va ricordato che il Decreto consente la prescrizione della cannabis con ricetta "rossa" (ma in alcune regioni era già così).

- Come faccio, in caso di necessità, a dimostrare che la cannabis è legale e ad uso terapeutico?

È fondamentale non separare mai le singole dosi (cartine/bustine/capsule) dal contenitore primario con cui sono fornite dalla Farmacia, sul quale è posta una etichetta che per legge riporta diverse informazioni; alcune di esse permettono di identificare la cannabis come medicinale a tutti gli effetti, oltre che a fornire una tracciabilità sulla preparazione (i dati della Farmacia, del Medico, lotto di produzione, eccetera).

In caso di spostamenti all'estero, è necessario avere anche una **copia** della ricetta medica riportante la prescrizione della cannabis, che ad ogni modo (da Dicembre 2015) viene obbligatoriamente rilasciata dal Farmacista.

- Se devo recarmi all'estero, quali documenti devo avere per poter portare la cannabis terapeutica?

Sono necessarie queste 2 cose:

1. Copia della ricetta medica (v. punto precedente)
2. Modulo del Ministero della Salute opportunamente compilato, reperibile sul sito del Ministero della Salute: .

Tale documentazione andrà fornita in caso di controlli doganali.

- Per quanto tempo il THC rimane all'interno dell'organismo e quanto tempo deve passare prima di effettuare un Drug Test?

È impossibile definire con precisione quanto tempo deve trascorrere dato che il processo metabolico che trasforma il THC in THCA (la sostanza che dà positività al test delle urine), varia da persona a persona in base alla quantità di cannabis assunta, la frequenza di assunzione, la dose di THC, la via di somministrazione, eccetera. INDICATIVAMENTE, per chi assume cannabis saltuariamente si risulta positivi alle urine fino a 7 - 10 giorni dall'ultima assunzione, ma utilizzatori frequenti possono avere positività anche dopo 60 - 100 giorni dall'ultima assunzione.

- Se si respira il fumo di cannabis o si soggiorna in stanze piene di fumatori di cannabis, si può risultare positivi al test del THC?

Sì, è possibile. I livelli di assorbimento del fumo passivo sono bassissimi, ma poiché i drug test si basano solo sulla positività/negatività (non considerano limiti, se non quello di sensibilità del test stesso), possono risultare positivi.

Attenzione comunque: non basta "respirare" odore di cannabis per qualche minuto, è necessario rimanere diverso tempo in un ambiente saturo di fumo passivo da combustione di cannabis.

- È possibile donare il sangue se si assume cannabis?

Si, è possibile donare il sangue se si assume cannabis (mentre non è consentito nel caso si assumano droghe d'abuso). Non sono comunque previsti controlli da parte degli operatori se l'assunzione avviene per uso terapeutico o meno.

- Perché il Bedrocan e Bedrobinol sono parti di infiorescenza, mentre Bediol, Bedica e Bedolite sono granulari?

Il Bedrocan e il Bedrobinol sono state le prime 2 varietà ad essere prodotte ad uso terapeutico negli anni 2003, fornendo i fiori della cannabis così come sono.

Con il tempo ci si è resi conto che molti pazienti potevano avere difficoltà a dosare la cannabis (che si presenta in pezzi di diverse dimensioni e grossolani) a causa di malattie che impediscono un pieno controllo degli arti (es. sclerosi, tremori, epilessia, spasmi): la cannabis granulata permette, anche in caso di movimenti non ben controllati, di far fuoriuscire in maniera più agevole la cannabis dal contenitore.

- È vero che ci sono 2 tipi di cannabis Bedrocan, uno al 19%, l'altro al 22%.

No. Fino a giugno 2014 il metodo analitico strumentale della ditta Bedrocan BV, calcolava un THC del 19%; la Bedrocan BV si è accorta che questo metodo era impreciso e, con il nuovo metodo, la cannabis Bedrocan è risultata con una concentrazione del 22% di THC. NON SI TRATTA di 2 Bedrocan diversi, ma sempre della stessa cannabis, ma con metodi analitici differenti. L'Olanda ha risolto immediatamente aggiornando tutti i certificati in quanto la definizione "formale" 19% ha cessato di esistere. In Italia il Ministero della Salute non ha aggiornato le "carte": il valore del THC è, infatti, il parametro legale per differenziare le varie varietà di cannabis terapeutica. Ne consegue che in Italia resta legale il Bedrocan 19% e non è "contemplato" il Bedrocan 22%. Per questo motivo, la Bedrocan BV produce dei certificati d'analisi ad hoc per l'Italia in cui indica che il Bedrocan è 22% con la nuova metodica, ma anche contemporaneamente 19% con la vecchia metodica. Quando si legge Bedrocan 19% o Bedrocan 22% in ricetta, dal Medico o dal Farmacista, si sta parlando della stessa identica cosa.

- L'olio di cannabis "Cannabis Olive Oil" è l'olio (o resina) di Rick Simpson che si legge su Internet?

No, si tratta di 2 cose molto diverse. Il Cannabis Olive Oil è un estratto oleoso preparato partendo da infiorescenze di cannabis e olio di oliva. Il Rick Simpson Oil è un estratto ottenuto da alcool o butano, che vengono rimossi completamente al termine dell'estrazione.

È possibile preparare tecnicamente e legalmente in farmacia sia il Cannabis Olive Oil, sia il c.d. "olio di Rick Simpson" utilizzando alcool etilico puro come solvente (è vietato usare butano nelle preparazioni farmaceutiche).

In ogni caso, è bene attenersi a documentazione scientifica, valutandola con il Medico curante per evitare di alimentare aspettative eccessive.

- L'olio di cannabis/canapa che si compra nelle erboristerie/supermercati è uguale o simile all'olio di cannabis Cannabis Olive Oil?

Assolutamente no. Il primo è infatti un olio alimentare ottenuto dai semi di canapa, avente 0% di THC e CBD (poco o tanto a seconda che sia fortificato o meno); è un olio alimentare come l'olio di semi di girasole, semi di mais, eccetera... di cui può condividere benefici, ma nulla di più.

- Per alcuni, ciò che conta è solo il THC e CBD, relegando terpeni, fitocomplesso, cannabinoidi acidi (THCA e CBDA) e altri cannabinoidi a qualcosa di secondario o non importante per l'attività terapeutica. È così?

Quando un paziente assume cannabis terapeutica, deve sempre ricordare che non sta assumendo solo CBD e THC, ma oltre 100 cannabinoidi in forma acida + oltre 100 cannabinoidi in forma decarbossilata + terpeni + 700 sostanze diverse. Risulterebbe limitato ritenere che, tra queste quasi 1000 sostanze, solo 1 abbia attività di interesse terapeutico...

La risposta, quindi, sono le seguenti 3 considerazioni:

1. nella via di somministrazione elettiva (inalatoria), nel vaporizzato sono presenti quasi tutti i cannabinoidi in forma decarbossilata, una frazione in forma non decarbossilata, terpeni, ecc... quindi un ampio profilo della cannabis.

La stessa cosa è valida per la seconda via di somministrazione elettiva, la tisana.

Per quale logica in un estratto oleoso si vorrebbero utilizzare solo queste 2 molecole (THC e CBD) completamente decarbossilate, senza THCA, CBDA, terpeni, ecc..?

2. ammesso che sia davvero così, a questo punto **perché non richiedere e prescrivere** (essendo possibile e legale) **THC puro e/o CBD puro**, il tutto sciolto in olio? Non sarebbe la stessa cosa? Che senso avrebbe partire dalla cannabis vegetale se poi nell'estratto interessano solo 2 specifiche sostanze?
3. Diversi studi, anche recenti, hanno dimostrato come l'uso della molecola purificata (es. CBD isolato o THC isolato) rispetto alla cannabis vegetale, è meno efficace⁵.

- Perché la ditta olandese che coltiva la cannabis terapeutica si chiama BEDROCAN?

B. E. => sono le iniziali del fondatore

DRO => significa "disidratato", "secco"

CAN => cannabis

- Perché a volte non si trova cannabis terapeutica in Italia?

La quantità totale di cannabis medica che può circolare in un anno sul suolo Italiano viene "concordata" nel mese di dicembre dell'anno precedente. Si ha quindi che (es.) nel 2017 fossero autorizzati alla circolazione 300 Kg (200 Kg di cannabis olandese + 100 Kg di cannabis italiana), a fronte di un **fabbisogno che si è poi rivelato essere molto più alto**. A questa mancanza, si aggiungono:

- Contingentamento olandese (ossia, invio massimo al mese, anche a fronte di richieste maggiori)
- Indisponibilità di alcune varietà per problemi alla coltivazione
- Aumento continuo delle prescrizioni mediche
- Formazione di "liste di attesa" con conseguente rottura di *stock*.

17 – FARMACOCINETICA

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 operate.

Via inalatoria: l'assorbimento del THC mediante inalazione (sia come vaporizzata che fumata) è rapidissimo e praticamente completo. La biodisponibilità (intesa come quantità di THC presente nella materia vegetale che riesce a raggiungere la circolazione sistemica) è del 30 - 50%.

Il picco plasmatico viene raggiunto mediamente dopo pochi minuti (9-10 in media) dall'inizio dell'assunzione, ma

⁵ Interestingly, while there are surely some patients out there who prefer taking dronabinol to smoking marijuana, there is significant evidence that shows that plant-based medications are vastly superior to these Big Pharma synthetics because of a complex cannabinoid/terpene combination known as the "Entourage Effect." Prescription drugs, like Sydos, are simply test-tube THC, while whole plant medicine can be best described as a wild dance of hundreds of compounds, working together in mysterious combinations to provide the patient with a desired result. It is for this reason that many patients who have been prescribed dronabinol throughout the past several decades have complained the drug is nowhere near as effective as cannabis. FDA panel, 2016

esso è strettamente correlato al numero di inspirazioni, all'intervallo tra un'inspirazione e l'altra e dalla durata delle inalazioni; ha un picco massimo a circa un'ora dall'inalazione e un declino in 3-4 ore.

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 10 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 2 ore dall'ultima inalazione

Via orale: l'assorbimento del THC è pressoché completo, ma solo una frazione (pari al 10-20%) raggiunge la circolazione sistemica. Oltre a causa della limitata solubilità in acqua del THC, esiste infatti un potente effetto di **primo passaggio** nel fegato che porta alla formazione di un importante metabolita, l'*11-Idrossi-THC*. 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.

L'assorbimento orale è lento e variabile e il picco di THC raggiunto è circa un decimo di quello che si ottiene con il fumo. Per contro, i livelli plasmatici dell'*11-Idrossi* sono 3 volte superiori a quelli osservati quando si vaporizza. Per favorire l'assorbimento è utile assumere la tisana con un veicolo lipofilo (ad esempio burro, panna o latte). Questo sistema permette anche di contrastare l'effetto negativo sul THC dei succhi gastrici ed intestinali.

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 1 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 $2,5 \pm 2,2$ nanogrammi per millilitro.

