



Dr. Tommaso Pelagatti

Farmacista Formulatore e Fitopreparatore

Master in Galenica Clinica e Formulazioni Personalizzate

Master in Fitoterapia Clinica

Membro del consiglio direttivo di ASFI



- Estratti
- Forme Farmaceutiche



COMPOSIZIONE DI UNA PIANTA FRESCA O SECCA

PRINCIPI ATTIVI

Composti o gruppi di composti chimici che hanno effetto terapeutico ovvero che sono direttamente attivi sui tessuti

SOSTANZE SECONDARIE

Sostanze chimiche che modificano, rafforzando o inibendo l'azione dei principi attivi (es sinergismo). Possono modificare anche la loro solubilità assorbimento e quindi la loro biodisponibilità e/o tossicità.

SOSTANZE INERTI

Sostanze solubili nei solventi usati per l'estrazione ma prive di attività terapeutica

SOSTANZE DI SOSTEGNO VEGETALI

Cellulosa, lignina ecc in genere non solubili nei solventi d'estrazione



FITODERIVATI

TINTURE MADRI

Dalla Farmacopea Francese VII edizione al capitolo Preparazioni omeopatiche:

*“Le Tinture Madri sono preparazioni liquide risultanti dall’azione solvente di un veicolo alcolico su materia prima di origine vegetale o animale. Possono essere designate con l’abbreviazione T.M. Sono ottenute per **macerazione** in alcool di titolo appropriato di piante o di parte di piante fresche”.*

L'estrazione avviene per **macerazione** normobarica o ipobarica. La *potenza del fitocomplesso*

Tecnica estrattiva condotta a temperatura ambiente in cui la pianta ben pulita e sminuzzata viene posta insieme al solvente in recipienti opportuni e lasciata decantare tra le 24 e le 48 ore.

Successo della macerazione dipende da numerosi fattori:

- 1-Granulometria della droga
- 2- Tipologia di solvente utilizzato
- 3- Quantità di agitazione
- 4-Tempo di contatto droga solvente-(almeno tre o quattro settimane).
- 5-Temperatura



FITODERIVATI

TINTURE MADRI



MACERAZIONE DINAMICA



MACERAZIONE IPOBARICA



TURBOESTRAZIONE



Nella macerazione ipobarica il solvente alcolico evapora più facilmente e satura l'aria nella beuta ma, a contatto con le sue pareti condensa e ricade sul fondo. Si crea così una circolazione di solvente che evapora e che condensa quindi un continuo passaggio con le particelle di droga.



FITODERIVATI

TINTURE MADRI

Per una buona uscita sono fondamentali:

A- Tempo balsamico

B- Rapporto **Droga/Solvente 1:10**

Eccezioni: Calendula/Mirtillo Frutti/rafano ; **Rapporto Droga Solvente 1/20**

Queste eccezioni derivano dalla tradizione omeopatica e l'unica giustificazione che si riesce ad individuare è la concentrazione di acqua presente in esse.

C- Grado alcolico: dipende dalla polarità degli attivi da estrarre.

Se si volesse davvero fare occorre prima di tutto individuare il peso secco della droga in modo tale da poter rispettare grado alcolico e rapporto di estrazione. (stufa non oltre i 105 gradi altrimenti degrada sostanze organiche). **Determinare il grado di umidità**



- Ad oggi esiste per la Cannabis Terapeutica?





FITODERIVATI

MACERATI GLICERICI

La Ph. Eur. 8 e F.U.I. XII definiscono più in generale i macerati glicerici come *“preparazioni liquide ottenute da materie prime di origine vegetale, animale utilizzando glicerolo o una miscela di glicerolo e alcool di titolo appropriato o una miscela di glicerolo e una soluzione di sodio cloruro”*.

Sono **Gemmoderivati** o **Gemmoterapici** o meglio ancora **Meristemoterapici** o **Meristemoderivati** poiché sono usati i tessuti embrionali(meristematici) delle piante. Si indicano con la sigla M.G.

