

Con il patrocinio di



AS.F.I.
Associazione Scientifica
Farmacisti Italiani



**CANNABIS TERAPEUTICA:
LA SCINTILLA DEL CAMBIAMENTO**

dal 8 SETTEMBRE al 30 DICEMBRE 2021

Le Preparazioni Galeniche a base di Cannabis

Dott Roberto Spampatti



Le Cartine

La preparazione galenica di queste richiede determinati accorgimenti necessari in quanto la pianta è sensibile a calore, luce e umidità.

È opportuno quindi che la cannabis sia preparata in buste sigillate piuttosto che in cartine, e che sia conservata a temperatura inferiore ai 25°C ed al riparo dalla luce.

Particolari accorgimenti possono essere impiegati per migliorare la qualità del Farmaco Galenico.



Le Cartine

Per lo stesso identico discorso è importante che le infiorescenze non vengano mai macinate o “grindate” prima di essere riposte nelle buste, ma ripartite tal quali nella quantità in milligrammi prescritta dal medico.



Le Cartine

Per esempio è utile applicare dei “tagli netti” con le mani e non “schiacciare” mai le infiorescenze:

in questo modo si evita la fuoriuscita delle resine dai tricomi (rotti dalla eventuale, errata, macinazione) e si mantiene al meglio l'integrità dell'infiorescenza



Le Cartine

Per quanto riguarda la somministrazione la cartina può essere assunta in due modi:

1-Vaporizzazione

2-Decozione

La differenza è notevole



Le Cartine 1-Vaporizzazione

Avviene tramite vaporizzatore. Esiste solo un dispositivo approvato dal Ministero della Salute .

La via inalatoria sarebbe preferibile in termini di attività ed assorbimento, infatti con questo metodo di somministrazione si ottiene l'effetto in pochi minuti, si raggiungono elevati picchi ematici e l'eliminazione è più rapida.

Esistono appositi apparecchi per aerosol che vaporizzano il principio attivo contenuto nelle infiorescenze di Cannabis scaldando la materia prima senza arrivare a combustione.

Il costo di questi apparecchi si aggira intorno ai 400-500 euro.

Il prodotto potrebbe anche essere "fumato" ma la combustione determina una notevole perdita di principi attivi.

Le temperature ottimali di servizio sono tra i 185-210 gradi. (Storz e Bickel)

Diversi lavori pubblicati dimostrano come l'utilizzo del vaporizzatore permetta di preservare circa il 40% in più di Terpeni che si perdono invece tramite combustione.



Le Cartine 2-Decozione

Differente è la somministrazione mediante decotto, erroneamente chiamata “tisana”, mediante la quale si va incontro a diversi problemi:

Estrazione

Tempistiche

Temperatura



Le Cartine 2-Decozione

Estrazione: il solvente per l'estrazione dei cannabinoidi è l'acqua (come da metodica SIFAP) ma, essendo questi ultimi lipofili, un solvente acquoso non è adatto per solubilizzarli ed estrarli, "similia similibus solvuntur" dal latino: "il simile scioglie il simile"



Le Cartine 2-Decozione

Tempistiche: i tempi di bollitura di 15 minuti indicati dal ministero sono insufficienti per far avvenire al meglio le reazioni di decarbossilazione dei cannabinoidi, e renderli così “attivi”.

In diversi studi (Romano-Hazekamp 2013, Cannazza et al. 2016) l'estrazione e la decarbossilazione dei cannabinoidi richiede tempistiche di 2 ore, sebbene con un solvente differente.



Le Cartine 2-Decozione

Temperatura: il procedimento della preparazione del decotto indicato dal Ministero della Salute non parla della temperatura, necessaria anch'essa per estrarre e decarbossilare i cannabinoidi, inizialmente acidi. Diversi studi (Romano-Hazekamp 2013, Cannazza et al. 2016) mostrano come siano necessarie temperature stabili di 110- 115°C, mentre altri studi 140-145°C. Con la preparazione del decotto non si raggiungono queste temperature per la decarbossilazione essendo il limite massimo rappresentato dai (in teoria) 100°C cui l'acqua bolle; inoltre un eccessivo riscaldamento porterebbe a degradazione del THC in CBN, un cannabinoide a debole attività psicoattiva. La procedura riportata dal Ministero, presente nelle "linee guida" o "raccomandazioni", riporta:

“per la preparazione del decotto 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 richiedono comunque l'utilizzo di almeno 100 ml di acqua. Quindi, da come si nota, non è accennata la temperatura.



