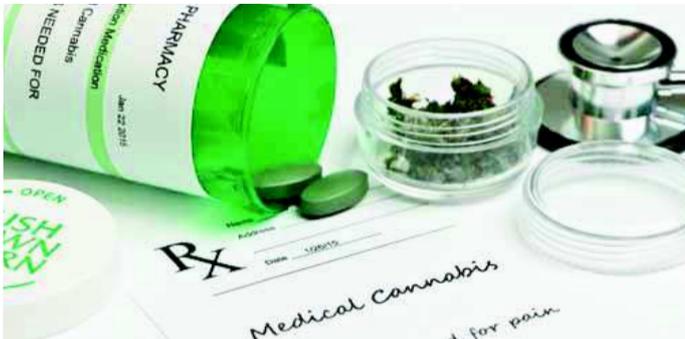




La cannabis e il suo impiego in medicina veterinaria

Proviamo a fare chiarezza sulle sue potenzialità terapeutiche



di **GIORGIA DELLA ROCCA**

Centro di Studio sul Dolore Animale,
Dipartimento di Medicina Veterinaria,
Università degli Studi di Perugia

L'uso della Cannabis e dei suoi derivati è uno dei settori più attuali e insieme più dibattuti degli ultimi anni, sia in medicina umana che veterinaria. Gli aspetti controversi

sono numerosi: vanno dalla tassonomia (una o molte specie diverse di *Cannabis*?), al contenuto in fitocannabinoidi (influenzato dalle differenti varietà genetiche della pianta, dalle condizioni di coltivazione, dai processi estrattivi, dal tipo di formulazione, dalla conservazione del prodotto), agli aspetti regolatori. Quest'articolo nasce dalla personale necessità di chiarirmi le idee sulle questioni più controverse, nonché dalla speranza di poter essere utile ai Colleghi che vogliono approfondire l'argomento prima di iniziare a sfruttare le potenzialità terapeutiche dei cannabinoidi. Di seguito sette domande, a cui cercherò di dare una risposta.

COSA SONO I CANNABINOIDI?

I cannabinoidi sono sostanze che si legano con affinità più o meno elevata agli omonimi recettori, espressi in rapporti variabili dai tessuti animali (uomo compreso). Quelli storicamente più studiati sono il CB1 e il CB2. A questi, sono an-

dati via via affiancandosi altri recettori putativi dei cannabinoidi, che mediano molti degli effetti di questi composti e di altri ad essi correlati: TRPV1, GPR55, PPAR- α , per citarne solo alcuni. Esistono quattro principali "classi" di cannabinoidi: gli endocannabinoidi, i fitocannabinoidi, i cannabinoidi sintetici e i cosiddetti composti cannabimimetici (o endocannabinoidi-like). Le loro principali caratteristiche sono riportate in tabella 1.

COME SONO PRODOTTI E DEGRADATI I CANNABINOIDI?

Gli endocannabinoidi e i composti cannabimimetici sono prodotti a partire da precursori presenti nelle membrane cellulari. Si dice che la loro produzione è "on demand", perché non vengono immagazzinati, ma sintetizzati al bisogno. Una volta esaurito l'effetto, sono degradati da specifici enzimi intracellulari, detti idrolasi, secondo una logica di azione controllata di breve durata. Molte cellule (ad es. del sistema nervoso, cute, mucosa gastroenterica) sono in grado di sintetizzare e degradare gli endocannabinoidi ed i composti correlati.

I fitocannabinoidi sono prodotti nei tricomi della *Cannabis*, strutture ghiandolari specializzate, che rivestono per intero le infiorescenze femminili e rappresentano il sito di biosintesi e di accumulo di questi composti. Altre parti della pianta, come i semi, non li producono in quantità apprezzabili. Nell'organismo animale, i fitocannabinoidi vanno incontro a processi di de-

gradazione diversi da quelli cui sottostanno gli endocannabinoidi, giustificando un'azione meno controllata ed effetti talvolta molto diversi rispetto a quelli fisiologici esplicitati dai composti endogeni.

CANAPA E CANNABIS: C'È DIFFERENZA?