- Nacquero negli anni 50 con Pol Henry di bruxelles che per primo li sperimentò in terapia.
- L'estrazione avviene come nel caso delle tinture madri per **macerazione**.
- L'estrazione deve avvenire **entro le 24 ore dalla raccolta**. Sarebbe meglio da piante spontanee o agricoltura biologica
- Il rapporto Droga/Estratto è sempre **1:20**. L'estratto così ottenuto non è quello che può essere utilizzato ma andrà ridiluito **alla prima decimale hahnemanniana (1DH)**. Una parte di M.G. viene diluita con una miscela contenente il 50% di glicerina; 37% di alcool; 13% acqua in modo da ottenere un prodotto finito dal grado alcoolico di 38 gradi.



FITODERIVATI

MACERATI GLICERICI

-La prima macerazione è fatta dunque con:

1- Parti uguali di alcool e glicerina

La seconda diluizione viene fatta con glicerina, acqua e alcool- da 100ml a 1 litro.

Interessante perché ***potenzialmente i principi attivi sono totalmente diversi rispetto a quelli della stessa pianta adulta.***

Vengono preparati sempre a partire dalla pianta fresca quindi bisogna calcolare la quota di acqua presente nella pianta.

Dubbio rimane e riguarda la presenza di Gibberelline-famiglia di sostanze diterpeniche che svolgono un ruolo ormonale centrale nello sviluppo e maturazione delle piante. Studi tossicologici dimostrano che anche un contenuto modesto nella dieta in ppm non solo è tossico ma anche cancerogeno.



- Esiste per la Cannabis Terapeutica?





FITODERIVATI

OLEOLITI e ESTRATTI OLEOSI

Sono estratti ottenuti per macerazione in veicolo oleoso. Il metodo più naturale è una macerazione effettuata al sole in recipienti di vetro scuro.

Alcuni sono efficaci se ottenuti unicamente da pianta fresca: iperico, elicriso, ciclamino.

Utilizzati soprattutto in cosmetica.

Se volete prepararli fondamentali sono questi aspetti:

1- **Scelta del metodo estrattivo e antiossidante**

Macerazione o Digestione.

Digestione può risultare utile in quanto gli olii vegetali sono più o meno fluidi. Aumentando la temperatura aumenta la fluidità e ciò facilita la permeazione dell'olio nella droga. Fondamentale quando si lavora sul fresco perché contemporaneamente si assiste all'evaporazione dell'acqua.



FITODERIVATI

OLEOLITI e ESTRATTI OLEOSI

2- Scelta dell'olio grasso

-Indice di Saponificazione: valore numerico inversamente proporzionale al peso molecolare. Ci consente di capire la lunghezza media degli acidi grassi di un olio. Meno lunga è la catena di acidi grassi e più sarà facile solvatare molecole polari.

-Indice di Iodio: è un valore numerico. Più è alto più alta sarà la presenza di legami insaturi quindi tanto più sarà alta la fluidità e la tendenza all'ossidazione.

-% di insaponificabili: dal punto di vista biochimico è rappresentata da un insieme di molecole di natura idrocarburica e alcolica. Diventa rilevante a seconda dell'uso che ne si vuole fare. (es tipologia di acidi grassi costituenti ecc)

3- Scelta del cosolvente es alcool ; avviene quando l'olio non è in grado di penetrare nella matrice vegetale ed estrarre. Deve essere immiscibile con l'olio. Meglio se eliminabile a bassa temperatura.



FITODERIVATI

OLEOLITI e ESTRATTI OLEOSI

Vantaggi dal punto di vista cosmetico

Senza conservanti veri e propri

Lipogel

Miscibile con altri olii.



FITODERIVATI

OLEOLITI E ESTRATTI OLEOSI

- Esiste per la Cannabis terapeutica! Ma quante metodiche!