Le Cartine 2-Decozione

Consiglio invece di seguire la seguente metodica:

1-Sminuzzare le infiorescenze servendosi di un grinder (questo primo passaggio sarà necessario solo per le varietà con infiorescenza intatta).

2-Versare la cannabis in un pentolino, aggiungere latte intero 200ml

3-Coprire con un coperchio per 20 minuti e mantenere l'ebollizione.

Al termine abbassare la fiamma e aggiungervi 15 g di latte intero o in polvere.

4-Lasciare a fuoco basso per circa 15 minuti, al termine spegnere. L'aggiunta di sostanze grasse come latte intero o latte in polvere nell'acqua ad ebollizione porta ad un notevole aumento della percentuale di estrazione di THC, in quanto favorisce la biodisponibilità mediante solubilizzazione ed adsorbimento delle sostanze attive lipofile; inoltre si limita la possibilità che si depositino/attacchino all'interno della teiera o della tazza.

Importante non filtrare mai la cannabis ed ingerirla insieme alla tisana: non è detto che si sia estratto e/o decarbossilato il tutto nella decozione, alcune sostanze potrebbero essere rimaste nella parte vegetale. Sono riportati degli studi eseguiti dall'Università di Milano nei quali è riportato come si aumenta l'estrazione del cannabinoide THC.



Le Cartine 2-Decozione

**Risultati di controlli di laboratorio
analisi riferita a 100 mg
di Cannabis flos B
contenenti una percentuale di THC pari al 19%.**

L'analisi ha accertato nei decotti analizzati la presenza di Δ^9 -THC (p/p):

solvente	 Cannabis in cartina	 Cannabis micronizzata in capsule o buste apribili
acqua	< 1 %	3,53 %
acqua + latte	2,2 %	12,83 %

esami eseguiti da:



Slide riportata dalla lezione del Dr. Mario Marcucci nel Master Universitario di II livello in Galenica Clinica, Università di Camerino, Macerata



Le Cartine 2-Decozione

Ovviamente anche i quantitativi di cannabis incidono molto nel decotto, minori sono le quantità e minore è la superficie di esposizione al solvente, e, di conseguenza, la relativa estrazione in un ambiente (acquoso) non adatto.

Basti pensare a quantità molto basse come ad esempio 10 milligrammi, efficaci al vaporizzatore, ma molto meno per decozione.



Le Capsule

Rispetto alle cartine abbiamo diversi vantaggi.

Micronizzando la cannabis si aumenta la superficie di esposizione all'estrazione, quindi si avrà una resa estrattiva maggiore.

Inoltre all'interno della capsula la Cannabis è riparata da luce, umidità e aria, fattori che, come precedentemente detto, alterano l'integrità del fitocomplesso. È importante servirsi di un eccipiente che abbia proprietà adsorbenti, in quanto adsorbe gli olii e le resine che vengono rilasciati dalla cannabis nella micronizzazione.



Le Capsule

Possiamo incorrere in due tipi di preparazione galenica:

1-capsule ad ingestione orale comunemente dette capsule decarbossilate.

2-capsule per decozione



Le Capsule

In entrambi i casi la maltodestrina si comporta come un ottimo eccipiente, la differenza è che nel primo caso avremo delle capsule già decarbossilate e che arriveranno al paziente pronte

da ingerire, mentre nel secondo caso la decarbossilazione avverrà nella decozione.

Le comuni capsule decarbossilate sono molto comode quando un paziente assume un dosaggio sempre stabile.



ESTRATTI OLEOSI

Rappresentano ad oggi la tipologia di Farmaco Galenico maggiormente prescritta. Hanno il vantaggio della praticità. Consentono infatti un maneggevole adattamento della posologia in base alla risposta terapeutica del paziente. E' possibile arrivare gradualmente alla concentrazione efficace limitando gli effetti collaterali. Sono tutti, per legge, titolati. Quindi, a differenza degli altri estratti è possibile conoscere per ogni lotto il contenuto in THC, CBD, THCA, CBDA ed eventualmente sono quantificabili anche i Terpeni.