La differenza è terminologica. In genere, quando ci si riferisce alla pianta usata a fini industriali, si parla di canapa; mentre per l'uso medico (o ricreativo) si preferisce chiamarla *Cannabis*. Da un punto di vista botanico, però, la pianta è la stessa: *Cannabis sativa* (*sativa* = "utile"), con tutte le sue sottospecie e varietà. In Italia sono ammesse due principali coltivazioni di canapa:

- (a) la prima è la **canapa industriale** (da taluni definita "**Cannabis light**"), ossia quella con un livello di **THC inferiore allo 0,2%**; la sua coltivazione è normata dalla Legge del 2 dicembre 2016, n. 242. Gli usi sono innumerevoli: dalle fibre esterne del fusto si possono ricavare, ad esempio, carta, ma-

teriali per la bio-edilizia, fibra tessile o da cordame; dai semi, invece, si ottengono oli e farine utilizzati dall'industria cosmetica e alimentare; dalle infiorescenze, infine, possono essere ricavati estratti oleosi per uso tecnico o alimentare.

- (b) la seconda è la cosiddetta **Cannabis medica o terapeutica**, che soddisfa gli standard qualitativi per l'uso del prodotto come medicinale. In questo caso sono utilizzate prevalentemente le infiorescenze essiccate della pianta. In Italia, l'unica coltivazione consentita è quella attuata presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze. Tuttavia, per far fronte alle necessità dei pazienti, è legalmente possibile importare dall'Olanda (attraverso il Ministero Olandese della Salute) o dal Canada infiorescenze essiccate della pianta di *Cannabis medica* (*Cannabis Flos*) appartenenti ad una delle varietà genetiche selezionate e coltivate in questi Paesi. Questi prodotti non sono registrati come farmaci ufficiali, ma vengono consegnati alle farmacie come materia prima farmaceutica per la preparazione di formulazioni galeniche (vedi dopo). Ogni varietà genetica contiene concentrazioni diverse di THC e CBD, come da tabella 2

COS'È L'OLIO DI CANAPA?

È forse questo il punto più ambiguo del settore. Il termine olio di canapa (*hemp oil*, in inglese) si usa per designare prodotti molto diversi tra loro, riassunti nella tabella 3.

Con la dizione più corretta di **olio di semi di canapa** si intende un olio ottenuto per spremitura/pressatura a freddo dei semi di canapa industriale. È un olio dall'alto profilo nutrizionale, ricco di proteine e acidi grassi essenziali (in rapporto 3:1).^{2,3} Tuttavia il contenuto di fitocannabinoidi (es. THC, CBD) dei semi è virtualmente nullo.⁴ La possibilità di rilevare tracce nei prodotti della lavorazione (es. olio) è dovuta all'accidentale contaminazione degli organi floreali. L'analisi di queste contaminazioni è stata di recente oggetto di indagine. Uno studio canadese ha analizzato un campione di olio ottenuto da *Cannabis* francese di varietà Fedora-19,⁵ mentre un altro, appena pubblicato, ha analizzato 13 campioni di oli derivanti da semi di varietà legalmente coltivate in Europa.⁶ Ne è emerso che, a seconda del campione analizzato, il contenuto di CBD variava da < 1 mg a 1 g per chilo di olio (la concentrazione più elevata è stata rilevata in uno solo dei 13 campioni analizzati; in tutti gli altri le concentrazioni erano al di sotto dei 60 mg/kg, e in 4 campioni addirittura sotto al limite di rilevazione della metodica analitica, pari a 1 mg/kg).

