

Introduzione alla canapa e ai suoi prodotti

(elementi utili per il medico)

G. M. Zanini

Mese delle dipendenze

Canapa nello studio medico

Locarno, 20 novembre 2014

Lugano, 27 novembre 2014

contenuto

1. le piante
2. i costituenti
3. i prodotti
4. i farmaci
5. indicazioni riconosciute della canapa a uso medico

novembre 2014 [Mese delle dipendenze]

Canapa a uso medico

Canapa nello studio medico

Locarno, 20 novembre 2014

Palazzo della Corporazione Borghese, Via Ospedale 14

- 14:00 *Benvenuto e apertura dei lavori*
Giorgio Merlani, Medico cantonale
- 14:15 *Introduzione alla canapa e ai suoi prodotti*
Giovan Maria Zanini, Farmacista cantonale
- 15:00 *Effetti della canapa dal punto di vista psichiatrico*
Raffaella Ada Colombo, Direttrice medico della Clinica psichiatrica cantonale, OSC, Mendrisio
- 15:30 Pausa caffè
- 15:50 *Sativex® – lo spray contro la spasticità associata alla sclerosi multipla. Pregiudizi e vantaggi rispetto a spasmolitici usuali*
Presentazione del farmaco Sativex®:
- **Calogero L'Abate**, rappresentante Almirall
Esperienza pratica all'estero:
- **Michaela Krause**, medico specialista in neurologia, Wolfratshausen, Germania (presentazione in italiano)
- 16:20 *Procedura di prescrizione della canapa presso lo studio medico a pazienti adulti e pediatrici*
Danuta Reinholz, Medico cantonale aggiunto
- 16:50 Discussione
- 17:00 Conclusione

novembre 2014 [Mese delle dipendenze]

Canapa a uso medico

Canapa nello studio medico

Lugano, 27 novembre 2014

Ospedale Regionale di Lugano, Sede Civico, Aula magna

- 13:45 *Benvenuto e apertura dei lavori*
Danuta Reinholz, Medico cantonale aggiunto
- 14:00 *Introduzione alla canapa e ai suoi prodotti*
Giovan Maria Zanini, Farmacista cantonale
- 14:30 *Indicazioni riconosciute della canapa a uso medico*
Silvio Garattini, medico, perito chimico, direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- 15:00 Pausa caffè
- 15:20 *Effetti della canapa dal punto di vista psichiatrico*
Raffaella Ada Colombo, Direttrice medico della Clinica psichiatrica cantonale, OSC, Mendrisio
- 15:50 *Sativex® - lo spray contro la spasticità associata a sclerosi multipla. Pregiudizi e vantaggi rispetto a spasmolitici usuali*
Presentazione del farmaco Sativex®:
- **Calogero L'Abate**, rappresentante Almirall
Esperienza pratica all'estero:
- **Michaela Krause**, medico specialista in neurologia, Wolfratshausen, Germania (presentazione in italiano)
- 16:20 *Procedura di prescrizione della canapa presso lo studio medico a pazienti adulti e pediatrici*
Danuta Reinholz, Medico cantonale aggiunto
- 16:50 Discussione
- 17:15 Conclusione

Consigli di lettura

- G. M. Zanini, *Conoscere le droghe, parte 1: canapa, marijuana, hashish, THC*. *Tribuna Medica Ticinese* 66: 99-107 (2001)
- G. M. Zanini, *Panoramica sulla canapa e i suoi derivati* (2003, 35 pagine) + *Uso medico della canapa* (2005, 13 pagine)
su www.ti.ch/pharma sezione "informazioni sulle droghe"

Cambiamenti intervenuti

- Quadro legislativo: eliminazione del divieto "sempre e senza eccezioni" di utilizzare la canapa per curare un malato > vedi dopo
 - (Alcune sentenze del TF hanno chiarito ulteriormente certi concetti)
 - Sativex omologato in CH > vedi dopo
 - Dati supplementari su indicazioni mediche della canapa e sulla relazione fra canapa e psicosi > vedi dopo
- > **Il resto è ± sempre valido**

1. le piante

Cannabis sativa L. (1737)

- Cannabaceae (come il luppolo)
- C. sativa / C. indica / C. ruderalis
innumerevoli varietà e razze (selezione naturale - incroci / qualche ogm)
- Distinzione pragmatica in gruppi: "da fibra" (da fibra / da semi-olio) e "da droga" (gruppo THC / gruppo CBD / gruppo THC-CBD)

Morfologia

- Pianta erbacea, annuale precoce / tardiva
- Dioica, raramente monoica / ermafrodita
- Cespuglio rotondo / ovale / triangolare, (0.2)–1–3–(8)m, tanto / poco ramificato
- Foglie palmate suddivise in (3)-5-11-(13) lobi, opposte oppure alternate, chiare / verde / blu scuro / rossastre con nervature bianche / verdi / viola
- Fiori piccoli, senza corolla, in pannocchie rade / compatte con alta / bassa produzione di resina