ESTRATTI OLEOSI

Ogni estratto deve essere eseguito con una particolare metodica che porta a risultati differenti.

Le metodiche di estrazione in olio maggiormente richieste dal metodico sono:

1-Romano-Hazekamp 2013

2-Citti et al. 2016 (Cannazza et al.)

In entrambe le pubblicazioni scientifiche viene riportato un determinato protocollo da seguire, ciascuno dei quali porta ad un olio finale con caratteristiche differenti. Per quanto riguarda il riscaldamento, in entrambe è riportata una tempistica di due ore, sebbene a temperature differenti.



ESTRATTI OLEOSI

La metodica Romano-H:

prevede un riscaldamento per due ore a bagnomaria 98 gradi della Cannabis in olio sotto agitazione.

E' la prima metodica di estrazione, anche se in realtà gli autori volevano trovare un metodo analitico per estrarre ed analizzare singolarmente i Cannabinoidi.

Risulta ampiamente superata anche se viene ancora prescritta dal medico in ricetta



ESTRATTI OLEOSI

Risultati analitici:

- L'olio ha un sapore particolarmente sgradevole. I doppi legami sono stati completamente saturati e, viste le temperature elevate si sono formati numerosi composti di ossidazione.
- La resa di estrazione per THC e CBD è tra il 15 e il 25%.

Vediamo come possiamo semplificare la cosa con un piccolo esempio.

Per un olio di cannabis min 19% THC e per una prescrizione da 5g in 50 ml il contenuto di

THC con un metodo di estrazione di questo tipo sarà:
tra 2,85mg/ml e 4,75mg/ml (tra il 15 e il 25%).

Ancora prescritta (5-10%).



ESTRATTI OLEOSI

La metodica Citi et Al (Cannazza):

prevede un riscaldamento per 2 ore sotto mantello riscaldante a 110 gradi.

Tale metodica associa al calore un sistema di raffreddamento utilizzato per ricondensare i terpeni evaporati nell'olio.



ESTRATTI OLEOSI

Risultati Analitici:

- La resa di estrazione per THC e CBD va dal 40 al 60%.

In un olio di cannabis min. 19% THC 5g in 50 ml avremo quindi valori di THC tra 7,6mg/ml e 11,4 mg/ml.

Non è standardizzata.

Si ottiene un olio particolarmente sgradevole e difficilmente digeribile che provoca spesso problemi di nausea e vomito nei pazienti. E' un olio fritto, doppi legami presenti nell'olio di oliva saturati.

Formazione di numerosi composti di ossidazione.

Rispetto alla metodica Romano-H preserva il 20% in più dei Terpeni che comunque riconsensano in un olio a 120 gradi.



ESTRATTI OLEOSI: Metodica Sifap

Prevede:

- Riscaldamento della Cannabis per 40 minuti a 115 gradi.
- Raffreddamento per 2 minuti poi trasferimento della Cannabis in olio di oliva- 100ml-.

Triturare finemente con turboemulsore.

- Riscaldamento dell'olio di oliva per 40 minuti a 100 gradi.
- Dopo filtrazione aggiungere BHT e mescolare con una bacchettina.



ESTRATTI OLEOSI: Metodica Sifap

Analisi dei risultati: la resa di THC e CBD è tra il 70 e l'90%.

In un olio da 5g in 50ml di Cannabis min.19% THC tra 14,25mg/ml e 17,1mg/ml.

L'olio di cannabis risulta di sapore sgradevole, carico di prodotti di ossidazione e povero di terpeni.



ESTRATTI OLEOSI: METODO CALVI

Metodica di Preparazione:

1- Le infiorescenze vengono pesate e poste in stufa "ventilata" a 135 gradi per 30 minuti.

2- Dopo due ore di riposo viene inserito il Volume richiesto di olio.

3- Tramite Turboemulsore si micronizza direttamente l'infiorescenza nell'olio.

4- Si utilizza sistema di estrazione ad Ultrasuoni per 30 minuti (nello studio sono riportati gli Hertz minimi che deve avere il sistema)

L'estrattore dovrebbe essere interno all'olio ma sono consentiti anche sistemi di estrazione esterna.



ESTRATTI OLEOSI: METODO CALVI

Risultati analitici:

Per quanto concerne la resa di estrazione in THC e CBD i risultati sono costanti e l'olio risulta essere standardizzato.

