Corso ECM
Ruolo della galenica clinica nella continuità ospedale-territorio
Padova, 5 ottobre 2017

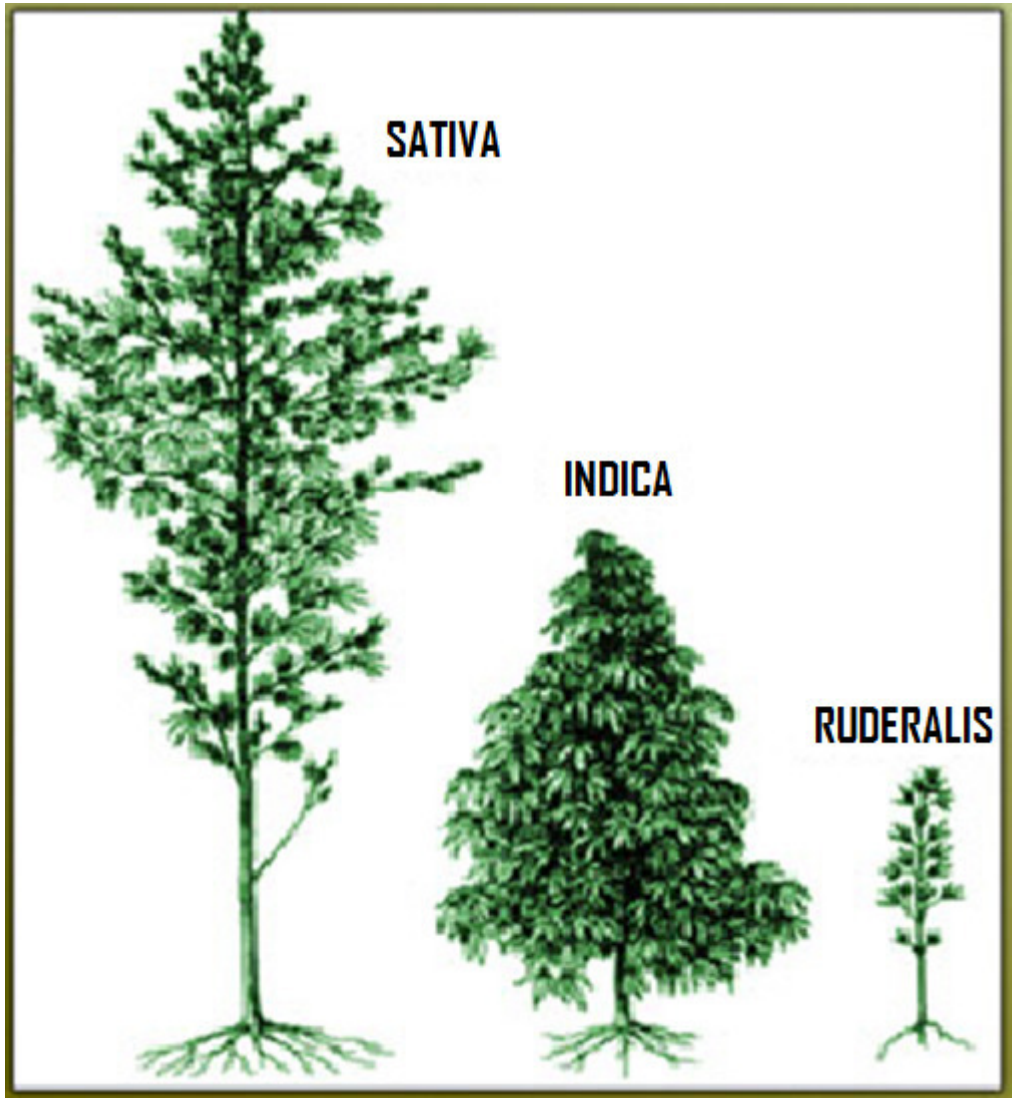
Aspetti farmacologici, clinico-tossicologici e terapeutici della *Cannabis*

Roberto Padrini

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA
DIMED

Tipi di *Cannabis*



Sativa

Indica

Rudelaris

CARATTERISTICHE della *CANNABIS* prodotta dallo Stabilimento Farmaceutico Militare di Firenze (**FM-2**)

Materiale biologico (*Cannabis sativa*):

infiorescenze femminili, essiccate
e macinate (granulometria < 4 mm)

