

CORSO SUPERIORE SIFO IN FARMACIA CLINICA

Edizione 2017-2018 I anno

Catania, dal 17 al 19 ottobre 2017



Presentazione del Manuale SIFO-SIFAP per l'uso dei
cannabinoidi a carico del SSN

D. Zanon – Silvia DiMarco

15 settembre: tavola rotonda Spoleto

**Dalla valutazione alla galenica clinica: il ruolo del farmacista SSN
CANNABIS TERAPEUTICA E PREPARAZIONI GALENICHE**

MODALITA' DI PRESCRIZIONE, ALLESTIMENTO, DISTRIBUZIONE E SCARICO



29 settembre – 1 ottobre: congresso SIFAP Napoli

VI CONGRESSO NAZIONALE SIFAP

**IL FARMACISTA PREPARATORE
INCONTRA IL PAZIENTE**

5 ottobre: ruolo della galenica clinica nella continuita' ospedale territorio - Padova

I SESSIONE – CANNABIS

Aspetti farmacologici, clinico-tossicologici e terapeutici della Cannabis – Roberto Padrini

La produzione di Cannabis ad uso medico – Referente SCFM di FI



un breve riassunto...

cos'ha detto il prof. Riccardi

Il sistema endocannabinoide e i farmaci cannabinoidi

Spoleto 15 settembre 2017

Carlo Riccardi
Università di Perugia

Ci sono molti tipi di Cannabis e l'impollinazione dovuta al vento è difficile. Non ci sono banche di polline (vietato) organizzate per mantenere il controllo della qualità della pianta

Quali e quanti sono i principi attivi della Cannabis con effetti utili ed in grado di curare le malattie?

La ricerca è stata ostacolata dall'assunto che tutti i composti funzionano come il THC e a tutti sono state poste le stesse restrizioni

Possiamo agire sul sistema endocannabinoide senza usare principi attivi della Cannabis?

I cannabinoidi hanno azioni localizzate e a corta emivita. Inoltre agiscono su un sistema presente in tutto il corpo ed è quindi molto difficile evitare effetti avversi. Agire sui sistemi enzimatici di degradazione?

Quale è la migliore via di somministrazione di farmaci derivati della Cannabis?

Sarebbe necessario ad esempio che il THC non raggiungesse il cervello; ma non sappiamo abbastanza del metabolismo dei diversi componenti della Cannabis.

il dr.Rossi

Cannabis terapeutica e medicina generale

Davvero una nuova opportunità?

dr. Alessandro Rossi, Terni

S.I.M.G.

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

REGIONE DEL VENETO



ULSS2
MARCA TREVIGIANA

Ruolo della Galenica Clinica nella continuità Ospedale-Territorio

Padova 5 Ottobre 2017



Metodiche di Allestimento OLEOLITO

Metodica Romano-Hazekamp (2013)

La finalità dello studio era quella di stabilire la capacità estrattiva dei vari solventi utilizzati, valutarne la tossicità, la fattibilità, l'economicità ed individuare quelli in grado di soddisfare requisiti di uso medico. La metodica validata per l'estrazione in olio prevede un riscaldamento abm all'ebollizione (100) per 120 minuti, che permette alla cannabis di raggiungere temperature di estrazione di 92-94 C.

La cannabis non trattata viene estratta in bagno maria ad olio, con temperatura di estrazione di 110 per 120 minuti e quindi lasciata progressivamente raffreddare per altri 120 minuti fino a temperatura ambiente.

Metodica Citti Cannazza (2016)

Metodica Sifap (in eleborazione)

Evoluzione della precedente, cui viene aggiunto un preventivo riscaldamento della cannabis in stufa a secco a 115 per 40 minuti, in recipiente ermeticamente chiuso. In queste condizioni di tempo e temperatura, la percentuale di decarbossilazione viene teoricamente valutata intorno al 40%

ISS realizza uno studio per verificare i dati di stabilità dei principi attivi nelle preparazioni quali decotti e estrazioni oleose e specifica la metodologia di titolazione

"Evaluation of cannabinoids conc. Anda stability" (2017)