Nella nostra solita prescrizione di Cannabis min. 19% THC 5g in 50 ml avremo sempre un valore di THC tra i 17 e i 18 mg/ml.

La resa per quanto concerne il THC è tra 85% e 95%



ESTRATTI OLEOSI: METODO CALVI

- 1- la Varietà di cannabis min 19% THC contiene circa quattro volte in termini di Terpeni rispetto a quella con il 6-8 % di THC.
- 2- La Metodica Calvi permette l'estrazione del 60% dei Terpeni in più rispetto alla Metodica Sifap.
- 3- Una decarbossilazione iniziale dell'infiorescenza appare necessaria per la conversione di THCA e CBDA in HC e CBD



ESTRATTI OLEOSI: OLIO MCT

I trigliceridi a catena media (MCT) sono lipidi con tratti distintivi poiché sono più facilmente assorbiti e ossidati rispetto alla maggior parte dei lipidi. Questa caratteristica unica degli MCT ha portato all'interesse nel loro utilizzo per il trattamento di molte malattie, inclusi diversi disturbi gastrointestinali, dove gli MCT sono stati usati principalmente per ridurre il malassorbimento dei grassi. Inoltre gli MCT, rappresentano una buona fonte di calorie, essenziali per gestire lo stato nutrizionale.

Alcuni autori hanno studiato le caratteristiche di assorbimento gastrointestinale di un farmaco in una forma di dosaggio orale contenente lipidi nei ratti in relazione alla digeribilità dei lipidi, confermando gli MCT come veicolo efficiente che porta a una migliore biodisponibilità rispetto ai trigliceridi a catena lunga.

Sono inoltre facilmente digeribili a livello intestinale dove vengono idrolizzati velocemente. Il facile assorbimento degli MCT senza la necessità di enzimi biliari o pancreatici li rende una buona fonte di calorie nel contesto di malassorbimento e steatorrea da malattie, come l'insufficienza pancreatica e biliare.



ESTRATTI OLEOSI: OLIO MCT

Per quanto riguarda la stabilità degli estratti molto completo risulta essere uno studio pubblicato il 30/06/20 dal titolo:

“Impact of Lipid Sources on Quality Traits of Medical Cannabis-Based Oil Preparations”

Dallo studio si evidenzia che:

1- Non ci sono differenze di estrazione tra i solventi olio di oliva e olio MCT per ciò che concerne l'estrazione di THC e CBD.

2- MCT rispetto all'olio di oliva e in maniera indipendente dalla metodica di estrazione

consente di estrarre una quota maggiore di Terpeni (rispetto all'estrazione con medesima metodica ma prescritta in olio di oliva).

Rispettivamente in media; +12,35% per Cannabis min. 19% THC e + 56% per Cannabis 6-8% THC.

3- L'olio MCT dimostra una migliore tendenza a preservare tutto il profilo Cannabinoide nel corso del periodo di conservazione.

4- Le aldeidi, i derivati dell'acido linoleico e i composti di ossidazione sono presenti in quantità inferiori negli oli a base di MCT; a conferma che il ruolo dei lipidi è strategico nel conferire maggiore stabilità.



LA FILTRAZIONE

Ci siamo concentrati sul processo di filtrazione degli oli perché i problemi che si presentano sono:

- Resa: è uno stupefacente dobbiamo avere un residuo esausto di olio
- Limpidezza: un olio limpido senza residui è un preparato galenico omogeneo quindi vantaggio terapeutico
- Omogeneità del preparato: un olio omogeneo è un preparato galenico che può non essere agitato prima dell'uso , quindi vantaggio terapeutico



LA FILTRAZIONE

In particolare l'**Omogeneità** e la **Limpidezza** risultano terapeuticamente fondamentali considerando che l'Olio viene conservato in frigorifero .

Se non abbiamo limpidezza abbiamo residuo che si posa sul fondo del contenitore ottenendo così differenze in base al pescaggio del contagocce.

L'aumentata densità dovuta alla bassa temperatura rende il preparato meno semplice da miscelare .