- Citti C., Ciccarella G., Braghiroli D., Parenti C., Vandelli M.A., *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*, J Pharm Biomed Anal., 2016.
- Calvi L. et Al., *Comprehensive quality evaluation of Medical Cannabis Sativa L. inflorescence and macerated oils based on HS-SPME coupled to GC-MS and LC-HRMS approach*; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018, 150.
- Ramella et Al, *Impact of Lipid Sources on Quality Traits of Medical Cannabis-Based Oil molecules*, 2020.



Composti di ossidazione

- **La maggior parte di questi composti ossigenati si origina dalla foto-ossidazione dei Terpeni presenti nella Varietà.** In presenza di luce e ossigeno singoletto è noto infatti che i terpeni subiscono foto-ossidazione che porta alla formazione di idroperossidi allilici. Poiché gli idroperossidi sono generalmente instabili genereranno i corrispondenti alcolici che possono essere ulteriormente ossidati nelle corrispondenti aldeidi e chetoni. Per esempio, la degradazione del limonene in seguito a foto-ossidazione porta alla formazione di trans/cis metha 2-8-dien1-ol e trans/cis carveolo. Con lo stesso meccanismo B-myrcene viene trasformato in: 2-methyl-6-methylene-octa-3,7-dien-3ol.
- Quindi, grazie all'approccio HS-SPME si offre il vantaggio di determinare e valutare anche i fenomeni di ossidazione che si verificano soprattutto durante la trasformazione dell'infiorescenza a medicinale galenico.



Analisi del campione con Metodica calvi

Terpeni				
Σ Mono/di/tri terpeni	mg/Kg	4677,97	-	HS-SPME-GC/MS**
Σ Sesquiterpeni	mg/Kg	274,87	-	HS-SPME-GC/MS
Σ Terpeni ossigenati	mg/Kg	nd	-	HS-SPME-GC/MS

ND: non determinato/rilevato; MI: metodo interno; UM: unità di misura; L. Legge: limite di legge; LI: limite interno, valore guida da bibliografia, limite da scheda tecnica di prodotto o limite stabilito dal cliente e/o dal laboratorio; LQ: limite di quantificazione; LR: limite di rivelabilità, NR: non rilevato inferiore al LR); LMR: limite massimo di residuo *=Cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS/MS)in ottemperanza al DECRETO 9 novembre 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.

**=Microestrazione su fase solida accoppiata alla gas-cromatografia e spettrometria di massa (HS-SPME-GC/MS)

***= il dato espresso su goccia viene determinato mediante calcolo dell'unità goccia pesata come valore medio (n=3) con specifico contagocce fornito per la determinazione (peso goccia 40 mg ± 0.8 d.s.)



pharmaceutics

- **Special Issue "New Perspectives for the Administration of Cannabis for Medical Use: From Traditional to Advanced Formulations. What Next?"**
- A special issue of [*Pharmaceutics*](#) (ISSN 1999-4923). This special issue belongs to the section "[*Physical Pharmacy and Formulation*](#)".
- **Deadline for manuscript submissions: 31 December 2021.**



Calvi 2.0

- Una metodica di estrazione che prende spunto dalla precedente. Presenta la medesima resa estrattiva per i Cannabinoidi e la certificata assenza di Composti di ossidazione.
- Si diversifica però per:
- l'analisi quantitativa e qualitativa del profilo terpenico.
- Attenzione però gli estratti risultano essere diversi.
- Intento, in futuro di analizzare anche lo spettro dei Flavonoidi.
- Si basa sul concetto di “**Decarbossilazione controllata**”