Via oromucosale: attualmente non sembrano esserci studi sulla somministrazione tramite mucosa della cavità boccale. È però molto probabile che in questa situazione l'assorbimento del THC sia rapido e completo, con una biodisponibilità molto elevata, non essendoci effetto di primo passaggio nel fegato (v. sopra).

18 – FARMACODINAMICA

Dei diversi fitocannabinoidi presenti nella pianta di cannabis, soltanto alcuni sono capaci di interagire in misura differente con i recettori cannabinoidi endogeni CB1 e CB2.

Il recettore CB1 è presente nel sistema nervoso centrale e periferico (es. corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, gangli basali, substantia nigra, midollo, gli interneuroni spinali) ma anche nella milza, nel cuore, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale, nel rene e nella vescica e negli organi riproduttori.

I recettori CB2 si concentrano nei tessuti e nelle cellule del sistema immune come i leucociti e la milza ma anche negli astrociti delle cellule nervose

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 endoculare.

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.

19 – VARIETÀ DI CANNABIS TERAPEUTICA PRESCRIVIBILI IN ITALIA

(alla data del presente documento)

VARIETÀ	CONTENUTO NELL'INFIORESCENZA		PROFILO TERPENICO	PROVENIENZA
	THC	CBD		
BEDROCAN®	≅ 22* %	< 1 %	SATIVA	OLANDA
BEDROBINOL®	≅ 12 %	< 1 %	SATIVA	OLANDA
BEDIOL®	≅ 6,5 %	≅ 8 %	SATIVA	OLANDA
BEDICA®	≅ 14 %	< 1 %	INDICA	OLANDA
BEDROLITE®	< 1%	≅ 9 %	SATIVA	OLANDA
FM1	13-20%	< 1 %	SATIVA	ITALIA
FM2	5-8%	7,5-12%	SATIVA	ITALIA
PEDANIOS 22/1	≅ 22 %	< 1 %	SATIVA	CANADA
PEDANIOS 8/8	≅ 8 %	≅ 8 %	INDICA	CANADA
PEDANIOS 1/9	< 1 %	≅ 9 %	IBRIDO	CANADA

STATISTICHE TRA VARIETÀ DI CANNABIS UTILIZZATA E PATOLOGIA

Attenzione: le informazioni riportate nella seguente tabella, sono ottenute dalla revisione statistica di oltre 10.000 prescrizioni mediche di cannabis e non hanno alcun valore terapeutico. È sempre compito del Medico valutare la varietà di cannabis più idonea alla patologia.

NON è presente la varietà Bedrobinol in quanto non sono disponibili dati statistici significativi.

	Bedrocan	Bediol/FM2	Bedica	Bedrolite
Anoressia / stimolazione appetito	X		X	
Ansia			X	X
Autismo				X (resina)
Cancro intestino				X (resina)

	Bedrocan	Bediol/FM2	Bedica	Bedrolite
Cefalee	X (acuta: vaporizzato)	X		
Depressione				X
Dolore	X		X	
Dolore oncologico (mammella, cervello, polmone, ...)	X	X	X	
Dolori articolari / Osteoartriti		X		
Epilessia				X
Fibromialgia	X	X	X	
Glaucoma	X		X	
Glioblastoma			X	X
Insonnia			X	X
Leucemia		X		
Morbo di Crohn		X		X
Nausea vomito da chemioterapia	X		X	
Neurodegenerative in pazienti anziani				X
Psoriasi		X		X
Sclerosi multipla	X		X	
Tourette (aggressiva)			X	

NOTE generali connesse alla tabella:

1. In pazienti anziani, si è rilevata un'alta sensibilità al THC per cui o si utilizzano varietà a basso contenuto in THC o si procede con bassi dosaggi di varietà con THC.

20 – TERPENI

Nonostante non siano (ancora) considerati a livello medico, sempre più studi dimostrano l'importanza dei terpeni, sia come azione diretta di un singolo terpene, sia come differenza statisticamente significativa nella

somministrazione di cannabis *con* terpeni rispetto a cannabis *senza* terpeni.

Fondamentale: il Farmacista può aggiungere (anche su richiesta del Medico), determinate quantità di specifici terpeni ad estratti di cannabis.

Per rendere l'idea, ecco alcuni effetti:

Mircene: è uno dei più presenti. Principalmente analgesico, antidolorifico e con azione narcotico/rilassante

Terpinolene: dotato di proprietà sedative, contro ansia e insonnia.

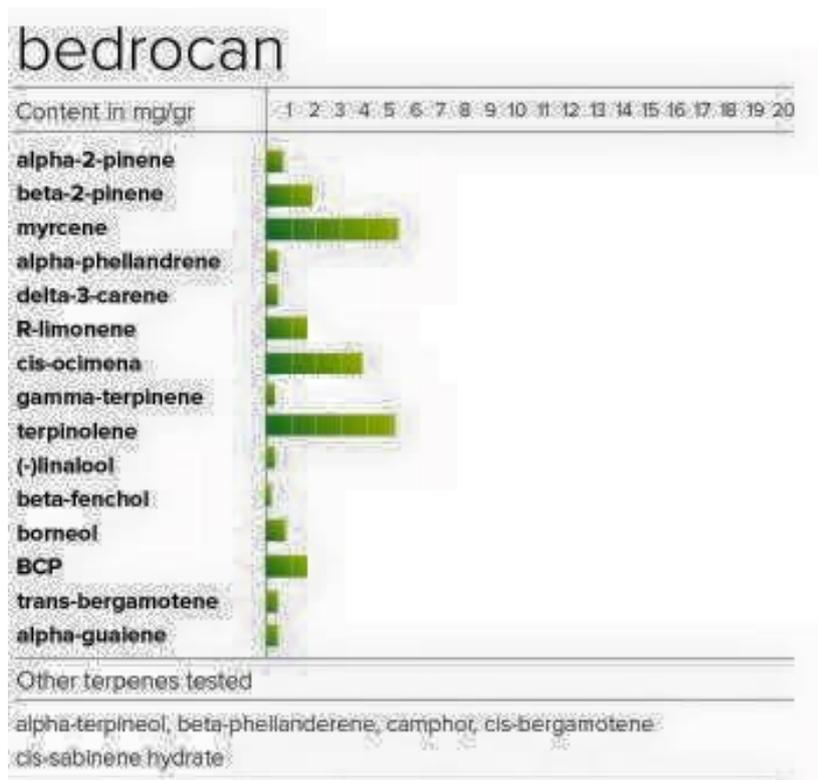
Alfa-Pinene: favorisce lo sviluppo dell'attenzione, stimolante.

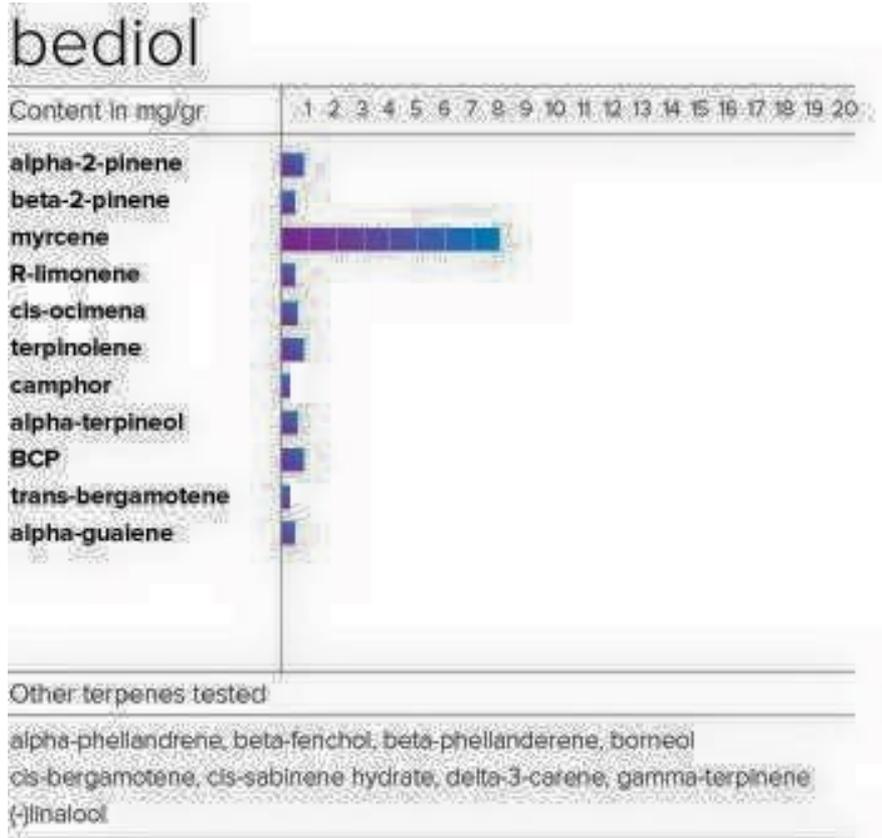
Limonene: antimicotico e dotato di attività stimolante.

Beta-Cariofillene: dotato di attività antinfiammatoria, antiossidante.

Linalolo: dotato di azione antimicrobica e antinfiammatoria, è anche in grado di diminuire ansia da cannabinoidi.

Per le varietà di cannabis olandese, i principali terpeni presenti sono riportati di seguito:







ANALGESIC	CBC	CBD	CBGA	D9-THC	D8-THC	THCA-Cd	THCVa	CBLa	CBNA	Linolool	Myrcene	Relieves pain
ANORECTIC	THCV	Weight loss										
ANTIBACTERIAL	CBD	CBGA	CBG	Slows bacteria growth								
ANTI-DIABETIC	CBD	Reduces blood sugar levels										
ANTIDEPRESSANT	Limone	Relieves symptoms of depression										
ANTI-EMETIC	D9-THC	CBD	Reduces vomiting and nausea									
ANTI-EPILEPTIC	THCV	CBD	Linolool	Reduce seizures and convulsions								
ANTI-FUNGAL	CBGA	Cryptophenoxide	Limone	Treats fungal infection								
ANTI-INFLAMMATORY	CBDA	CBD	CBGA	CBC	CBGA	Alpha-Pinene	Myrcene	Trans-Caryophyllene	Reduces inflammation			
ANTI-INSOMNIA	THCA	CBG	Aids sleep									
ANTI-ISCHEMIC	CBD	Reduces risk of artery blockage										
ANTI-PROLIFERATIVE	THCA	CBDA	CBD	CBC	CBG	CBG	Limone	Inhibits cancer cell growth				
ANTI-PSORIATIC	CBD	Treats psoriasis										
ANTI-PSYCHOTIC	CBD	Linolool	Myrcene	Tranquilizing								
ANTISPASMODIC	THCA	D9-THC	CBD	Myrcene	Suppresses muscle spasms							
ANXIOLITIC	CBD	Linolool	Limone	Relieves anxiety								
APPETITE STIMULANT	D9-THC	Stimulates appetite										
BONE STIMULANT	THCV	CBD	CBC	CBG	Promotes bone growth							
GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX	Limone	Reduces acid reflux										
IMMUNOSTIMULANT	Limone	Stimulates the immune system										
IMMUNOSUPPRESSIVE	CBD	Reduces function in the immune system										
INTESTINAL ANTI-PROKINETIC	CBD	Reduces small intestine contractions										
NEUROPROTECTIVE	CBD	Retards nervous system degeneration										
VASORELAXANT	CBD	Reduces vascular tension										

DISCLAIMER: The information on this poster is not intended to replace a one-on-one relationship with a qualified health care professional and is not intended as medical advice. Please consult a medical health care professional before making any decisions regarding your use of medical cannabis.