Titolazione Medicina di Laboratorio

CURVA DI CALIBRAZIONE

Gli standard puri di THC, CBD e CBN vengono diluiti in metanolo in modo da realizzare la concentrazione di 50, 100, 250, 500 e 1000 ug/l

PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

Il campione di oleolito viene diluito 1/100 con isopropanolo e successivamente con metanolo, infine con fase mobile A (acido formico millimolare con 5% di metanolo) 1 a 4

CONDIZIONI CROMATOGRAFICHE

Cromatografo Agilent Infinity 1260 con analizzatore di massa Agilent 6420

Concentrazione finale espressa in mg di analita per ml di olio

dr.ssa Pellegrini

MONITORAGGIO DELL'USO E DELLA SICUREZZA DELLE PREPARAZIONI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS

MANUELA PELLEGRINI

Istituto Superiore di Sanità
Centro Nazionale Dipendenze e Doping

*SPOLETO
PALAZZO MAURI
15 SETTEMBRE 2017*



Centro Nazionale
Dipendenze e Doping

Cannabis per uso medico: Criticità (1)

Gli impieghi di cannabis ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, revisioni sistematiche e meta-analisi con **evidenze scientifiche di qualità moderata o scarsa**:

- Mancata standardizzazione delle modalità di preparazione della cannabis
- Dosaggi incerti e non chiaramente riportati negli studi
- Numero di studi ancora scarso e con un campione limitato di pazienti

Questi sono problemi importanti quando è necessario accertare la sicurezza e l'efficacia della cannabis per uso medico nei trial clinici.

Cannabis per uso medico: Criticità (2)



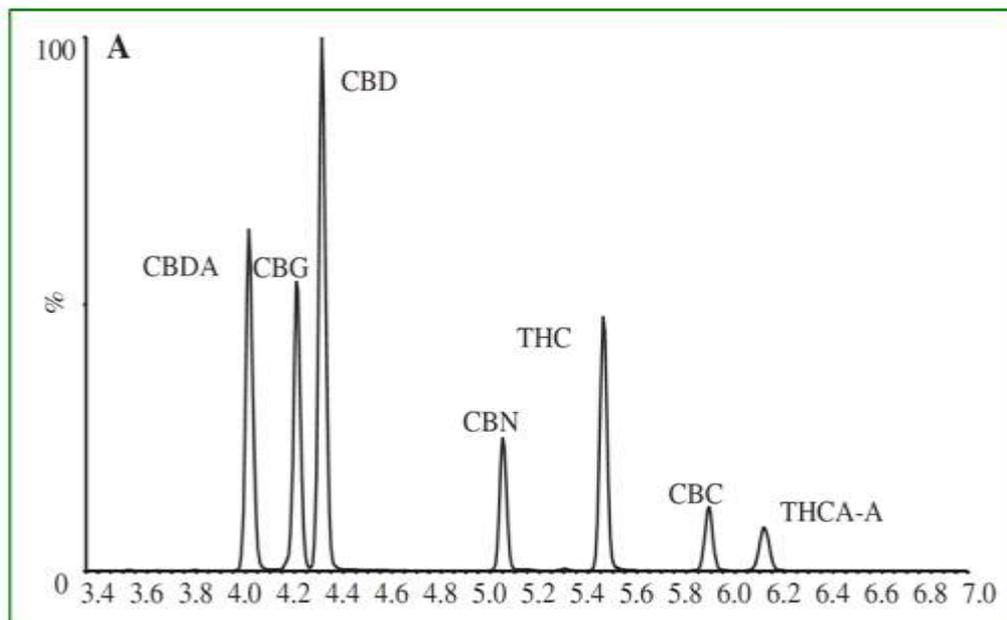
- La concentrazione di THC varia ampiamente e le preparazioni possono avere diverse proporzioni di THC e CBD
- Il metodo di somministrazione (orale, fumato, vaporizzato) e le diverse forme di preparazione (steli, germogli, hashish, olio estratto o sintetico) hanno un diverso impatto sulla biodisponibilità e sugli effetti farmacologici dopo l'uso.
- Le dosi per ottenere effetti terapeutici ed evitare effetti avversi possono essere stabilite sapendo il tipo di pianta utilizzato e le procedure di coltivazione e lavorazione.