Calvi

Calvi 2.0

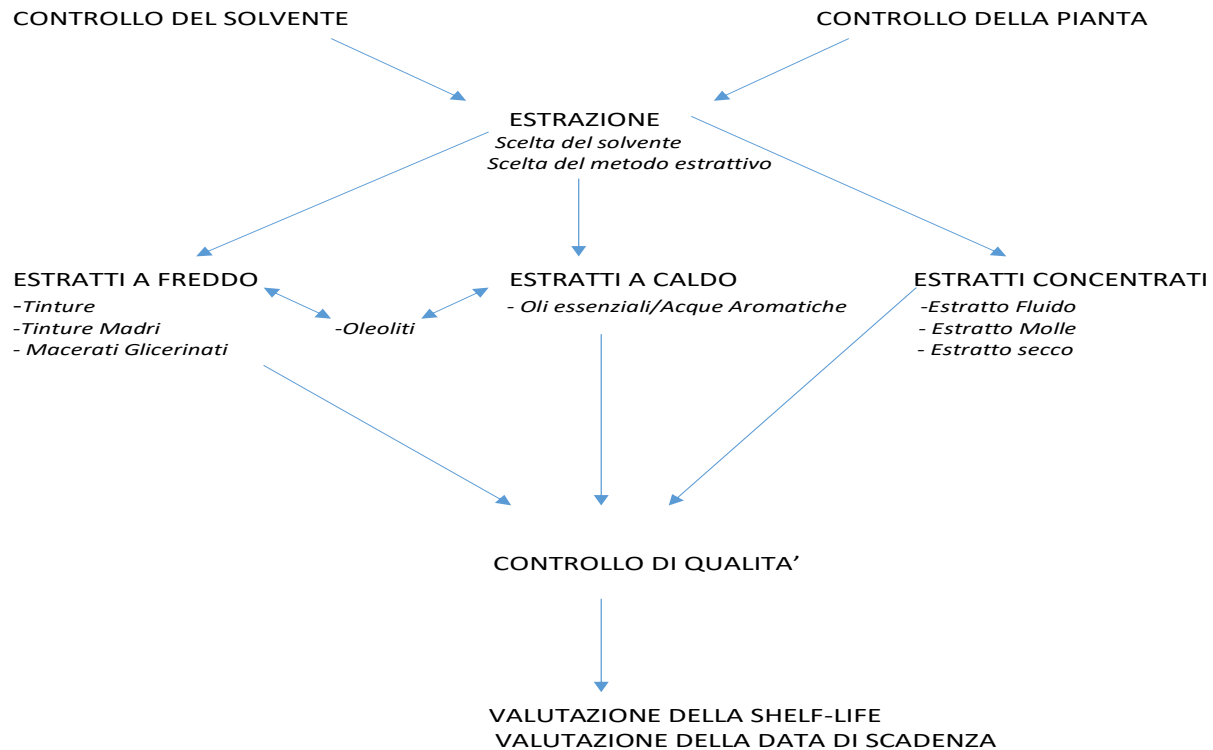
Terpeni				
Σ Mono/di/tri terpeni	mg/Kg	4677,97	-	HS-SPME-GC/MS**
Σ Sesquiterpeni	mg/Kg	274,87	-	HS-SPME-GC/MS
Σ Terpeni ossigenati	mg/Kg	nd	-	HS-SPME-GC/MS

Terpeni				
Σ Mono/di/tri terpeni	mg/Kg	5404,90	-	HS-SPME-GC/MS*
Σ Sesquiterpeni	mg/Kg	337,15	-	HS-SPME-GC/MS
Σ Terpeni ossigenati	mg/Kg	nd	-	HS-SPME-GC/MS



CANNABIS TERAPEUTICA: LA SCINTILLA DEL CAMBIAMENTO

dal 8 SETTEMBRE al 30 DICEMBRE 2021





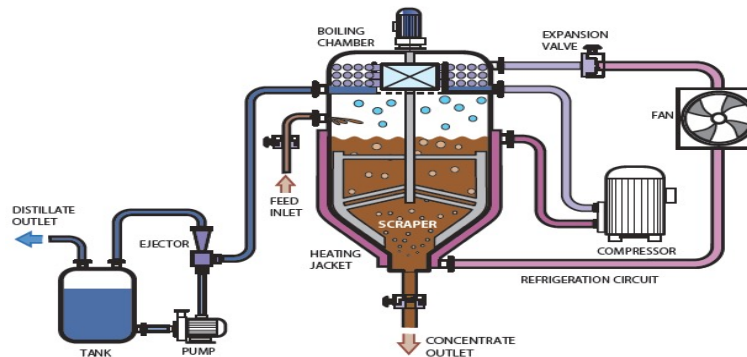
FITODERIVATI

OLI ESSENZIALI

Sono prodotti odorosi generalmente di composizione complessa, ottenuti da una materia prima vegetale botanicamente definita, mediante distillazione in corrente di vapore, distillazione secca, o idoneo procedimento meccanico senza riscaldamento.