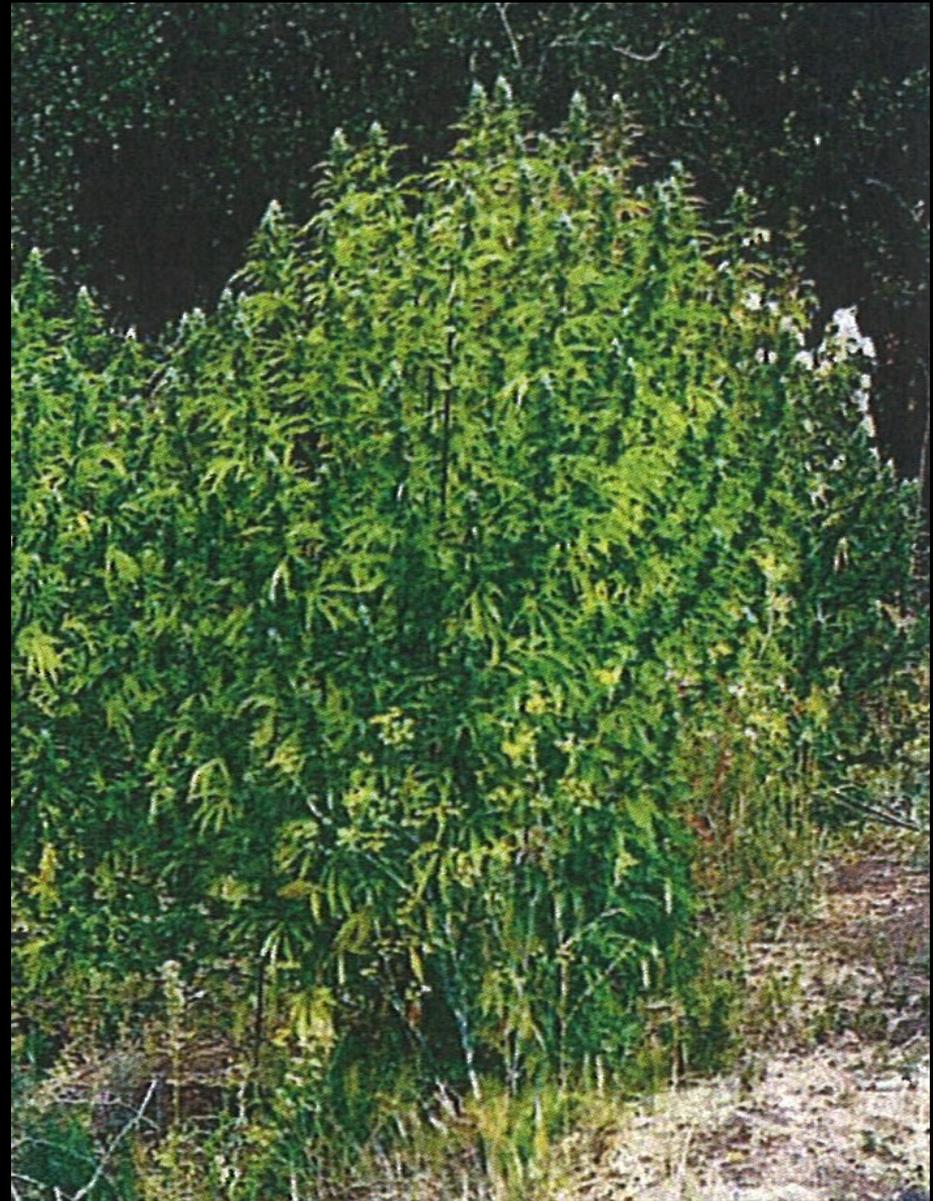


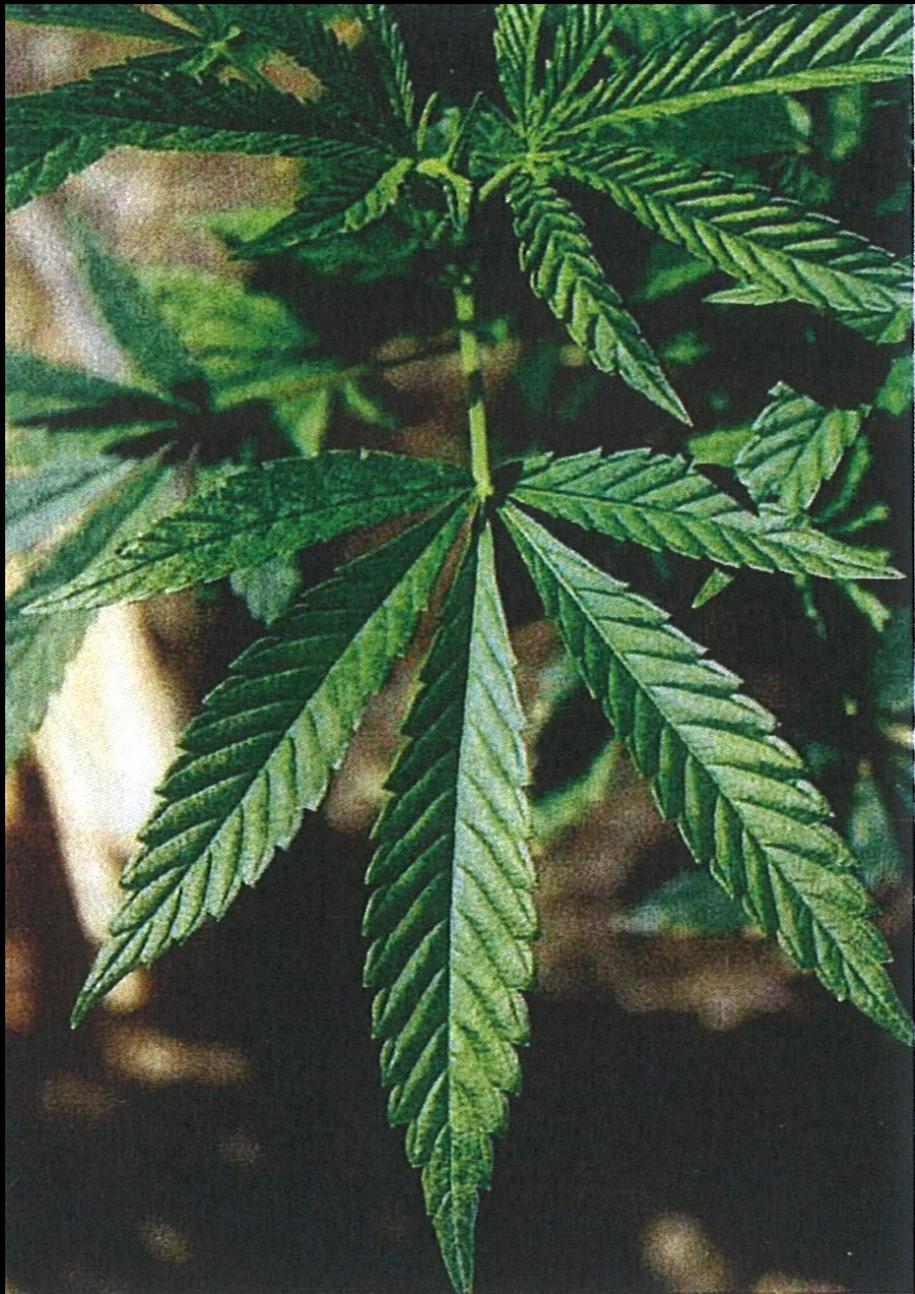
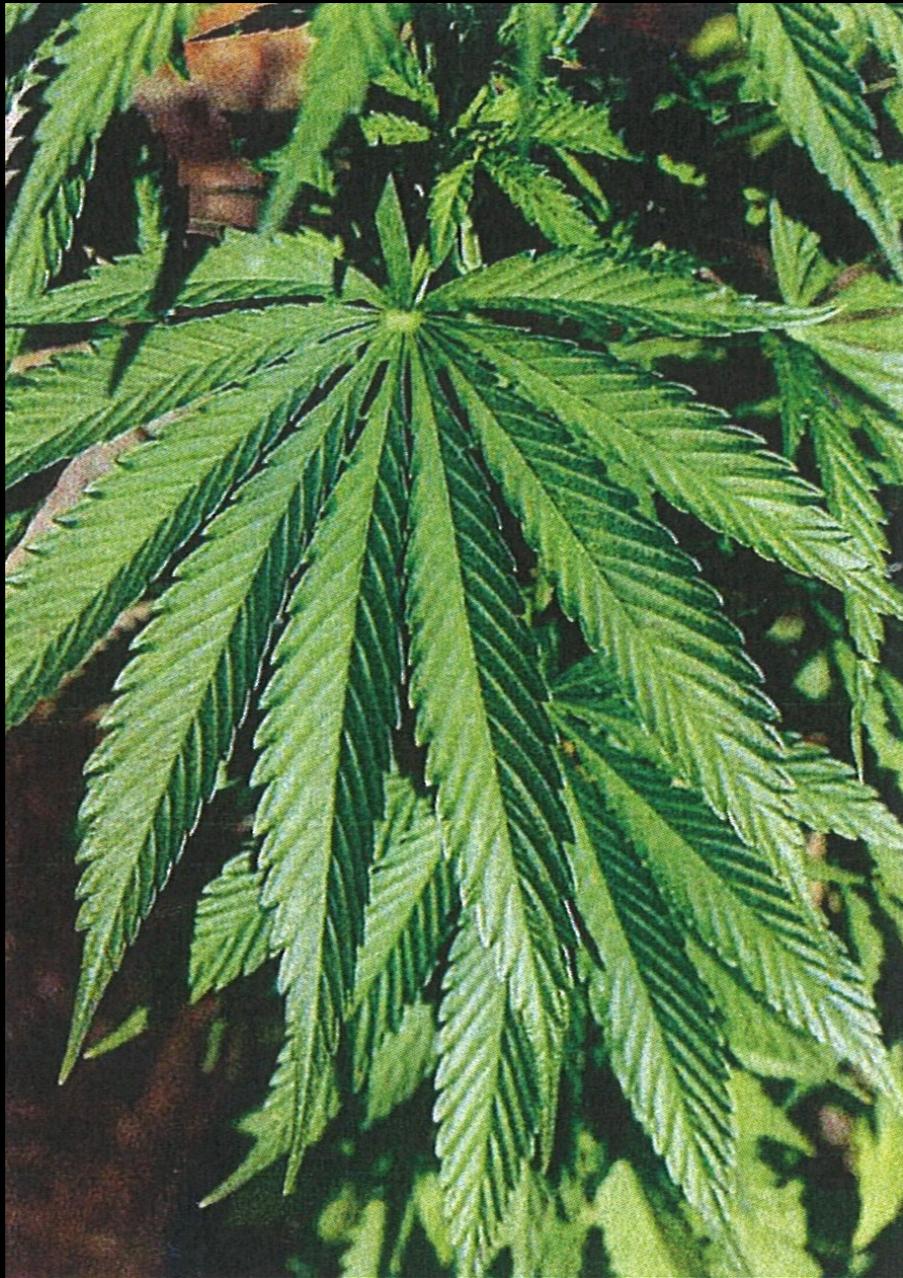
Figure 1 Morphological characteristics of *Cannabis*

- A. Inflorescence of male (staminate) plant.
- B. Fruiting female (pistillate).
- a. Staminate flower.
- b. Stamen (anther and short filament).
- c. Stamen.
- d. Pollen grains.
- e. Pistillate flower with bract.