Si raccomanda comunque di proseguire le ricerche per ottenere evidenze sostanziali.



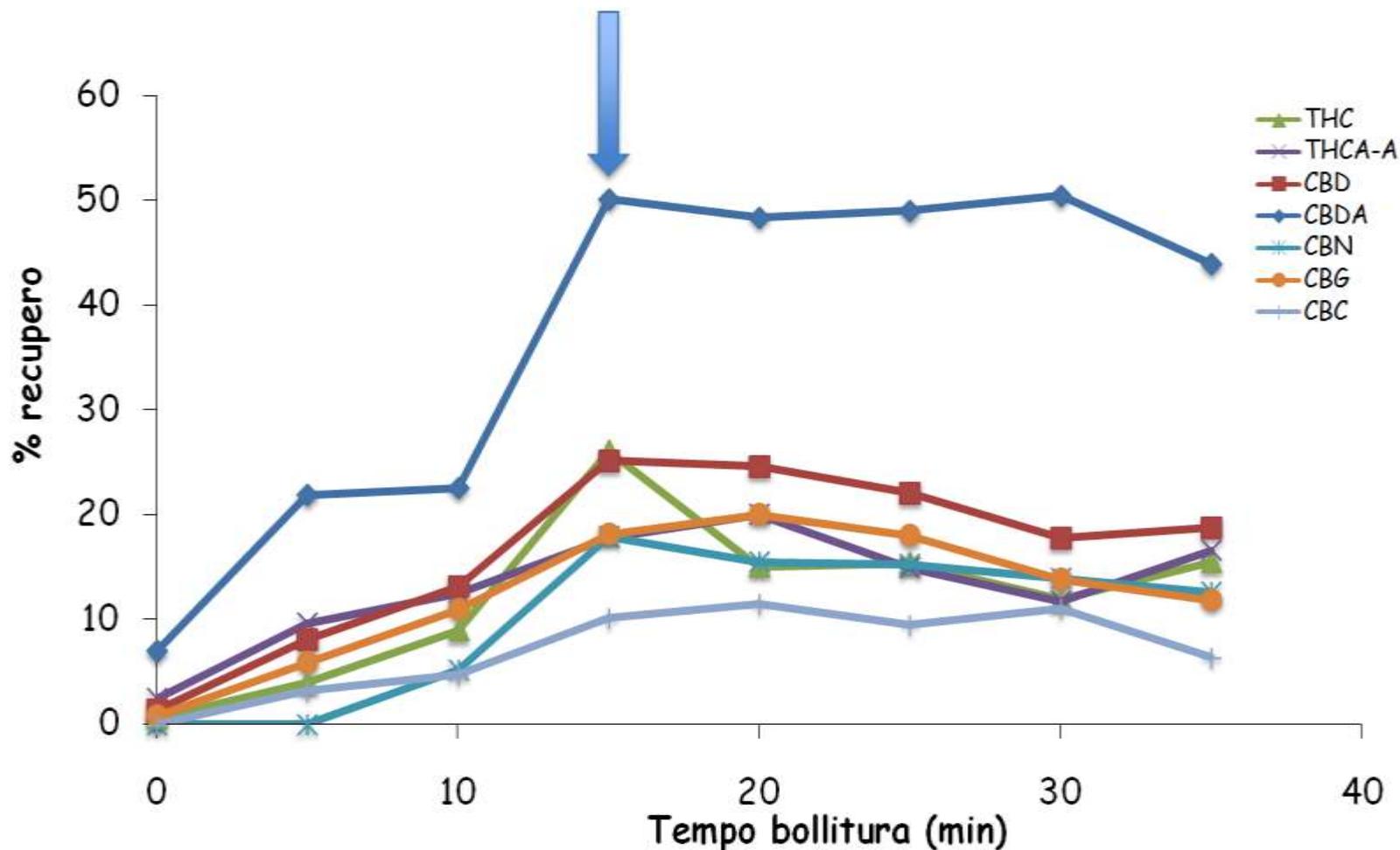
Messa a punto di una metodica in cromatografia liquida associata alla spettrometria di massa per la simultanea identificazione e quantificazione dei principali cannabinoidi