Copyright © 2011 Halent Laboratories

21 – PREPARAZIONI A BASE DI CBD PURO (CRISTALLI) o ESTRATTO DI CANAPA

Nella Farmacia è possibile reperire anche

1. farmaci a base di CBD puro, ottenuto da cristalli di CBD ottenuto per estrazione da infiorescenze di cannabis, con cui realizzare capsule e oli di CBD cristalli (con ricetta medica).
2. estratto Hempy© CDB Oil 5% o 10%, olio ottenuto da cannabis (canapa) certificata, privo di THC (senza ricetta medica).
3. estratto Hempy© Pure CDB 50%, resina/pasta ottenuto da cannabis (canapa) certificata, privo di THC (senza ricetta medica).

A differenza di tutti gli altri farmaci ricchi in CBD, ottenuti dai fiori di cannabis di Bedrolite e contenenti tutti i cannabinoidi, terpeni, alcaloidi, ecc..., l'uso del CBD cristalli puro (sempre naturale, estratto e cristallizzato da cannabis sativa) permette di ottenere un farmaco a base solo ed esclusivamente di CBD.

Ciò comporta alcune sostanziali differenze:

ESTRATTI CON BEDROLITE	ESTRATTI CON CBD PURO
Contengono tutto il profilo di sostanze della cannabis (cannabinoidi, terpeni, cere, alcaloidi, clorofille)	Contenuto solo ed esclusivamente di CBD
Presenza di minime quantità di THC	Totale assenza di THC
Dosaggio approssimativo sia per la piccola variazione da lotto a lotto, sia per i diversi processi di decarbossilazione	Dosaggio preciso al mg, dato che il farmacista utilizza la sostanza pura a dosaggi stechiometrici
Impossibile raggiungere dosaggi elevati a causa del contenuto di CBD iniziale	Possibilità di ottenere qualsiasi dosaggio (anche molto elevati)
Necessità di decarbossilare farmaci in capsule	Nessuna necessità di decarbossilazione
Diversi studi dimostrano che il fitocomplesso della cannabis è più efficace rispetto al solo CBD puro.	Diversi studi dimostrano che il solo CBD è meno efficace rispetto al fitocomplesso (effetto entourage) della cannabis.
Alti dosaggi hanno un costo elevato	Alti dosaggi hanno un costo inferiore rispetto al Bedrolite

Hempy CBD Oil 5% o 10%

Hempy© CBD Oil 5% è invece un estratto di canapa (*Cannabis Sativa L.*) che contiene tutto il profilo della cannabis, inclusi **diversi terpeni** che conferiscono al prodotto un aroma caratteristico, rendendolo idoneo come **additivo alimentare**.

Il CBD in esso presente è standardizzato al 5% o 10% e **non è presente THC** (D8-THC e D9-THC), neppure in tracce (dichiarato *THC free*).

Il prodotto Hempy© CBD Oil 5% o 10% è **vendibile in Farmacia** in quanto registrato nella banca dati *Farmadati* (Aut. MinSan 973345046 e 974993798) come parafarmaco e **NON RICHIEDE RICETTA MEDICA** (essendo registrato come parafarmaco). Può comunque essere *consigliato/prescritto* dal Medico al paziente o acquistato liberamente da quest'ultimo.

A differenza di altri prodotti a base di canapa, **NON** è ad uso tecnico.

Ricordando che 5% CBD vuol dire 50mg/ml di CBD e che 10% CBD vuol dire 100mg/ml di CBD, a titolo esemplificativo si riporta una tabella di comparazione per aggiustare i dosaggi.

mg CBD	Altro olio <i>Cannabis Sativa L.</i> - CBD 0,5% (5 mg/ml CBD)	Hempy Oil - CBD 5% (50 mg/ml CBD)	Hempy Oil - CBD 5% (100 mg/ml CBD)
0,18	1 goccia	< 1 goccia	< 1 goccia
0,90	5 gocce	< 1 goccia	< 1 goccia
1,79	10 gocce	1 goccia	< 1 goccia
2,68	15 gocce	1,5 gocce	< 1 goccia
3,57	20 gocce	2 gocce	1 goccia
4,47	25 gocce	2,5 gocce	1,3 gocce
5,36	30 gocce	3 gocce	1,5 gocce
6,25	35 gocce	3,5 gocce	1,8 gocce
7,15	40 gocce	4 gocce	2 gocce
8,03	45 gocce	4,5 gocce	2,2 gocce
8,93	50 gocce	5 gocce	2,5 gocce
10,72	60 gocce	6 gocce	3 gocce
12,50	70 gocce	7 gocce	3,5 gocce
17,86	100 gocce	10 gocce	5 gocce
26,79	150 gocce	15 gocce	7,5 gocce
35,72	200 gocce	20 gocce	10 gocce
44,65	250 gocce	25 gocce	12,5 gocce
53,57	300 gocce	30 gocce	15 gocce
62,50	350 gocce	35 gocce	17,5 gocce
71,40	400 gocce	40 gocce	20 gocce
89,56	500 gocce	50 gocce	25 gocce
107,14	600 gocce	60 gocce	30 gocce
125,0	700 gocce	70 gocce	35 gocce
142,83	800 gocce	80 gocce	40 gocce

ESTRATTO HEMPHY CBD 5% o 10%
Contengono tutto il profilo di sostanze della cannabis (cannabinoidi, terpeni, cere, alcaloidi, clorofille)
Totale assenza di THC
Dosaggio preciso al mg, certificato dalla ditta produttrice.
Possibilità di ottenere qualsiasi dosaggio (anche molto elevati)
Nessuna necessità di decarbossilazione
Costo fisso 5%: flacone da 10ml – 50€
Costo fisso 10%: flacone da 10ml – 79€
Contenuto totale CBD per flacone 5%: 500mg
Contenuto totale CBD per flacone 10%: 1000mg



Hempy Pure CBD 50% Aroma

Hempy© Pure CBD 50% è sempre un estratto di canapa (Cannabis Sativa L.) che contiene tutto il profilo della cannabis, inclusi **diversi terpeni** che conferiscono al prodotto un aroma caratteristico, rendendolo idoneo come **aroma e additivo alimentare**.

A differenza del Hempy© 5%, il CBD in esso presente è standardizzato al 50% e **non è presente THC** (D8-THC e D9-THC), neppure in tracce (dichiarato *THC free*).

Il prodotto Hempy© Pure 50% CBD Aroma è **vendibile in Farmacia** in quanto registrato nella banca dati *Farmadati* (Aut. MinSan 974004107) come parafarmaco e **NON RICHIEDE RICETTA MEDICA** (essendo registrato come parafarmaco). Può comunque essere *consigliato/prescritto* dal Medico al paziente o acquistato liberamente da quest'ultimo.

A differenza di altri prodotti a base di canapa, **NON** è ad uso tecnico.

Essendo molto denso, si presenta in siringhe preriempite da 5ml per consentirne il giusto prelievo in base alla quantità desiderata.

Ricordando che 50% CBD vuol dire 500mg/ml di CBD, a titolo esemplificativo si riporta una tabella esplicativa con quantità di CBD per millilitro:

Hempy Pure Aroma - CBD 50%	
(500 mg/ml CBD)	mg CBD
0,1 ml	50
0,2 ml	100
0,3 ml	150
0,4 ml	200
0,5 ml	250
0,6 ml	300
0,7 ml	350
0,8 ml	400
0,9 ml	450

Hempy Pure Aroma - CBD 50% (500 mg/ml CBD)	
	mg CBD
1 ml	500
1,5 ml	750
2 ml	1000
2,5 ml	1250
3 ml	1500
3,5 ml	1750
4 ml	2000
4,5 ml	2250
5 ml	2500

ESTRATTO HEMPY PURE CBD 50% AROMA
Contengono tutto il profilo di sostanze della cannabis (cannabinoidi, terpeni, cere, alcaloidi, clorofille)
Totale assenza di THC
Dosaggio preciso al mg, certificato dalla ditta produttrice.
Possibilità di ottenere qualsiasi dosaggio (anche molto elevati)
Nessuna necessità di decarbossilazione
Costo fisso: siringa da 5ml – 159€
Contenuto totale CBD per siringa: 2500mg



22 – CANNABIS ITALIANA FM2 e FM1

Dal gennaio 2017 è disponibile la cannabis FM2 prodotta in Italia presso lo Stabilimento Farmaceutico Militare di Firenze e, da Agosto 2018, la cannabis FM1

Alcuni domanderanno: ma la FM19? Di fatto, la FM1 è il nome nuovo della FM19.

Il Ministero della Salute dichiara che il contenuto della varietà FM2 è

- THC: compreso tra il 5% e 8%
- CBD: compreso tra il 7,5% e 12%

mentre il contenuto della FM1 è

- THC: compreso tra il 13% e 20%
- CBD: inferiore a 1%

DA una MEDIA dei CERTIFICATI DI ANALISI rilasciati dal Farmaceutico Militare, i valori della FM2 sono CIRCA di **5,8% THC e 10,6% CBD.**

© Dr. Marco Ternelli – È vietata la riproduzione, anche parziale, senza il consenso dell'Autore.

DA una MEDIA dei CERTIFICATI DI ANALISI rilasciati dal Farmaceutico Militare, i valori della FM1 sono CIRCA di **14% THC e 0,2% CBD**.

Il costo di vendita al pubblico della cannabis FM2 è stabilito dalla Tariffa Nazionale dei Medicinali (ostensibile al pubblico) ed è di **15,14€ al grammo (IVA inclusa)** 9€ al grammo (IVA esclusa) a partire dal 18 Giugno 2017.

Il documento rilasciato dal Ministero della Salute sulle “raccomandazioni” è disponibile al seguente indirizzo: <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=58262> (link diretto)

23 – COME PRESCRIVERE LA CANNABIS TERAPEUTICA AD USO UMANO (PER IL MEDICO)

Farmacia Dr. Ternelli – Laboratorio Galenico
Via Venturi 119/a, 42021 Bibbiano (RE) Tel. 0522.883081 – FAX 0522.881202
www.farmaciaternelli.it www.farmagalenica.it (sito società) laboratoriaternelli@gmail.com

Dottor FRANCESCO ROSSI
Medico Chirurgo
Ecc...
Ambulatorio: Roma, Viale Di Tadalnaso 1000
Telefono: 123-456789

DATA: / /

Codice NUMERICO o ALFANUMERICO paziente (al posto di nome e cognome)

R/ Cannabis Flos <1% THC / 9% CBD (Bedrolite) XYZ mg

Prepara cartine [o bustine]
Di tali numero cartine [o bustine]

S/
Somministrare n° mediante decozione per via orale o vaporizzazione per via inalatoria, volta/e al giorno.