Per capire se queste quantità siano sufficienti ad esercitare effetti benefici, dobbiamo fare un piccolo sforzo di calcolo. Innanzitutto, qual è il dosaggio di CBD che può risultare attivo nel cane? Premesso che per tale specie non è stata stabilita la minima dose efficace di THC o di CBD e che questa, almeno nell'uomo, varia in relazione alla patologia che si vuole trattare e all'individuo, c'è un solo studio in cui è stata testata l'efficacia del CBD in cani con artrosi: in tale studio, una dose pari a 4 mg/kg (40 mg per un cane di 10 kg, per intenderci) suddivisi in due somministrazioni giornaliere si è dimostrata sufficiente a ridurre dolore e grado di zoppia.⁷ Tale dose è inclusa nel range di dosaggi che si sono dimostrati attivi negli animali da laboratorio (5-40 mg/kg).^{8,9,10,11,12} e nell'uomo (100-800 mg al dì).¹³ Ne deriva che, per fornire una quantità sufficiente di CBD usando l'olio di semi di canapa, sarebbe necessario somministrare a un cane di 10 kg una quantità di olio di canapa tra i 40 g e i 40 kg al giorno, a seconda del suo contenuto in CBD. Stiamo parlando, rispettivamente, di 43 ml (circa 3 cucchiaini da tavola) e 43 litri. Pertanto l'olio di semi di canapa non può essere considerato

Tabella 2 - Concentrazioni percentuali di THC e CBD nelle varietà di Cannabis terapeutica prescrivibili nel nostro Paese¹

Varietà	Origine	Contenuto dell'infiorescenza	
		THC	CBD
Bredocan	Olanda	19%-22%	<1%
Bredobinol		12%	<1%
Bediol		6%	7,5%
Bedrolite		< 0,4%	9%
Bedica		13,5%	<1%
FM2	Italia	5%-8%	7,5-12%
FM1		13%-20%	<1%
Pedanius 22/1	Canada	22%	<1%
Pedanius 8/8		8%	8%
Pedanius 1/9		1%	9%

Tabella 1 - Le quattro principali classi di cannabinoidi

	Origine	Principali rappresentanti	Meccanismo	Effetto
Endocannabinoidi	Fisiologicamente prodotti dall'organismo animale e da alcune piante (es. cacao)	AEA o anandamide (dal sanscrito "ananda", beatitudine) 2-AG (2-arachidonoil-glicerolo)	Azione diretta sui recettori CB1 e CB2	Pro-omeostatico (mantengono le condizioni di equilibrio dell'organismo)
Fitocannabinoidi	Prodotti dalle piante del genere <i>Cannabis</i>	THC (δ -9-tetraidro-cannabinolo) CBD (cannabidiolo)	Azione diretta o indiretta sui recettori CB1 e CB2, anche tramite interazione con gli endocannabinoidi	Protezione della pianta dai parassiti. Effetto psicoattivo (THC) o protettivo (CBD) se assunti da organismi animali, soprattutto in forma di fitocomplessi
Cannabinoidi sintetici	Prodotti per sintesi chimica (non esistono in natura)	Dronabinol Nabilone (derivati del THC)	Contenuti in medicinali ad uso umano registrati in USA per il trattamento di nausea e vomito nei pazienti in chemioterapia	
Composti cannabimimetici o endocannabinoidi-like	Fisiologicamente prodotti dall'organismo animale e da molte piante (es. leguminose, come soia, arachidi, piselli)	N-acil-etanolamine, come la PEA (palmitoil-etanolamide) capofamiglia delle aliamidi	Azione diretta sui recettori putativi dei cannabinoidi (es. PPAR- α) o tramite interazione con gli endocannabinoidi	Pro-omeostatico (mantengono le condizioni di equilibrio dell'organismo)



Tabella 3 - Olio di canapa: un termine dalle molte sfaccettature

	NON TERAPEUTICO	TERAPEUTICO	
		NON NORMATO	NORMATO
Utilizzo	Olio di semi di canapa	Olio di CBD Olio essenziale di canapa Essenza di fiori di canapa Olio essenziale di fiori di canapa	Olio galenico di CBD
Produzione	Spremitura/pressione a freddo dei semi	Estrazione da infiorescenze femminili Arricchimento dell'olio di semi di canapa con CBD	
Caratteristiche	Alto valore nutritivo Contenuto in fitocannabinoidi virtuale ed altamente variabile	Ipotizzati effetti terapeutici Contenuto in fitocannabinoidi reale ma variabile	

una fonte di CBD terapeutica per i nostri pazienti.

