

Sala Maurizio Gentile

Ordine dei Medici di Terni

13 Aprile 2019

Infiorescenza di Cannabis farmacologia di un fitocomplesso

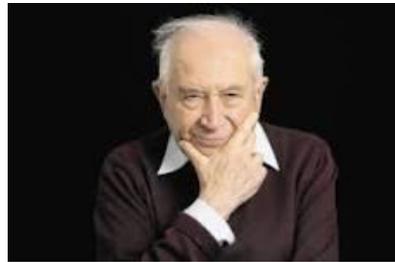


Dr. Pier Luigi Davolio
Vicepresidente SIRCA
Farmacista Firenze
pierluigidavolio@gmail.com

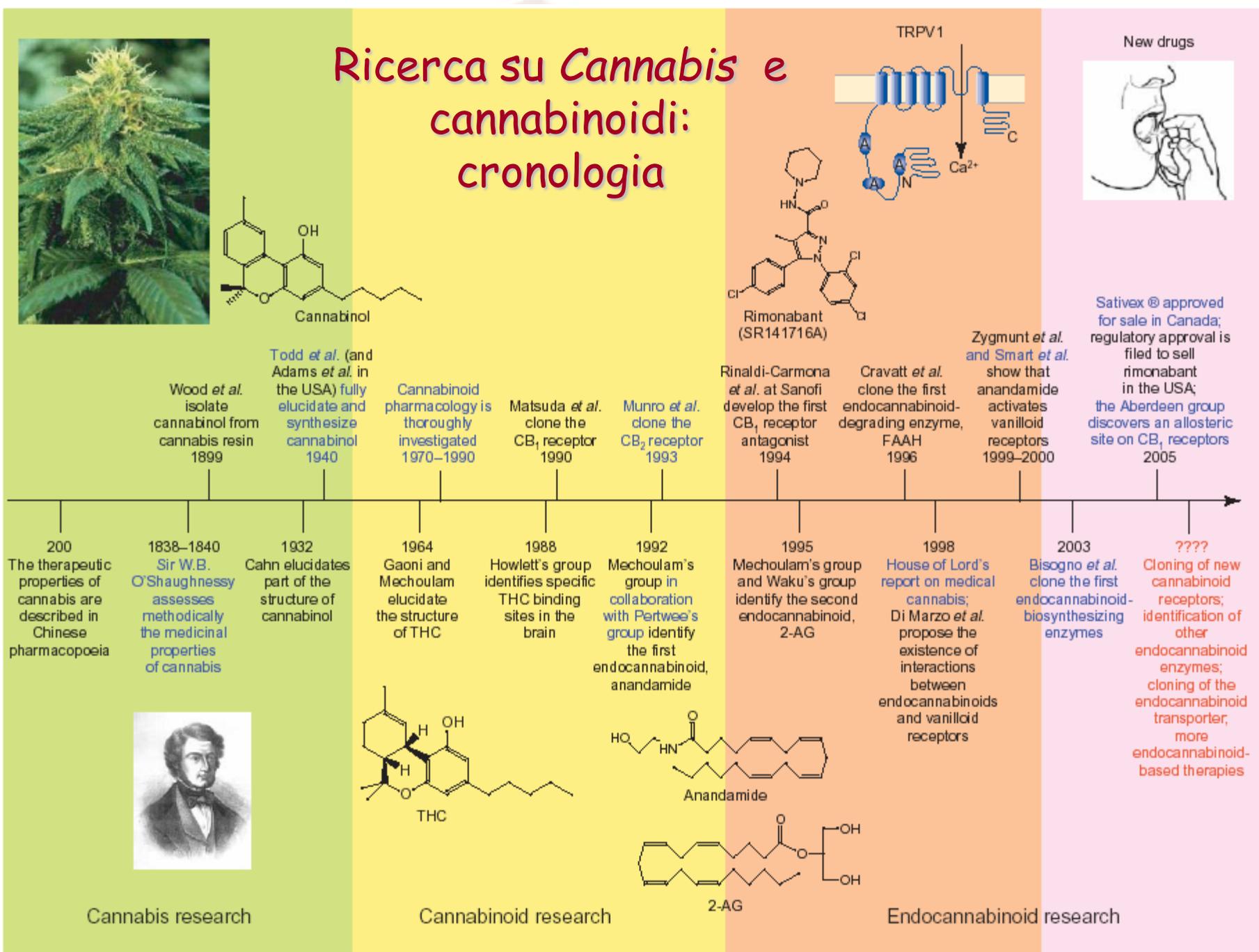




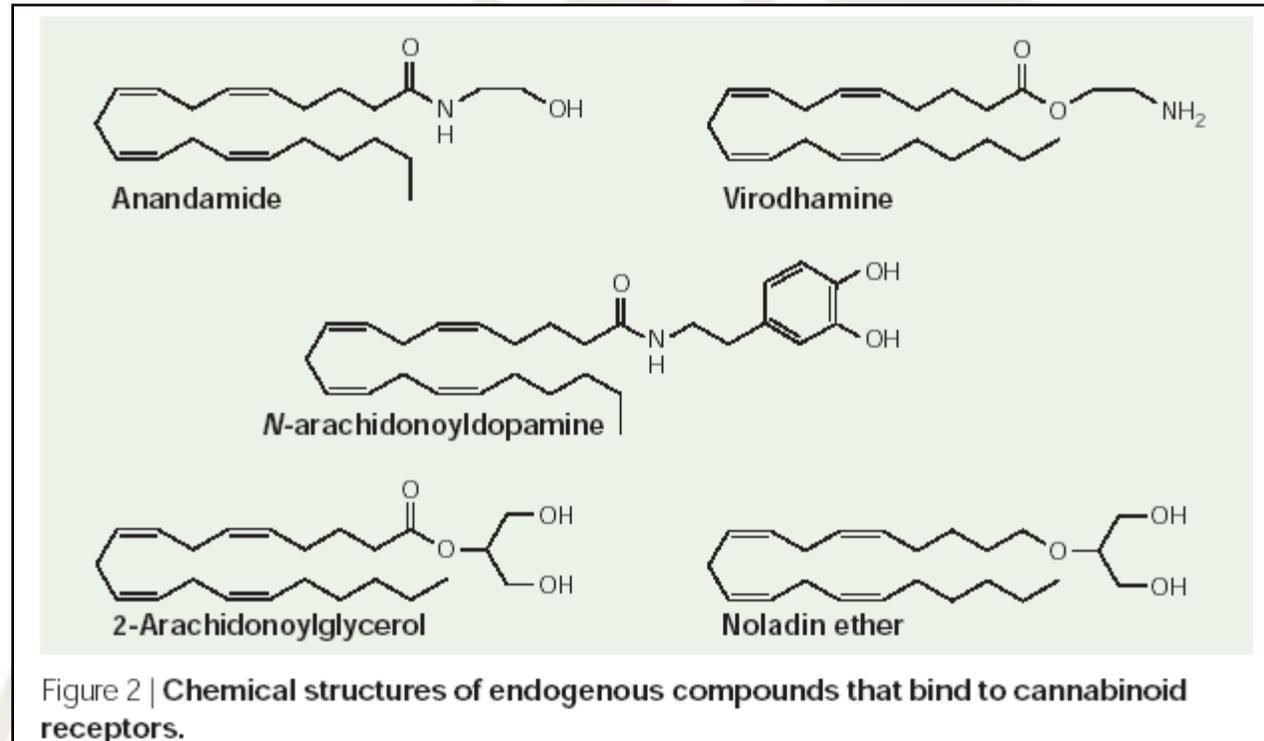
Principessa Ukok di Altai



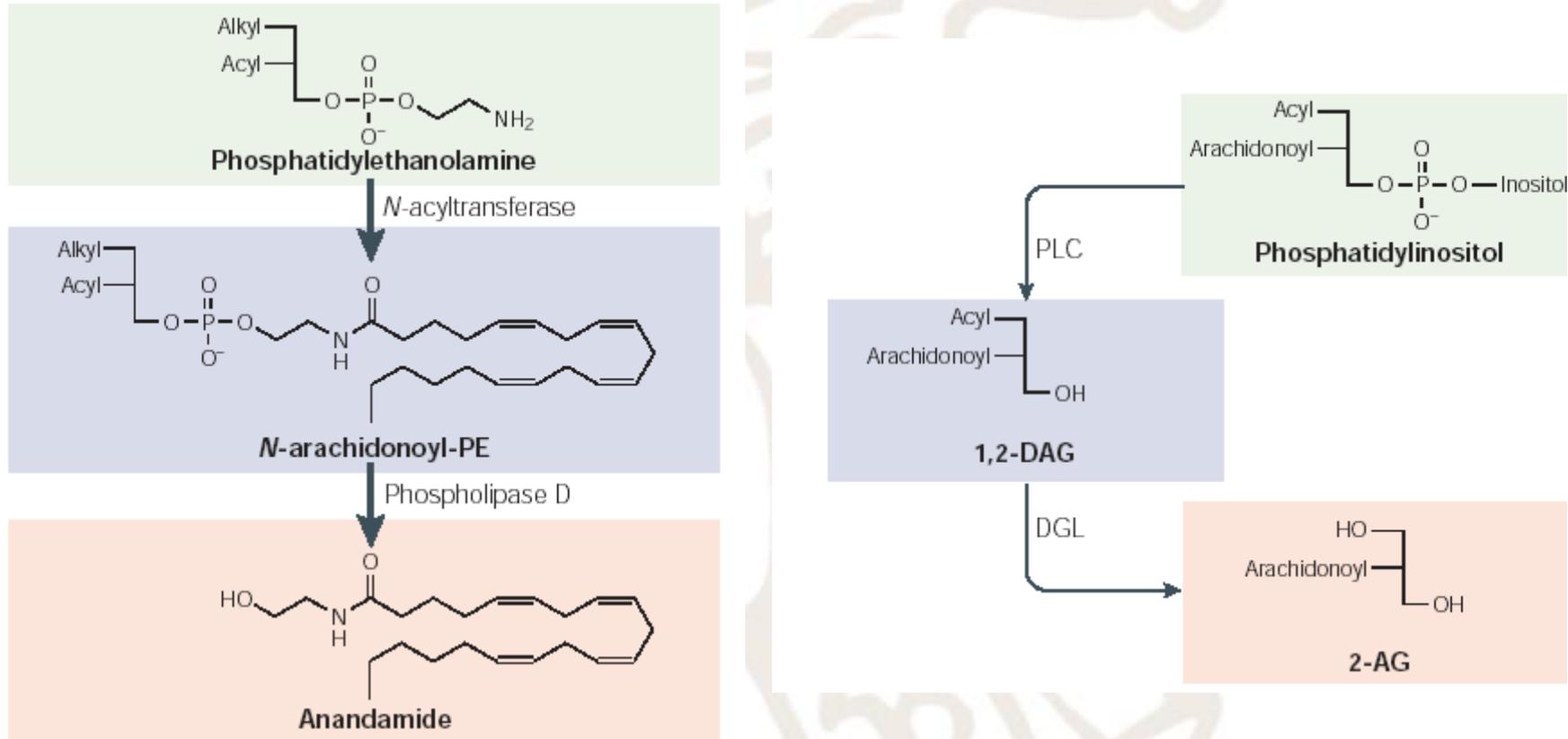
Raphael Mechoulam



I cannabinoidi endogeni



Sintesi di anandamide (AEA) e 2-arachidonil-glicerolo (2-AG)