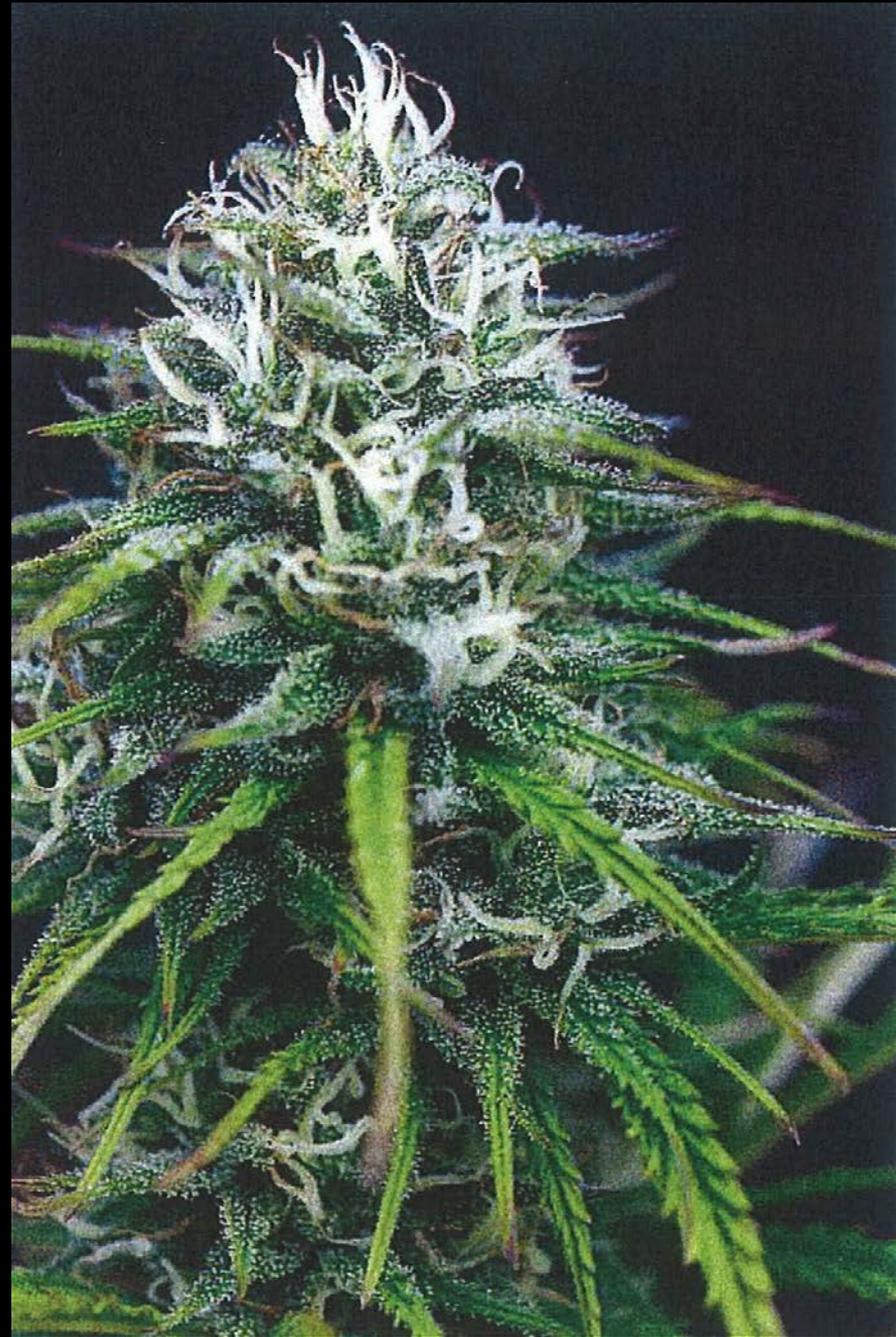
- f. Pistillate flower without bract.
- g. Pistillate flower showing ovary (longitudinal section).
- h. Seed (achene) with bract.
- i. Seed without bract.
- j. Seed (side view).
- k. Seed (cross section).
- l. Seed (longitudinal section).
- m. Seed without pericarp (peeled).

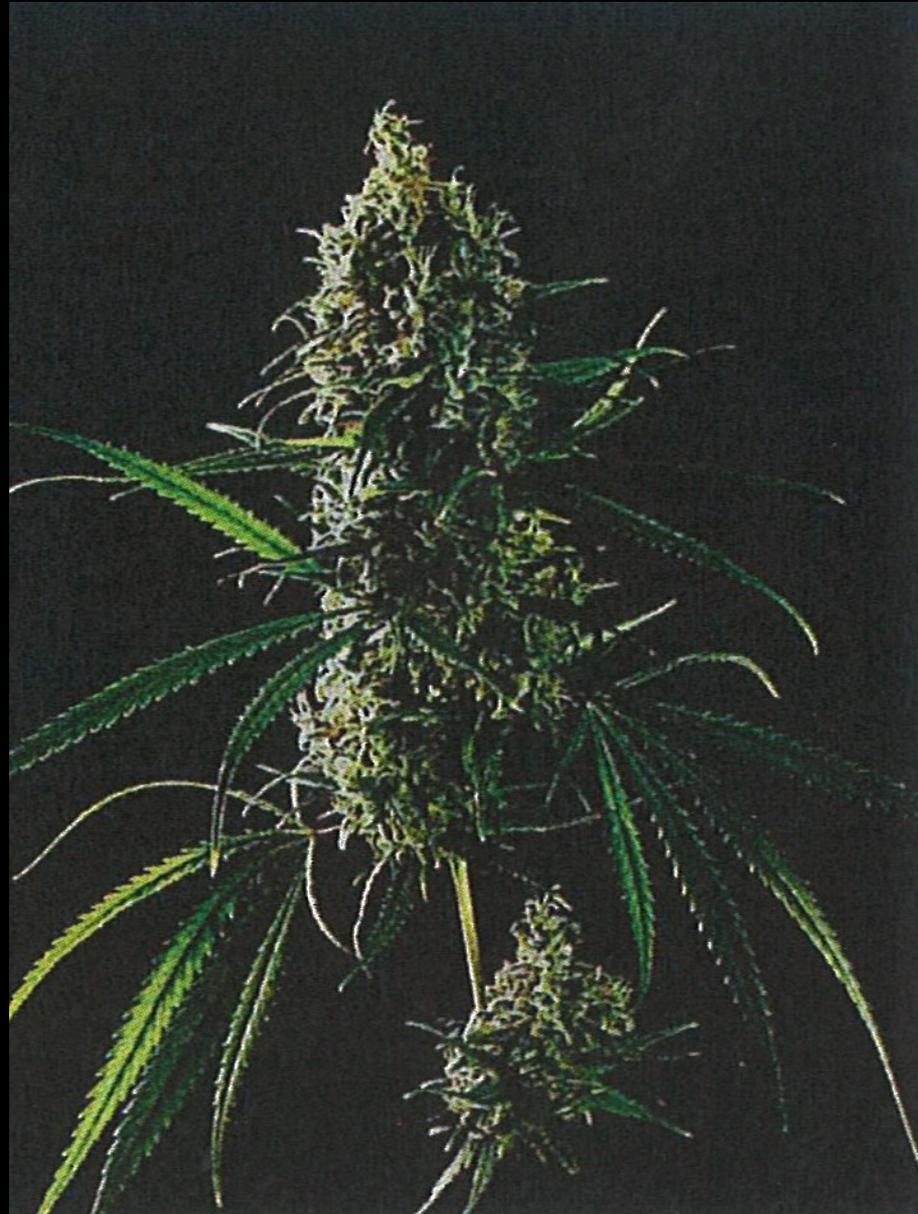
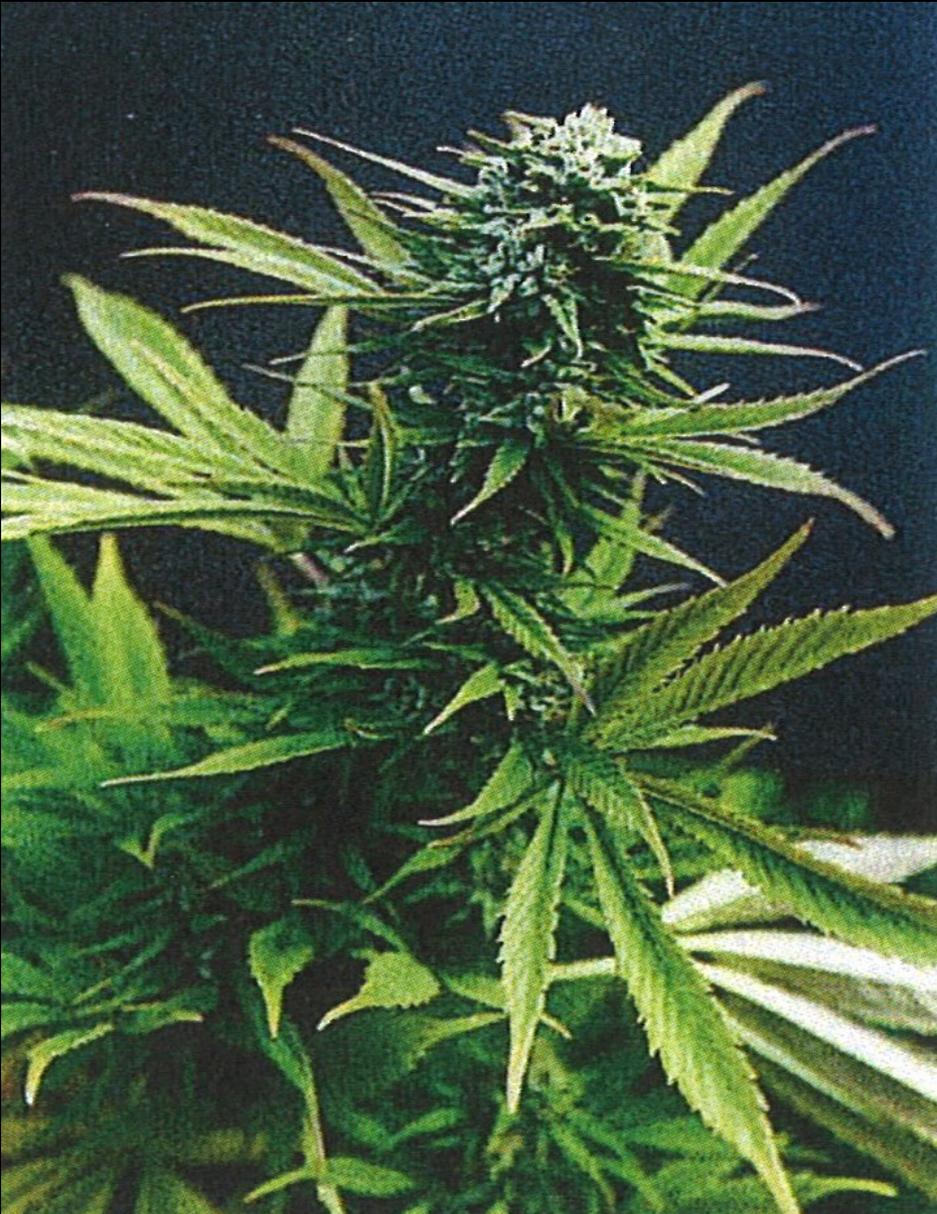
Source: Köhler, *Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen und kurz erläuterndem Texte* (1887).