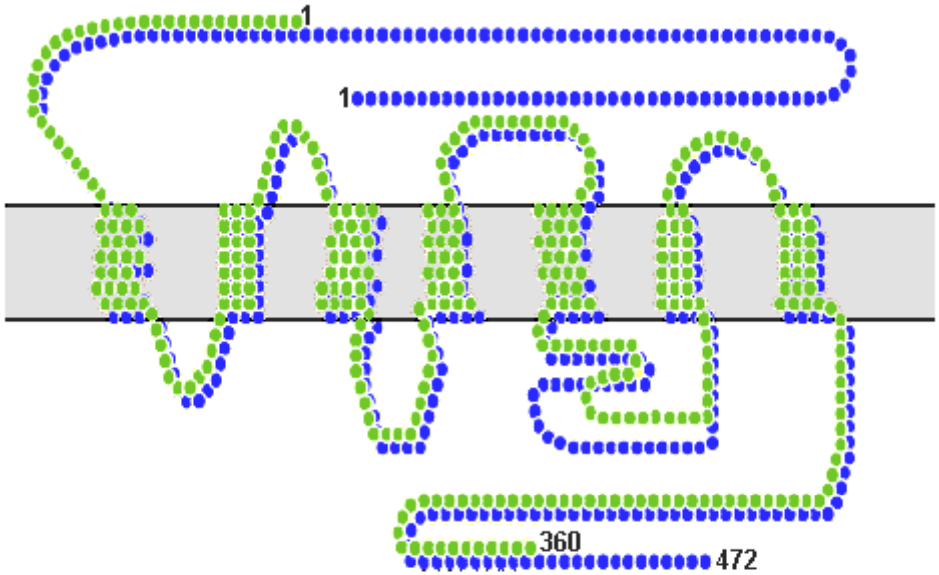
Composti presenti:	**quantità**:
Precursori acidi di:	
a) Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)	5-8%
b) Cannabidiolo (CBD)	7,5-12%
c) Tetraidrocannabivarina (THCV)	< 1%
d) Cannabigerolo	
e) Cannabicromene	

Formulazioni di cannabis legalmente disponibili in Italia

https://www.farmagalenica.it

PRODOTTO	contenuto		tipo di *cannabis*
	THC	**CBD**	
Bedrocan	22%	<1%	*sativa*
Bediol	6%	8%	*sativa*
Bedica	14%	<1%	*indica*
Bedrobinol	12%	<1%	*sativa*
Bedrolite	<0.4%	9%	*sativa*
FM2	**5-8%**	**7.5-12%**	***sativa***

RECETTORI dei CANNABINOIDI:
(accoppiati a proteine G inibitorie)



Struttura dei recettori CB1 ● e CB2 ●

Bersagli farmacologici del THC

CB1 neuronali (presinaptici):

Inibiscono il rilascio di mediatori

- eccitatori (glutamato)
- inibitori (GABA)

CB2 nel **sistema immunitario**:

- inibiscono la migrazione dei neutrofili
- inibiscono il rilascio di INF-γ

Effetti non cannabinoidi (THC):

- inibizione recettori-canale $5HT_{3a}$
- inibizione canali del Ca^{+2} tipo N e P/Q
- attivazione canali del K^{+}
- potenziamento recettori-canale della glicina
- attivazione recettori PPAR-γ

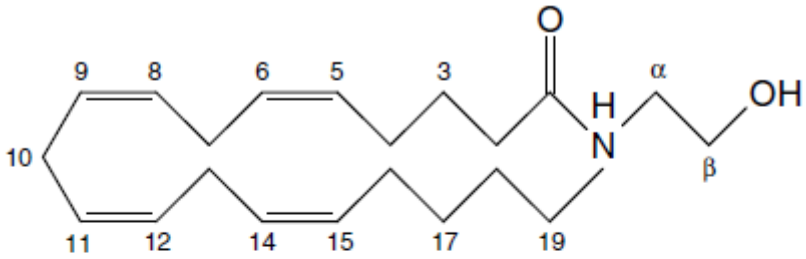
Recettore non cannabinoide GPR-55 (lisofosatidil-inositolo):

Modula:

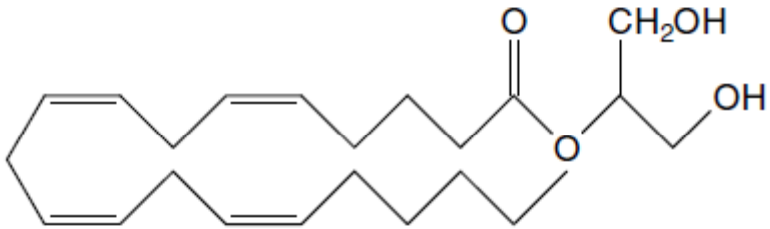
- metabolismo energetico
- riassorbimento osseo
- oncogenesi

ENDOCANNABINOIDI
(agonisti endogeni CB1/CB2)

Lipidi di membrana



Arachidonylethanolamide (anandamide)