MOTIVAZIONE DELLA PRESCRIZIONE

Timbro e Firma del Medico

La prescrizione della cannabis terapeutica, indipendentemente dalla varietà e provenienza, avviene secondo i requisiti della Legge 94/98 (legge “Di Bella”).

Collegandosi al link sotto riportato, è possibile visualizzare alcuni esempi facsimile di ricetta medica (in PDF) per la prescrizione della cannabis, divisi in base alla forma farmaceutica (cartine, olio, capsule, crema, ecc...) con le relative istruzioni e spiegazioni tecnico/normative.

<https://www.dropbox.com/sh/ycch30lc5u6l6mj/AACMNx08ZRFFadhQtN3pkSRxa?dl=0>

In caso di dubbi, domande o richieste di chiarimento sui facsimili di ricetta, è possibile contattare direttamente il Dr. Marco Ternelli o uno dei suoi Colleghi.

24 – CANNABIS TERAPEUTICA AD USO VETERINARIO

È anche possibile per il Medico Veterinario, in base alla normativa del D.lgs. 193/2006, prescrivere preparati magistrali a base di Cannabis medica.

Può essere impiegata per qualsiasi affezione all'animale, allo scopo di evitargli indicibili e inutili sofferenze.

Una trattazione l'ho resa disponibile a questo indirizzo:

<https://www.farmagalenica.it/cannabis-per-cane-e-gatto-uso-veterinario-in-farmacia/>

- APPENDICE A - ANALISI CONTENUTO THC IN DECOTTI DI CANNABIS BEDROCAN 22%

La cannabis flos ("grezza") è **titolata**: cioè vuol dire che avendo (es.) una cartina da 100mg di Bedrocan 22%, su 100 mg di peso totale della parte vegetale, 22 mg sono di THC e 78 mg sono di fitocomplesso.

In particolare, i 22 mg sono di THCA, una forma NON attiva e NON di interesse terapeutico di tetraidrocannabinolo che deve essere convertito in THC mediante riscaldamento (ecco perché il decotto o l'estrazione in olio a caldo).

L'errore da non commettere è pensare che assumendo (es.) 100mg di cannabis Bedrocan in decotto, si forniscano all'organismo 22 mg di THC. Si veda di seguito.

Immaginiamo un paziente che disponga di una cartina di Cannabis Flos "grezza" Bedrocan 22% da 100mg e che prepari il decotto "a casa" - fonte di possibili errori (acqua non sufficiente, tempo di ebollizione errato, perdita del materiale vegetale, eccetera).

1. quanto THCA viene convertito a THC? Tutto? O una quota (anche piccola) resta THCA?
2. di questo THC attivato quanto realmente viene estratto e "passa" dalla parte vegetale al solvente (acqua o latte) del decotto?
3. quanto THC estratto viene ingerito dal paziente e non rimane, invece, adeso alle pareti del contenitore (in quanto estremamente lipofilo)?
4. del THC ingerito, quanto subisce metabolismo di primo passaggio per la via epatica e quanto viene assorbito dal tratto GI (gastro intestinale)?

Per cercare di risolvere (totalmente o parzialmente) questi interrogativi, la Farmacia Dr. Ternelli, ha fatto eseguire diverse analisi su diversi preparati a base di cannabis al fine di ottenere un iniziale studio comparativo tra diversi decotti effettuati con cannabis flos Bedrocan 19%.

Non solo: in collaborazione con il collega Dr. Mario Marcucci si è provveduto a sviluppare un metodo per rendere migliore l'estrazione dei cannabinoidi nel decotto: la cannabis in polvere micronizzata, in cui i fiori sono ridotti a polveri con dimensioni particellari < 1mm, senza perdere alcun componente, dato che si lavora a freddo e con opportune metodiche.

I risultati sono stati sorprendenti⁶ (v. tabella).

CONCENTRAZIONE DI THC (p/p) OTTENUTA PER DECOZIONE DI 100 MG DI BEDROCAN 19%

RILEVATA SULLA PARTE ACQUOSA⁷

	Cannabis Bedrocan® GREZZA in cartine	Cannabis Bedrocan® MICRONIZZATA in capsule apribili per tisana
Decotto in acqua	< 1%	3,53%
Decotto in acqua + latte^(*)	2,2%	12,82%

Nota: essendo riferito a 100mg di cannabis e 100ml di acqua, i risultati % possono essere letti anche come mg di THC estratti. Ad esempio: 12,82% indica che in 100 ml di tisana preparata con 100mg di Bedrocan 19% erano

⁶

ATTENZIONE: il valore in % del THC ottenuto da cannabis micronizzata è stato richiesto dalla Farmacia Dr. Ternelli presso l'Università degli Studi di Milano, ed è validato e attendibile solo per la cannabis micronizzata riferita alla metodica standardizzata della Farmacia Dr. Ternelli. **Si declina ogni responsabilità per uso improprio di questo valore.**

⁷

Nel caso della Cannabis grezza, il residuo solido è stato filtrato. Potenziale THC attivato residuo, potrebbe essere rimasto nel materiale vegetale.

presenti 12,82mg di THC.

L'analisi è stata condotta in gascromatografia su campione non derivatizzato: pertanto i valori espressi sono da considerare come la somma del THC + THCA presente e rendono l'idea del grado di estrazione, non del grado reale di decarbossilazione.

Si sono effettuati studi utilizzando cannabis grezza in cartine (non trattata, non sminuzzata) e cannabis micronizzata adsorbita su una polvere.

L'idea di base era che la cannabis micronizzata dovesse portare ad un migliore estrazione in quanto la **superficie di esposizione** è esponenzialmente maggiore; altrettanto, l'uso di un **solvente lipofilo** come il latte dovesse sicuramente permettere una migliore estrazione in quanto in grado di solubilizzare i cannabinoidi (che per loro natura sono insolubili in acqua e quindi rimangono sospesi).

Quali, dunque, i vantaggi di un'estrazione utilizzando cannabis micronizzata in polvere?

1. **conservazione migliore:** la polvere nella capsula è protetta da luce e aria, oltre che da un certo grado di umidità
2. **estrazione molto migliore:** la superficie di esposizione micronizzata è esponenzialmente maggiore
3. confezionamento "pharmaceutical like" (con possibilità di blisterare le capsule o porle in pilloliera)
4. **risparmio per il paziente:** avendo una estrazione migliore (e maggiore in termini assoluti), il Medico potrà prescrivere una dose minore di cannabis per avere lo stesso effetto; di conseguenza il costo per paziente sarà inferiore.

Inoltre, un recente studio⁸ ha dimostrato come la tisana alla cannabis (decocto) preparata con la metodica ministeriale sia molto meno efficiente e affidabile rispetto ad altri tipi di somministrazione.

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/29980818/?i=7&from=cannabis>, Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)-a pilot study (2018)

- APPENDICE B - DECARBOSSILAZIONE E ESTRAZIONE: CAPIRE BENE PER SCEGLIERE MEGLIO

Come già scritto nelle prime pagine, generalmente la cannabis, prima di essere assunta per sfruttarne i benefici terapeutici, deve subire una trasformazione di alcuni suoi componenti (cannabinoidi) che passano dallo stato "acido" (es. THCA, CBDA) a "neutro" (es. THC e CBD).

Si parla di "neutro" e non di stato "attivo" perché anche nello stato acido (es. THCA, CBDA) i cannabinoidi sono dotati di attività terapeutiche; diverse, ma pur sempre (potenzialmente) terapeutiche.

A livello clinico, però, la maggior parte degli studi si concentra sui cannabinoidi in forma decarbossilata (es. THC, CBD) per cui è fondamentale sapere QUANTO THC e quanto CBD sono presenti nell'estratto (ulteriori approfondimenti sono nell'Appendice C).

Oltre ai cannabinoidi, esiste un'altra classe di sostanze presenti nella cannabis di grandissimo valore terapeutico: i **terpeni**. Sono sostanze volatili che esplicano diverse attività terapeutiche dirette o di supporto ai cannabinoidi. La loro importanza è tale che diversi studi hanno dimostrato come, a parità di dosaggio, **la somministrazione di cannabinoidi puri privi di terpeni** (es. THC isolato) piuttosto che cannabinoidi insieme a terpeni, **dia risultati inferiori e maggiori effetti collaterali**.

Riassumendo (e semplificando), l'attività terapeutica della cannabis è dovuta a

1. cannabinoidi decarbossilati o "neutri" (es. THC, CBD)
2. cannabinoidi non decarbossilati o "acido" (es. THCA, CBDA)
3. terpeni

Riassumendo, partendo dalla infiorescenza femminile essiccata di cannabis (sia essa Bedrocan, Bediol, Bedrolite, Bedrobinol, ecc...) si ottiene un farmaco galenico da assumere (estratto, olio, tisana, vaporizzato, ecc...).

Il concetto fondamentale è: quello che "succede" (i passaggi, la lavorazione a cui è sottoposta la cannabis) tra l'essere in stato di infiorescenza e l'essere assunta, influenza enormemente l'effetto che avrà il farmaco.

In altre parole: pur partendo dalla stessa identica materia prima ed ingredienti, è possibile ottenere diversi farmaci finiti, uguali e indifferenziabili nell'aspetto, ma **con contenuto diverso a seconda del metodo e delle procedure seguite per la preparazione**.

Fondamentale è dunque richiedere al Farmacista (come Medico e come Paziente), una metodica standardizzata e di qualità che garantisca un preparato standard, in modo da poter avere a disposizione sempre lo stesso farmaco, con la stessa concentrazione e la stessa composizione qualitativa e quantitativa.

A seconda delle metodiche usate, volendo semplificare enormemente, si possono distinguere (semplificando) 3 diversi risultati finali, **ognuno dotato di attività terapeutica differente**:

- un estratto completamente decarbossilato, in cui non sono presenti componenti acidi (es. THCA), ma privo di terpeni in quanto rimossi o distrutti nel processo di decarbossilazione totale.
- un estratto completamente non decarbossilato, in cui sono presenti solo componenti acidi (es. THCA), contenente tutti i terpeni originali.
- **un estratto parzialmente decarbossilato, contenente sia es. THC che THCA e anche terpeni; la quantità di terpeni e cannabinoidi acido o neutri, varia in base alla metodica adottata.**

Il Dr. Marco Ternelli consiglia l'utilizzo di un estratto parzialmente decarbossilato (evidenziato in grassetto), che contenga tutto il profilo cannabinoidico e terpenico, standardizzato, in modo da poter assumere tutta la composizione della cannabis, senza limitarsi a somministrare "più THC possibile". In questo modo, il Medico e il

Paziente hanno la certezza di usare un prodotto che contenga sia tutti i cannabinoidi non decarbossilati (es. THCA e CBDA) con le loro attività terapeutiche, tutti i cannabinoidi decarbossilati (es. THC, CBD) con le loro attività terapeutiche e tutti i terpeni in grossa quantità con le loro attività terapeutiche.

Nella preparazione di estratti, infatti, se non si dispone di un metodo efficace, è possibile la formazione di prodotti di degradazione e la perdita totale o parziale di terpeni.