Il processo di estrazione più comune è la **distillazione in corrente di vapore**. Tramite vapore acqueo. Oggi i sistemi di distillazione più moderni accoppiano una poma da vuoto.

L'elevata temperatura favorisce reazione chimiche e degradazione termica. Senza ossigeno evita l'ossidazione.





- Esiste per la Cannabis Terapeutica?

- Concentrato di:
- Terpeni
- Cannabinoidi più volatili





FITODERIVATI

Estratti

Tintura: sono preparazioni liquide ottenute usando 1 parte di droga vegetale e 5 parti di solvente d'estrazione. Il veicolo è idroalcolico e vengono allestite generalmente partendo da pianta secca. Rapporto **D/E=1/5**

Estratto Fluidi: sono preparazioni liquide, idroalcoliche, di gradazione opportuna, ottenuti per estrazione diretta di una pianta officinale secca secondo il **rapporto D/E= 1/1**.

Estratto secco: sono preparazioni solide ottenute per evaporazione del solvente usato per la loro preparazione. Generalmente hanno una perdita all'essiccamento o un contenuto di acqua non superiore al 5%.



- Esistono per la Cannabis Terapeutica?





CANNABIS TERAPEUTICA: LA SCINTILLA DEL CAMBIAMENTO

dal 8 SETTEMBRE al 30 DICEMBRE 2021

Tabella 4.1 – Tabella sinottica delle corrispondenze fra le piante e le loro differenti preparazioni galeniche (tratta ed elaborata da Fauron R., *Les Dossiers Universitaires des Phytothérapie et de Plantes Médicinales*, Université de Montpellier I (France), 1989).

		Pianta secca	Pianta fresca	Estratto secco	Estratto fluido	Tintura madre
1 grammo di Pianta secca	➡	1g	5-9 g	0,067-0,333 g	1 g	10 g
1 grammo di Pianta fresca	➡	0,110-0,200 g	1g	0,007-0,067 g	0,110-0,200 g	1,11-2 g
1 grammo di Estratto secco	➡	3-15 g	15-135g	1g	3-15 g	30-150 g
1 grammo di Estratto fluido	➡	1 g	5-9 g	0,067-0,333 g	1g	10 g
1 grammo di Tintura Madre	➡	0,1 g	0,5-0,9 g	0,007-0,033 g	0,1 g	1g



FITODERIVATI

Ma come si realizza l'estratto secco?

- 1- Scelta del Solvente
- 2- Scelta del Rapporto d'estrazione
- 3- Estrazione vera e propria
Diverse tecniche: CO2 supercritica/
ultrasuoni/macerazione/Microonde/Gradiente di
Pressione eccc
- 4- Filtrazione (Torchiatura o Pompa da Vuoto)
- 5- **Concentrazione dell'estratto ed evaporazione del
solvente**





FITODERIVATI

Ma come si realizza l'estratto secco?

Primo metodo:

L'estratto totale si concentra fino a consistenza ancora liquida. Su tale concentrato di fanno delle prove atte a determinare sia il residuo secco che il titolo in principio attivi. A questo punto si aggiunge una determinata quota di sostanza inerte ad arrivare al titolo voluto. La quantità di sostanza inerte si calcola con una particolare formula.

Dopo aver effettuato il calcolo, si aggiunge l'eccipiente e si essicca fino a raggiungere l'umidità residua ammessa.