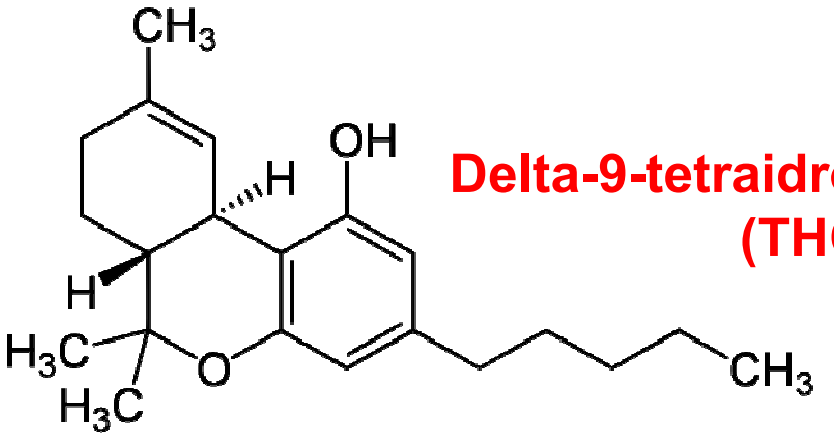


2-Arachidonylglycerol

Palmitylethanolamide

Aumento dei livelli di anandamide nei pazienti schizofrenici.

Il blocco dei recettori CB1 (rimonabant) può provocare depressione e casi di suicidio.



Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)

AGONISTA PARZIALE
dei recettori **CB1 e CB2**

Può agire come antagonista nei confronti dei cannabinoidi endogeni nelle aree a bassa densità o attività recettoriale.

Agonista del recettore GPR-55

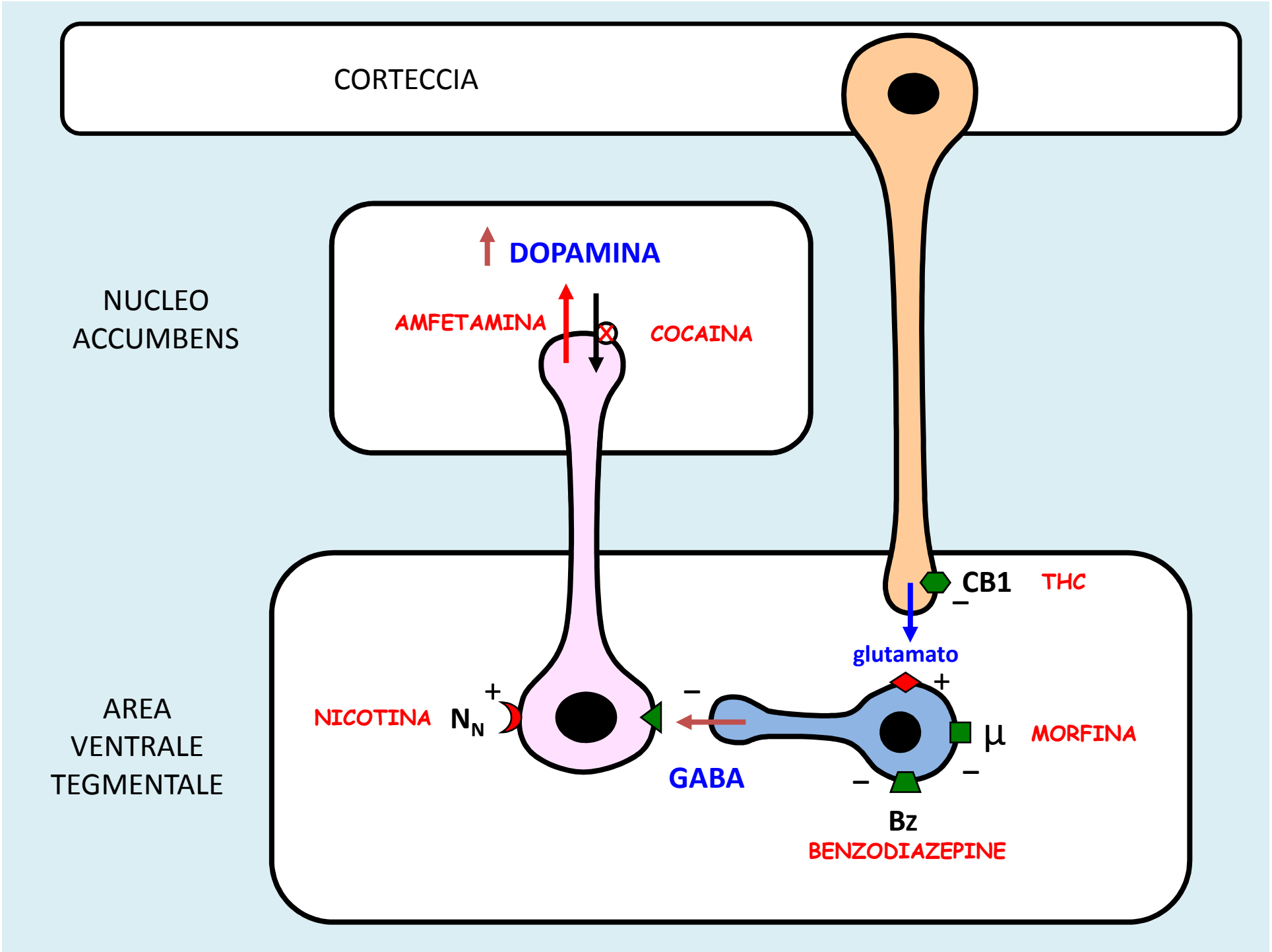
L' effetto farmacologico finale dipende anche dal tipo di mediatore di cui viene inibito il rilascio:

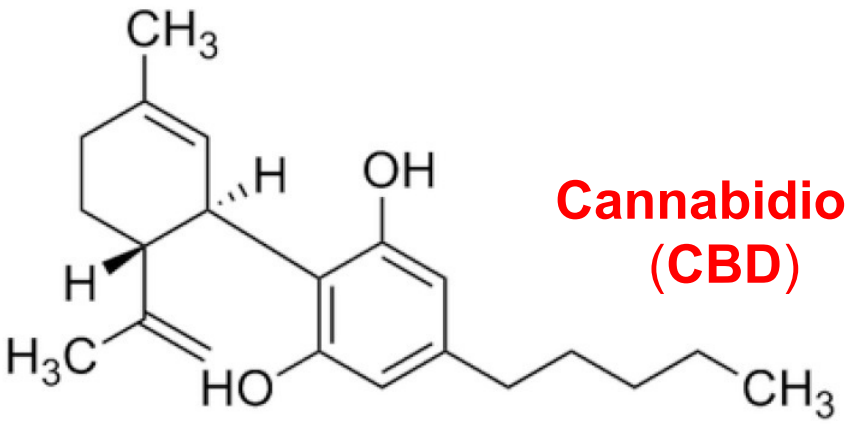
- eccitatorio (glutamato)
- inibitorio (GABA)

Nell'uso prolungato si sviluppa tolleranza alla maggior parte degli effetti.
Basso il rischio di dipendenza fisica e psichica.

THC

EFFETTI FARMACOLOGICI		EFFETTI INDESIDERATI
sensazione di benessere, euforia riduzione ansia, induzione sonno intensificazione delle percezioni sensoriali	**Effetti psicotomimetici**	disforia, spersonalizzazione ansia, panico, spossatezza allucinazioni, aggravamento psicosi
analgesia effetto antiemetico aumento dell'appetito effetto miorilassante	**SNC**	inibizione della memoria a breve termine alterazione della coordinazione motoria catalessia
riduzione pressione intraoculare	**Occhio**	arrossamento congiuntiva riduzione flusso lacrimale
tachicardia vasodilatazione	**Sist. Cardiovascolare**	Ipotensione ortostatica
broncodilatazione	**Sist. Respiratorio**	
	Sist. Gastrointestinale	ridotta salivazione ridotto svuotamento gastrico e transito int.
effetti anti-infiammatori	**Sist. Immunitario**	depressione immunità umorale e cellulare


CORTECCIA
NUCLEO ACCUMBENS
DOPAMINA
AMFETAMINA
COCAINA
AREA VENTRALE TEGMENTALE
CB1
THC
glutamato
NICOTINA
N_N
GABA
μ
MORFINA
Bz
BENZODIAZEPINE



Cannabidiolo (CBD)

Bassa affinità per i recettori **CB1 e CB2**

Agonista inverso CB1/CB2
Antagonista GPR-55

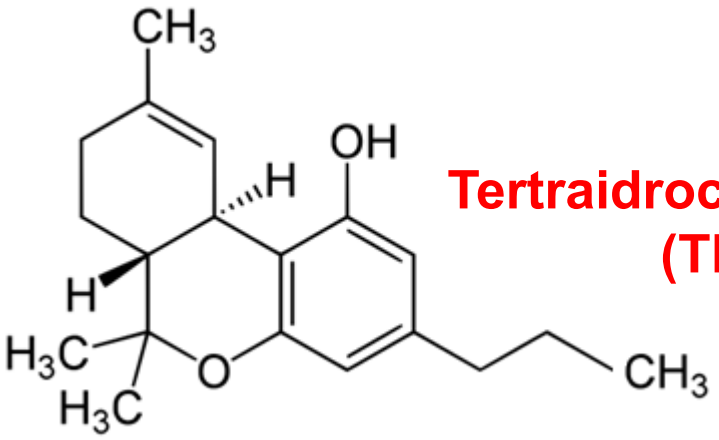
Non ha effetti psicotropi e analgesici diretti

Antagonizza alcuni effetti indesiderati del THC (ansia, psicosi, tachicardia)
Potenzia alcuni effetti del THC (analgesia)
Aumenta il tono degli endocannabinoidi
Stimola i recettori della serotonina 5-HT_{1A}
Blocca il reuptake di adenosina

Effetti antiinfiammatori :

- riduce le citochine (TNF-α, IL-6, IL-1β)
- inibisce la migrazione dei neutrofili e della microglia
- effetti antiossidanti, anti-ROS

Effetti antiepilettici, antipsicotici, antiemetici, neuroprotettivi



Tertraidrocannabivarina (THCV)