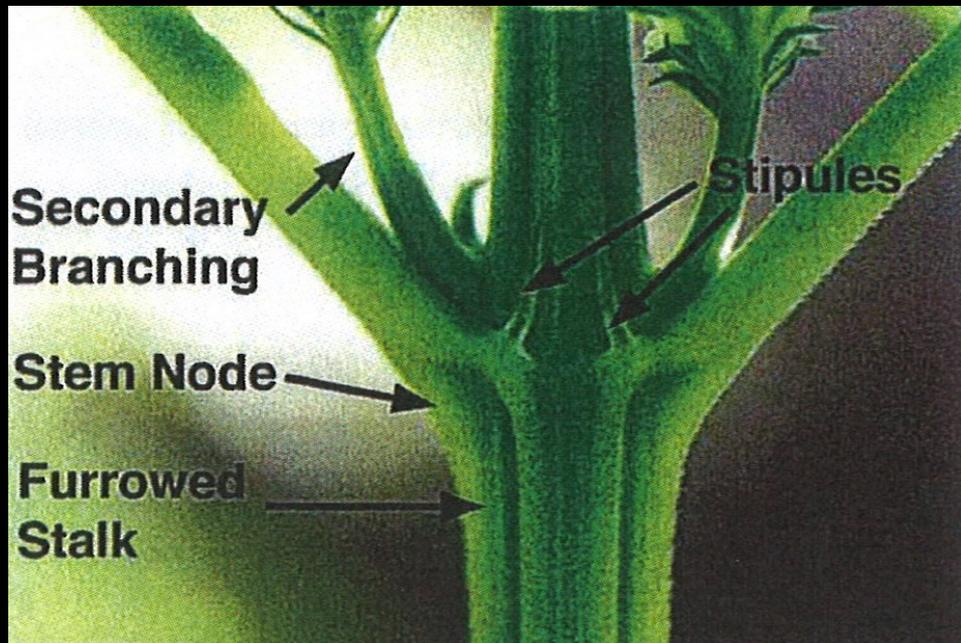












Coltivazione

- In piena terra semina in aprile, esposizione soleggiata, fino a 1600m, suolo profondo e ben drenato. Sviluppo rapido, molto resistente a tutto, no trattamenti
- In serra oppure indoor tutto l'anno, terra / hors sol / idrocoltura, propagazione da talea, sensibile a diverse malattie (= pesticidi)
- Fioritura con 10 ore di buio (metà agosto). Alcune varietà 12 ore (metà settembre / solo in serra)







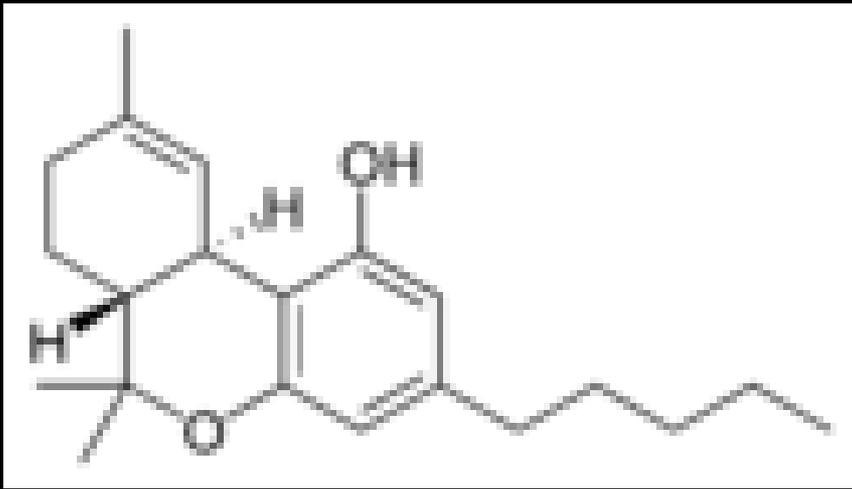
- Grande varietà e variabilità a tutti i livelli
- Non tutta la canapa va bene per uso medico

è necessario selezionare molto attentamente la “materia prima”

2. i costituenti

i Cannabinoidi (1)

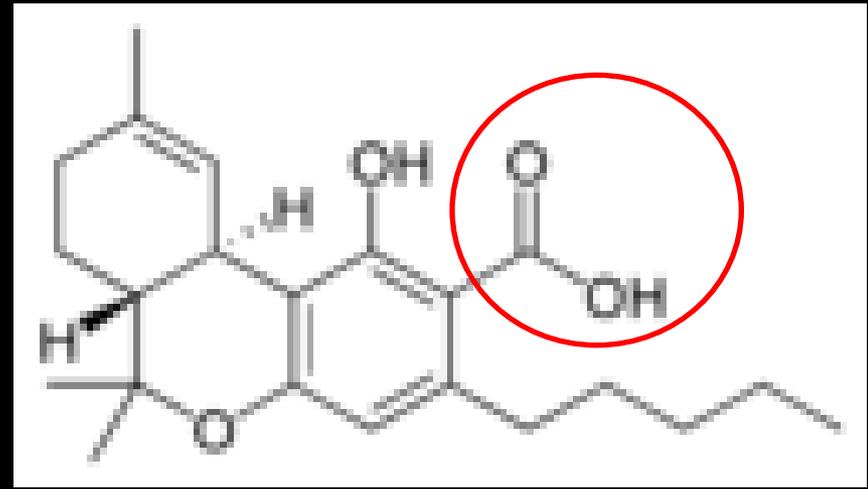
- Ne esistono 67 (?) differenti
- Di importanza concreta in medicina sono
 - THC (Δ^9 -Tetraidrocannabinolo) - psicotropo
 - CBD (Cannabidiolo) – antipsicoattivo / sedativo / analgesico / antinfiammatorio / antiemetico
 - CBN (Cannabinolo) – prodotto di degradazione
- **Presenti principalmente sotto forma di Acido inattivo (THCA / CBDA / CBNA),**
decarbossilazione a caldo
- Tasso espresso in % totale (g THC nativo + g THC da THCA / 100g di sostanza secca)



THC

DCI: **Dronabinol**

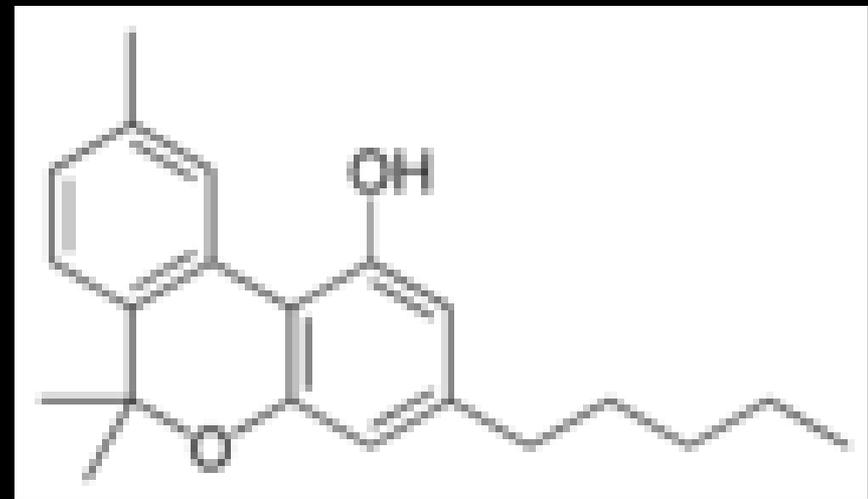
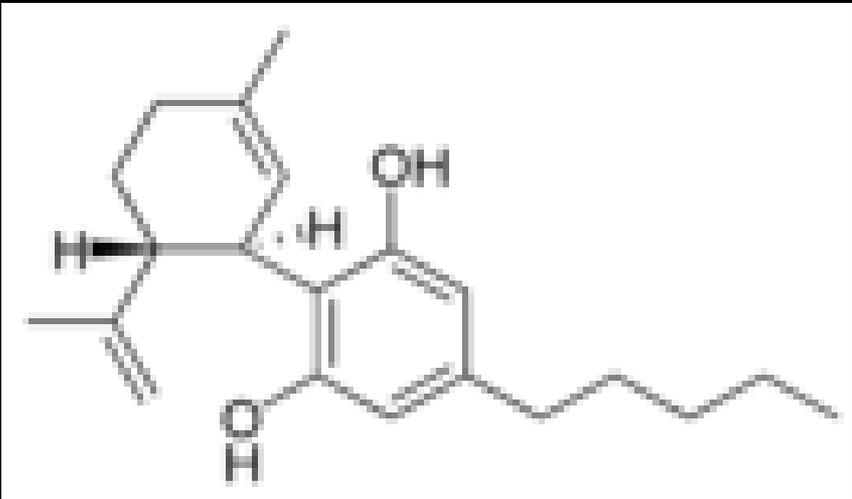
- CO₂