Secondo Metodo:

Si concentra l'estratto totale fino a che non diventa secco quindi si macina in piccole quantità aggiungendo la quantità di eccipiente necessaria, calcolata sempre con la stessa formula

Saggi da farmacopea: Perdita all'essiccamento.



ESTRATTO SECCO

- Tipologia di estratto concentrato
- Realizzato con tecnica di estrazione atta a valorizzare il contenuto terpenico/Flavonoidi/Cannabinoidi.
- Stabile. Shelf-life principali componenti del fitocomplesso di due anni.
- Non contiene solventi tossici o cancerogeni. No alcool a differenza del FECO.



- Protetto da una Proprietà intellettuale





- Non più caricato su maltodestrine ma su eccipienti enancher d'assorbimento.
- Un arma accessibile per le Aziende Italiane alle quali verrà data l'Autorizzazione e per la ricerca clinica.
- Certificato e assente di sottoprodotti di ossidazione.
- Titolato e standardizzato per quanto riguarda Cannabinoidi, Terpeni (quali-quantitativa) e Flavonoidi.



Cosa consegniamo al medico esperto?

- Una tipologia di estratto utilizzabile e personalizzabile in base al singolo paziente
- Un estratto senza solventi “tossici” (o potenzialmente cancerogeni). Certificato con “perdita all’essicamento”
- Un estratto con il quale possiamo allestire facilmente diverse forme farmaceutiche
- Una tipologia di estratto del quale conosco perfettamente la quantità di terpeni; ne standardizzo e quantifico la presenza di ognuno di essi.
- Una tipologia di estratto del quale conosco perfettamente la quantità di Flavonoidi; ne standardizzo e quantifico la presenza di ognuno di essi.
- Eventualmente, in base allo strains, un estratto certificato: “esente da THC”.



- Estratti
- Forme Farmaceutiche



Capsule



- Oggi sono realizzate con la polvere macinata precedentemente decarbossilata in stufa.
- Non è obbligatoria per legge la titolazione dei cannabinoidi presenti
- Il medico non conosce realmente che tipo di decarbossilazione è avvenuta
- Il rivestimento ne maschera il sapore e protegge il contenuto dall'umidità esterna
- Sarebbero realizzabili anche con l' **Estratto Secco** con tutti i vantaggi sopra citati.
- ***In base alla metodica di estrazione dalle 3 alle 15 volte più concentrato rispetto alla polvere. Sia come Terpenoidi ma anche Cannabinoidi e Flavonoidi.***



Comprese



- Si differenziano in rivestite e non rivestite.
- ***Comprese Rivestite***
 - 1- Rivestite con film cosmetico
 - -Protegge l'attivo dall'umidità e maschera sapori e odori.
 - 2- Rivestite con film gastroresistente
 - 3- Rivestite con film colon-specifico
- **Alla luce dei recenti studi sul microbiota ecco quella che potrebbe essere una nuova frontiera di ricerca.**



Comprese

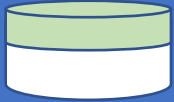


- Si differenziano in rivestite e non rivestite.
- ***Comprese Non Rivestite***
 - - Deglutibili
 - - Orosolubili
 - -Adesive sublinguali



STRATO A: formulazione a lento rilascio “FASE RETARD” con proprietà mucoadesive

STRATO B: formulazione a rilascio immediato “FASE FAST”

TEMPO 0	DOPO 1 MIN	NELLE SUCCESSIVE 4 ORE	DOPO CIRCA 4 ORE
			
Applicare la compressa sublinguale a contatto con la gengiva, facendo attenzione ad applicare dal lato mucoadesivo (A)	In 1 minuto lo STRATO B si sarà completamente disgregato favorendo l'immediato assorbimento sublinguale della fase fast (induzione del sonno)	Lo STRATO A comincia la disgregazione che viene completata in circa 4 ore. Favorendo un assorbimento sublinguale costante e prolungato nel tempo ed assicurando la fase Retard (mantenimento del sonno)	Completa disgregazione dello STRATO A “fase retard” mucoadesivo



Ovuli e Supposte



- Potenzialmente possono essere realizzati o con la Polvere o con Estratto oleoso.
- Anche con miscele FECO-olio.
- Anche con l'estratto secco con tutti i vantaggi che da questo ne deriva.
- Occorre fare ricerca con studi clinici per singola patologia.