METODICHE STANDARDIZZATE (in grassetto la consigliata)

Metodica Cannazza et al.: consente di ottenere un olio bilanciato in THC e THCA (CBD e CBDA) preservando tutti i terpeni.

Lo studio è intitolato “*Medicinal Cannabis: principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method*” a firma di Citti Cinza e Cannazza Giuseppe, pubblicato sul Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2016.

***Metodica Calvi et al:* consente di ottenere un olio ricco di THC e CBD, con poco THCA e CBDA, ma a concentrazione maggiore di qualsiasi altra metodica finora pubblicata, per l'elevata resa estrattiva, grazie all'uso di ULTRASUONI.**

Lo studio è intitolato “Comprehensive quality evaluation of medical Cannabis Sativa L. Inflorescence and macerated oils based on HS-SPME coupled to GC-MS and LC-HRMS (Q-Exactive Orbitrap) approach”, 2017.

Metodica Romano e Hazekamp: consente di ottenere un olio a bassissimo contenuto di THC e CBD, alto contenuto di THCA e CBDA e più o meno terpeni a seconda che si preriscaldi o meno.

Lo studio è intitolato “Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine” a firma di Luigi Romano e Arno Hazekamp, pubblicato su Medical Science, 2013.

[*Sconsigliata in quanto non in grado di decarbossilare sufficientemente l'olio di cannabis*]

Metodica Romano e Hazekamp/Pacifici et al.: basata su una modifica della metodica originale, consente di ottenere un olio a totale contenuto di THC e CBD, privo quasi completamente di THCA e CBDA e dei terpeni. Lo studio è intitolato “Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry”, 2017.

[*Sconsigliata in quanto porta ad ottenere un olio con solo parte neutra e non parte acida, oltre che a una importante perdita di terpeni*]

Metodica SIFAP: consente di ottenere un olio a alto contenuto di THC, ma povero di terpeni.

È una metodica sviluppata da alcuni farmacisti italiani (tra cui il Dr. Marco Ternelli) in collaborazione con SIFAP, per permettere alla maggior parte dei farmacisti di preparare olio di cannabis in olio di oliva in maniera uniforme e replicabile.

[*Sconsigliata in quanto permangono dubbi sul reale grado di decarbossilazione, porta a perdita di terpeni e non adatta per varietà senza CBD*]

Metodica Olandese / Dr. Ternelli 2019: consente di ottenere un olio a pressoché totale presenza di THC e CBD e molti terpeni: l'olio è caratterizzato, infatti, da un fortissimo odore e sapore di terpeni (“odore di cannabis”). Metodica utilizzata ad oggi dall'unica farmacia Olandese autorizzata alla produzione di olio di cannabis in GMP, con alcuni passaggi ottimizzati da parte del Dr. Ternelli Marco.

È una metodica che, a differenza di tutte le altre, prevede di ottenere un **olio con sempre la stessa identica concentrazione finale standardizzata di THC o CBD** a seconda della varietà impiegata.

In pratica, il Medico dispone di un **olio a dosaggio fisso e standardizzato in THC o CBD** e quindi sa sempre cosa andrà a prescrivere, in particolare la concentrazione dell'olio di cannabis galenico e quindi potrà già dare una posologia realistica.

Le concentrazioni sono state stabilite al tempo dal Dr. Marco Ternelli sulla base delle titolazioni medie dell'infiorescenza e per facilitare la prescrizione/dosaggio da parte del Medico e del paziente:

Metodica Ternelli		
	Concentrazione % (p/v)	Concentrazione THC o CBD
Olio di Bedrocan	1,5 % THC	15 mg/ml THC
Olio di Pedanios 22	1,5 % THC	15 mg/ml THC
Olio di Bediol	0,6% THC	6 mg/ml THC
Olio di Bedica	1,0 % THC	10 mg/ml THC
Olio di Bedrobinol	1,0 % THC	10 mg/ml THC
Olio di FM1	1,0 % THC	10 mg/ml THC
Olio di FM2	0,6 % THC	6 mg/ml THC
Olio di FM2	1,0% CBD	10 mg/ml CBD
Olio di Bedrolite	0,7% CBD	7 mg/ml CBD
Olio di Pedanios 1/12	0,7% CBD	7 mg/ml CBD

È una metodica che alla data del presente documento, è eseguibile esclusivamente dal Dr. Ternelli in quanto parte del procedimento è stato sottoposto a deposito brevettuale.

Tra le tante variazioni, prevede l'utilizzo di olio di arachidi di grado farmaceutico oltre che all'olio di oliva.

- APPENDICE C - ANALISI DI ESTRATTI DI CANNABIS (OLIO, TINTURE, COLLIRI, ECC...)

[Nota: per poter comprendere appieno i contenuti di seguito esposti, è necessario avere chiari i concetti di decarbossilazione riportati nell'appendice B]

Da dicembre 2015 è obbligatorio per le Farmacie fornire estratti di cannabis con la dichiarazione della concentrazione dei principi attivi THC e CBD. È fondamentale per il paziente e il medico, sapere come LEGGERE e INTERPRETARE CORRETTAMENTE i valori di analisi forniti dalla Farmacia, onde evitare disguidi, incomprensioni e errori nell'assunzione.

Per semplicità, negli esempi che seguono ci si riferirà sempre al Cannabis Olive Oil, ossia estratto di cannabis ottenuto in olio di oliva FU⁹ nel rapporto di 5 grammi di cannabis in 50 ml di olio di oliva FU, con cannabis di varietà Bedrocan 22% THC (tecnicamente, ciò significa che in 1 ml di olio sono presenti l'equivalente di 100mg di cannabis).

PUNTO PRIMO

Va chiarito innanzitutto che i valori letti sulle etichette dei galenici di olio di cannabis preparati e venduti prima di dicembre 2015, erano valori **teorici** ripresi tali e quali dai certificati di analisi con cui la cannabis veniva ricevuta in Farmacia. Esempio, leggere che nell'olio di cannabis era presente Bedrocan 22%, NON voleva dire che l'olio conteneva il 22% di THC, ma che in 1 ml erano presenti **IN TEORIA** 22mg di THC e 0mg di THCA.

PUNTO SECONDO

Perché in TEORIA? Come spiegato, il THC non è presente nella cannabis infiorescenze essiccata, ma è presente la sua versione acida: il THCA. Nella preparazione dell'olio di cannabis (Cannabis Olive Oil), 2 sono le fasi importanti:

1. estrazione e solubilizzazione dei principi attivi dall'infiorescenza di cannabis all'olio di oliva.
2. decarbossilazione dei cannabinoidi presenti (es. THCA in THC, CBDA in CBD).

A seconda del metodo usato, l'estrazione può essere più o meno efficiente per cui in 1 ml si potranno effettivamente avere 22mg di THCA (100% di estrazione), 21mg di THCA (95% di estrazione), 18mg di THCA (85% di estrazione), ecc. La parte non estratta rimane nell'infiorescenza.

Della parte estratta (es. 18mg di THCA) **a seconda del processo di decarbossilazione seguito**, si può avere una totale o parziale decarbossilazione, per cui alla fine, partendo dai 18mg estratti di THCA (acido!) si potranno avere (alcuni esempi¹⁰)

- 18mg di THC e 0 di THCA (100% di decarbossilazione)
- 15mg di THC e 3 di THCA (84% di decarbossilazione)
- 8mg di THC e 10 di THCA (45% di decarbossilazione)
- 4 mg di THC e 14 di THCA (17% di decarbossilazione)

PUNTO TERZO

Indipendentemente dal risultato ottenuto con i procedimenti sopra descritti, prima di Dicembre 2015 il paziente e Medico davano sempre per scontato che 1ml contenesse sempre e solo 22mg di THC e 0 di THCA.

⁹FU: Farmacopea Ufficiale. L'olio di oliva usato non è olio "a caso", ma olio standardizzato e purificato di grado farmaceutico.

¹⁰Esempi semplificati, non si considera la formazione di CBN dal THC né il fattore di conversione 0.877 del THCA.

Nonostante questo non fosse un dato corretto, va sottolineato che ciò non ha mai costituito un problema (non ci sono segnalazioni di errori di dosaggio o altre problematiche).

La domanda che sorge è quindi: come faccio (Medico o Paziente) a sapere **qual è il grado di decarbossilazione dell'estratto che ho acquistato in Farmacia?**

E poi, **una bassa decarbossilazione vuol certamente dire che il mio estratto non è di qualità?**

Per quanto riguarda la prima domanda, da Dicembre 2015 è obbligatorio per la Farmacia fornire il contenuto in (almeno) THC e CBD dell'olio (o altro estratto).

Per la seconda, il discorso è più complesso: anche se a volte una incompleta decarbossilazione può essere dovuta ad un insufficiente o errato riscaldamento, spesso il farmaco ottimale è composto sia da cannabinoidi acidi non decarbossilati (es. THCA e CBDA) che da cannabinoidi decarbossilati (es. THC e CBD); inoltre, e questo è fondamentale, ad un basso grado di decarbossilazione è probabile che corrisponda un elevato contenuto di **terpeni**, sostanze importantissime che hanno effetti sinergici con i cannabinoidi, diminuiscono alcuni effetti collaterali e hanno proprie attività terapeutiche.

Può anche essere vero (purtroppo) che a parità di contenuto in (es.) THC decarbossilato, possano essere presenti prodotti di degradazione (come il CBN, cannabinolo).

PUNTO QUARTO: ESEMPI

Immaginiamo di avere 3 flaconi di olio di cannabis (va ricordato ancora: Cannabis Olive Oil, in olio di oliva), preparato da Bedrocan 22% THC e 0.1% CBD. Le etichette, a norma di legge, riportano la concentrazione in solo THC e solo CBD (decarbossilati):

- Etichetta Cannabis Olive Oil 1: THC: 8mg/ml, CBD 0%
- Etichetta Cannabis Olive Oil 2: THC: 8mg/ml, CBD 0%
- Etichetta Cannabis Olive Oil 3: THC: 8mg/ml, CBD 0%

Le 3 etichette sono identiche, quindi **siamo sicurissimi di essere davanti a 3 farmaci identici?** Sbagliato! Apparentemente sono identici, ma solo se confrontiamo THC e CBD (decarbossilati). Che ne è del THCA e CBDA? Che ne è del CBN (prodotto di degradazione del THC che causa sonnolenza e intontimento?). Che ne è dei terpeni?

Immaginando di poter fare analizzare i 3 Cannabis Olive Oil e di poter far analizzare tutti gli elementi sopra riportati, potremmo trovare che:

- Etichetta Cannabis Olive Oil 1: THC: 8mg/ml, CBD 0%, THCA 13mg/ml, CBDA 0.1mg/ml, CBN 0mg/ml.
- Etichetta Cannabis Olive Oil 2: THC: 8mg/ml, CBD 0%, THCA 0mg/ml, CBDA 0mg/ml, CBN 13mg/ml.
- Etichetta Cannabis Olive Oil 3: THC: 8mg/ml, CBD 0%, THCA 9mg/ml, CBDA 0mg/ml, CBN 4mg/ml.

Cosa ne potremmo dedurre?