Gli endocannabinoidi si formano in **molte cellule** (non solo neuroni)
vengono sintetizzati su richiesta (“**on demand**”) e liberati con un meccanismo **non esocitotico**

Meccanismo d'azione dei cannabinoidi

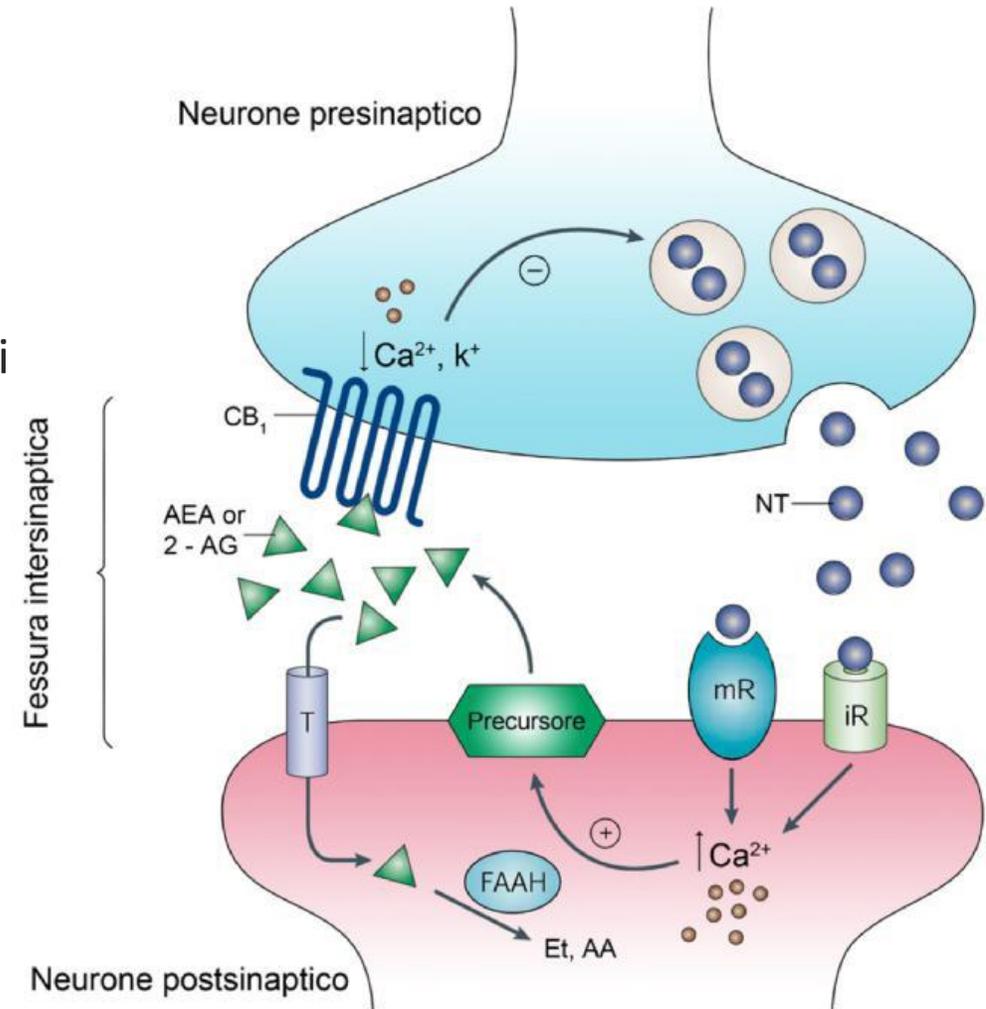
Messaggeri retrogradi

CB1 presinaptici inibiscono i canali del calcio voltaggio dipendente (Ca^{2+}) in entrata e attivano quelli del potassio (K^{+}) in uscita.

Depolarizzazione di membrana \rightarrow inibizione del rilascio di altri neurotrasmettitori (glutammato, dopamina, GABA)

Azione protettiva del Sistema Nervoso Centrale dalla sovrastimolazione o sovrainibizione esercitata da altri neurotrasmettitori.

Neuromodulatori, piuttosto che come classici neurotrasmettitori (Trezza et al. 2008).



Cannabis e neuromodulazione negli adolescenti

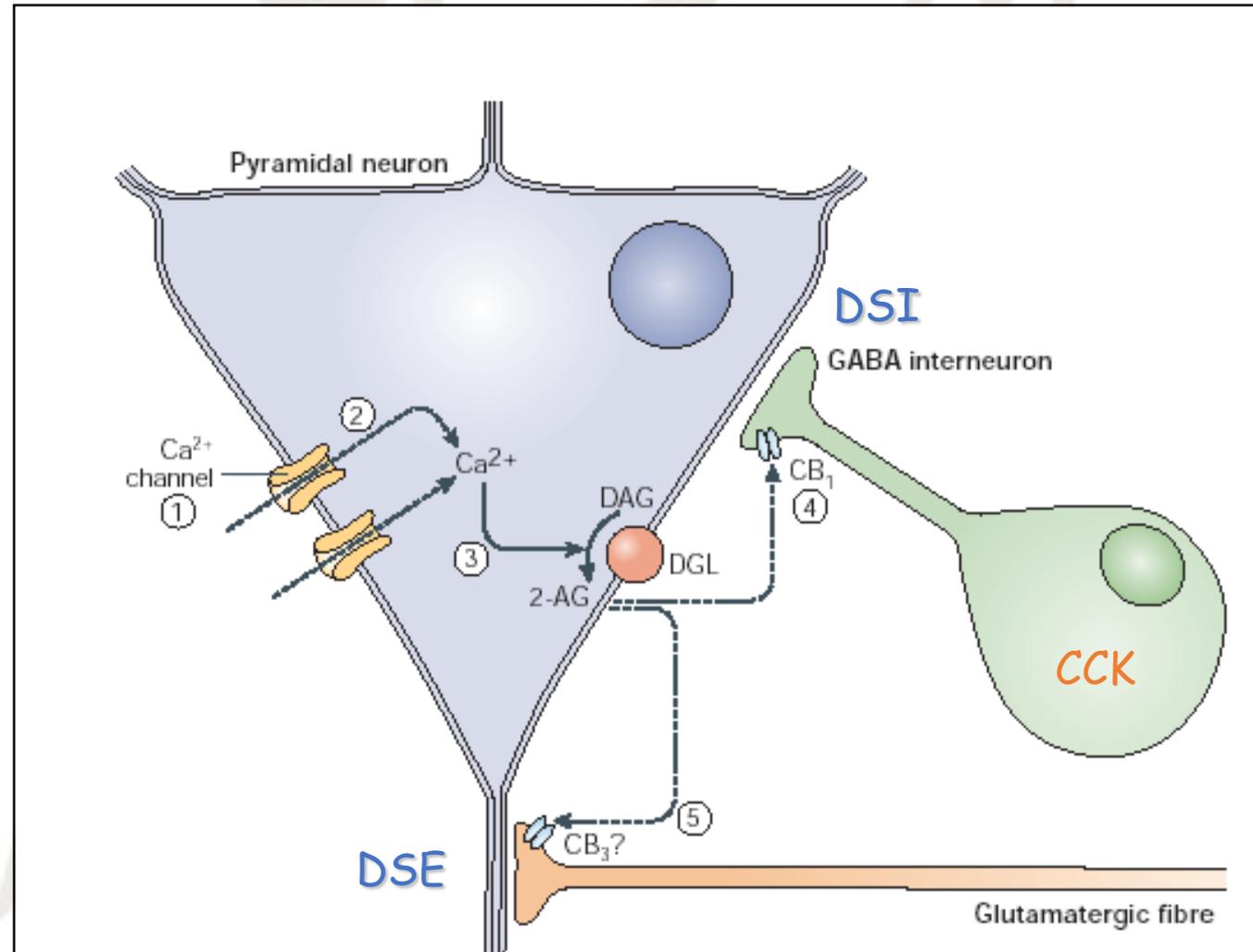
In questa età infatti, il cervello subisce una serie d'importanti mutamenti, con cui le sostanze d'abuso possono interferire notevolmente: **diminuzione dell'intelligenza, della memoria, della capacità di attenzione e della capacità verbale.**



Alterazioni nel volume di alcune aree cerebrali, come l'amigdala e l'ippocampo. Il cervello di un adolescente riorganizza le sue connessioni, eliminando quelle più vecchie ridondanti dell'infanzia e stabilendone di nuove. **La cannabis sembra impedire l'eliminazione delle connessioni più vecchie.**