- Δ -9 tetraidrocannabinolo (THC) ,
- Δ -9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A),
- cannabidiolo (CBD),
- Cannabidiolo acido (CBD-A),
- cannabinolo (CBN),
- cannabigerolo (CBG)
- cannabicromene (CBC)





Valutazione della variazione della percentuale di recupero dei principi attivi modificando i tempi di bollitura del decotto





Conclusioni decotto

- ✧ **15 minuti** sono sufficienti per ottenere le concentrazioni più alte dei cannabinoidi nel decotto;
- ✧ **Assumere il decotto preparato di fresco**: se non viene consumato al momento della preparazione, è possibile conservarlo in recipiente chiuso in frigorifero per un **massimo di 24 ore**.

La **quantità media di principi attivi (THC e CBD)** contenute nel decotto, e che quindi possono essere assunte dal paziente, preparato secondo modalità di preparazione standardizzate è la seguente*:

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



Poiché i medici prescrittori preferivano le preparazioni oleose a quelle in acqua (decotto) durante lo svolgimento del progetto si è deciso di ampliare gli studi e le analisi di farmacotossicologia sulle preparazioni di cannabis per uso medico FM-2 prodotta in Italia dall'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze eseguendo analisi qualitative su **preparazioni oleose** non previste dal progetto pilota originario



Conclusioni olio

- ✧ La capacità estraente dell'olio è maggiore dell'acqua (decotto);
- ✧ Il pre-trattamento ad alte temperature determina una completa decarbossilazione delle forme acide del THC e del CBD, noti per collaborare agli effetti benefici di cannabis.
- ✧ La stabilità dei campioni di olio è risultata superiore a quella dei campioni di decotto

La quantità media di principi attivi (THC e CBD) contenute nell'olio, e che quindi possono essere assunte dal paziente, è la seguente:

gocce di olio assunto*	mg THC assunto	mg CBD assunto
1	0,12	0,25
5	0,61	1,27
10	1,22	2,54
15	1,83	3,81

(*) 1 goccia sono in media circa $0,032 \pm 0,002$ ml

altro intervento

n. prescrizioni - utilizzatori per provenienza geografica: top five (agg agosto 2017)

1. Toscana (2908-1844)
2. FVG (690-343)
3. PA Bolzano (239-183)
4. Emilia Romagna (523-183)
5. Liguria (244-259)

Acquisto g cannabis (agg. 2015)

1. Puglia (38.325)
2. Toscana (30.850)
3. Liguria (13.325)
4. Emilia Romagna (11.305)
5. Lombardia (6.050)

Monitoraggio della sicurezza delle preparazioni magistrali di cannabis

Francesca Menniti-Ippolito

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Farmaci
Istituto Superiore di Sanità



Sospette reazioni avverse a cannabis

Al 30 giugno 2017 nel sistema di fitosorveglianza sono state registrate **42 segnalazioni** di sospette reazioni avverse associate a uso medico di cannabis.

età mediana dei pazienti **61 anni** (range: 22-84)

donne **74%**

70% operatori sanitari Regione Toscana

anche Piemonte, Liguria, Veneto, Lombardia e Abruzzo

Prodotti Bedrocan, Bediol. ultimo semestre cannabis FM2 (4 segnalazioni gennaio-giugno 2017)

Conclusioni

- Pochi dati pubblicati sulla sicurezza dell'uso medico (per lo più da trial)
- Poche stime di rischio ma cannabis relativamente sicura a breve e a lungo termine
- Modalità di somministrazione decotto non presente negli studi pubblicati (fumo, capsule, vaporizzazione, spray oro-mucosale)
- Tipo di reazioni sovrapponibili ai trial e a diverse formulazioni
- Sistema di raccolta di sospette reazioni avverse dell'OMS su uso ricreativo
- Sottosegnalazione problema di tutti i sistemi di segnalazione spontanea