E L'OLIO DI CBD?

Sotto il termine "olio di canapa" si intende anche l'**olio di CBD**, tutt'altra cosa rispetto all'olio di semi di canapa. L'olio di CBD, infatti, deriva dall'**arricchimento dell'olio di semi di canapa con CBD puro** (a sua volta estratto dalla Cannabis e isolato completamente dagli altri componenti della pianta per ottenere un prodotto purissimo che si presenta in cristalli o polvere, chiamato appunto CBD puro o CBD isolato), oppure direttamente dall'**estrazione delle parti più ricche di fitocannabinoidi (fiori e foglie apicali) provenienti da coltivazioni di canapa industriale**; il prodotto di estrazione è successivamente diluito in olio vegetale. Tali formulazioni sono contenute in molti integratori alimentari (per uomo e animali) presenti sul mercato europeo e venduti prevalentemente in Internet (NB: allo stato attuale la legislazione italiana non ne consente l'impiego negli animali - vedi dopo).

L'olio di canapa arricchito con CBD puro dovrebbe essere allestito con CBD certificato per uso alimentare, che deve rispondere a specifici requisiti di sicurezza, in particolare essere esente da contaminanti (es. metalli pesanti, pesticidi, ecc.) o sostanze secondarie.

L'estrazione diretta da canapa industriale può avvenire tramite solventi o con fluidi supercritici, metodo d'elezione, quest'ultimo, in termini di resa e qualità dell'estratto.¹⁴ Per motivi economici, però, talvolta si tende a preferire l'estrazione con solventi, i cui residui (es. etanolo, alcol isopropilico, toluene, benzene, acetone) rappresentano, qualora presenti, un rischio per la salute. Rischio

che risulta "occulto", dato che l'attuale normativa, per ora limitata a prodotti per uso umano, non prevede l'obbligo di indicare nei prodotti commerciali per uso orale il tipo di estrazione adottata e gli eventuali residui presenti, né rende obbligatori specifici controlli analitici sui lotti di produzione che attestino l'assenza di contaminanti. Inoltre, neppure il contenuto di CBD deve essere dichiarato a termini di legge. Relativamente a quest'ultimo punto, un recente studio dell'Università di Milano ha messo in luce un'elevata variabilità nella composizione di 14 diversi campioni commerciali di olio di CBD¹⁴, confermando quanto precedentemente osservato in un analogo studio americano¹⁵: da entrambi gli studi è emerso che fino alla metà dei prodotti testati conteneva quantità di CBD inferiori a quelle dichiarate in etichetta. Di conseguenza il consumatore finale è privo di protezione legale, nonché di garanzia in merito alla composizione e alla qualità del prodotto acquistato (cosa che si traduce in assenza di garanzia in termini di efficacia e sicurezza del prodotto assunto). E la normativa veterinaria italiana? A livello europeo, per essere utilizzata in un mangime per animali, qualsiasi sostanza deve essere registrata come additivo per mangimi secondo il Reg. (CE) 1831/2003, oppure inserita nel Catalogo delle materie prime (lista ufficiale emanata dalla Commissione). È possibile utilizzare altre materie prime non presenti nel Catalogo previo inserimento nel Registro online delle materie prime (lista implementata su base volontaria dai produttori). Alla data odierna, nessun fitocannabinoide contenuto nella Cannabis, né il fitocomplesso nella sua interezza, è autorizzato come additivo per l'alimentazione animale, né è inserito nel Catalogo

go delle materie prime. Pertanto l'olio di CBD non può essere presente nei mangimi, né completi né complementari (ed è per questo che, a differenza di quanto avviene in altri Paesi europei, in Italia i prodotti commerciali contenenti CBD non sono autorizzati). Va inoltre ricordato che allo stato attuale esiste un vuoto normativo che impedisce l'utilizzo, negli animali, di prodotti a base di fitoterapici autorizzati per l'uomo (non essendo medicamenti, non ricadono nella cascata riportata nell'art. 10 del DLvo 193/06). Da notare che nel Regolamento UE 68/2013 concernente il Catalogo delle materie prime per mangimi è riportato l'"olio di canapa", inteso come "prodotto di oleificio ottenuto per pressione della canapa e dei suoi semi", ovvero olio di semi di canapa: questo prodotto può quindi essere presente in un mangime complementare per animali, ma va ricordato che esso non ha niente a che vedere con l'olio di CBD.