ANTAGONISTA recettori **CB1**

AGONISTA PARZIALE
dei recettori **CB2**

Non ha effetti psicotropi

Non ha effetti anoressizzanti (a differenza del rimonabant)
Migliora la resistenza all'insulina (topi obesi)
Effetti antiepilettici (convulsioni da pentilenterazolo)

FARMACOCINETICA del THC **somministrazione e.v.**

Table IV. Pharmacokinetic data for Δ^9-tetrahydrocannabinol

Subjects	Dose (mg)	AUC (µg • min/L)	C_{max} (µg/L)	$t_{½\beta}$ (h)	Vd (L)	CL (ml/min)	References
Intravenous							
4 nonusers	0.5			57 ± 4	658 ± 174		57
5 regular users	0.5			27 ± 1	597 ± 76		57
6 males (drug free)	2			19.6 ± 4.1	626 ± 296	605 ± 149	32
6 males (long-term)	2			18.7 ± 4.2	742 ± 331	977 ± 304	32
6 males	4		70 ± 30	36	734 ± 444	248 ± 62	31
6 females	2.2		85 ± 26	29	523 ± 217	197 ± 50	31
11 males	5	4330 ± 620	161-316				37, 39
9 heavy users	5	4300 ± 1670	288 ± 119				38
9 light users	5	6040 ± 2.21	302 ± 95				38
5 heavy users	5	5180 ± 830		>20		980 ±150	42
4 light users	5	5460 ± 1180		>20		950 ± 200	42
4 heavy users	5	9908 ± 3785	438 ± 36	1.9 ± 0.3	75 ± 16	777 ± 690	33
4 light users	5	7094 ± 2248	386 ± 29	1.6 ± 0.5	74 ± 35	771 ± 287	33

Clin Pharmacokinet 2003; 42 (4): 327-360

FARMACOCINETICA del THC **somministrazione orale e inalatoria**

Table IV. Pharmacokinetic data for Δ^9-tetrahydrocannabinol

Subjects	Dose (mg)	AUC (µg • min/L)	C_{max} (µg/L)	$t_{1/2\beta}$ (h)	Vd (L)	CL (ml/min)	References
Oral							
6 males	20		14.5 ± 9.7	25			31
6 females	15		9.4 ± 4.5	25			31
11 males	20	1020 ± 320	4.4–11				37, 39
3 males	3 × 15		4–6				46
3 males, 3 females	15		3–5				46
20 AIDS patients	2 × 2.5		2.01 (0.58–12.48)				44
7 men, 10 women	10	610 ± 310	4.7 ± 3.0				41
Inhalational							
11 males	19	1960 ± 650	33–118				37, 39
9 heavy users	19	2160 ± 1030	98 ± 44				38
9 light users	19	1420 ± 740	67 ± 38				38
5 heavy users	10	2450 ± 530					42
4 light users	10	1420 ± 340					42
6 males	15.8		84 (50–129)				35
6 males	33.8		162 (76–267)				35

Clin Pharmacokinet 2003; 42 (4): 327-360

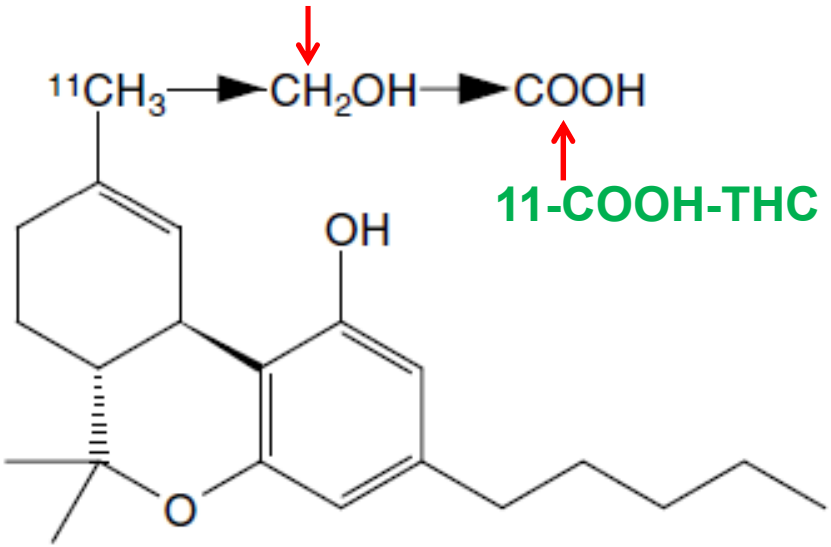
BIODISPONIBILITA' orale e inalatoria del THC

Table III. Systemic bioavailability of Δ^9-tetrahydrocannabinol (THC)