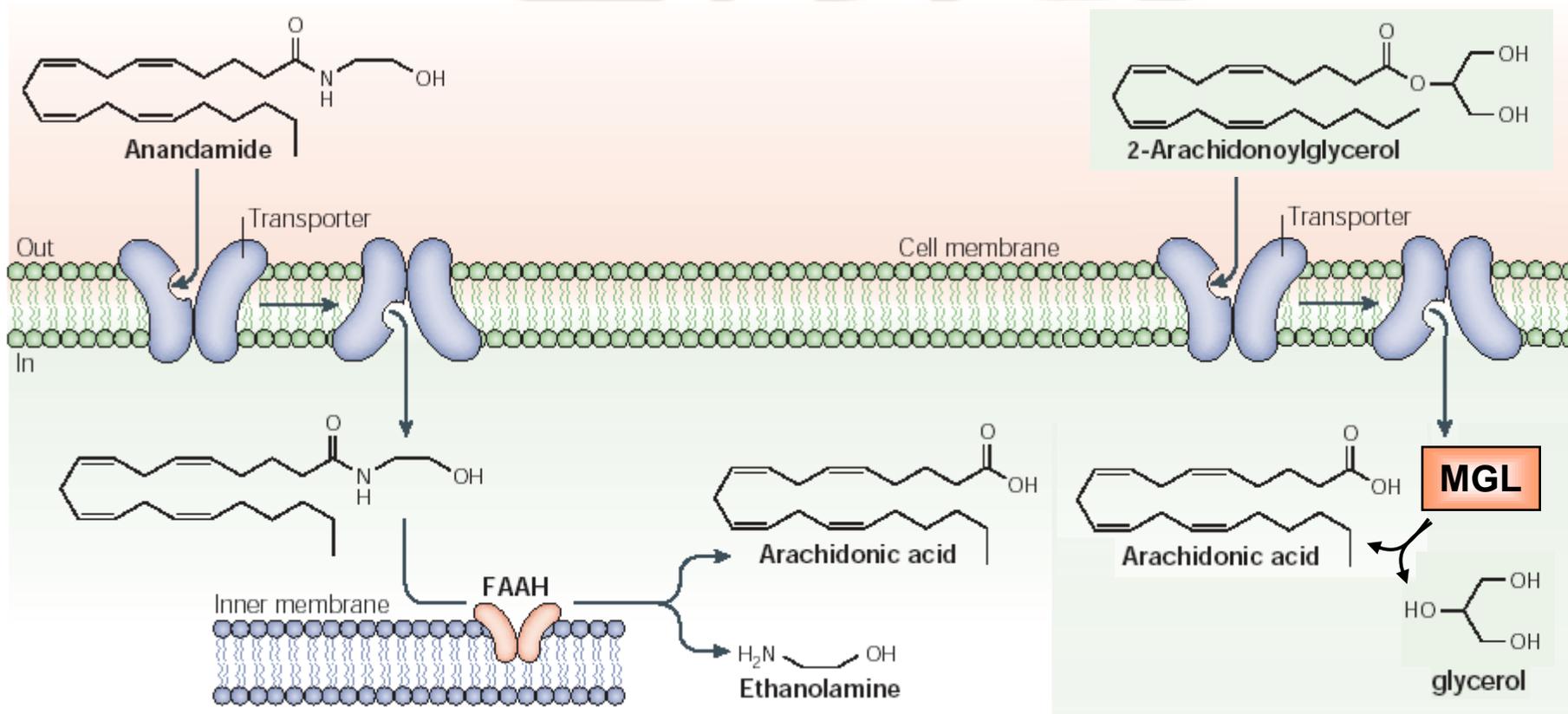
*Grey Matter Volume Differences Associated with Extremely **Low Levels** of Cannabis Use in Adolescence. Journal of Neuroscience 14 January 2019,*

Endocannabinoidi e plasticità sinaptica: DSI e DSE



DSI: Depolarization-induced suppression of inhibition
DSE: Depolarization-induced suppression of excitation

Catabolismo di anandamide e 2-arachidonil-glicerolo

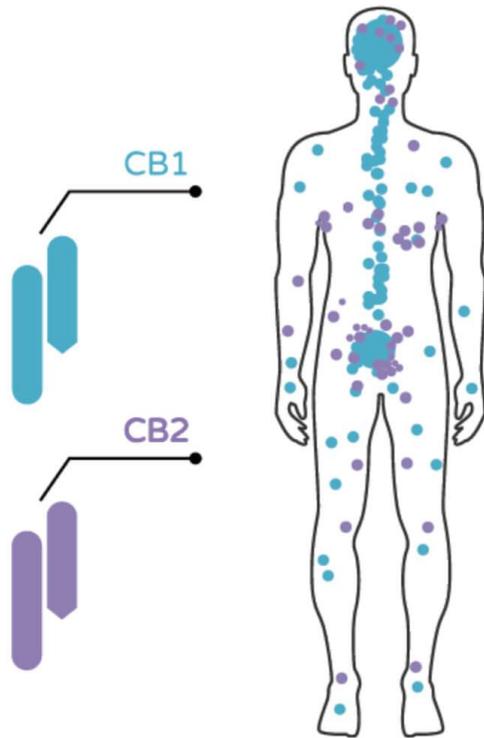


FAAH: fatty acid amide hydrolase → **POST-SYNAPTIC**

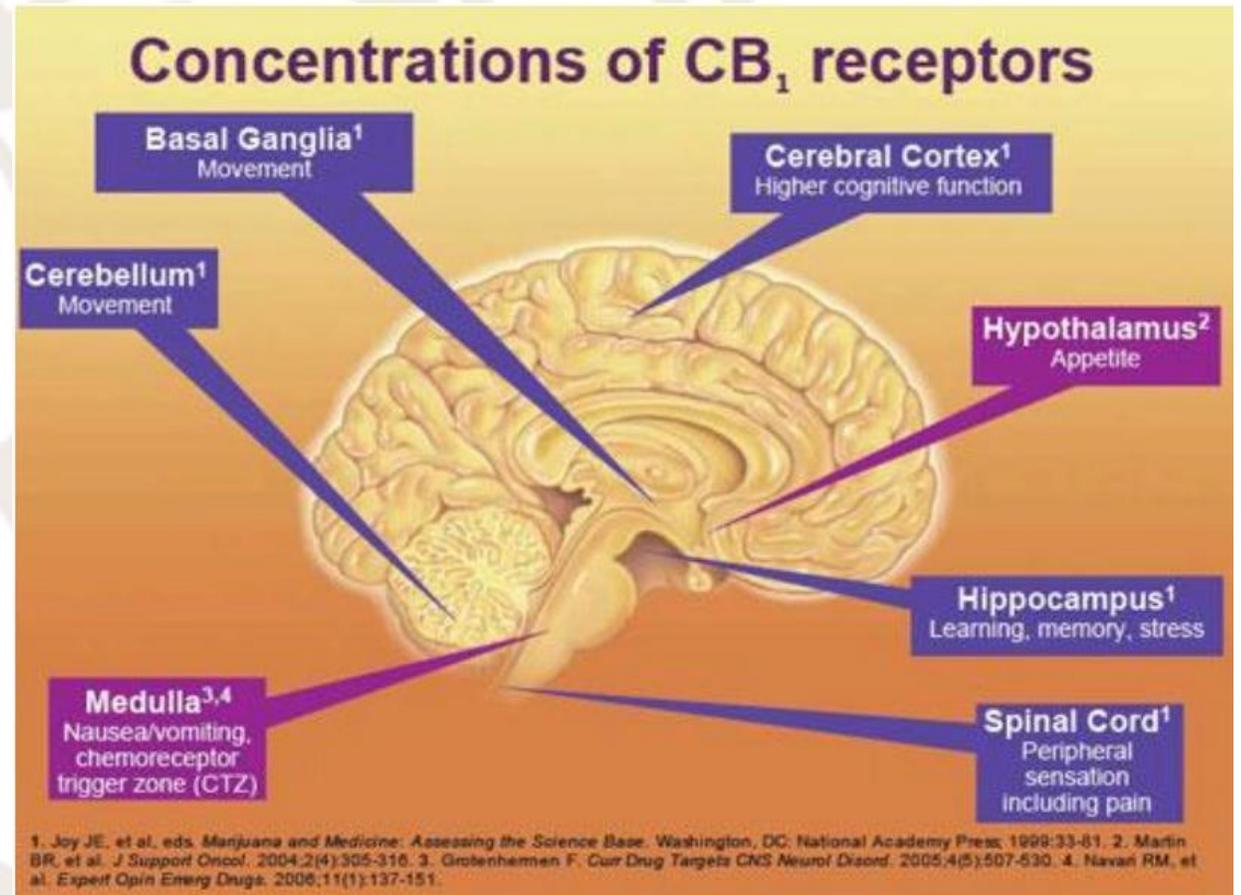
MGL: monoacylglycerol lipase → **PRE-SYNAPTIC**

Recettori per i cannabinoidi

Nei mammiferi, rettili, pesci esistono **recettori CB1** specifici per i cannabinoidi nel SNC, periferico e tratto gastro-intestinale . Vi è una correlazione fra affinità di legame al recettore CB1 dei vari cannabinoidi e la loro potenza in test comportamentali.



I **recettori CB2** sono principalmente periferici e localizzati nel sistema linfoide (linfonodi e linfociti circolanti), neutrofili, tonsille, milza.



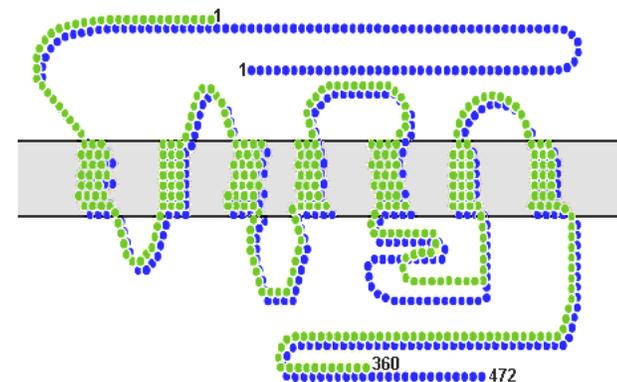
Effetti dei cannabinoidi mediati dai recettori CB

Effetto mediato dai recettori CB1

1. Effetto antinocicettivo centrale.
2. Innalzamento della soglia dolorifica sia a livello centrale che a livello spinale.
3. Promuovono il rilascio di oppioidi nel sistema discendente di controllo del dolore.
4. Efficaci sul dolore neuropatico.