1 ottobre Napoli

1. Titolazione per ogni olio magistrale
2. Analisi da parte di laboratorio autorizzato ex dm 309/90 art. 49
3. Trasporto analita mediante buono acquisto
4. Finchè non ci sono dati certi di stabilità non si può emettere monografia cannabis
5. Ok Bedrocan estero, Bediol sostituito da FM2
6. Decotto dovrebbe essere conservato non oltre 1 giorno



**RUOLO DELLA GALENICA
CLINICA NELLA CONTINUITA'
OSPEDALE-TERRITORIO**
Padova 5 ottobre 2017



La produzione di Cannabis ad uso medico

Grassi Gianpaolo

Primo ricercatore
del CREA-CI
Rovigo

gianpaolo.grassi@crea.gov.it



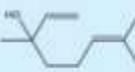
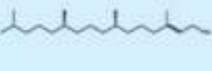
CBD CBD CBD

WP -1: Research topics developed at CREA-CI



1. Cannabis senza cannabinoidi (placebo)
2. Cannabis con chemiotipo THC prevalente
3. Cannabis con chemiotipo CBD prevalente
4. Cannabis con chemiotipo CBG prevalente
5. Cannabis con alto contenuto di THCV
6. Cannabis con alto contenuto CBDV
7. Cannabis con alto contenuto GLA
8. Cannabis con elevato contenuto di terpeni
9. Cannabis adatta alla coltivazione indoor o outdoor
10. Cannabis tri e tetraploidi

Terpeni presenti nella *Cannabis* che hanno attività sinergica con i cannabinoidi

Terpenoid	Structure	Commonly encountered in	Pharmacological activity (Reference)	Synergistic cannabinoid
Limonene		 Lemon	Potent AD/monoaminoxidase via inhalation (Korom et al., 1995) Anxiolytic (Cavalho Freitas and Costa, 2002; Puttini Ade et al., 2006) via 5-HT _{1A} (Kuroya et al., 2006) Apoptosis of breast cancer cells (Mgushin et al., 1998) Active against acne bacteria (Kim et al., 2008) Dermatophytes (Langanetti et al., 2007; Singh et al., 2010) Gastro-oesophageal reflux (Ham, 2010)	CBD CBD CBD, CBG CBD CBG THC
α-Pinene		 Pine	Anti-inflammatory via PGE-1 (GE et al., 1989) Bronchodilatory in humans (Jale et al., 1996) Acetylcholinesterase inhibitor, aiding memory (Pony et al., 2000)	CBD THC THC?, CBD
β-Myrcene		 Mint	Blocks inflammation via PGE-2 (Lomonetti et al., 1991) Analgesic, antagonized by naloxone (Rao et al., 1990) Sedating, muscle relaxant, hypnotic (de Vile et al., 2002) Blocks hepatic carcinogenesis by aflatoxin (de Oliveira et al., 1997)	CBD CBD, THC THC CBD, CBG
Linalol		 Lavender	Anti-anxiety (Russo, 2001) Sedative on inhalation in mice (Buchbauer et al., 1993) Local anesthetic (Ile et al., 2000) Analgesic via adenosine A _{2A} (Pezra et al., 2006) Anticonvulsant/anti-glutamate (Elisebetky et al., 1995)	CBD, CBG? THC THC CBD CBD, THC, CBDV
β-Caryophyllene		 Pepper	Potent anti-inflammatory (de Soco et al., 2003) AI via PGE-1 comparable phenylbutane (Basil et al., 1988) Gastro. cytoprotective (Zambe et al., 1996) Anti-malarial (Campbell et al., 1997) Selective CB ₂ agonist (100 nM) (Gertch et al., 2008) Treatment of psoriasis? (Karsik et al., 2007) Treatment of addiction? (Li et al., 2010)	CBD THC ? THC THC CBD
Caryophyllene Oxide		 Lemon balm	Decreases platelet aggregation (Lin et al., 2003) Antihyalin in onychocytosis comparable to ciclosporin and sulfonamide (Yang et al., 1999) Insecticidal/anti-feedant (Bettante et al., 1993)	THC CBC, CBG THCA, CBGA
Nerolidol		 Orange	Sedative (Bisset et al., 1972) Skin penetrant (Coomes and Barry, 1994) Potent antimalarial (Lopez et al., 1999; Rodriguez-Godart et al., 2004)	THC, CBN - ?
Phytol		 Green tea	Anti-inflammatory activity (Amada et al., 2005) Breakdown product of chlorophyll Prevents Vitamin A teratogenesis (Arthofer et al., 2002)	? - -
			Prevents Vitamin A teratogenesis (Arthofer et al., 2002) GABA via SSADH inhibition (Bang et al., 2002)	CBD -