Parimenti, nel Registro online delle materie prime compare la dizione "Hemp Extract". È noto però che gli estratti di origine vegetale non possono essere considerati materie prime, bensì additivi. Perciò, anche nel caso in cui un produttore dovesse inserire un estratto nel Registro delle materie prime, ciò non gli consentirebbe l'utilizzo in un mangime.

CHE DIFFERENZA C'È TRA OLIO DI CBD E OLIO GALENICO DI CBD?

In molti paesi europei, Italia compresa, l'**olio galenico di CBD** (ennesima accezione del termine "olio di canapa") viene preparato dal farmacista, dietro prescrizione medica, con due modalità: o **mediante solubilizzazione in olio di cristalli di CBD ad uso farmaceutico**, ovvero CBD puro di altissima qualità e certificato in GMP (Good Manufacturing Practices), e pertanto idoneo ad essere utilizzato per la formulazione di medicinali, o **mediante estrazione con metodi specifici a partire dalle infiorescenze delle varietà autorizzate di Cannabis medica a più basso contenuto di THC** (vedi tabella 2). In questo caso, si parte da coltivazioni strettamente regolamentate, trattate con raggi gamma dopo la raccolta per eliminare funghi e batteri. Ciascun lotto di produzione è campionato e titolato individualmente, per controllare il livello di componenti attivi (in particolare THC e CBD), nonché l'assenza di pesticidi e metalli pesanti. Questo processo di standardizzazione, convalidato e comprovato da enti preposti, come l'Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione (ISO), è teso a garantire la conformità dell'estratto ai livelli di tolleranza stabiliti e, di conseguenza, la sicurezza per il paziente (indipendentemente dal numero di zampe).

Tuttavia, poiché nelle infiorescenze il tenore in cannabinoidi può variare, come pure è variabile la resa di estrazione a seconda del metodo estrattivo utilizzato dalle singole farmacie, il contenuto in fitocannabinoidi nell'olio non è mai lo stesso, pur quando la formulazione sia allestita dalla medesima farmacia. Proprio per questo, la norma prevede che ogni singolo estratto allestito come formulazione galenica debba essere titolato prima di essere consegnato al paziente. A conferma di quanto detto, l'università di Torino ha di recente analizzato centinaia di estratti dall'azienda olandese Bedrocan BV (tabella 2) evidenziando un'elevata variabilità nelle concentrazioni di THC e CBD¹⁶, e quindi una certa criticità per quanto attiene alla standardizzazione nella formulazione del medicinale galenico. Ovviamente ciò si ripercuote sulle quantità di olio che il paziente deve assumere, che andranno via via adattate a seconda del titolo in THC e CBD nell'estratto oleoso.

Un altro limite delle formulazioni in olio è la loro stabilità (ciò riguarda sia quelle galeniche che quelle commerciali), nel senso che il titolo dei vari principi attivi estratti dalla cannabis si riduce pro-

gressivamente con il passare del tempo. Dal momento che la stabilità dell'estratto oleoso, per l'instabilità dei principi attivi, è di 30 giorni a temperatura di 2-8 gradi, le formulazioni oleose devono essere conservate in frigorifero, al riparo dalla luce ed utilizzate entro un mese dal loro allestimento¹.

Relativamente alla possibilità di prescrizione dell'olio galenico di CBD ai nostri animali, questo può essere prescritto anche da parte del medico veterinario con ricetta semplice e non ripetibile (specificando il tipo di formulazione che si richiede, con particolare riferimento all'infiorescenza da utilizzare o alla percentuale di CBD desiderata), seguendo la cascata riportata nell'art. 10 del DLvo 193/06. Infatti le preparazioni galeniche a base di Cannabis sono state incluse nella tabella II sezione B, ora tabella dei medicinali sezione B, dal D.M. 23/01/2013. Da un punto di vista legislativo pertanto, l'olio galenico di CBD rientra nella categoria dei "Preparati a base di droghe vegetali", che possono essere allestiti dal farmacista dietro presentazione di ricetta medica.