LA FILTRAZIONE: Torchio Napoleone

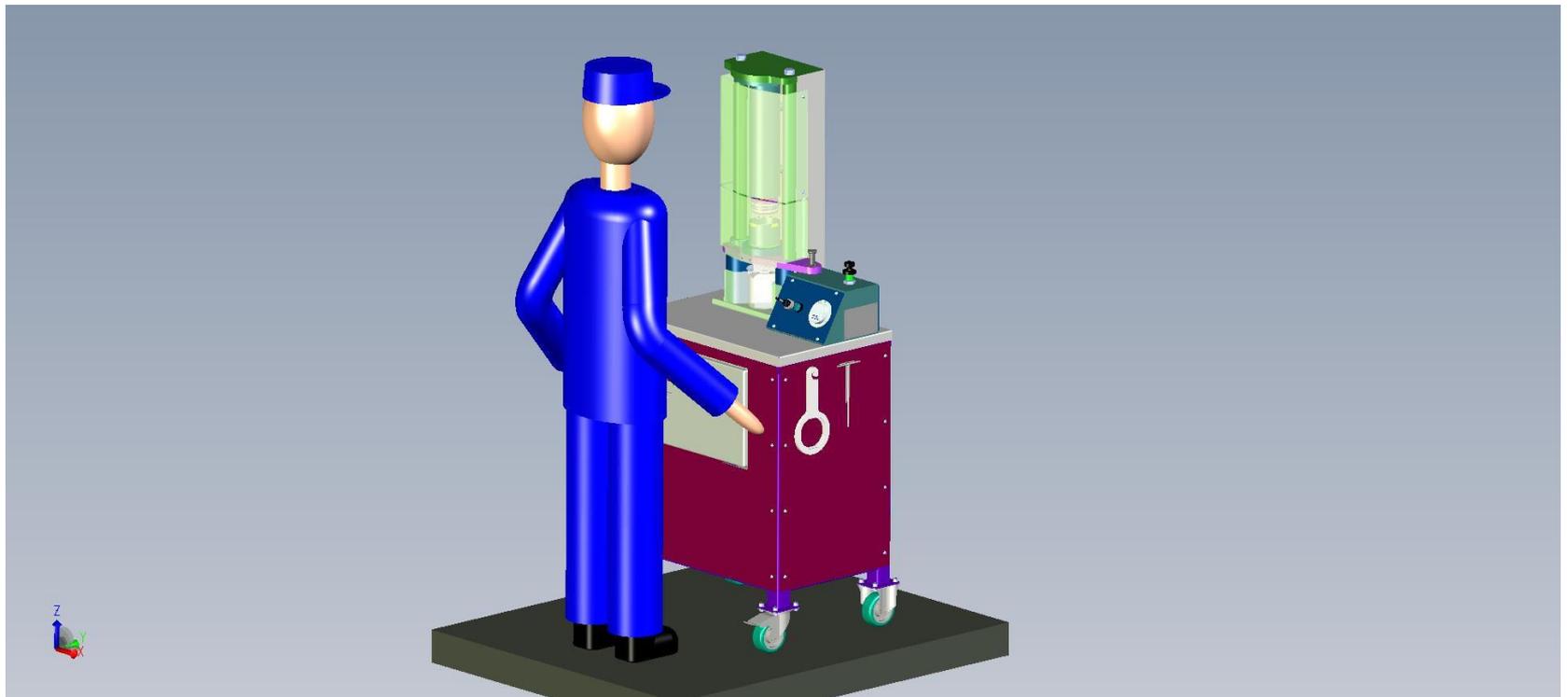
Cosa abbiamo pensato?

Abbiamo realizzato un Torchio che potesse superare queste problematiche :

Il Torchio Napoleone



LA FILTRAZIONE: Torchio Napoleone



Primo rendering del torchio con operatore



LA FILTRAZIONE: Torchio Napoleone

Il torchio è costituito da un cilindro pressore alimentato da un circuito idraulico con pressione di 40 Bar

Il cilindro agisce su un pistone mediante il quale viene trasferita la relativa spinta al liquido da filtrare contenuto nel sottostante cilindro avente volume massimo pari a 500 ml

L'accoppiamento cilindro pistone è realizzato con tolleranza centesimale e con 2 anelli raschiatori di tenuta in PTFE (Politetrafluoroetilene) Pistone e cilindro hanno finitura meccanica mediante lappatura

L'asse che trasferisce la spinta al pistone è dimensionato per introdurre lo stesso nel cilindro filtrante con assoluta precisione evitando contatto tra i due.