THCA

CBD

CBN



i Cannabinoidi (2)

- Presenti soprattutto nella resina prodotta dai (peli ghiandolari dei) fiori femminili. Poco nel resto della pianta, poco nel maschio, niente nei semi
- Produzione proporzionale al grado di maturazione. Meglio "sinsemilla".
- Dipende principalmente dalla varietà.
Canapa tipo fibra secondo legge agricoltura THC < 0.5%.
Canapa stupefacente secondo legge stup THC > 1%
- Influsso solo marginale delle condizioni ambientali

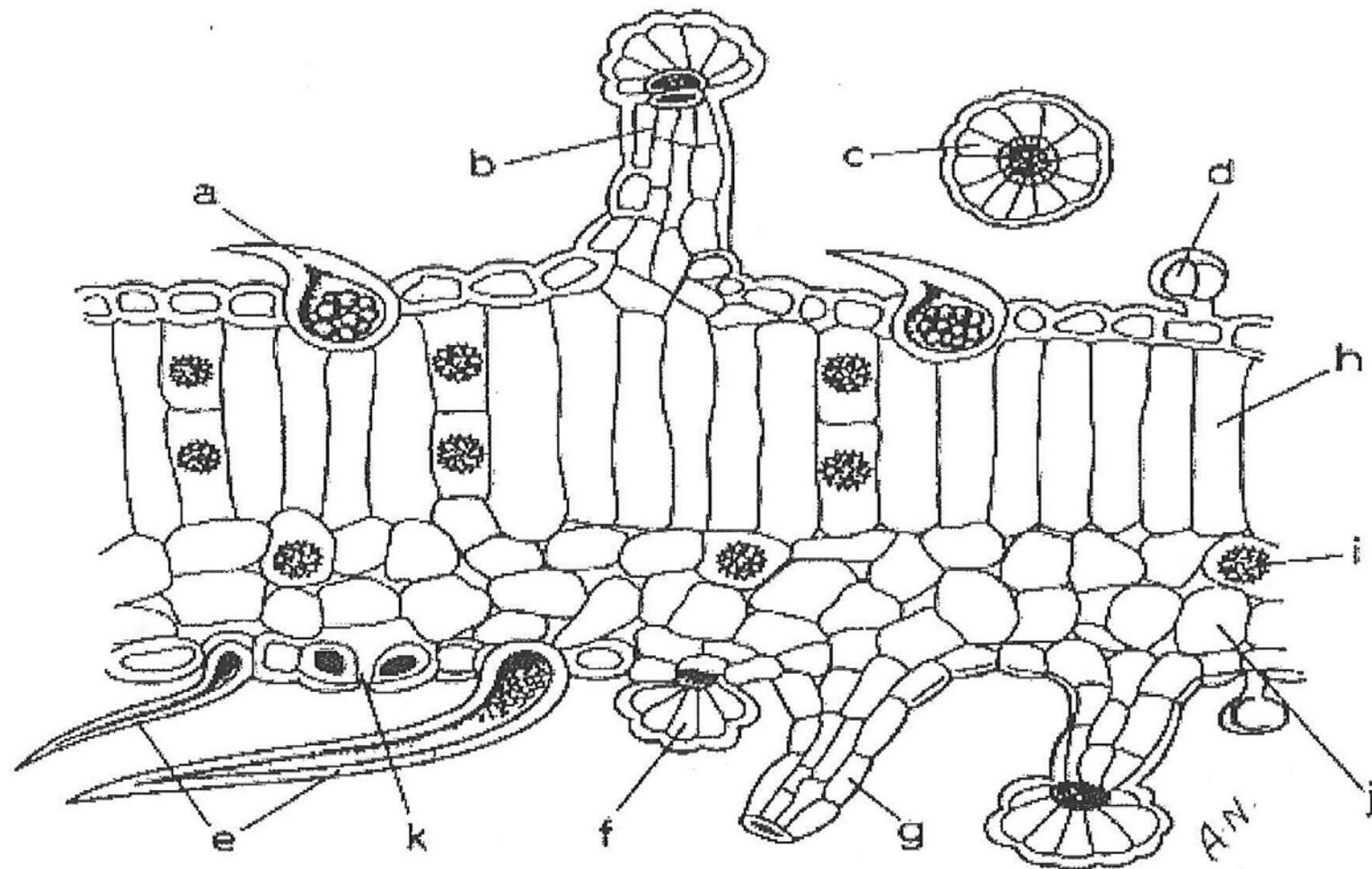
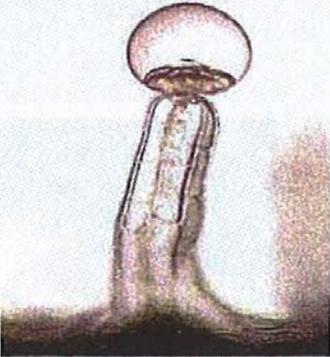


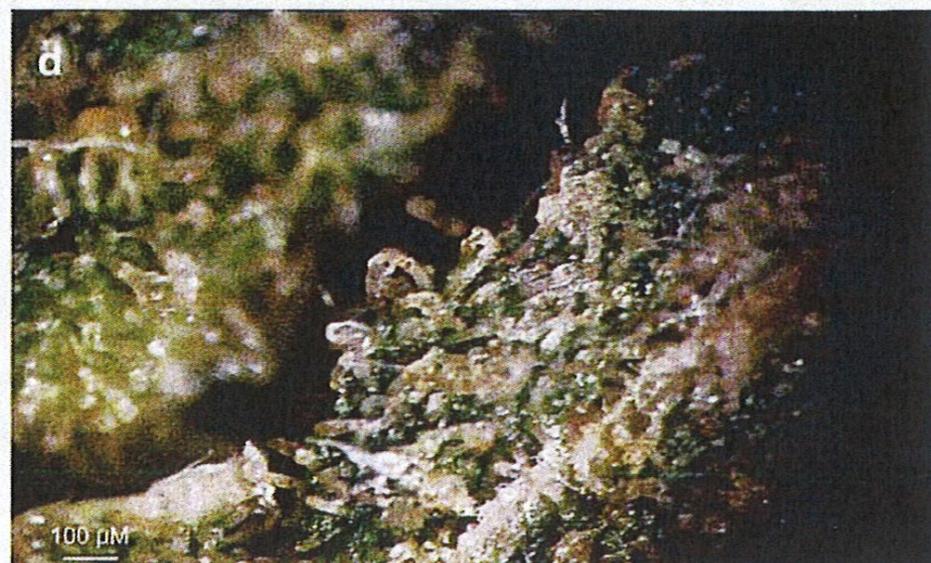
Figure 8 Microscopic characteristics of cannabis; cross section of a fruiting bract