Effetto mediato dai recettori CB2

- Effetto antinocicettivo periferico di tipo antinfiammatorio, mediato dall'inibizione del rilascio di sostanze algogene proinfiammatorie da parte delle cellule del sistema immunitario



Struttura dei recettori CB1 • e CB2 •

Effetti farmacologici dei cannabinoidi

Principali effetti soggettivi

- Sensazione di rilassamento e benessere
- Sensazione di consapevolezza sensoriale più acuta

Effetti centrali

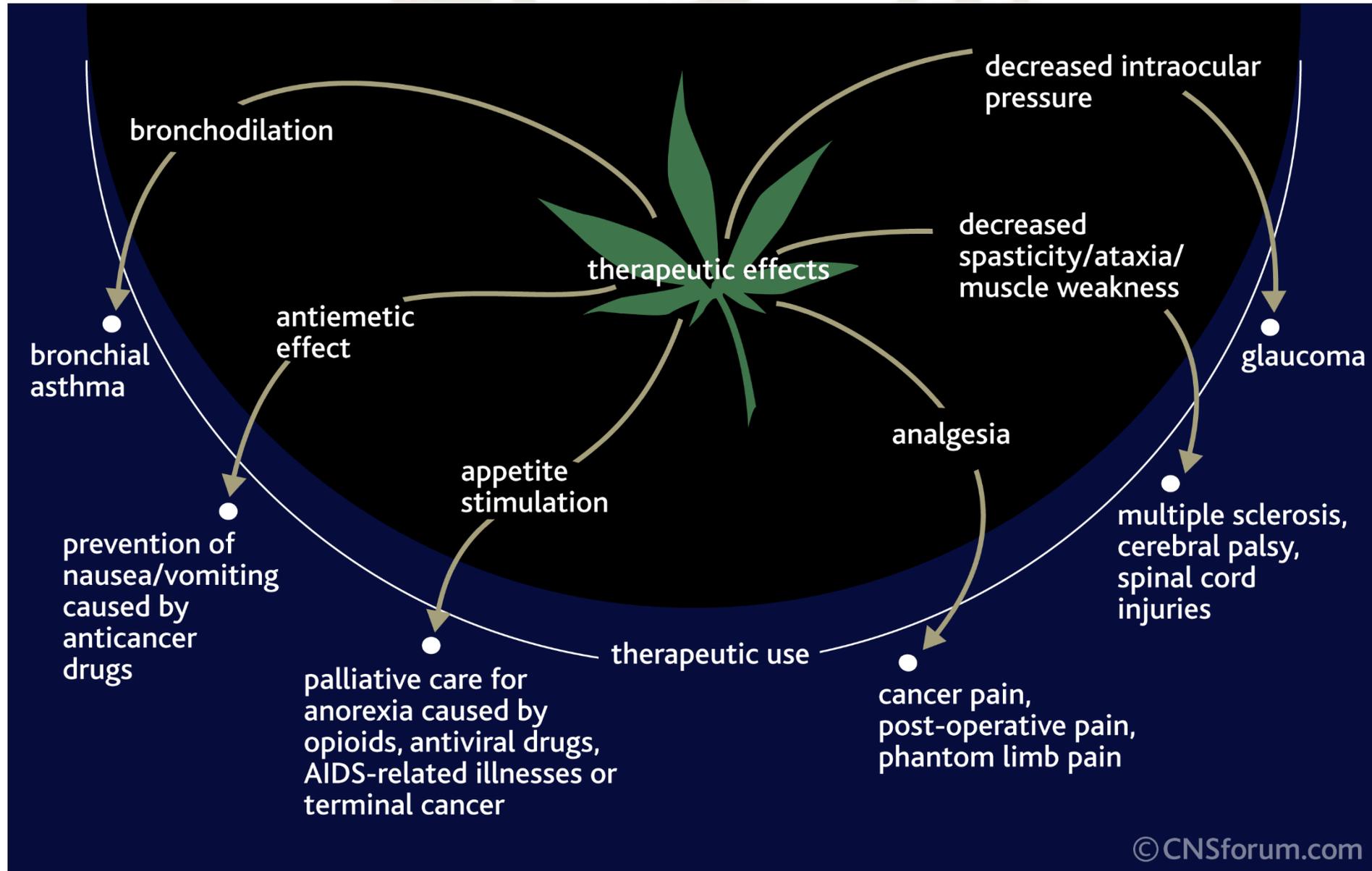
- Scarse prestazioni in semplici test di apprendimento
- Alterazione della memoria a breve termine
- Alterazione della coordinazione motoria
- Catalessi
- Analgesia
- Azione antiemetica
- Aumento dell'appetito



Effetti periferici

- Tachicardia
- Vasodilatazione
- Riduzione della pressione intraoculare
- Broncodilatazione

Possibile uso terapeutico dei cannabinoidi



“Indicazioni” della cannabis (MS)

La prescrizione ad uso medico in Italia riguarda (DM 9/11/2015):

1. l'impiego nel **dolore cronico** e di quello associato a sclerosi multipla e a lesioni del midollo spinale;
2. nella **nausea e vomito** causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV;
3. come **stimolante dell'appetito** nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa;
4. l'effetto **ipotesivo nel glaucoma**;
5. la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di **Gilles de la Tourette**.

Sono indicazioni consigliate dal Ministero, ma **non sono indicazioni d'uso autorizzate** dall'AIFA per il commercio di un farmaco (AIC). Sono solo le patologie per cui il ministero pensa ci siano **sufficienti pubblicazioni, ma non esonerano il medico dalla responsabilità** di prescrizione !

Tutti i medici possono prescrivere la Cannabis

Perché non usare farmaci agonisti dei CB ?

Dronabinol (Marinol®) (-)-trans-delta-9-tetraidrocannabinolo, il **principale principio psicoattivo** della Cannabis. Il farmaco è registrato, a partire dal 1985, in USA e Canada per il trattamento della nausea da chemioterapia e per l'anoressia nei malati di AIDS.



Nabilone (Cesamet®) è un **derivato sintetico del delta-9-THC**. Il farmaco è registrato in USA e Canada per il trattamento della nausea e del vomito nei pazienti in chemioterapia antitumorale. Non in commercio in Italia.



Fitocannabinoidi VS Cannabinoidi singoli

PSICOSI TOSSICA (tipica del THC sintetico)

Stato ansioso fino all'attacco di panico, Stato paranoideo, Allucinazioni ricorrenti

10 mg di **THC puro** causano psicosi tossica nel **40%** delle persone
Estratto del fitocomplesso con **50 mg** di **THC** causa psicosi solo nel **2%**



CBD inibisce l'**ansia** provocata dal THC

CBD riduce la **tachicardia** da THC

CBD riduce la **perdita di memoria** da THC

CBD inibisce il **metabolismo** del THC (1° metabolita attivo 11-OH-THC)

.....

CBD puro 27,1 mg/kg/die: dose media efficace in metanalisi

Estratto ad alto titolo di CBD 6,1 mg/kg/die pari efficacia (4,5 volte più efficace)

Gli effetti collaterali sono significativamente più frequenti con CBD puro che con l'estratto ($p < 0,0001$)

E i farmaci di sintesi antagonisti ?

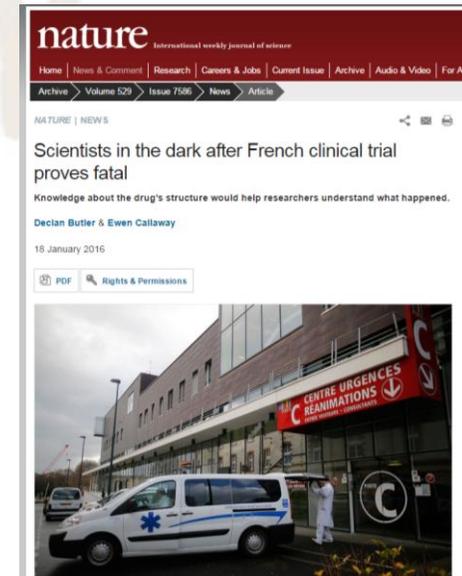
Giugno 2006: la Commissione Europea concede l'autorizzazione alla commercializzazione di **Acomplia** (rimonabant 20 mg/die) in tutti e 25 gli Stati membri nei casi di obesità e sovrappeso.

Le reazioni avverse psichiatriche (depressione con 5 casi di suicidio, ansia, agitazione psicomotoria, disturbi del sonno) rappresentano la causa più comune di interruzione precoce di assunzione del rimonabant negli studi clinici. Fuori commercio.



Gennaio 2016. I ricercatori hanno sviluppato un potente inibitore dell'enzima che degrada l'anandamide, **FAAH** (da fatty acid amide hydrolase). La molecola, indicata come URB937 è stata sviluppata come nuovo antidolorifico.

Durante la fase I di sperimentazione del farmaco inibitore delle FAAH, a Rennes in Francia, **1 volontario è deceduto** e 5 sono stati ricoverati in gravi condizioni dopo poco dall'assunzione.



