

IMPIEGO TOPICO DELLA CANNABIS

POSSIBILI ECCIPIENTI DA UTILIZZARE PER
VEICOLARE LA CANNABIS A LIVELLO CUTANEO



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Aldo Maria Puca

- La canapa (*Cannabis*, L. 1753) è una pianta a fiore, appartiene alla famiglia delle Cannabaceae, dette anche Cannabinacee, ordine delle Urticales. Le piante del genere *cannabis* sono conosciute da millenni ed utilizzate in passato soprattutto per le caratteristiche di resistenza della fibra per la produzione di tessuti e cordami.
- Il genere *cannabis* spp. comprende specie, varietà e sottospecie indistinguibili tra loro in quanto morfologicamente simili. Tutte le piante del genere *cannabis* contengono in varie concentrazioni tra 400 e 750 diverse sostanze; di queste circa 40 sono cannabinoidi tra cui il **tetraidrocannabinolo o THC** e il **cannabidiolo o CBD**, sostanze attive presenti in medicinali autorizzati in Italia e all'estero

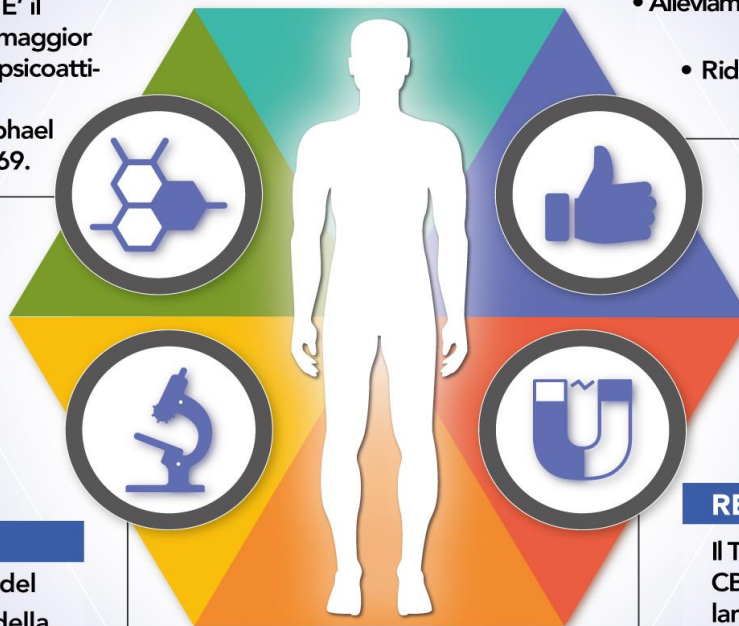
THC TETRAIDROCANNABINOLO

CANNABINOIDE

Il Tetraidrocannabinolo, THC, è uno dei principali cannabinoidi presenti nella pianta di cannabis. E' il responsabile della maggior parte de gli effetti psicoattivi della cannabis. Fu scoperto da Raphael Mechoulam nel 1969.

BENEFICI DEL THC

- Effetto analgesico
- Aumento dell'appetito
- Alleviamento di nausea e vomito
- Aiuto nel dormire
- Riduce spasmi e convulsioni



RICERCHE

Gli effetti terapeutici del THC sono il risultato della attività agonista del recettore CB1 (nel sistema nervoso centrale) e del recettore CB2 (nel sistema immunitario).

RECETTORI

Il THC attiva i recettori CB1 e CB2 in tutto il corpo, stimolando il sistema endocannabinoide. Attualmente si sta investigando se è agonista a dosi base dei recettori GPR55 e antagonista a dosi alte.

CBD CANNABIDILOLO

CANNABINOIDE

Il cannabidiolo (CBD) è uno dei principali componenti della pianta di cannabis. Non avendo effetti psicoattivi e grazie alle sue diverse proprietà, è uno dei componenti con più proprietà medicinali.

BENEFICI DEL CBD

- Anti-infiammatorio
- Anticonvulsivo
- Antiossidante
 - Ansiolitico
- Anti-tumorale



RICERCA

Il cannabidiolo è uno dei cannabinoidi più studiati ed è conosciuto per i suoi utilizzi nel trattamento di diverse patologie. Uno studio recente sui cannabinoidi indica che può presentare benefici anche nella circolazione del sangue.

RECETTORI

Il CBD agisce da intermediario con i recettori 5HT1A, avendo una bassa affinità con i recettori CB. Inoltre è un agonista dei recettori GPR55 e GPR8. Moderando gli effetti del THC, una soluzione con una percentuale equa di CBD e THC può offrire benefici senza effetti psicoattivi.