Cerotti Transdermici



Journal of
Clinical Medicine



Article

Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial

Aleksandra Nitecka-Buchta ^{1,*} , Anna Nowak-Wachol ¹, Kacper Wachol ¹,
Karolina Walczyńska-Dragon ¹, Paweł Olczyk ² , Olgierd Batoryna ² , Wojciech Kempa ³ and
Stefan Baron ¹

Questo studio indaga l'efficacia Miorilassante del CBD dopo l'applicazione transdermica in pazienti con dolore miofasciale.

Studio clinico in doppio ceco vs placebo.



- Nel precedente studio sono stati arruolati 60 pazienti e divisi in due gruppi. Ad un gruppo è stato fornito il transdermico in formulazione con CBD all'altro il placebo
- Ai pazienti è stato chiesto di applicare la formulazione due volte al giorno per un massimo di 14 giorni.
- Conclusione: l'applicazione della formulazione CBD sul muscolo massetere ha ridotto l'attività nei muscoli masseteri e ha migliorato la condizione nei muscoli masticatori nei pazienti con dolore miofasciale.
- L'intensità del dolore è stata significativamente ridotta.
- I risultati confermano l'efficacia del CBD nel ridurre il dolore temporomandibolare.



- In California e in Colorado ci sono già Aziende farmaceutiche che hanno investito nel Settore e che ora vendono varie tipologie di Cerotti.

- E non solo al CBD

- Annunciato il lancio di due innovativi cerotti per:

- 1- Fibromialgia
- 2- Neuropatia Diabetica





COLLIRI



- Esistono in letteratura diversi lavori a riguardo:
- Il problema, in questo caso è di carattere legislativo in quanto non è chiaro se questa forma farmaceutica rientri in quelle allestibili in base alla 94/98.
- Sono **POTENZIALMENTE** realizzabili colliri:
 - 1- a base di CBD puro
 - 2- a base di CBG puro
 - 3- dall'estratto oleoso.
- La letteratura dimostra come microemulsioni o l'utilizzo di ciclodestrine possa aumentare la permeazione corneale del collirio.



Letteratura

- Jarho P, Urtti A et. Al; *Increase in aqueous solubility; stability and in vivo corneal permeability of anandamide by hydroxypropyl-B-cyclodextrin*; Int J Pharm; 1996
- Green K, Roth M; *Ocular effects of topical administration of delta 9-tetrahydrocannabinol in man*; Arch Ophthalmol; 1982
- Yang Y, Yang H, et al; *Cannabinoid receptor 1 suppresses transient receptor potential vanilloid 1- induced inflammatory responses to corneal injury*; Cell Signal; 2013
- Thapa D et al; *The Cannabinoids Δ 8-THC, CBD and HU-308 Act via Distinct Receptors to Reduce Corneal Pain and Inflammation*; Cannabis Cannabinoid Res; 2018



- Perché tutte queste progettualità non hanno modo di poter essere sviluppate in Italia?
- Le novità che potremmo portare iniziando a fare ricerca oggi sarebbero interessanti.
- Oggi sono solo accennate...



Grazie per l'attenzione



“Ho sceso, dandoti il braccio,
almeno un milione di scale
e ora che non ci sei è il vuoto ad ogni gradino.
Anche così è stato breve il nostro lungo viaggio.
Il mio dura tuttora, né più mi occorrono
le coincidenze, le prenotazioni,
le trappole, gli scornì di chi crede
che la realtà sia quella che si vede.

Ho sceso milioni di scale dandoti il braccio
non già perché con quattr'occhi forse si vede di più.
Con te le ho scese perché sapevo che di noi due
le sole vere pupille, sebbene tanto offuscate,
erano le tue. ”

Eugenio Montale