Subjects	Systemic bioavailability (%)		Formulation	Reference
	average	range		
Oral				
11 frequent or infrequent users	6 ± 3	4–12	THC in chocolate cookie	39
6 men, 6 women	10-20		THC in sesame oil	31
7 men, 10 women	7 ± 3	2–14	THC in sesame oil	41
Inhalational				
9 heavy users	23 ± 6	6–56	Marijuana cigarette	38
9 light users	10 ± 7	2–22	Marijuana cigarette	38
5 heavy users	27 ± 10	16–39	Marijuana cigarette	42
4 light users	14 ± 1	13–14	Marijuana cigarette	42
11 frequent or infrequent users	18 ± 6	8–24	THC in cigarette	39
Rectal				
2 patients with spasticity	190–220% of oral bioavailability		Suppository with THC-hemisuccinate	25

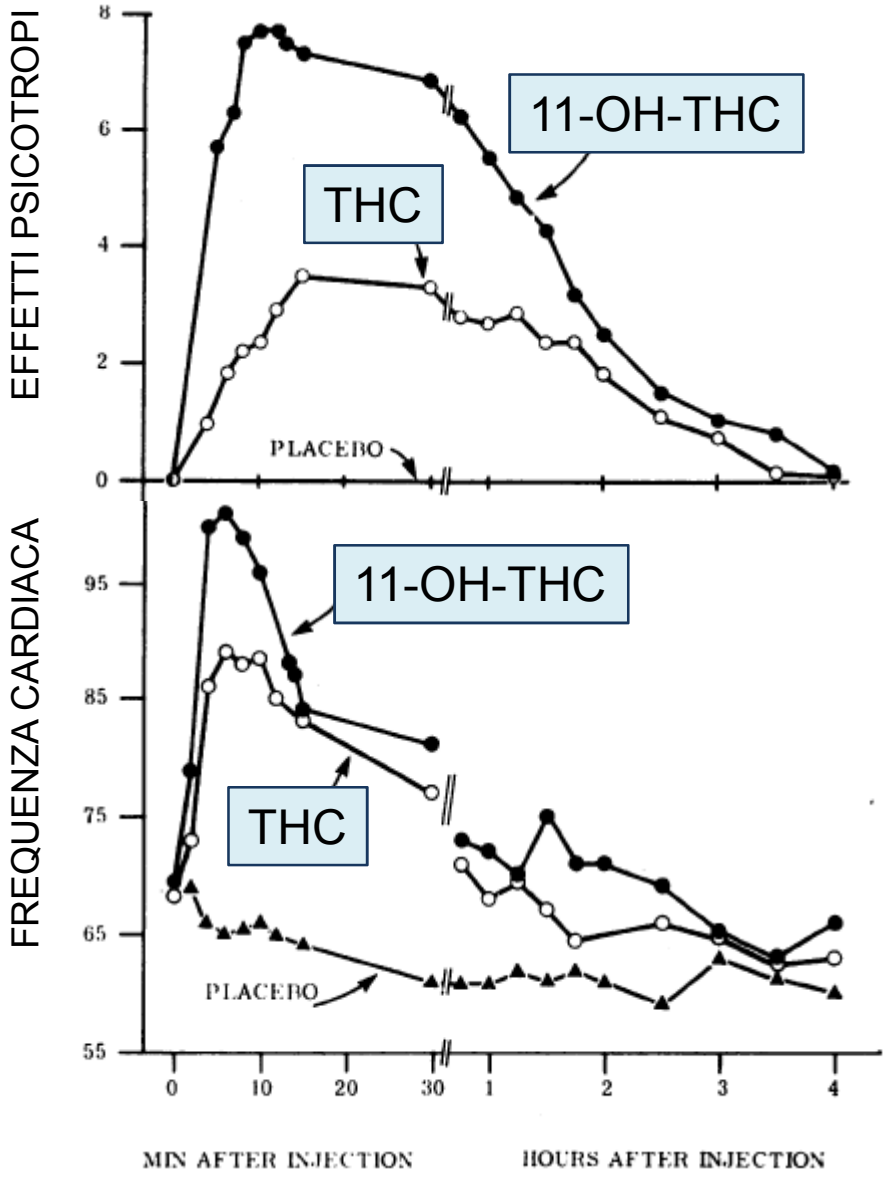
Metaboliti attivi circolanti del THC
(formati da: *CYP2C9, CYP3A4*)

11-OH-THC (più attivo del THC)