- Che il primo flacone è sicuramente di buona qualità.
- Che il secondo flacone è pessimo, avendo convertito prima tutto il THCA in THC e poi parte del THC nel CBN (che causa sonnolenza e intontimento)
- Che il terzo flacone è discreto, in quanto solo una parte del THC è stato convertito in CBN, pur mantenendo un certo quantitativo di THCA.

In conclusione, 3 olio diversi pur avendo le stesse identiche concentrazioni di THC e CBD previste per legge.

PUNTO QUINTO: ORIENTIAMENTO

© Dr. Marco Ternelli – È vietata la riproduzione, anche parziale, senza il consenso dell'Autore.

Di fronte a tutto questo, come orientarsi?

[in preparazione...]

- APPENDICE D - COMPARAZIONE DOSAGGI CARTINE – OLIO – RESINA DI CANNABIS - SATIVEX®

L'olio contiene già la parte attiva del THC e CBD (viene decarbossilato con il calore durante il processo di estrazione nel Laboratorio della Farmacia), non richiede alcuna preparazione o intervento da parte del paziente ed è somministrabile in comode gocce oleose alla stregua di altri medicinali di origine industriale. Per riprendere l'esempio di prima, i passaggi per l'assunzione del Cannabis Olive Oil sono:

1. il paziente dispone dell'olio pronto e titolato alla dose indicata
2. conta le gocce con la certezza della dose che può assumere per vi a sublinguale o ponendole su alimento adatto.

Fondamentale, poi, è la BIODISPONIBILITA'. L'olio è molto più biodisponibile (sia per la sua elevata lipofilia che per la via di somministrazione sublinguale) e, come scritto qualche pagina indietro, una dose di 1 o 2 gocce a inizio terapia sono sufficienti a dare un effetto (non necessariamente terapeutico) al paziente, che potrà aumentarle man mano si sviluppi tolleranza.

Si fornisce di seguito una tabella orientativa con confronti tra dosi di cannabis grezza (cartine), olio di cannabis in olio di oliva e resina di cannabis: Lo scopo è facilitare la comprensione nel passaggio da una somministrazione da tisana a olio o resina e viceversa.

IMPORTANTISSIMO

1. l'olio di cannabis in olio di oliva (Cannabis Olive Oil) della tabella è preparato con un rapporto grammi-cannabis/millilitri-olio di 1:10 (es. 5 grammi di cannabis in 50 ml di olio).
2. la resina di cannabis è preparata con un rapporto grammi-cannabis/millilitri-resina di 5:1 (es. da 5 grammi di cannabis si ottengono per estrazione 1 ml circa di resina).
3. la resina è una massa generalmente molto densa (tranne quelle povere di THC, come quelle ottenute da Bedrolite), la cui unità di misura a volte è espressa in grammi, mentre altre in millilitri. Poiché normalmente la resina è dispensata dal Farmacista in siringhe preriempite, nella tabella che segue, si considera la resina in millilitri.
4. **non c'è alcuna corrispondenza reale tra i mg di THC/CBD calcolati teoricamente (matematicamente) tramite cannabis cartine in decotto (poiché nessuno sa cosa è presente nella tisana pronta) e i mg di THC/CBD realmente contenuti in ogni goccia o ml di olio/resina. Solo un confronto con il contenuto in THC e/o CBD certificato di una analisi, permette di fare una corretta comparazione.**
Tenere bene a mente questo concetto per non causare errori di dosaggio al paziente.
5. per quanto riguarda l'equivalenza tra ml (millilitri) e gocce, non è corretto riferirsi a valori generici in quanto gli estratti possono avere densità diverse a seconda dei componenti disciolti. Per questo, **1ml di olio di cannabis in olio di oliva (Cannabis Olive Oil) equivale a circa 28/30 gocce** dei flaconi della Farmacia Dr. Ternelli (altri possono corrispondere a 25 gocce piuttosto che 20 o 35 gocce)
La precisazione dei flaconi si rende necessaria in quanto i contagocce generici non sono tutti uguali e possono produrre gocce di peso/volume diverso. Nel caso si utilizzino siringhe per calcolare il dosaggio in ml, invece, la misura risulta sempre uguale indipendentemente dal tipo di siringa.
6. Con il Cannabis Olive Oil si potrebbe fare un ragionamento basato su calcoli di chimica analitica: sapendo che l'olio è preparato con un rapporto Cannabis/Olio di 1 : 5 (1g di Cannabis in 10ml), è possibile sapere matematicamente che 1 ml di olio realizzato con Bedrocan 22% conterrà **IN TEORIA** 22mg THC/ml.

Cannabis flos fiore grezzo in cartine (Bedrocan, Bediol, Bedrolite, ecc...)	Cannabis Olive Oil (rapporto 1g cannabis / 10 ml olio)	Cannabis Resina (rapporto 5g cannabis / 1 ml resina)
10 mg	0,1 ml (circa 3 gocce)	-
20 mg	0,2 ml (circa 6 gocce)	-
30 mg	0,3 ml (circa 9 gocce)	-
50 mg	0,5 ml (circa 15 gocce)	-
60 mg	0,6 ml (circa 18 gocce)	-
90 mg	0,9 ml (circa 27 gocce)	-
100 mg	1,0 ml (circa 30 gocce)	0,010 ml (circa 1 goccia)
110 mg	1,1 ml (circa 33 gocce)	0,020 ml (circa 2 gocce)
150 mg	1,5 ml (circa 45 gocce)	0,030 ml
200 mg	2,0 ml (circa 60 gocce)	0,040 ml
250mg	2,5 ml (circa 75 gocce)	0,050 ml
300 mg	3,0 ml (circa 90 gocce)	0,060 ml
350 mg	3,5 ml (circa 105 gocce)	0,070 ml
400 mg	4,0 ml (circa 120 gocce)	0,080 ml (circa 4,5 gocce)
450 mg	4,5 ml (circa 135 gocce)	0,090 ml (circa 5 gocce)
500 mg	5,0 ml (circa 150 gocce)	0,100 ml (circa 6 gocce)
600 mg	6,0 ml (circa 180 gocce)	0,120 ml (circa 7 gocce)
700 mg	7,0 ml (circa 210 gocce)	0,140 ml (circa 8,5 gocce)
800 mg	8,0 ml (circa 240 gocce)	0,160 ml(circa 9,5 gocce)
900 mg	9,0 ml (circa 270 gocce)	0,180 ml(circa 11 gocce)
1000 mg	10,0 ml (circa 300 gocce)	0,200 ml (circa 12 gocce)
1500 mg	15,0 ml (circa 450 gocce)	0,300 ml (circa 18 gocce)
2000 mg	20,0 ml (circa 600 gocce)	0,400 ml (circa 24 gocce)
2500 mg	25,0 ml (circa 750 gocce)	0,500 ml (circa 30 gocce)
3000 mg	30,0 ml (circa 900 gocce)	0,600 ml
3500 mg	35,0 ml (circa 1050 gocce)	0,700 ml
4000 mg	40,0 ml (circa 1200 gocce)	0,800 ml

Un errore comune è quello di provare l'olio a dosi **terapeuticamente basse** (es. 5/8/10/20 gocce al giorno) e quindi **insufficienti**, per poi passare alla tisana a dosi di infiorescenza molto alta (es. 200mg, 300mg): in questo modo

1. Il paziente spende di più (doppio o triplo o quadruplo), dovendo acquistare dosi doppie o triple di cannabis infiorescenze
2. il SSN (SE RIMBORSATA) spende di più (doppio o triplo o quadruplo), dovendo rimborsare dosi doppie o triple o quadruple di cannabis infiorescenze
3. non si considera il pessimo grado di decarbossilazione della tisana rispetto all'olio

Ecco una parte della tabella precedente, arricchita di una ipotetica stima di decarbossilazione. SOLO ed ESCLUSIVAMENTE per praticità si considera il THC come riferimento, ma, ancora una volta, si ribadisce che limitare l'uso della cannabis al "quanto THC contiene" è errato e riduttivo.

BEDROCAN 22% THC / <1% CBD			
mg infiorescenza di cannabis grezza in cartine	Cannabis Olive Oil (rapporto 1g cannabis / 10 ml olio)	mg THC STIMATI in DECOTTO secondo il Decreto 9/11/2015	mg THC MEDI in 1ml di OLIO con metodica Citti et al (Cannazza)
10 mg	0,1 ml (circa 3 gocce)		
20 mg	0,2 ml (circa 6 gocce)		
30 mg	0,3 ml (circa 9 gocce)		
50 mg	0,5 ml (circa 15 gocce)		
60 mg	0,6 ml (circa 18 gocce)		
90 mg	0,9 ml (circa 27 gocce)		
100 mg	1,0 ml (circa 30 gocce)		
110 mg	1,1 ml (circa 33 gocce)		
150 mg	1,5 ml (circa 45 gocce)		
200 mg	2,0 ml (circa 60 gocce)		
250mg	2,5 ml (circa 75 gocce)		
300 mg	3,0 ml (circa 90 gocce)		
350 mg	3,5 ml (circa 105 gocce)		
400 mg	4,0 ml (circa 120 gocce)		

Molti Medici chiedono tabella di confronto tra la cannabis e il Sativex.

Premesso che tale confronto si effettua esclusivamente su modelli matematici che considerano il THC presente nel Sativex e quello presente nell'olio (sta al Medico valutare la reale corrispondenza terapeutica), è fondamentale stabilire che forma farmaceutica di cannabis si vuole confrontare con il Sativex.

La comparazione è fatta con l'olio di cannabis in quanto standardizzabile nella concentrazione di THC/ml, rispetto ad un decotto di cui non è possibile sapere (se non con previsioni teoriche e molto approssimative) la reale concentrazione.

Di seguito è riportata una comparazione tra la varietà di cannabis con composizione di THC e CBD più simile al Sativex:

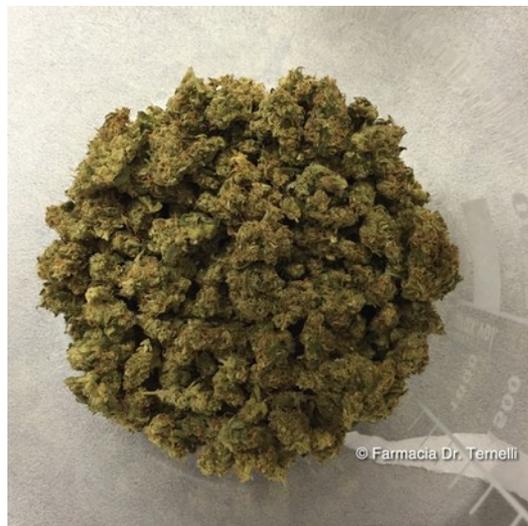
- **Sativex: 2,7mg THC / 2,5mg CBD per 1 puff erogato (100 microlitri)**
- Bediol 6,5% THC / 8% CBD (infiorescenze)
- **Bediol olio metodica Citti et al. = 3.5mg/ml THC + 4mg/ml CBD**

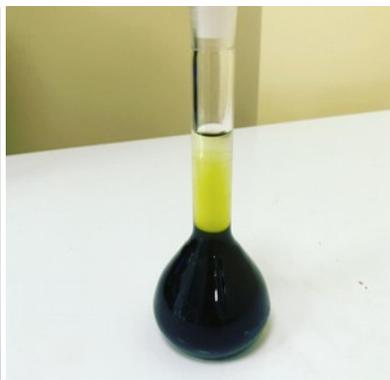
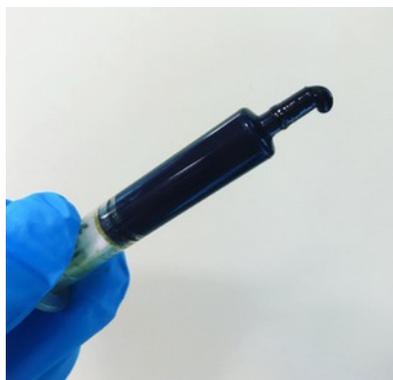
NOTA BENE: per la differente composizione dell'olio di cannabis rispetto al Sativex, per prudenza si consiglia di **NON** sostituire il dosaggio del Sativex con quello aritmeticamente calcolato con la tabella in quanto l'olio può dare risultati sinergici per la presenza di tutti gli altri componenti della cannabis. Es. se il paziente assume 3 puff 2 volte al giorno, **NON** impostare "2,5ml 2 volte al giorno", ma più basso.