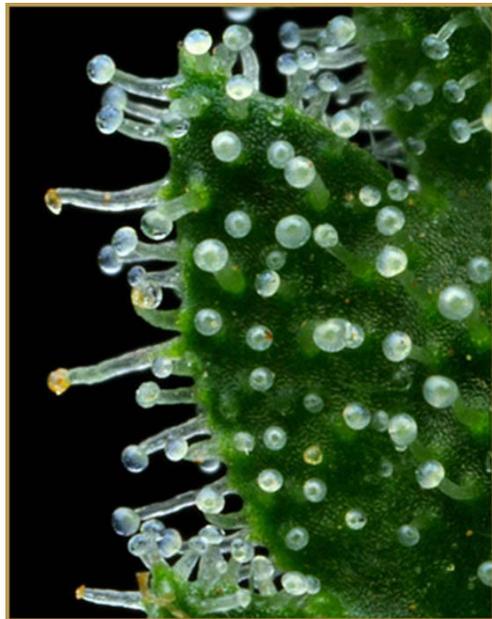
Cannabis sativa L. (fam. Cannabacee)

Il farmaco più efficace!



Cannabis Terapeutica

La droga è composta dalle **infiorescenze femminili** e loro **brattee**



Tricomi ghiandolari pedunculati:

contengono **cannabinoidi** e **terpeni** che proteggono la pianta da parassiti, insetti, disidratazione, raggi UV...

Tutte le sostanze «attive» costituiscono il **fitocomplesso**.

Canapa "light" di libera vendita per **uso alimentare** solo semi e olio.
Infiorescenze **uso "tecnico"**.



THC principale cannabinoide si trova:

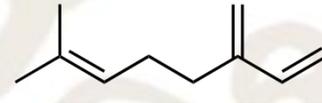
- Fiori 10-12 %
- Foglie 1-2 %
- Gambi 0,1-0,3 %
- Radici < 0,03 %
- Semi = 0 % *farina e olio alto valore nutrizionale: acidi grassi polinsaturi, proteine...*

Fitocomplesso

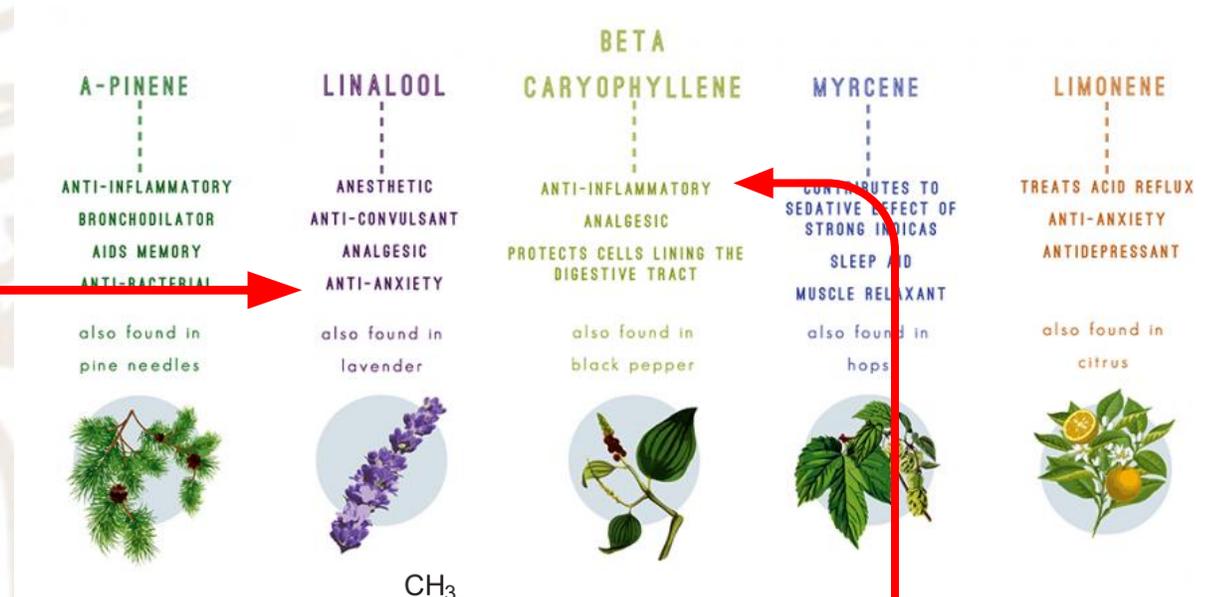
Insieme dei componenti chimici di una pianta, risultante dalla naturale combinazione del principio attivo con altre sostanze, terapeuticamente inattive (per es., cellulosa) o con attività di natura diversa, ma che **globalmente conferiscono alla pianta le specifiche proprietà terapeutiche** per cui viene utilizzata. I principi attivi presi **singolarmente, infatti, possono rivelarsi meno efficaci** o con **effetti diversi** da quelli della pianta nel suo complesso.

(Dizionario di Medicina Treccani)

Il Fitocomplesso dei "500"



Terpeni: 140



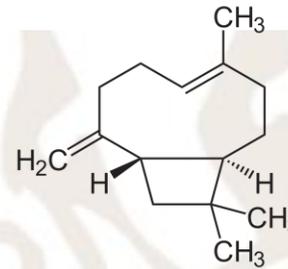
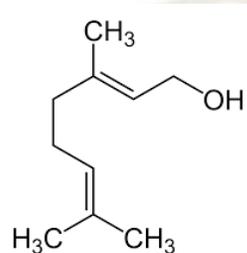
Fito-cannabinoidi 113

- Δ9-tetraidrocannabinolo (Δ9-THC, THC)**
- cannabidiolo (CBD)**
- cannabinolo (CBN)**
- cannabigerolo (CBG)**
- tetraidrocannabivarina (THCV)**
- cannabicromene (CBC)**
- cannabidivarina (CBDV)**

- cannabielsoino (CBE)
- cannabinidiolo (CBND)
- cannabitriolo (CBT)
- cannabivarina (CBV)
- cannabidivarina (CBDV)
- ...

Linalolo ansiolitico. Indotto dalla stimolazione del sistema olfattorio -> GABAergico

H.Harada, 2018 Oct



Cariofillene per via orale attività antinfiammatoria nel dolore in modo dipendente dal recettore CB2

Flavonoidi: 23 (cannflavin)

Idrocarburi

Composti azotati: 70 (2 alcaloidi)

Acidi grassi

Fenoli non cannabinoidi...

Proprietà farmacodinamiche

Solo alcuni cannabinoidi possono interagire con i recettori **CB1** (presente nel SNC e SNP oltre che milza, cuore, polmoni, tratto gastrointestinale, rene, vescica e organi riproduttori) e **CB2** (nei tessuti sistema immunitario come leucociti e milza)

Tetraidrocannabinolo (THC) è agonista parziale dei entrambi i recettori (CB1 responsabile dell'attività psicoattiva), ma anche su enzimi e canali ionici con effetti:

- Antidolorifico
- Antinausea
- Antiemetico
- Stimolante l'appetito
- Ipotensivo sulla pressione endooculare.

Cannabidiolo (CBD) agisce come antagonista dei recettori CB1 e CB2 (anche se si lega poco) e verso i recettori vanilloidi TRPV1 e 2 ed agonista dei recettori serotoninergici 5-HT1.

- Antinfiammatorio
- Anti nausea
- Antipsicotico
- Ansiolitico
- Analgesico
- Antiemetico
- Anti ischemico
- Antiepilettico

Effetti avversi dei cannabinoidi

- Sonnolenza e confusione
- Euforia
- Alterazioni sensoriali e allucinazioni
- NO effetti respiratori e cardiovascolari potenzialmente letali
- Effetti endocrini (↓ livelli testosterone, ↓ no. spermatozoi)
- Effetti teratogeni e mutageni (in roditori)
- Rotture cromosomiche (in leucociti circolanti umani)
- Tolleranza e dipendenza ?
- Cambiamenti psicologici a lungo termine ?
- Schizofrenia ?
- Apatia ingravescente ?

CLASSIFICAZIONE SEVERITA' SOSTANZE D'ABUSO N.I.D.A. (National Institute of Drug Abuse - U.S.A.)

| sostanza | sindrome d'astinenza | autorinforzo | tolleranza (dosi) | dipendenza | intossicazione | TOTALE |
|-----------|----------------------|--------------|-------------------|------------|----------------|--------|
| eroina | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 |
| alcol | 1 | 3 | 3 | 4 | 1 | 12 |
| nicotina | 3 | 4 | 2 | 1 | 5 | 15 |
| cocaina | 4 | 1 | 4 | 3 | 3 | 15 |
| caffeine | 5 | 6 | 5 | 5 | 6 | 27 |
| marijuana | 6 | 5 | 6 | 6 | 4 | 27 |

LEGENDA: 1= MASSIMA SEVERITA'
6= MINIMA SEVERITA'

- L'eliminazione lenta tende a prolungare ed intensificare gli effetti dei cannabinoidi successivamente assunti (**tolleranza inversa**)
- **No sindrome astinenziale**: tuttavia l'interruzione può determinare nervosismo, irrequietezza, diminuzione dell'appetito con perdita di peso, insonnia, aumento del sonno REM, tremore...
- Dipendenza psicologica soprattutto dovuta al piacere indotto dalla sostanza e al condizionamento del gruppo

Controindicazioni all'impiego della cannabis (nel consenso?)

il DM 9/11/2015, GU 30/11/2015 n.279 recita:

“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 **disordini 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**.

Oltre agli effetti avversi sopra menzionati, è importante sottolineare che la *cannabis* è una sostanza immunomodulante ed il suo uso cronico *altera l'omeostasi del sistema immunitario*”.

Infiorescenza di Cannabis coltivazione di un farmaco

BEDROCAN BV per prima al mondo ha iniziato a vendere in farmacia, sotto il controllo del Ministero della Salute Olandese, la cannabis terapeutica dal 1 settembre 2003.

La cannabis viene coltiva in diverse varietà in ambiente a temperatura, umidità e luminosità controllate come fosse un farmaco.

Per «*cannabis*» si intendono le parti superiori delle infiorescenze femminili della pianta non fecondate ed essiccate .



 **bedrocan**®



Specialità Olandesi

Ogni varietà è **standardizzata** e **titolata**. Anziché miscelare le parti diverse della pianta, per ottenere la titolazione voluta, la standardizzazione si ottiene durante la coltivazione della pianta stessa.