MECCANISMO D'AZIONE DEI CANNABINOIDI

I cannabinoidi esplicano la loro funzione andando ad interagire con due recettori specifici: il recettore **CB1** e il recettore **CB2**

- **CB1**: sono presenti nel SNC in elevata densità nei terminali neuronali dei gangli della base (influenzano l'attività motoria), nel cervelletto (coordinazione motoria), nell'ippocampo (memoria a breve termine), nella zona neocorticale (pensiero), nell'ipotalamo e nella corteccia limbica (regolazione dell'appetito e dello stato di vigilanza). In misura minore, i recettori CB1 si trovano anche nella sostanza grigia dorsale periacqueduttale (area coinvolta nella percezione del dolore) e a livello delle cellule immunitarie.
- **CB2**: sono stati identificati inizialmente nei macrofagi della milza e si trovano principalmente su cellule e tessuti del sistema immunitario; quando attivati, possono influenzare lo sviluppo dei processi infiammatori e l'attività del sistema immunitario.

The Human Endocannabinoid System

CBD, CBN and THC fit like a lock and key into existing human receptors. These receptors are part of the endocannabinoid system which impact physiological processes affecting pain modulation, memory, and appetite plus anti-inflammatory effects and other immune system responses. The endocannabinoid system comprises two types of receptors, CB1 and CB2, which serve distinct functions in human health and well-being.

CB1 receptors are primarily found in the brain and central nervous system, and to a lesser extent in other tissues.

Receptors are found on cell surfaces



Tetrahydrocannabinol



Cannabidiol



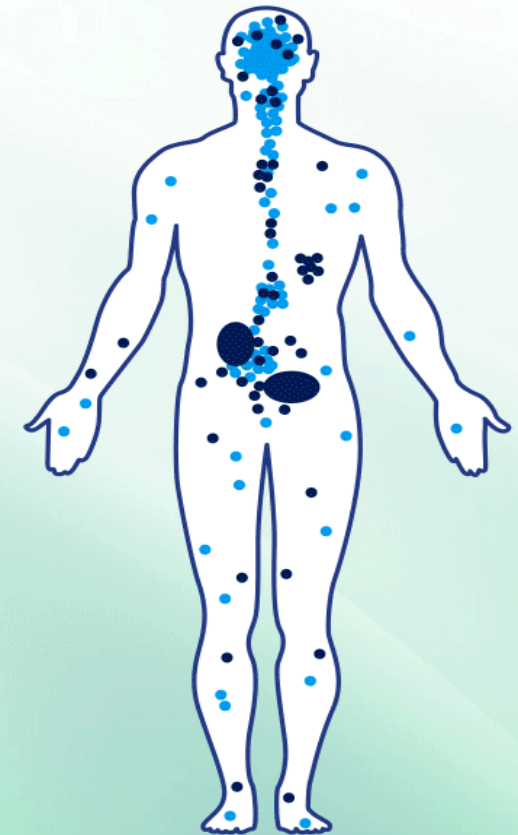
Cannabinol



CBD does not directly "fit" CB1 or CB2 receptors but has powerful indirect effects still being studied.



CB2 receptors are mostly in the peripheral organs especially cells associated with the immune system.



source: www.the-human-solution.org

MODALITÀ DI ASSUNZIONE

La cannabis può essere assunta in diversi modi.

I metodi raccomandati e noti di somministrazione delle infiorescenze femminili essiccate ad uso terapeutico sono due, ORALE e INALATORIO, ma ne esistono ulteriori:

- **ORALE:** tisana(decotto), capsule decarbossilate ad uso orale, capsule apribili per tisana con polvere micronizzata, olio, resina, tinture alcoliche e glicoliche, estratti CO2, edibili (es. biscotti, succhi, cannabis cruda)
- **INALATORIO:** vaporizzazione
- **OCULARE:** collirio
- **RETTALE:** supposte
- **VAGINALE:** ovuli
- **TOPICA:** crema, gel transdermico

SOMMINISTRAZIONE PER VIA TOPICA

È un approccio innovativo e sperimentale per cui non sono ancora note le precise quantità di p.a. assorbite a livello cutaneo.