BEDIOL / FM2 6% THC / 8% CBD (comparazione effettuata sul THC)			
mg infiorescenza di cannabis grezza in cartine	Cannabis Olive Oil (rapporto 1g cannabis / 10 ml olio)	Puff di Sativex (1 puff = 2,7 mg THC / 2,5 mg CBD)	mg THC MEDI in 1ml di OLIO con metodica Citti et al (Cannazza)
10 mg	0,1 ml (circa 3 gocce)		0,35
20 mg	0,2 ml (circa 6 gocce)		0,7
30 mg	0,3 ml (circa 9 gocce)		1,1
50 mg	0,5 ml (circa 15 gocce)		1,8
60 mg	0,6 ml (circa 18 gocce)		2,1
90 mg	0,9 ml (circa 27 gocce)	Circa 1	3,2
100 mg	1,0 ml (circa 30 gocce)		3,5
110 mg	1,1 ml (circa 33 gocce)		3,9
150 mg	1,5 ml (circa 45 gocce)	Circa 2	5,3
200 mg	2,0 ml (circa 60 gocce)		7
250mg	2,5 ml (circa 75 gocce)	Circa 3	8,8
300 mg	3,0 ml (circa 90 gocce)	Circa 4	10,5
350 mg	3,5 ml (circa 105 gocce)		12,3
400 mg	4,0 ml (circa 120 gocce)	Circa 5	14

- APPENDICE E – COME VIENE PREPARATO L'OLIO DI CANNABIS (CANNABIS OLIVE OIL E RESINA) NELLA FARMACIA DR. TERNELLI

Di seguito sono riportate alcune immagini a scopo didattico - scientifico (prese dal Laboratorio Galenico della Farmacia Dr. Ternelli) che illustrano alcuni momenti del processo produttivo e particolari della strumentazione utilizzata nella preparazione di estratti, cartine e altro di cannabis terapeutica. Un modo per far vedere e capire a Medici e Pazienti come la preparazione di cannabis di grado farmaceutico sia un processo estremamente articolato e lungo, eseguito in maniera metodica e scrupolosa. Non sono necessari minuti o ore, ma (specie per gli estratti) giorni!





Si consideri ora la seguente tabella che riporta alcuni dei dosaggi del THC (SOLO QUELLO, quindi non si tiene conto del THCA, del sinergismo del CBD, altri cannabinoidi, terpeni, ecc...) ad uso orale in alcune patologie.

INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE THC
SNC: spasticità da para/tetraplegia, danno spinale, SLA, Corea di Huntington, morbo di Parkinson, ecc.	Da 10 mg a 20 mg/die.
Sclerosi multipla	Da 5-10 mg/die fino a 25 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
Paura/ansia, stress post-traumatico, depressione	Da 2,5 mg a 7,5 mg/die
Disturbi del sonno, apnee notturne	Da 2,5 mg a 10 mg/die
Sindrome di Tourette	Da 10 mg a 20 mg/die
Dolore cronico: dolore neuropatico, artrite, dolore fantasma	Da 10 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 70 mg/die
Fibromialgia	Da 2,5 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 15 mg/die
Terapia combinata con oppioidi	Da 10 mg a 20 mg/die
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
Nausea, 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

Per far comprendere meglio le differenze legate alla decarbossilazione o meno della cannabis, di seguito sono riportati i valori MEDI¹¹ REALI degli estratti realizzati nel Laboratorio Galenico della Farmacia Dr. Ternelli, analizzati in HPLC con metodica scientifica accreditata e reperibile su PubMed¹².

Sono riportati:

- contenuto medio di cannabinoide in 1 mg/ml di olio
- contenuto medio di cannabinoide in 1 singola goccia di olio

Tali valori NON sono riferibili a estratti di cannabis realizzati in altre realtà o Farmacie:

Cannabis Olive Oil in olio di oliva - METODICA ROMANO & HAZEKAMP VALORI REALI MEDI FARMACIA DR. TERNELLI					
	THC (mg/ml)	THCA (mg/ml)	CBD (mg/ml)	CBDA (mg/ml)	CBN (mg/ml)
Bedrocan (5g/50ml)	3 (1 gtt = 0,11mg)	18	0	0,1	-
Bediol (5g/50ml)	2 (1 gtt = 0,07mg)	4	2 (1 gtt = 0,07mg)	6	-
Bedrolite (5g/50ml)	0,3 (1 gtt = 0,01mg)	0,1	2 (1 gtt = 0,07mg)	6	-

¹¹ I valori di ogni singolo lotto possono variare in base alla reale % di cannabinoidi presenti nel lotto di cannabis infiorescenze utilizzato (es. 21.4%, 22.3%, 21.0%, ecc...).

¹² Medicinal cannabis: Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method, Citti et al. (Cannazza), Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2016

<i>Cannabis Olive Oil in olio di oliva – METODICA CANNAZZA (Citti et al.)</i> VALORI REALI MEDI FARMACIA DR. TERNELLI					
	THC (mg/ml)	THCA (mg/ml)	CBD (mg/ml)	CBDA (mg/ml)	CBN (mg/ml)
Bedrocan (5g/50ml)	10 (1 gtt = 0,36mg)	11	0	0,1	-
Bediol (5g/50ml)	3,5 (1 gtt = 0,13mg)	3	4 (1 gtt = 0,14mg)	4	-
Bedrolite (5g/50ml)	0,3 (1 gtt = 0,01mg)	0	4 (1 gtt = 0,14mg)	4	-

<i>Cannabis Olive Oil in olio di oliva – METODICA OLANDESE / TERNELLI 2019</i> VALORI REALI <u>ESATTI</u> FARMACIA DR. TERNELLI					
	THC (mg/ml)	THCA (mg/ml)	CBD (mg/ml)	CBDA (mg/ml)	CBN (mg/ml)
Bedrocan (5g/50ml)	15 (1 gtt = 0,64mg)	4	0,1 (1 gtt = 0,00mg)	0	-
Bediol (5g/50ml)	6 (1 gtt = 0,21mg)	1,0	6 (1 gtt = 0,25mg)	1	-
Bedrolite (5g/50ml)	0,3 (1 gtt = 0,01mg)	0	7 (1 gtt = 0,25mg)	1	-

<i>Cannabis Olive Oil in olio di oliva – METODICA CALVI AD ULTRASUONI</i> VALORI REALI MEDI FARMACIA DR. TERNELLI					
	THC (mg/ml)	THCA (mg/ml)	CBD (mg/ml)	CBDA (mg/ml)	CBN (mg/ml)
Bedrocan (5g/50ml)	15 (1 gtt = 0,64mg)	6	0,1 (1 gtt = 0,00mg)	0	-
Bediol (5g/50ml)	5,5 (1 gtt = 0,21mg)	1,0	7 (1 gtt = 0,25mg)	1	-
Bedrolite (5g/50ml)	0,3 (1 gtt = 0,01mg)	0	7 (1 gtt = 0,25mg)	1	-

Quanto THC/THCA/CBD/CBDA c'è in una singola goccia?

Per calcolarlo, è possibile utilizzare il calcolatore online reperibile all'indirizzo

<https://www.farmagalena.it/resina-olio-cannabis-percentuali-dosaggi-cannabis/>

realizzato dal Dr. Ternelli Marco.

Anche solo inserendo la concentrazione dell'olio disponibile, appare immediatamente e automaticamente il contenuto **approssimativo** del cannabinoide di una goccia di olio.

Perché un OLIO della Farmacia?

1.

Perché, tra le tante cose **disponiamo nel Laboratorio Galenico di un LC-UV** che ci permette di effettuare diverse campionature e analisi dell'olio **in tempo reale prima, dopo e durante** le fasi di preparazione, ottimizzando il processo di produzione per ottenere un farmaco il più possibile standardizzato e controllato. Infatti, oltre ad effettuare l'analisi finale come prevede il Decreto 09/11/2015, effettuiamo diversi prelievi durante le lunghe ore di preparazione del farmaco in modo da tenere sotto controllo le reazioni di decarbossilazione.

Per questo, ci poniamo come riferimento per effettuare preparazioni per **pazienti, AUSL, CLINICHE e OSPEDALI** garantendo per ogni preparato

- Rapidità
- Standardizzazione
- Efficacia
- Qualità
- Correttezza delle procedure di Legge

A corollario, è quindi possibile per noi realizzare prescrizioni in cui il medico richiede un determinato valore di un cannabinoide (es. THC), controllando lo stato della decarbossilazione in tempo reale. Esempio: il medico richiede un estratto di Bedrocan alla concentrazione esatta di 10 mg/ml di THC.

2.

Perché la metodica che adottiamo e suggeriamo per la realizzazione dell'estratto di cannabis:

- è studiata e impostata per estrarre tutti i cannabinoidi (senza lasciarli nel fiore della cannabis, che viene scartato dopo l'estrazione)
- è orientata a preservare tutti i terpeni ed impedirne la perdita durante la lavorazione
- evita di decarbossilare tutta la cannabis per ottenere un olio non utilizzabile da Medici e Pazienti che necessitano di una bassa psicoattività o vogliono sfruttare parzialmente o totalmente il profilo non decarbossilato.

3.