BEDROCAN®



THC 22% | CBD
<1.0%
Sativa Flos

BEDIOL®



THC 6.3% | CBD
8%
Sativa Granulare

BEDROLITE®



THC <1.0% | CBD 9%
Sativa Granulare

BEDICA®

THC 14% | CBD <1.0%
Indica Granulare

BEDROBINOL®

THC 13.5% | CBD <1.0%
Sativa Flos



Cannabis FM-2 gennaio 2017

(THC 5% - 8% e CBD 7,5% - 12%), prima sostanza attiva a base di cannabis prodotta in conformità alle direttive europee in materia di medicinali (EU - GMP) su processo produttivo depositato all'AIFA e registrato come farmaco.





PEDANIOS



PEDANIOS 22/1 alto contenuto in THC 22% e < 1% CBD sativa
8/8 cannabis con THC 8% e CBD 8% indica non pervenuta
AURORA 1/12 basso THC < 1% e alto CBD 8-10% ibrido

Comparison between Cannabis Flos and Cannabis FM2 effects on Chronic Neuropatic Pain *P.Poli et.all Pathos; 25; 1 Online 2018, feb 28*

Cannabis based drugs are often prescribed in order to obtain **pain relief and muscle relaxation**: for this purpose are prescribed Cannabis based drugs with balanced ratio between Cannabis Flos (THC 6% and CBD 8%) or Italian Cannabis FM2 (THC 5-8% and CBD 7-12%).

Questo studio suggerisce un miglioramento significativo delle caratteristiche qualitative associate alla riduzione del dolore nel trattamento con Cannabis FM2 rispetto al trattamento con Cannabis Flos (THC 6% e CBD 8%).

Cannabis FM2 esempio di certificato analisi

THC 7,7 %

CBD 11,6%

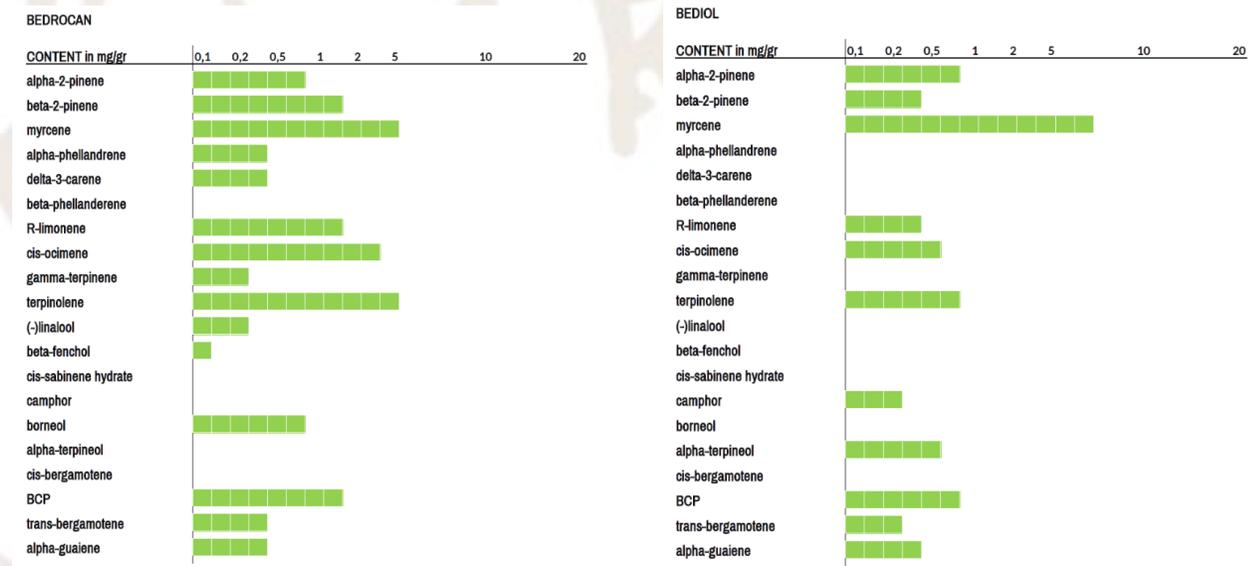
CBG 0,5%

CBC 0,5%

THCV 0,05%

CBN 0,05%

Mircene, limonene, linalolo, cariofillene, bisabololo.



Farmaci a base di cannabinoidi registrati in Italia

Sativex® a base di **estratto idro-glicole-alcologico di cannabis** contenente la miscela di 2 estratti ad alta concentrazione di THC e CBD in rapporto 1:1 reperibile in Italia come farmaco H.



Indicazioni AIFA: *nella sclerosi multipla (SM) per alleviare i sintomi di rigidità muscolare, denominata anche “spasticità”. Spasticità significa che c’è un aumento del normale tono muscolare che fa sentire il muscolo più duro o rigido. Ciò significa che muovere i muscoli è più difficile del normale.*

Epidiolex® primo farmaco a base di CBD 98%, con tracce di altri cannabinoidi, approvato dall’FDA ed in attesa dall’EMA per due tipi di epilessia severa e farmaco-resistente nei bambini: la sindrome di Dravet e Lennox-Gastaut.





SEARCH

ABOUT US

HEALTHCARE PROFESSIONALS

RESEARCH & TRIALS

PIPELINE

EPIDIOLEX

SATIVEX

DISEASE STATE INFORMATION

INVESTORS

CAREERS

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT PIPELINE

Epidiolex

EPIDIOLEX

DRAVET SYNDROME

PRE-CLINIC

PHASE 1

PHASE 2

PHASE 3

SUBMIT

EPIDIOLEX

LENNOX-GASTAUT SYNDROME

EPIDIOLEX

TUBEROUS SCLEROSIS

Sativex (U.S.)

SATIVEX

MS SPASTICITY

CBDV (GWP42006)

GWP42006
(CBDV)

EPILEPSY

GWP42006
(CBDV)

AUTISM SPECTRUM DISORDERS

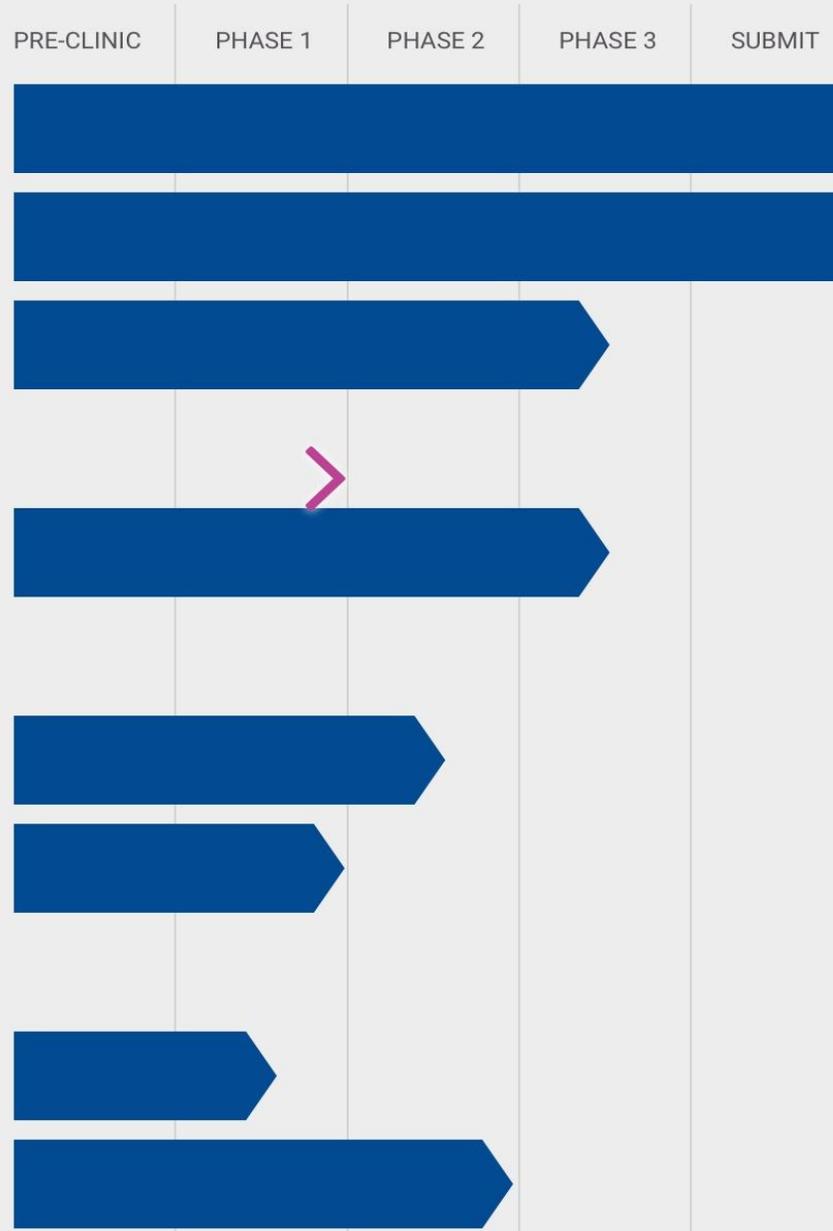
Other

GWP42003
(IV)

NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC
ENCEPHALOPATHY

GWP42002 /
GWP42003

GLIOBLASTOMA



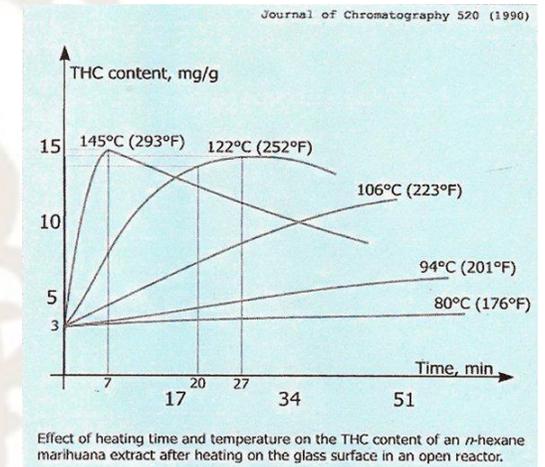
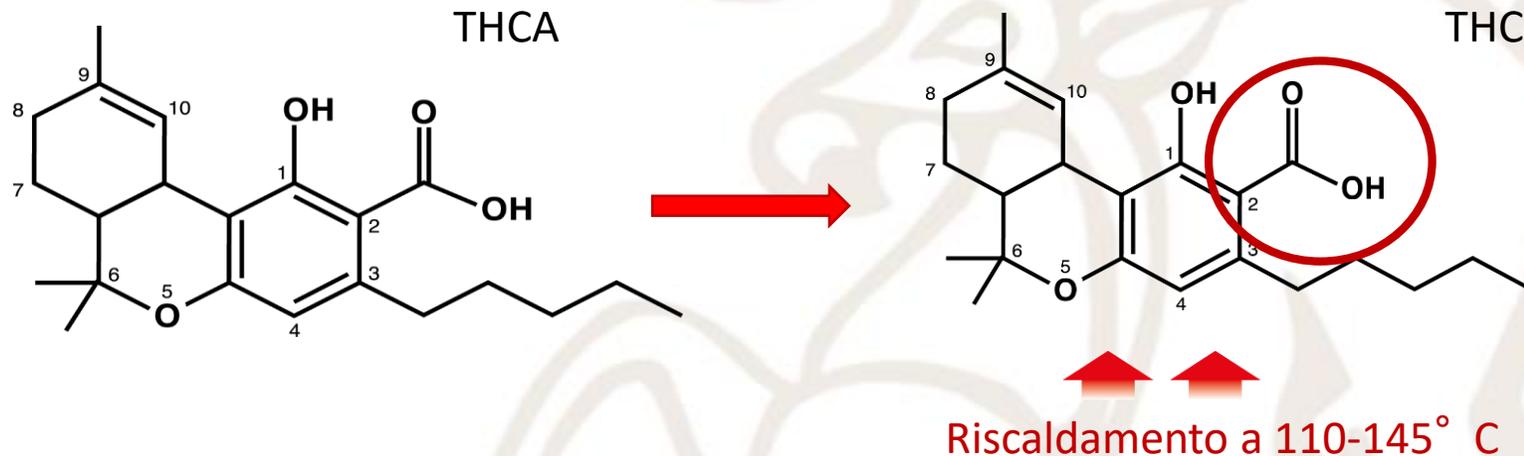
Come prescrivere le infiorescenze Cannabis?



Attivazione dei fitocannabinoidi col calore

Acido tetraidrocannabinolico THC-A, 2-COOH-THC cannabinoidi **non psicoattivo**, costituente gran parte del sistema immunitario della pianta.

Sembra avere alcune proprietà terapeutiche ma di scarsa importanza rispetto al suo derivato THC



THCA
Favorisce il sonno, antispastico, antinfiammatorio

THC (Psicoattivo)
effetti antidolorifici, antinausea, antiemetici, anticinetosici, stimolanti l'appetito e ipotensivi sulla pressione endoculare (MDS)

CBDA
Antinfiammatorio antibatterico

CBD
antinfiammatorio, analgesico, anti nausea, antiemetico, antipsicotico, anti ischemico, ansiolitico e antiepilettico

Forme farmaceutiche galeniche «decarbossilanti»

Decotto: cartine e capsule micronizzate. *“Riscaldare ad ebollizione e lasciar sobbollire, mantenendo coperto, a fuoco lento per 15 minuti. Si raccomanda di non superare i 30 minuti di decozione e di mescolare a intervalli regolari”* (MDS)



Uso inalatorio:... *“è possibile utilizzare il modo di somministrazione per via inalatoria mediante l'utilizzo di un vaporizzatore (dispositivo medico marcato CE) ad aria calda e filtrata”.* (MDS)



Estratto in olio: preparazione galenica in farmacia (migliore compliance del paziente, possibilità di standardizzazione e dosi personalizzabili).



Glicole/alcool: assorbimento mucoso/orale (sativex)

Resine, creme, colliri.....

Preparazione decotto metodo SIRCA

1. Pentolino con acqua, 100 ml ogni 100 mg, con tappo
2. Portare ad ebollizione e mescolare ogni tanto



1. Dopo 15-20 min aggiungere latte intero o panna
2. Abbassare la T di ebollizione e dopo 10 minuti spengere

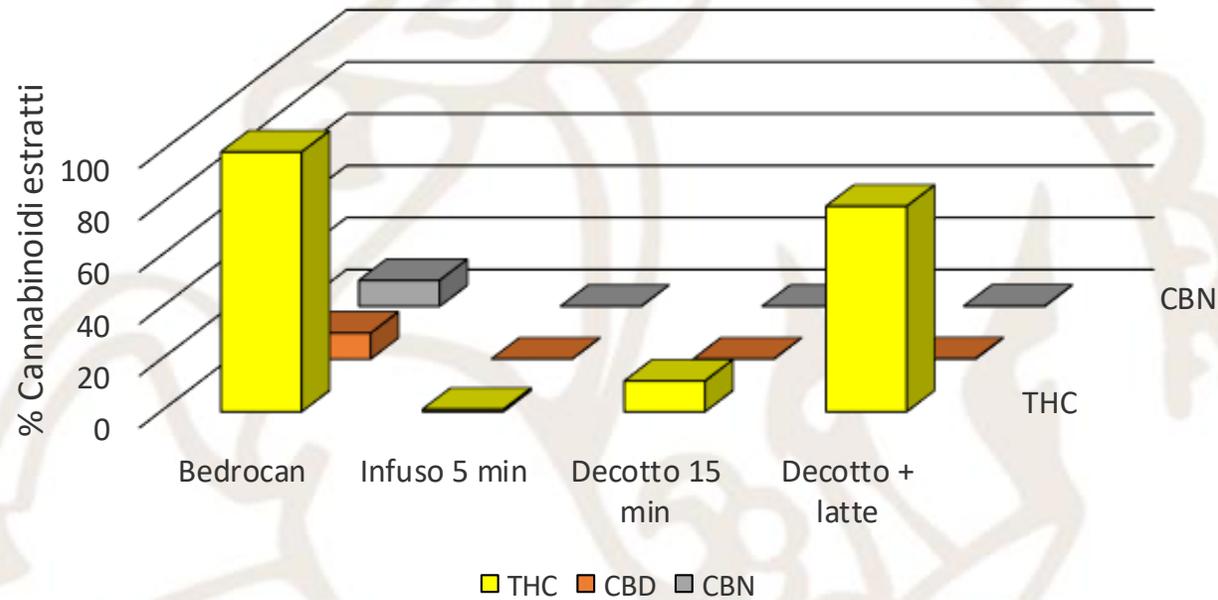


3. Versare «tutto» il contenuto e dolcificare a piacere



Capacità estrattiva di infuso VS decotto

Titolazione dei principali cannabinoidi estratti con metodiche diverse da Bedrocan (22% THC, 1% CBD) con GC-MS



Valori di cannabinoidi nel decotto di FM2 secondo ISS

A titolo esemplificativo si riporta la tabella con le quantità medie di principio attivo (THC e CBD) che sono contenute nei ml di decotto preparato secondo le modalità sotto indicate (*). 100 mg tit. THC 6,7 e CBD 9,5 (*si estrae circa il 28%*)

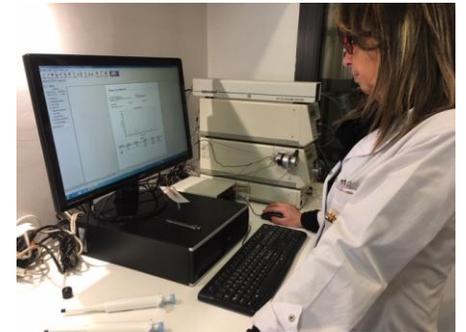
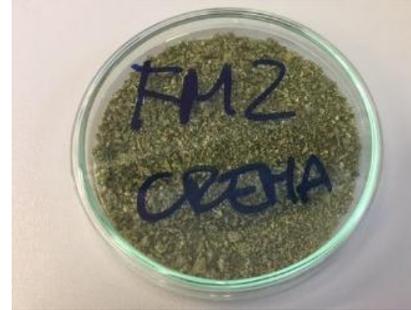
| ml di decotto bevuto | mg THC assunto | mg CBD assunto |
|----------------------|----------------|----------------|
| 100 | 1,92 | 2,75 |
| 200 | 3,85 | 5,49 |
| 250 | 4,75 | 6,75 |
| 300 | 5,77 | 8,10 |
| 400 | 7,70 | 10,98 |
| 500 | 9,61 | 13,74 |

1. Riscaldare ad ebollizione e lasciar sobbollire, mantenendo coperto, a fuoco lento per 15 minuti. Si raccomanda di non superare i 30 minuti di decozione e di mescolare a intervalli regolari.

Preparazione estratto di Cannabis in olio (es. metodo SIFAP)

si estrae circa l'80-90% dei cannabinoidi

Decarbossilazione dei
cannabinoidi 115°C 40 min.