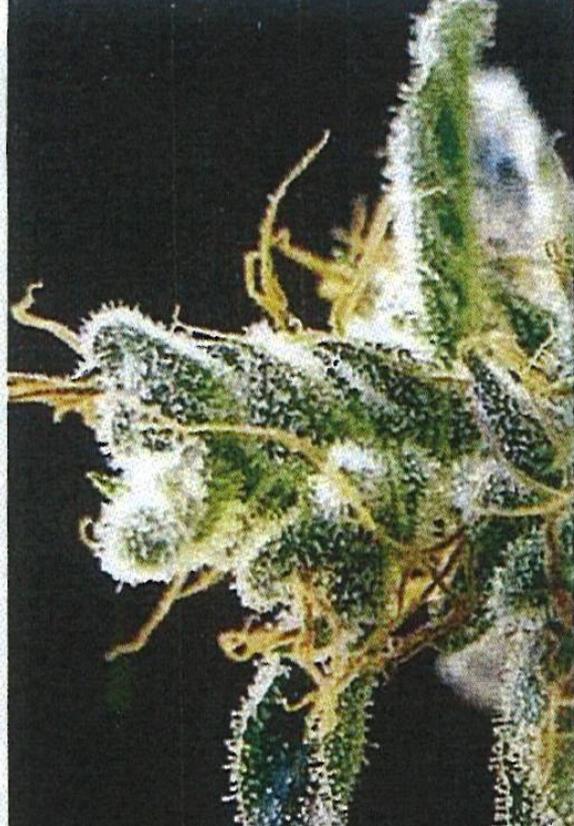
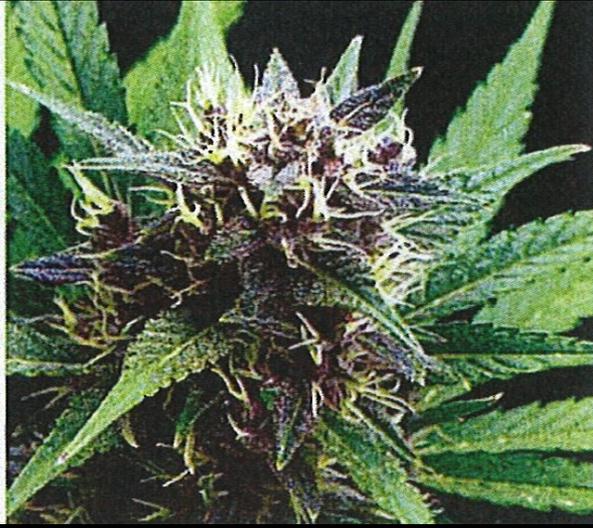
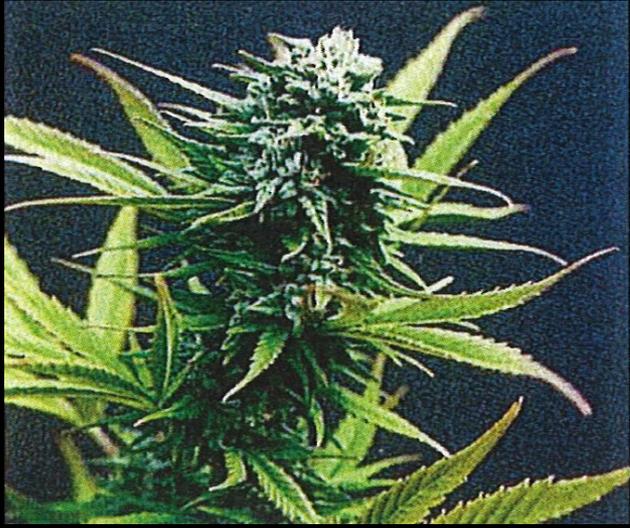
- 8a. Cystolithic trichome.
- 8b. Glandular multicellular trichome.
- 8c. Surface view of large glandular trichome head.
- 8d. Glandular trichome with bicellular head and unicellular stalk.
- 8e. Thick-walled conical trichome.

- 8f. Developing glandular trichome.
- 8g. Stalk of a glandular trichome.
- 8h. Palisade cell.
- 8i. Cluster crystal of calcium oxalate.
- 8j. Parenchymal cell.
- 8k. Stoma.

Source: The botany and chemistry of cannabis. Joyce CRB and Curry SH (eds.) (1970) J & A Churchill, London.

Trichome type	Cannabinoid-producing	Distribution	Image
<p>Sessile (unstalked) glands</p>	<p>Yes</p>	<p>All aerial epidermal tissues Especially abundant on the underside (abaxial) surface of leaves and bracts and outer surface of bracteoles.</p>	
<p>Glandular</p>			
<p>Bulbous (one-cell-stalked) trichomes</p>	<p>Possibly</p>	<p>All aerial epidermal tissues.</p>	
<p>Multicellular-stalked trichomes</p>	<p>Yes</p>	<p>Bracts, bracteoles, and (rarely) on uppermost leaves; both surfaces.</p>	
<p>Non-glandular</p>			
<p>Cystolithic trichomes</p>	<p>No</p>	<p>Leaves, bracts; mostly upper epidermis only.</p>	
<p>Non-cystolithic trichomes</p>	<p>No</p>	<p>All aerial epidermal surfaces.</p>	





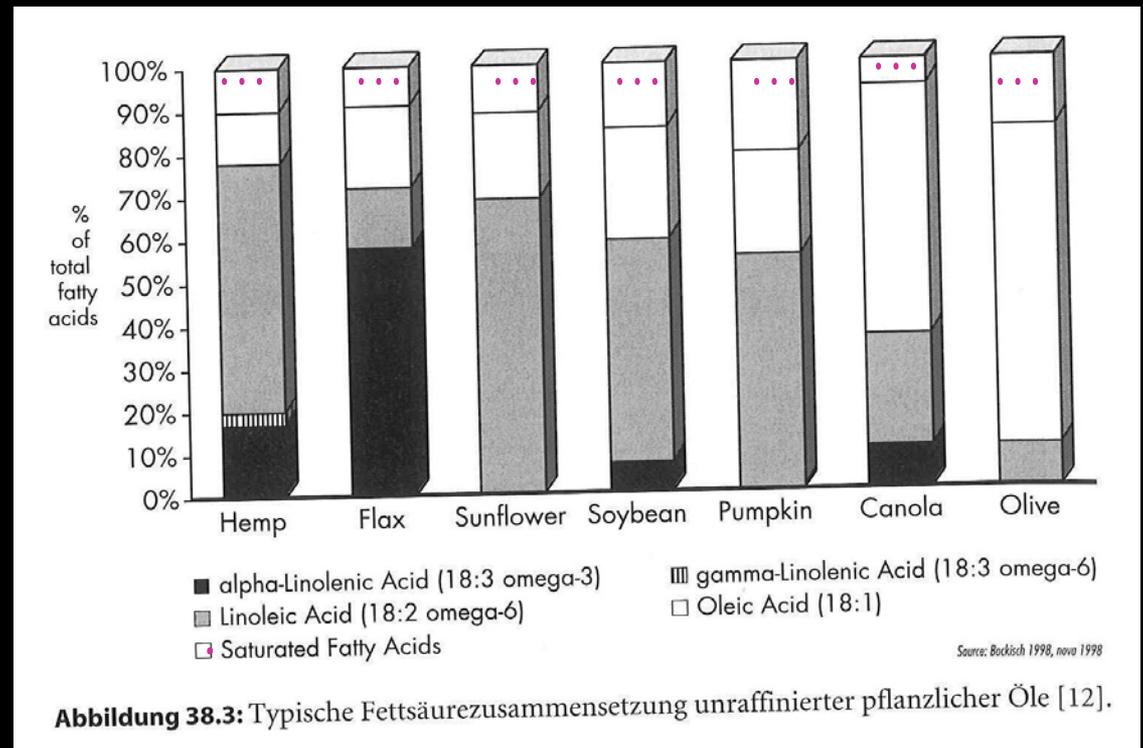
i Terpeni

- ~ 200 sostanze (volatili)
- Determinano il profumo della pianta (essenza)
- Prodotti nei peli ghiandolari e secreti nella resina, assieme ai cannabinoidi (inodori)
- A dipendenza della varietà e delle condizioni ambientali
- Azione analgesica, antiinfiammatoria, antiossidante, sedativa, ansiolitica, antibiotica
deduzioni per analogia – nessun significato

altri costituenti

- Flavonoidi (~ 30) antiossidanti, antiinfiammatori poco studiati, deduzioni per analogia

- Acidi grassi



- Nessuna relazione fra l'aspetto della pianta e il contenuto in cannabinoidi
- Nessuna relazione fra l'intensità del profumo e il contenuto in cannabinoidi

è necessaria un'analisi in laboratorio
per determinare la potenza della
“materia prima”

- La canapa è un complesso di sostanze attive che esplicano in parte effetti sinergici e in parte effetti antagonisti

è plausibile che in medicina la canapa sia più interessante / migliore del THC sintetico, purché la “materia prima” sia stata selezionata bene

3. i prodotti

(La fibra)

- Moltissimi prodotti di vario tipo e impiego (pacciamatura, lettiere per animali, pannelli isolanti, carta e cartonaggi, corde, tessili
- I cannabinoidi sono costituenti indesiderati
 - > Di nessun interesse per l'uso medico



L'olio di semi

- I semi di canapa non contengono THC
 - Se prodotto correttamente, l'olio di semi contiene quantitativi molto bassi di THC proveniente dai residui di erba
 - La legislazione sulle derrate alimentari fissa un valore limite per il THC (20 mg/ kg): i cannabinoidi sono costituenti indesiderati
- > Di nessun interesse per l'uso medico (nel senso classico)

L'essenza = olio essenziale

- Frazione volatile della resina, a base di terpeni
- Ottenuto per distillazione in corrente di vapore
- Il THC non passa nel distillato (max 0.08% anche con materia prima molto ricca di THC)
- Per produrre profumi e cosmetici o aromatizzare alimenti