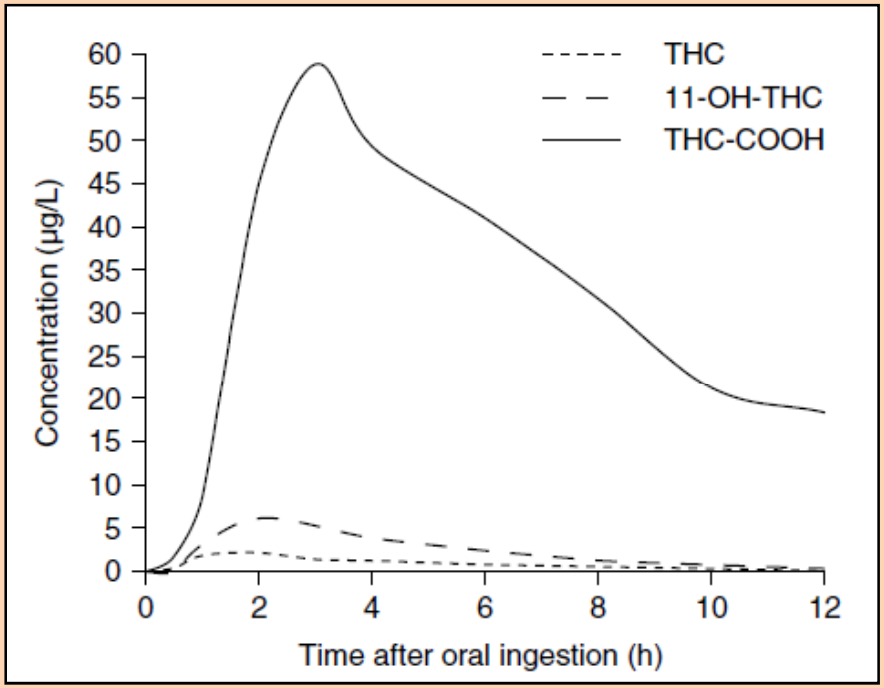
11-COOH-THC (inattivo)

Somministrazione **e.v** di **1mg** **di THC e 11-OH-THC**
(9 fumatori occasionali di marihuana)