Il cilindro ha sul fondo 5 fori diametro 2 mm per il passaggio del liquido filtrato



LA FILTRAZIONE: Torchio Napoleone

Presentazione del Torchio Napoleone





LA FILTRAZIONE: Torchio Napoleone

- Il filtro è costituito da 2 setti in acciaio inossidabile microforati con un numero variabile, a seconda della densità del liquido da filtrare, di garze intagliate a rondella di diametro pari a quello del cilindro
- Tali garze hanno lo scopo di garantire elasticità all'accumulo solido formatosi sopra lo stesso primo setto in modo da ottenerne una piena compattazione.
- Il risultato è una pulizia perfetta del filtrato e una resa altissima di filtrazione



LA FILTRAZIONE: Torchio Napoleone

Possiamo osservare come il residuo sia secco :
La Resa



Con il patrocinio di



AS.F.I.
Associazione Scientifica
Farmacisti Italiani



CANNABIS TERAPEUTICA:
LA SCINTILLA DEL CAMBIAMENTO

dal 8 SETTEMBRE al 30 DICEMBRE 2021

LA FILTRAZIONE: Torchio Napoleone

I risultati della filtrazione di un olio di Cannabis min. 19% THC nel classico rapporto 10gr/100ml Olio Oliva FU



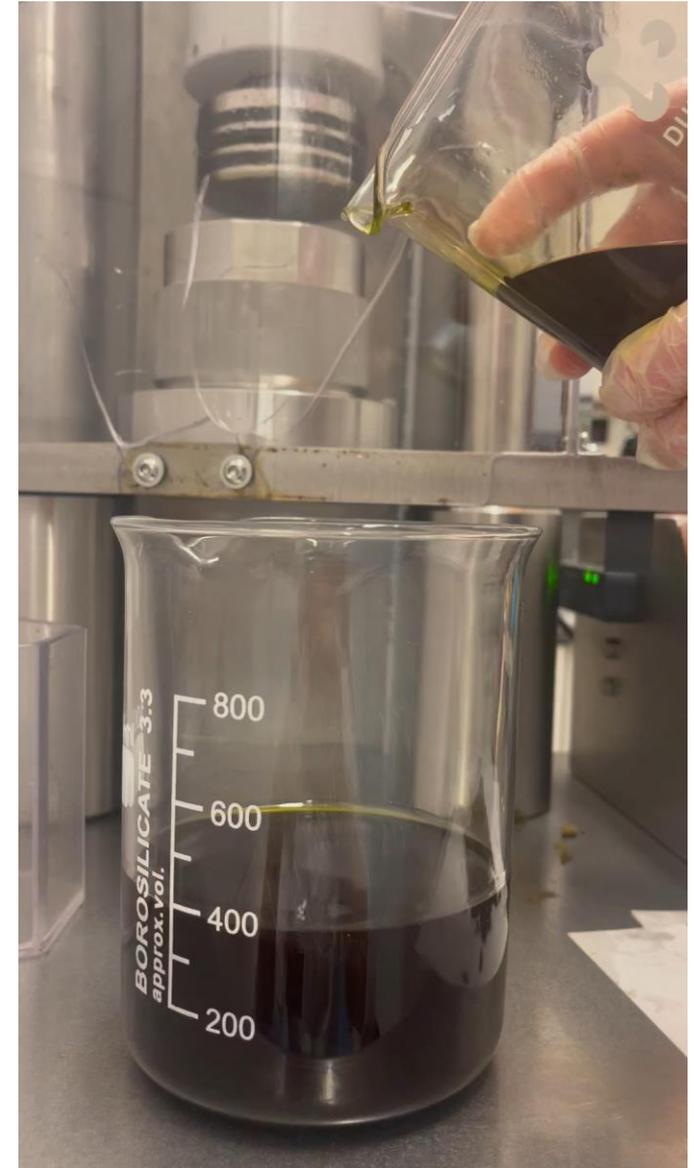


LA FILTRAZIONE: Torchio Napoleone

Si possono osservare :

la limpidezza del preparato ,olio Cannabis min.
19% THC al 10%

L'assenza di sedimento





Grazie
per
l'attenzione

Dott. Roberto Spampatti