> a scopo medico utile al massimo per l'aromaterapia

I prodotti da forno

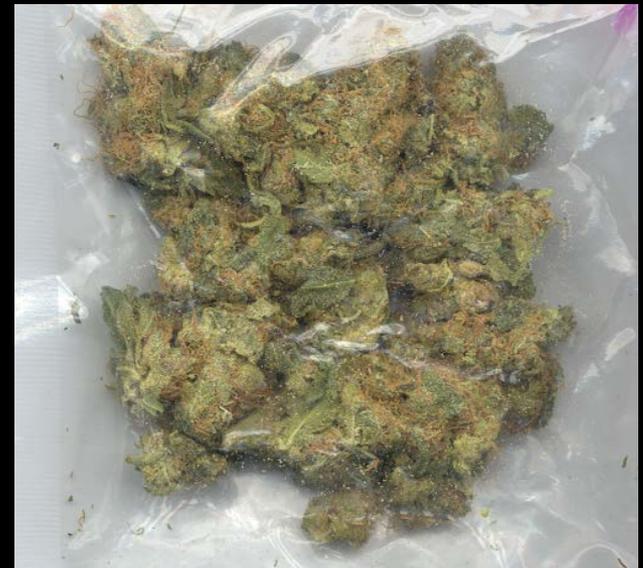
- Biscotti, torte
- 5 minuti a 200°C garantiscono la trasformazione del THCA in THC
- Modalità di assunzione della medicina popolare (cuocere l'erba nel burro e poi fare i biscotti...)

L'erba (marijuana)

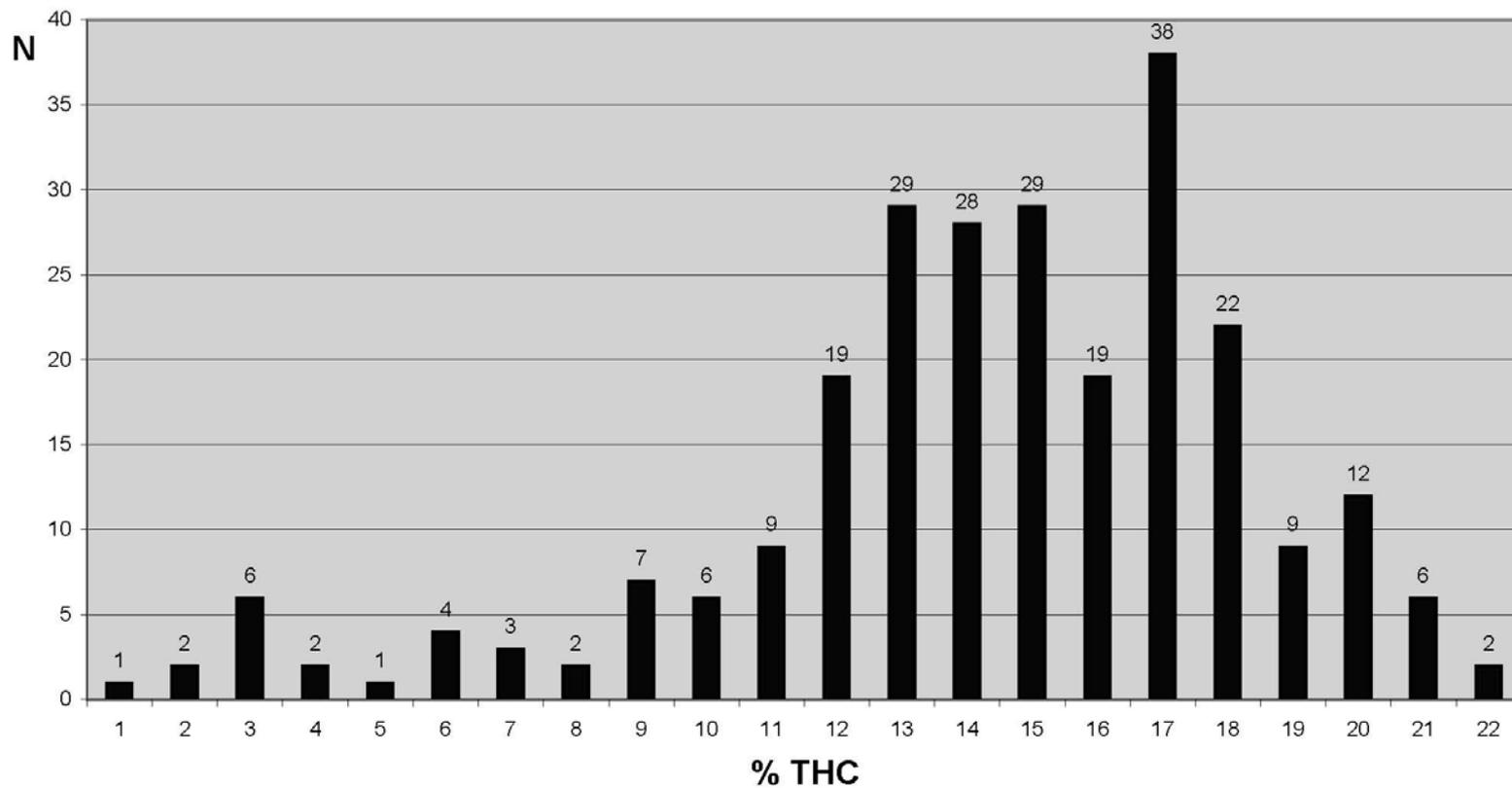
- Cime fiorite (mature e pulite) della pianta femminile
- THC 1960 1% - 1980 1.5% - 1984 3.3% - 1997 4.7% 29%.

Cave! Cosa si misurava una volta e cosa si misura oggi ?

- metodo analitico
- preparazione del campione



INDOOR - tenore in THC materia secca e piante mature (N=256)



6. i dubbi sul significato del THC elevato

- è più difficile da dosare
- ha un potere allucinogeno più marcato

→ questa canapa è più rischiosa
per la salute mentale ?

- se ne fuma meno, dunque si assumono
anche meno sostanze estranee

→ questa canapa è meno dannosa
per le vie respiratorie ?

pesticidi nelle coltivazioni indoor

- impiego in quasi tutte le coltivazioni
- rinvenuti in totale 61 prodotti
- nessun rispetto dei termini di attesa

- in alternativa al trattamento con pesticidi:
piante e marijuana con funghi, muffe e marciumi

Table 10 Pesticides commonly used in cannabis cultivation

Pesticide	Use	Residue Analytical Methods (RAM) Environmental Protection Agency (EPA) ¹ or Literature ²
Abamectin (Avermectins B1a and B1b)	Insecticide/acaricide	LC-FLD ¹ ; LC-MS/MS ²
Acequinocyl	Insecticide/acaricide	LC/MS/MS ¹
Bifenazate	Acaricide	LC ¹ ; LC-MS/MS ²
Bifenthrin (synthetic pyrethroid)	Insecticide	GC-ECD ¹ ; GC-MS/MS ²
Chlormequat chloride	Plant growth regulator (PGR)	IC, LC-MS/MS ²
Cyfluthrin (synthetic pyrethroid)	Insecticide	LC ² (WHO 2004); GC-MS/MS ²
Daminozide (Alar)	Plant growth regulator (PGR)	UV Spectroscopy ¹ ; LC-MS/MS ²
Etoxazole	Acaricide	GC-MS/(MS) ¹
Fenoxycarb	Insecticide	LC/UV ¹ ; LC-MS/MS ²
Imazalil	Fungicide	GC-ECD ¹ ; LC-MS/MS ²
Imidacloprid	Insecticide	LC-MS/MS ²
Myclobutanil	Fungicide	GC-ECD; GC-NPD ¹ ; GC-MS/MS ² ; LC-MS/MS ²
Paclobutrazol	Plant growth regulator (PGR); fungicide	LC-MS/MS ²
Pyrethrins*	Insecticide	GC-ECD ¹
Spinosad	Insecticide	LC-MS/MS; immunoassay ¹
Spiromesifen	Insecticide	GC-MS ¹ ; LC-MS/MS ²
Spirotetramat	Insecticide	LC/LC-MS/MS ²
Trifloxystrobin	Fungicide	GC-NPD ¹ ; GC-MS/MS ² ; LC-MS/MS ²

ECD = Electron capture detector; FLD = Fluorescence detector; GC = Gas chromatography; HPLC = Liquid chromatography; IR = Infrared spectroscopy; MS = Mass spectrometry; NMR = Nuclear magnetic resonance; NPD = Nitrogen phosphorous detector.

* Natural pyrethrins are tolerance exempt; synthetic pyrethrins are not.