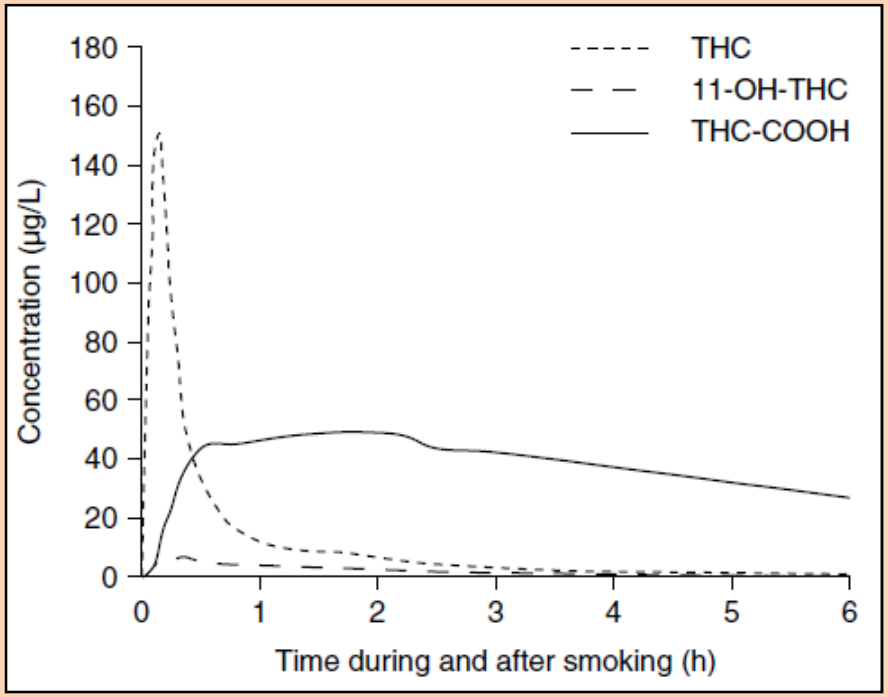


The Journal of Clinical Investigation Volume 52 October 1973·2411–2417

Dose orale di 15mg THC
in 6 pazienti oncologici

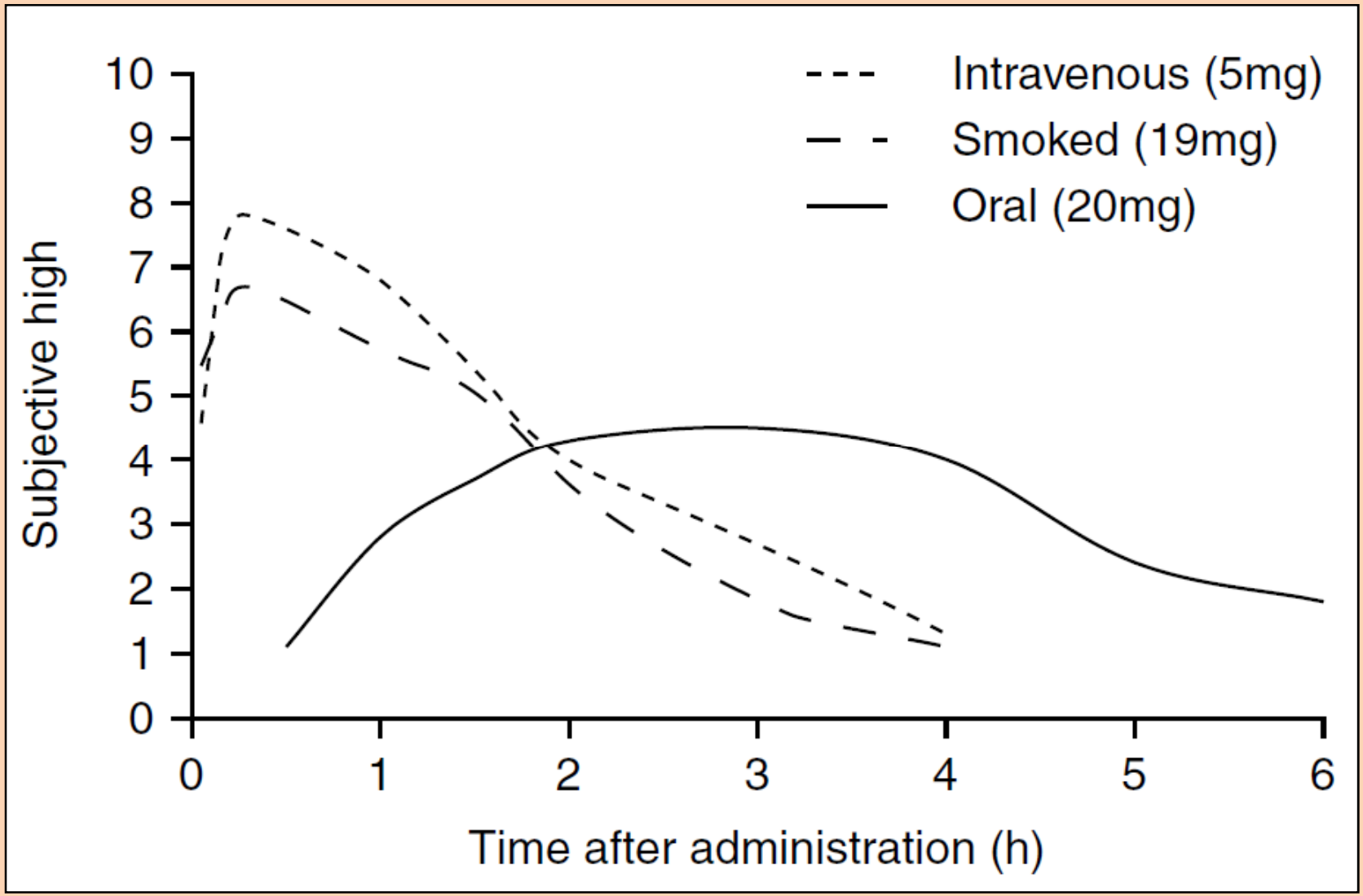


Sigaretta di cannabis contenente
circa 34 mg di THC (6 soggetti)



Clin Pharmacokinet 2003; 42 (4): 327-360

Effetti psicotropi del THC in base alla via di somministrazione



Clin Pharmacokinet 2003; 42 (4): 327-360

IMPIEGHI MEDICI della CANNABIS *(DM 9 novembre 2015)*:
Studi non conclusivi sull'efficacia, di qualità scarsa o moderata

"…l'uso medico della *cannabis* può essere considerato un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato effetti secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali"

1. Patologie neurologiche associate a spasticità muscolare dolorosa.
   (sclerosi multipla o lesioni midollo spinale)
2. Analgesia nel dolore cronico, in particolare neuropatico.
3. Nausea, vomito da chemio- o radioterapia.
4. Anoressia e cachessia in pazienti oncologici, affetti da HIV o anoressia nervosa.
5. Glaucoma cronico.
6. Sindrome di Gilles de la Tourette (riduzione movimenti involontari).

La Regione Veneto autorizza la prescrizione gratuita di *cannabis* solo per il **dolore cronico** di intensità medio-elevata (punteggio **NRS** ≥**5**) nelle seguenti patologie:

- Sclerosi multipla
- Lesioni del midollo spinale
- Dolore neuropatico
- Dolore oncologico

La formulazione autorizzata di **FM-2** è un **decotto** di infiorescenze:

- via orale: 500mg in 500 ml di acqua, bollitura x 15 min.
- via inalatoria: 200mg in 500 ml di acqua, bollitura x 15 min.

QUESITI APERTI

Quale è il reale contenuto in principi attivi e la reale biodisponibilità orale e inalatoria di una soluzione acquosa?

Gli studi pubblicati hanno usato veicoli lipidici per via orale
e fumo di sigaretta per la via inalatoria.
Il prodotto industriale registrato per via oro-mucosale (Sativex)
è in realtà una soluzione alcolica al 50% + glicole propilenico.

Le modalità, la frequenza di somministrazione e la dose massima non sono specificate ma lasciate alla discrezione medico curante.

Quali sono i criteri per personalizzare la dose?
Quale monitoraggio degli effetti terapeutici o indesiderati è necessario?

Sono necessari studi clinici controllati per valutare la farmacocinetica, l'efficacia e la tollerabilità delle formulazioni acquose autorizzate.