MIGLIO I SINGOLI PRINCIPI ATTIVI O MEGLIO IL FITOCOMPLESSO?

Prima di chiudere questa rassegna, c'è un ultimo punto che merita di essere affrontato: dalla letteratura esistente, si evince che, almeno per alcune patologie, il fitocomplesso, ovvero l'insieme di tutti i principi attivi contenuti nella cannabis, comprendenti oltre ai vari fitocannabinoidi (NB: oltre a THC e CBD ce ne sono altri 140 circa) anche terpeni e flavonoidi, sembra essere più efficace del singolo fitocannabinoide, grazie a quello che viene definito "effetto entourage", ovvero un effetto di sinergia tra i vari principi attivi.¹⁷ Ciò fa ipotizzare che oli a base esclusivamente di CBD possano non essere così efficaci, ad esempio nella gestione del dolore, quanto formulazioni contenenti tutto il fitocomplesso.

CONCLUSIONI

Quello della Cannabis resta uno dei filoni più promettenti e insieme più dibattuti di questi ultimi anni. Chi vi si affaccia - sia esso impegnato nella ricerca, nella clinica o nel settore aziendale - dovrebbe farlo con onestà, competenza e senza pregiudizi. La confusione terminologica, i vuoti normativi e le criticità quali-quantitative che ho cercato di mettere in luce forse non aiutano noi veterinari ad avvicinarci con leggerezza all'uso della Cannabis per i nostri pazienti, ma devono servirci da stimolo per approfondire sempre di più le nostre conoscenze in questo dedalo così poliedrico. Solo una reale padronanza dell'argomento di consentirà, infatti, di effettuare scelte consapevoli a favore della salute animale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Documento condiviso SIFO-SIFAP, Bollettino SIFO, 2017; 63 (5; suppl 1).
- 2 Montserrat-de la Paz et al., J Agric Food Chem. 2014; 62(5): 1105-10.
- 3 EFSA Journal 2011; 9(3): 2011.
- 4 Brigo, Natural. 2016; 1: 38-46.
- 5 Leizer et al., Journal of Nutraceuticals, Functional & Medical Foods 2000; 2(4).
- 6 Citti et al., J Pharm Biomed Anal. 2018; 149: 532-540.
- 7 Gamble et al., Front Vet Sci. 2018; 5: 165.
- 8 Costa et al., Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2004; 369(3): 294-9.
- 9 Costa et al., Eur J Pharmacol. 2007; 556 (1-3): 75-83.
- 10 De Filippis et al., Neurogastroenterol Motil. 2008; 20(8): 919-27.
- 11 Borrelli et al., J Mol Med. 2009; 87(11): 1111-21.
- 12 Esposito et al., Phytother Res. 2013; 27(5): 633-6.
- 13 World Health Organization; 39th ECDD (2017) Agenda item 5.2 Cannabidiol.
- 14 Pavlovic et al., Molecules. 2018; 23(5): pii: E1230.
- 15 Bonn-Miller MO et al., JAMA. 2017; 318(17): 1708-1709.
- 16 Carcieri et al., J Pharm Pharmacol. 2018; 70(1): 143-149.
- 17 Russo, British Journal of Pharmacology 2011, 163: 1344-1364.

Softec ... puntate vincenti!
Technology and Research srl

Esperti Qualificati riconosciuti dal Ministero del Lavoro per i controlli periodici degli impianti radiologici a norma di legge.

CONVENZIONATI ANMVI PER IL CONTROLLO DEI RADIOLOGICI

per informazioni dettagliate:
www.radioprotezione.com

Tariffe in convenzione

CONTROLLI DI RADIOPROTEZIONE

per contattarci: tel. 051.444533 - e-mail: info@radioprotezione.com
fax 051.444531 - posta: via Stracciari, 2 40141 Bologna