La resina (hashish)

- Tavolette
- 2-12 (28)% THC
- Importanza diminuita



L'olio di resina (olio di hashish)

- Estrazione della resina con un solvente, filtrazione poi evaporazione
 - 30-70% di THC
 - Poco diffuso da noi
- > NB Il termine "olio" viene utilizzato per 3(4) prodotti della canapa molto diversi fra di loro

4. i farmaci

L'erba del mercato nero

- Contiene sufficiente THC ? Quanto ? Che dosaggio prescrivere ? (può fare effetto ?)
 - Idem ev per CBD
 - Come è la sua qualità (residui di pesticidi) ?
 - Ridiscutere tutto ogni volta che si cambia il "lotto"
 - Da fumare oppure per tisane e biscotti
- > (oggi) è altamente da sconsigliare (indipendentemente dai rischi penali)

L'erba di coltivazione propria

- Problemi idem come sopra
- Semmai, è roba da automedicazione ...
- I certificati medici non servono ...



L'erba autorizzata (Cannabis flos)

- Ad esempio NL:
 - Bedrocan 19% THC + 1% CBD
 - Bedrobinol 12% THC, CBD < 1%
 - Bediol 6% THC + 7.5% CBD
 - Bedica 14% THC, CBD < 1%
- Contenuto in cannabinoidi normato
- Assunzione tramite inalatore di vapore
- Finora nessuna (?) Ausnahmegewilligung in Svizzera, siccome elevato rischio di abuso

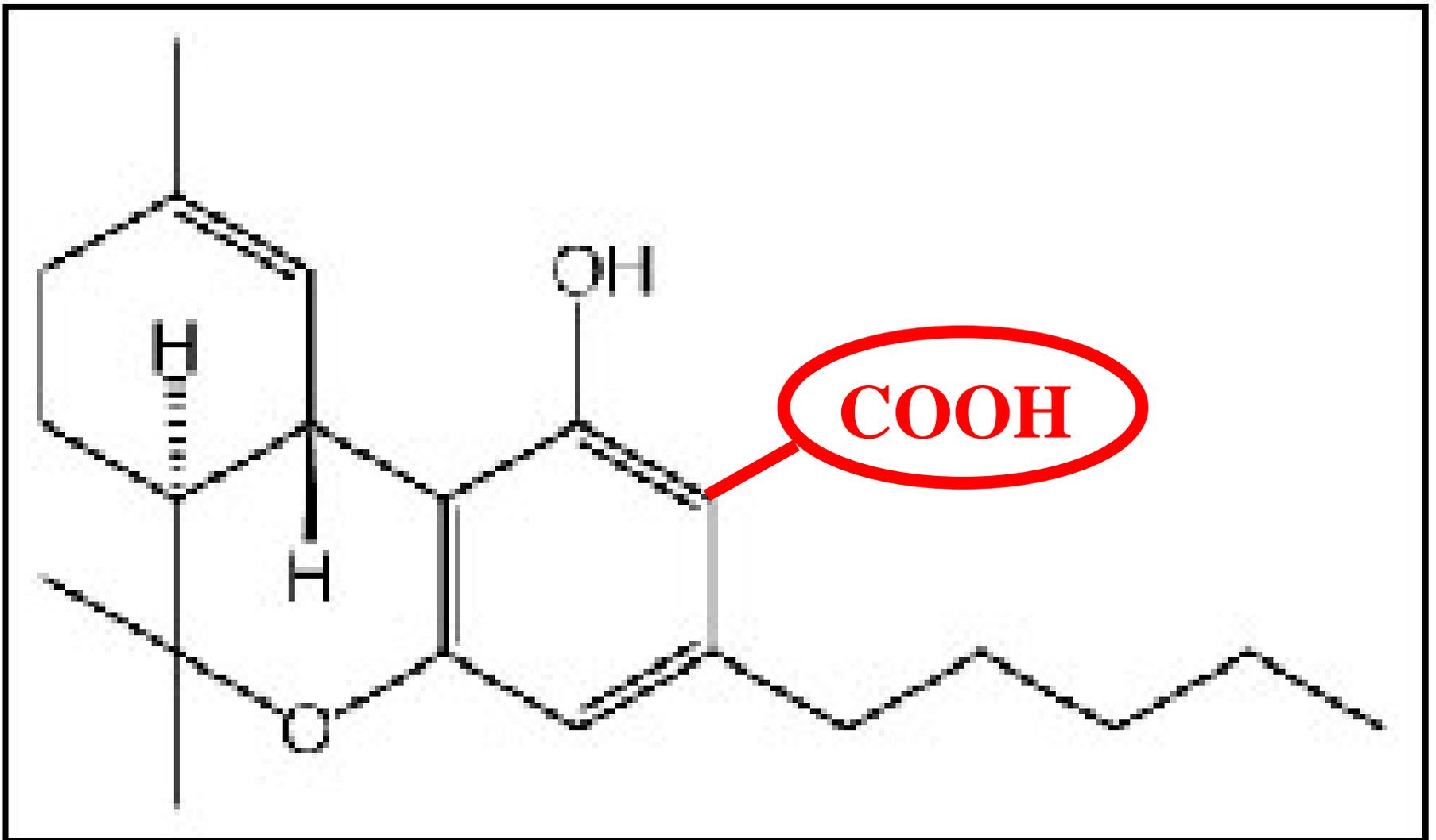
Le tinture fatte in casa

- Con materia prima del mercato nero oppure coltivata in proprio
> stessi problemi

Inoltre

- Bisogna saperle fare

THC e THCA



tenore in THC di alcuni medicinali (analizzati: 12 prodotti)

THC	+	THCA
• 0.06%	+	0.15%
• 0.07%	+	0.21%
• 0.09%	+	0.23%
• 0.1%	+	0.28%
• 0.15%	+	0.24%
• 0.38%	+	0.43%
• 1.9%	+	0.7%
• 4.8%	+	0.02%

per ottenere un effetto terapeutico occorrono ca 5 mg (es: 5 ml se 0.1%)

solo certi metodi analitici (HPLC) permettono di distinguere fra le due sostanze

I preparati magistrali a base di canapa

- Ad esempio: Cannabistinktur normiert
10 mg THC / ml
Bahnhofapotheke, M. Fankhauser, Dorfstrasse 2, 3550
Langnau
- Da materia prima controllata; estratto
"naturale" con alcol 80%
- Gocce per uso orale, 8 gtt = 2.5 mg
- 8 gtt 2-3 volte al giorno
- 10 ml ~ 120 franchi

I preparati magistrali a base di THC

- Ad esempio: Dronabinol-Lösung 2.5%
Bahnhofapotheke, M. Fankhauser, Dorfstrasse 2, 3550 Langnau
Apotheke zur Eiche, E. Kroner, Platz 10, 9100 Herisau
Toppharm Leonhards Apotheke, R.Jenni, Stampfenbachstr. 7, 8001 Zurigo
- Soluzione oleosa ("olio"...) di THC sintetico
- Gocce per uso orale, 7 gtt = 5 mg
- 5 g (125 mg di THC) ~ 225 franchi

I medicinali a base di estratti di canapa

- DCI: Nabiximols
- Sativex > vedi dopo

(prodotto molto interessante!)

I medicinali a base di THC

- Dronabinol = THC sintetico
Marinol® capsule da 2.5 – 5 – 10 mg, USA
oppure generico D
- Nabilone = derivato del THC
Cesamet® capsule da 1 mg, USA / GB

Oggi in Svizzera non hanno più mercato

5. indicazioni riconosciute della canapa a uso medico

Indicazioni ben documentate

119 SCRC 200-2011

- Nausea e vomito da antitumorali, radioterapia e antiretrovirali
- Stimolazione dell'appetito in malati di cancro o AIDS
- Dolori, spasticità e tremore in SM
- Dolore oncologico e dolore neurologico

Indicazioni ben documentate

- Marinol e Cesamet sono omologati per
 - nausea e vomito da chemioterapia in pazienti che non hanno risposto a niente
- Marinol è inoltre omologato per
 - anoressia associata a perdita di peso in pazienti con AIDS
- Sativex è omologato per spasticità da sclerosi a placche
 - vedi dopo

Indicazioni poco documentate

- Glaucoma
- Eemicrania
- Epilessia
- Parkinson
- Depressione
- Huntington
- Tourette

Rapporti aneddotici

- Insonnia
- Asma
- Ipertensione
- Prurito
- Dismenorrea
- Ansia
- Colite ulcerosa / Crohn
- Allergie
- Alzheimer
- Danni cerebrali, ictus
- Tumori
- Sindrome di astinenza da oppiacei, bzp, alcol
- Disturbi psicotici
-
-

In ogni caso:

- In nessuna indicazione la canapa è il trattamento di prima scelta
- In tutti i casi la canapa è il trattamento da considerare solo quando è **dimostrato** che il resto non funziona (lo esige anche la legge!)
- Una parte non trascurabile di pazienti non sopporta il trattamento
- Disturbi di attenzione, concentrazione, equilibrio, stanchezza, nausea, stitichezza, secchezza delle mucose (tolleranza rapida); 1% di problemi psichici gravi



15.1.96