Titolazione HPLC



Omogeneizzazione ed estrazione

Separazione
mediante
filtrazione
a vuoto



Metodi estrattivi a confronto, estrazione in olio d'oliva FU

Sifap:

preriscaldamento 115°C
decarbossilazione
completa

Cannazza:

semidecarbossilazione

Romano-Hazekamp:

scarsa decarbossilazione

E altri

| Metodo | % THC | % CBD | %THCA | %CBDA | THC+THCA | CBD+CBDA |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Sifap | 1,51±0,37 | < 0,1 | 0,17±0,24 | < 0,1 | 1,64±0,37 | < 0,1 |
| Cannazza | 0,73±0,27 | < 0,1 | 1,00±0,56 | < 0,1 | 1,73±0,44 | < 0,1 |
| Rom Haz | 0,32±0,14 | < 0,1 | 1,29±0,38 | < 0,1 | 1,61±0,39 | < 0,1 |
| Sifap | 0,37±0,08 | 0,70±0,19 | 0,07±0,07 | 0,15±0,09 | 0,39±0,08 | 0,76±0,19 |
| Cannazza | 0,24±0,08 | 0,23±0,11 | 0,24±0,14 | 0,67±0,25 | 0,46±0,13 | 0,91±0,2 |
| Rom Haz | 0,17±0,09 | 0,05±0,03 | 0,18±0,06 | 0,47±0,10 | 0,35±0,09 | 0,52±0,12 |

Bedrocan

FM2



BEDROCAN 20% THC 100 mg/ml in olio

1 ml = 28 gtt di olio = 3,6 mg cannabis

1 gtt = 0,60 mg di THC max (estr. al 85%)

Farmacocinetica

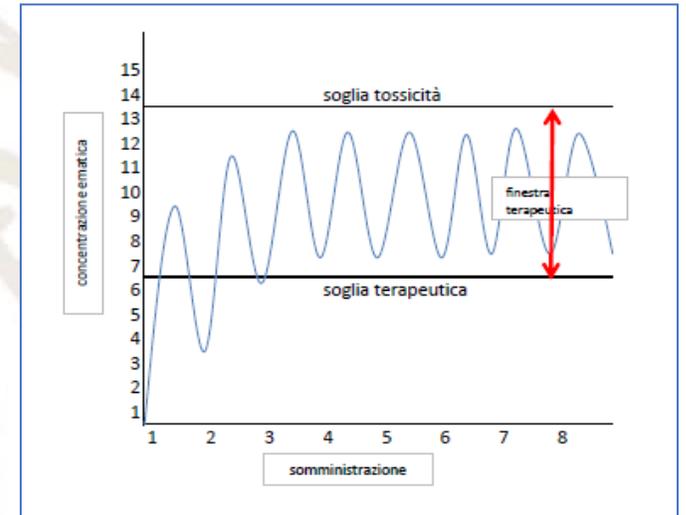
Cannabinoidi, **liposolubili**, tendono ad accumularsi nei grassi e solo dopo saturazione (5-7 giorni) si cominciano a trovare dosi circolanti significative.

Iniziare a dosi basse, aspettare alcuni giorni prima di aumentare le gocce. **Start slow and go slow**

Per os dai 30 ai 90 minuti per l'inizio dell'effetto farmacologico, l'effetto massimo si ottiene entro le 2-4 ore dopo l'assunzione.

Per lo stesso motivo dopo l'interruzione del trattamento ci vorranno fino a 4 settimane per risultare negativi al doping.

Attenzione alla guida.



Terapia topica con cannabis



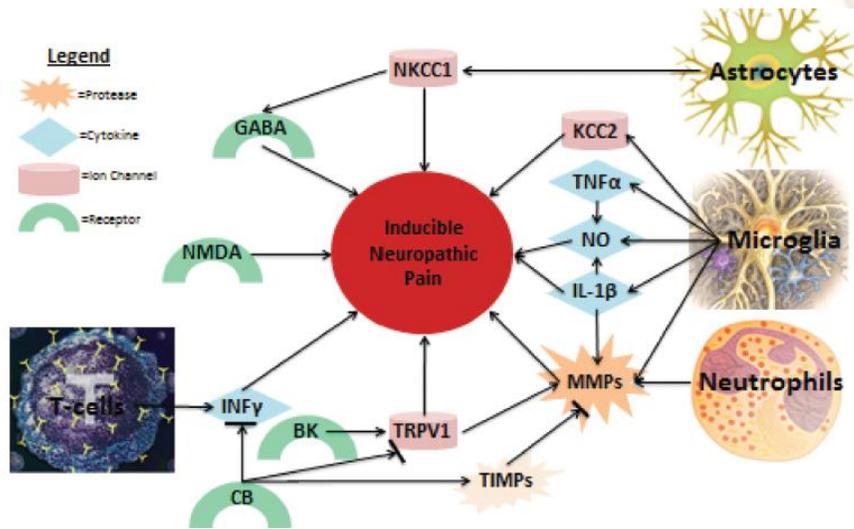
Analgesic. To relieve rheumatic pain, neuralgia or shock.
Anti-inflammatory. Trauma or inflammation of the skin.
Acne, eczema.

.....cannabis cream is so effective in treating the pain, inflammation and irritation associated with many skin conditions.

I cannabinoidi:

- Riducono i segni e i sintomi della neuroflogosi:
 - Riduzione citochine proinfiammatorie $TNF\alpha$, $IL-1\beta$
 - Inibizione di TRPV1 e $INF\gamma$
 - Regolazione MMPs e TIMPs (metalloproteasi)
 - Regolazione SP, CGRP (peptidi trasmissione del dolore)
 - Riducono la perdita delle fibre nervose intraepidermiche

Algoneurodistrofia - CRPS



Enhanced Anandamide Plasma Levels in Patients with Complex Regional Pain Syndrome following Traumatic Injury: A Preliminary Report

I. Kaufmann^a D. Hauer^a V. Hugel^a M. Vogeser^b P. Campolongo^c A. Chouker^a
M. Thiel^a G. Schelling^a

Departments of ^aAnesthesiology and ^bClinical Chemistry, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany;
^cDepartment of Human Physiology and Pharmacology, University of Rome La Sapienza, Rome, Italy

EJN European Journal of Neuroscience

FENS

European Journal of Neuroscience, Vol. 44, pp. 3046–3055, 2016

doi:10.1111/ejn.13414

MOLECULAR AND SYNAPTIC MECHANISMS

Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates mechanical allodynia and neuroinflammatory responses in a chronic post-ischemic pain model of complex regional pain syndrome type I in rats

REVIEW

Open Access

Complex regional pain syndrome: a recent update



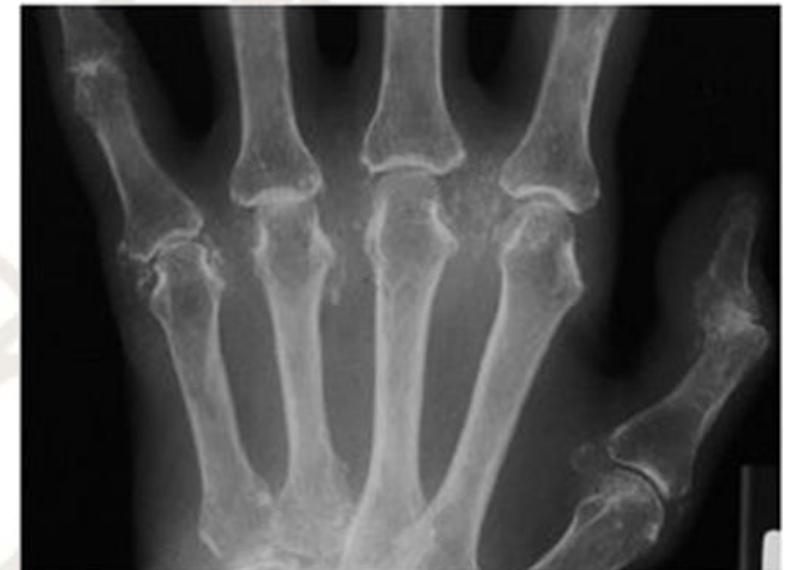
Vantaggi della terapia topica

- Utilizzo di una minor quantità totale di principio attivo (ridotto indice di distribuzione del farmaco)
- Alta concentrazione su superficie ridotta
- Assorbimento sistemico trascurabile, anche nell'uso prolungato con netta riduzione dei possibili effetti collaterali e/o eventi avversi
- Nessuna interazione con le terapie sistemiche, con possibilità di impiego come terapia adiuvante e/o sintomatica locale.



Risultati preliminari studi pilota OA nodosa erosiva – deposito di microcristalli

- Criteri di inclusione:
 - OA nodosa ed erosiva delle mani
 - Malattia da deposito di microcristalli
 - Non responsivi ai trattamenti standard
- Criteri di esclusione:
 - Incapacità di dare il consenso
 - Lesioni o ulcere alle mani
 - Analgesici, antinfiammatori o cortisonici sia topici che sistemici
- Eventi avversi registrati: **0**

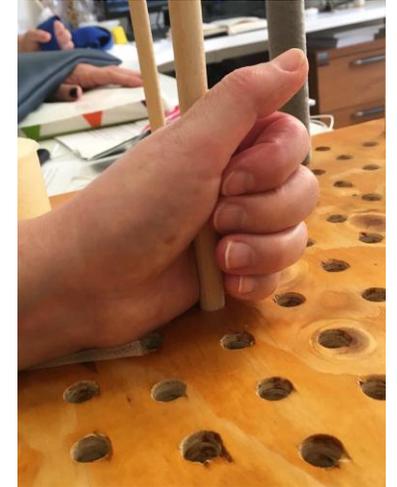


| | T0 | T1 | p |
|----------------------------|-------------|-------------|------------------|
| VAS 0-100 | 52.84±15.31 | 20.48±10.23 | <0.001 |
| COCHIN HAND FUNCTION INDEX | 28.4±6.3 | 22.68±9.52 | <0.001 |

Studio pilota algoneurodistrofia mano

Sono disponibili nuovi dati in fase di pubblicazione.

Evoluzione di malattia a 15 giorni dall'inizio dell'applicazione della crema.





La scorsa settimana ha usato ago e filo,
erano molti mesi che non riusciva a farlo



CONCLUSIONI

- 1) Il **fitocomplesso** è più efficace e meglio tollerato dei cannabinoidi usati singolarmente.
- 2) Disponibilità di **più varietà specifiche** di “fitocomplessi” per patologia.
- 3) Il **medico dovrà scegliere** la **varietà** di cannabis specifica ma anche la **forma farmaceutica** più sicura ed efficace grazie alla presenza di più farmacie specializzate.
- 4) **Standardizzazione** del metodo di preparazione in farmacia (metodo estrattivo SIFAP, SIRCA...) e del metodo di titolazione.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Pier Luigi Davolio
Farmacista Firenze
pierluigidavolio@gmail.com