Representative plants containing each terpenoid are displayed as examples to promote recognition, but many species contain them in varying concentrations. 5-HT, 5-hydroxytryptamine (serotonin); AD, antidepressant; AI, anti-inflammatory; CB₁/CB₂, cannabinoid receptor 1 or 2; GABA, gamma aminobutyric acid; PGE-1/PGE-2, prostaglandin E-1/prostaglandin E-2; SSADH, succinic semialdehyde dehydrogenase.

Quali sono le priorità dei pazienti



1. **Corsi di formazione per medici di base;**
2. **Regolarizzare le posizioni dei malati che hanno la patente e vengono trattati alla stregua di drogati con patenti speciali;**
3. **Pensare a vaporizzatori come ausili medici, quindi o forniti dal SSR o con la possibilità di scaricarli dalle tasse;**
4. **Qualora venisse prevista l'erogazione gratuita, la cannabis terapeutica dovrebbe essere fornita non solo nelle farmacie ospedaliere, ma anche in quelle private;**
5. **Stanziamiento di fondi per attivare le ricerche cliniche per cannabis terapeutica;**
6. **Campagne di sensibilizzazione sull'argomento ricerca clinica anche a livello antitumorale e antiepilettico;**
7. **Fornire informazioni adeguate ai pazienti con pagine web apposite gestite dal Ministero della Salute;**
8. **Aumentare il numero di patologie per cui è possibile prescrivere in erogazione gratuita la cannabis terapeutica;**
9. **Non contingentare a priori i quantitativi di cannabis che i medici ritengono di dover prescrivere ;**
10. **Coinvolgere l'AIFA nei controlli delle farmacie in modo che ogni farmacia offra prodotti identici su tutto il territorio (in particolare per oli e resine);**
11. **Concedere licenze ad aziende private, sul modello canadese, che coltivino varietà specifiche per patologie particolari come epilessia, tumori etc etc., sotto stretto controllo statale!**

5 ottobre Padova

1. vasto know-how produttivo
2. possibilità selezione specie a contenuto
variabile CBD e THC >>> Placebo
3. fuga esperti cannabis all'estero, necessità
investimenti

Cannabis terapeutica. E ora l'Istituto farmaceutico di Firenze chiede 12 milioni per produrla

Quotidiano Sanità [quotidianosanita@qsedizioni.it]

Governo e Parlamento

Cannabis terapeutica. Disegno di legge a rischio blocco: la Difesa chiede 12 mln per la produzione nello stabilimento di Firenze

11 OTT - Nella relazione tecnica depositata in Commissione Bilancio alla Camera si richiama inoltre alla necessità di un incremento del fabbisogno di personale per l'aumento della produzione prevista. Da qui il rischio di un parere negativo durante l'esame che dovrebbe aver luogo nella giornata di domani. La ministra Pinotti apre a possibili modifiche. Ma ora è corsa contro il tempo per apportare i correttivi su quell'articolo 6 osteggiato anche dal Ministero della Salute. Come extrema ratio la relatrice non esclude un suo possibile ritiro. [LA RELAZIONE](#) **Leggi >**

TAKE HOME MESSAGE

1. Necessità di RCT
2. Decotto Vs Oleolita
3. Standardizzare la formulazione
4. Ricercare specie selezionate di canapa
5. Aumentare produzione nazionale
6. Monitoraggio (?)
7. necessità di un modus operandi condiviso ed omogeneo >> documento SIFO-SIFAP

Il documento SIFO-SIFAP

1. analisi della letteratura
2. fotografia esigenze regionali
3. proposta gestionale per il farmacista
4. proposta prescrittiva per il medico
5. proposta formulazione standardizzata
6. punto di partenza

...ci sono ancora un po' di cose da scrivere...



grazie per l'attenzione!!