Perché disponendo di un LC - UV/MS già nel laboratorio galenico, possiamo ridurre al minimo i tempi che intercorrono tra l'effettiva realizzazione dell'olio e della consegna al paziente. Ad esempio:

Iter e tempistiche ipotetiche di una Farmacia non dotata di LC (o GC) - UV/MS

1. Si realizza l'olio di cannabis o resina o tintura
2. Si contatta il laboratorio convenzionato e autorizzato con cui concordare il numero di campioni da indicare sul Buono Acquisto stupefacenti
3. Il laboratorio compila il Buono Acquisto stupefacenti e lo invia alla Farmacia
4. La Farmacia attende la ricezione del Buono Acquisto stupefacenti
5. Al ricevimento del Buono Acquisto stupefacenti compila la parte di spettanza e invia al laboratorio copia del Buono Acquisto stupefacenti e i campioni.
6. Il laboratorio attende la ricezione dei campioni e copia del Buono Acquisto stupefacenti
7. Al ricevimento effettua l'analisi (3/5/7/10 giorni lavorativi)
8. Comunica i dati alla Farmacia

9. La Farmacia stampa l'etichetta con i dati ottenuti
Farmaco pronto da consegnare al paziente.

Iter e tempistiche nella Farmacia dotata di LC - UV/MS

1. Si realizza l'olio di cannabis o resina o tintura
2. Si preleva un campione da analizzare
3. Si effettua l'analisi in tempo reale (entro 2-3 ore max)
4. Si stampa l'etichetta della preparazione galenica contenente i risultati dell'analisi

Farmaco pronto da consegnare al paziente.

Oltre ai dati riportati in etichetta, si rilasciano SEMPRE al paziente i valori delle analisi ottenuti dall'analisi strumentale, sia perché richiesto dalla Legge, sia per dimostrare al paziente e Medico la bontà e affidabilità dell'operato.



Figura 5 Particolare dell'HPLC della Farmacia Dr. Ternelli

È inoltre possibile fornire analisi quali e quantitative su preparati galenici diversi dagli estratti, quali capsule decarbossilate o pillole al cioccolato (cioccolatini): per ogni dose, si avrà quindi la certezza della corretta e reale dose assunta, in considerazione della variabilità del processo di decarbossilazione e delle % di cannabinoidi nella materia prima.

- APPENDICE F - COSTO DELLA CANNABIS TERAPEUTICA

La cannabis terapeutica viene acquistata dalle Farmacie italiane da fornitori autorizzati che la importano dall'Olanda. Il prezzo di acquisto iniziale è cambiato molto nel corso degli anni, diminuendo continuamente e generando errori (a volte in malafede).

Alla domanda "Quanto costa la cannabis terapeutica al grammo", spesso su Internet, da parte di politici e Associazioni si leggono risposte con importo sui 40€/grammo.

Alla data attuale, importi del genere sono fantascienza!

Posto che agli inizi 2013 (appena diventata legale ad uso terapeutico), la cannabis olandese aveva davvero un prezzo di 35€/grammo (riferito al prezzo della materia prima, non della preparazione galenica finita), ad oggi importi del genere sono legati o a (voluta) disinformazione o situazioni episodiche spiacevoli.

Il Farmacista NON può scegliere liberamente a quale prezzo vendere un farmaco galenico (qualsiasi, non solo i farmaci a base di cannabis), ma deve sottostare a una **Tariffa dei Medicinali** ben precisa, aggiornata a Novembre 2017 ferma al 1993 (!!), che impone di raddoppiare il prezzo di acquisto della materia prima (es. cannabis grezza, raw); dal 18 Giugno il Ministero della Salute ha imposto la vendita della cannabis a 9€/grammo (IVA esclusa), indipendentemente dal prezzo di acquisto della stessa. MENO DEL COSTO DELLA CANNABIS NON FARMACEUTICA SUL MERCATO NERO¹².

Nella tabella seguente, sono riportati alcuni **esempi indicativi**¹³ di prezzi di farmaci galenici a base di cannabis medica nel corso degli anni, per farne capire l'andamento e il calo.

CANNABIS MEDICA (Bedrocan, Bediol, Bedica, Bedrobinol, Bedrolite, FM2, FM1, Pedanios)

	2013	2017 (9€/g) da Novembre '17	2019 (idem)
30 cartine da 100mg	≈ 110€	≈ 68,27€	
60 cartine da 200mg	-	≈ 161,55€	
30 cartine da 500mg	≈ 530€	≈ 187,07€	
100ml di cannabis olive oil (10g di cannabis)	-	≈ 137,50€ + analisi Decreto	
50ml di cannabis olive oil (5g di cannabis)	≈ 185€	≈ 86,50€ + analisi Decreto	
25ml di cannabis olive oil (2,5g di cannabis)	≈ 95	≈ 61,23€ + analisi Decreto	
1ml di resina (5g di cannabis)	≈ 185€	≈ 99,74€ + analisi Decreto	

	2013	2017 (9€/g) da Novembre '17	2019 (idem)
2ml di resina (10g di cannabis)	≈ 370€	≈ 152,34€ + analisi Decreto	
30 capsule orali da 100mg	≈ 110€	≈ 72,62€	
30 capsule per tisana da 50mg	≈ 110€	≈ 57,09€	
10 ml di collirio di cannabis (1g di cannabis)	-	≈ 67,81€ + analisi Decreto	
10 ml di olio di CBD 5% puro	-	≈ 33,75€	
10 ml di olio di CBD 5% puro	-	≈ 54€	

Tutti gli importi sono FISCALMENTE DETRAIBILI (scontrino “parlante” o fattura) in quanto medicinali galenici.

Da Aprile 2017 il costo medio¹⁴ della cannabis olandese della Farmacia sarà di 16-17€ / grammo, ben al di sotto del costo €/g della cannabis illegale reperibile in Italia (20€ al grammo)¹⁵, con la differenza-

che il valore medio di THC della cannabis illegale è la metà (10%) rispetto al Bedrocan (22%), senza considerare la purezza, standardizzazione, coltivazione controllata della cannabis farmaceutica olandese.

Il costo della cannabis italiana è invece fissato dal Ministero, il che determina un prezzo di vendita al pubblico (applicando la Tariffa Nazionale dei Medicinali) di 15,14€/grammo.

¹⁴ Prezzo medio: il prezzo è lo stesso per tutte le varietà di cannabis (Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, ...), ma alcune varietà possono avere un prezzo leggermente diverso da quello riportato.

¹⁵ “Cosa ci fanno fumare”, Ghizzoni, 2015.

- APPENDICE G - DOSAGGI ERRATI NELLE PRESCRIZIONI MEDICHE

Nella prescrizione di cannabis, ci si imbatte spesso in alcuni errori prescrittivi, specialmente nei dosaggi. Tali errori denotano una non completa comprensione delle modalità prescrittive e, soprattutto, dei dosaggi matematici rapportati alle percentuali di principio attivo effettivamente presente.

Errore 1: 10 (dieci) milligrammi di cannabis NON sono 10 milligrammi di principio attivo

Da sempre il Medico è abituato a prescrivere farmaci identificati da un principio attivo e da un dosaggio. Esempio: se il Medico prescrive “furosemide, capsule da 10 mg”, immagina (correttamente) di prescrivere quanto segue:

- Una sostanza chimica
- Una sostanza dotata di una formula chimica ben definita e unica
- Fisicamente, una polvere bianca dall'aspetto fine
- Questa polvere avrà un peso di 10 milligrammi
- Questi 10 milligrammi equivalgono alla dose di principio attivo necessaria per avere una attività

Se si trasporta questo assunto alla cannabis, **si commette un grave, gravissimo errore!**

Infatti, se il medico prescrive “Cannabis flos, cartine/capsule da 10mg” **PROBABILMENTE** pensa che in ogni cartina/capsula saranno presenti 10 mg di principio attivo. Ma quale principio attivo? La cannabis è una pianta, contiene decine e decine di principi attivi. Forse il medico voleva prescrivere il THC? Non sarà che è convinto che quella prescrizione (“Cannabis flos, cartine/capsule da 10mg”) sia per lui l'equivalente di “THC, cartine/capsule da 10mg” (v. oltre per ulteriori considerazioni)?

Per fare un esempio, 10 mg di Cannabis Bedrocan 22% THC, rappresentano una prescrizione di 2,2mg di principio attivo sui 10mg prescritti.

Errore 2: 25 mg di decotto, ovvero come non far funzionare la cannabis

Quando il Medico prescrive dosaggi estremamente bassi di cannabis in decotto (sottolineato), ci si dimentica sempre che nel fiore **NON** sono presenti né THC né CBD, ma THCA e CBDA. Nel decotto si fornisce calore (l'ebollizione dell'acqua) che serve (in teoria) a trasformare (decarbossilare) il THCA in THC e il CBDA in CBD.

Ma qual è la resa di questa reazione, ovvero: quanto THCA diventa THC e quanto CBD?

La risposta **approssimativa** ce la dà il Ministero stesso fornendo dei dati di decarbosilazione dell'FM2: 100 mg di FM2 in decotto portano a 1,92mg di THC e 2,75mg di CBD.

Bene, consideriamo che dal punto di vista puramente matematico – terapeutico, la **letteratura scientifica riporta 2,5mg/5mg di THC il “minimo” di dose (orale) da somministrare** per iniziare una terapia con i cannabinoidi.

QUAL È IL CONTENUTO DI THC E CBD IN 25 (VENTICINQUE) MILLIGRAMMI DI CANNABIS IN DECOTTO?

Facendo le dovute proporzioni, si ha che sono presenti:

- THC in 25mg di decotto: 0,48 mg (!!)
- CBD in 25mg di decotto: 0,69 mg (!)

- APPENDICE H - BIBLIOGRAFIA

- Blessing EM et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):825-36.
- Campos AC et al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Jul;16(6):1407-19.
- Zuardi AW et al. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Braz J Med Biol Res*. 1993 Feb;26(2):213-7.
- Ethan B Russo. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Feb; 4(1): 245–259.
- Hsiao YT et al. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):373-84.
- Chagas MH et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol*. 2013 Mar;27(3):312-6.
- Murillo-Rodríguez E et al. The nonpsychoactive Cannabis constituent cannabidiol is a wake-inducing agent. *Behav Neurosci*. 2008 Dec;122(6):1378-82.
- Guimarães FS et al. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(4):558-9.
- de Mello Schier AR et al. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(6):953-60.
- Carlini EA and Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol*. 1981 Aug-Sep;21(8-9 Suppl):417S-427S.
- Crippa JA et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan;25(1):121-30.
- Nicholson AN et al. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Jun;24(3):305-13.
- DM 9/11/2015. Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972.
- Pacher P et al. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep; 58(3): 389–462.
- Costa B et al. Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *Br J Pharmacol*. 2004 Sep;143(2):247-50.
- Schuelert N and McDougall JJ. The abnormal cannabidiol analogue O-1602 reduces nociception in a rat model of acute arthritis via the putative cannabinoid receptor GPR55. *Neurosci Lett*. 2011 Aug 1;500(1):72-6.
- Booz GW. Cannabidiol as an Emergent Therapeutic Strategy for Lessening the Impact of Inflammation on Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sep 1; 51(5): 1054–1061.
- Hammell DC et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain*. 2016 Jul;20(6):936-48.
- Malfait AM et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug 15;97(17):9561-6.

- Costa B et al. Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004 Mar;369(3):294-9.
- Blake DR et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):50-2.
- Khalid A. et al. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. (*JCI*) 2017 Apr.
- Caroline A. et al. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine (Oxford)* 2017
- Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)-a pilot study. 2018
- A systematic review of passive exposure to cannabis. (*Forensic Sci Int.*) 2016