Però recenti studi hanno dimostrato l'efficacia della cannabis in dermatologia per la cura:

- della psoriasi, in quanto i cannabinoidi possono contribuire all'inibizione **dell'iperproliferazione dei cheratinociti** (HPV-16), alla soppressione **di citochine proinfiammatorie Th1** (Interferone- γ e IL-2) e determinano un aumento **delle citochine T antiinfiammatorie** (IL-4 e IL-10) ¹
- della dermatite atopica, poiché l'attivazione dei recettori CB1 nei topi migliora la funzione della barriera epidermica, aiuta a limitare la risposta infiammatoria **Th2** mediata e sopprime i **mastociti** ²

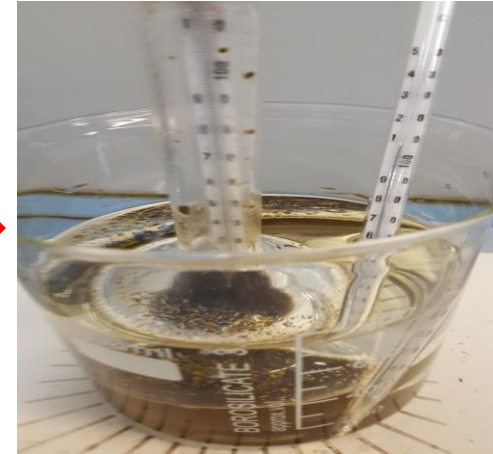
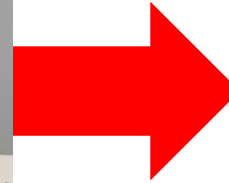
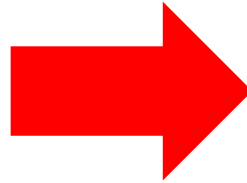
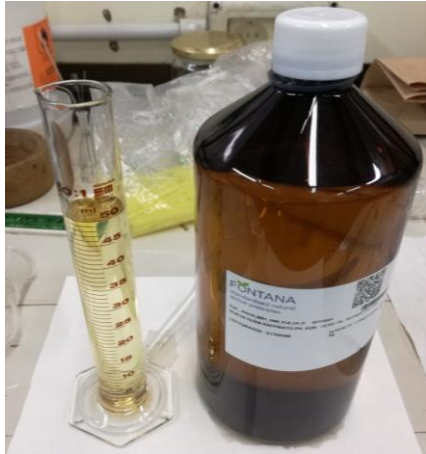
1. Gaffal, E., Cron, M., Glodde, N., and Tuting, T. **Anti-inflammatory activity of topical THC in DNFB-mediated mouse allergic contact dermatitis independent of CB1 and CB2 receptors.** *Allergy*. 2013; 68: 994–1000

2. Kim, H.J., Kim, B., Park, B.M. et al. **Topical cannabinoid receptor 1 agonist attenuates the cutaneous inflammatory responses in oxazolone-induced atopic dermatitis model.** *Int J Dermatol*. 2015; 54: e401–e408

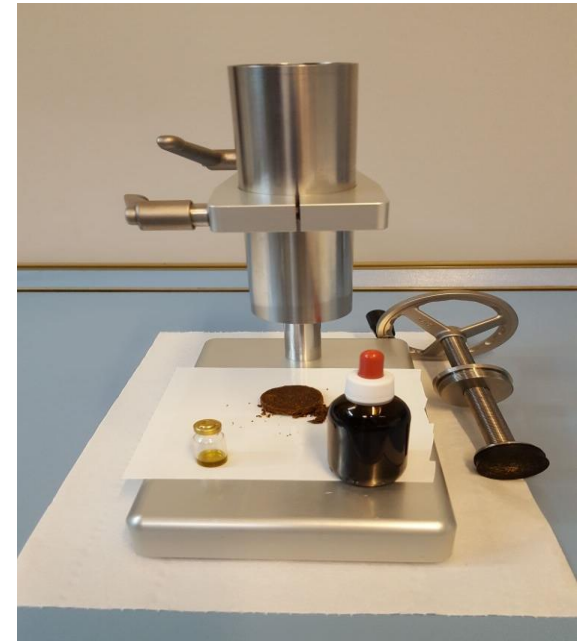
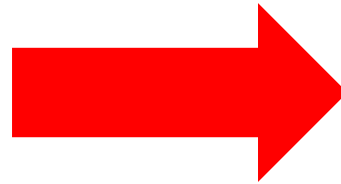
PRIMA PERÒ... ESTRAZIONE IN OLIO!



1. Macinazione delle infiorescenze di cannabis essiccate e conservate in congelatore utilizzando un grinder freddo, allo scopo di ottenere una materia più fina.



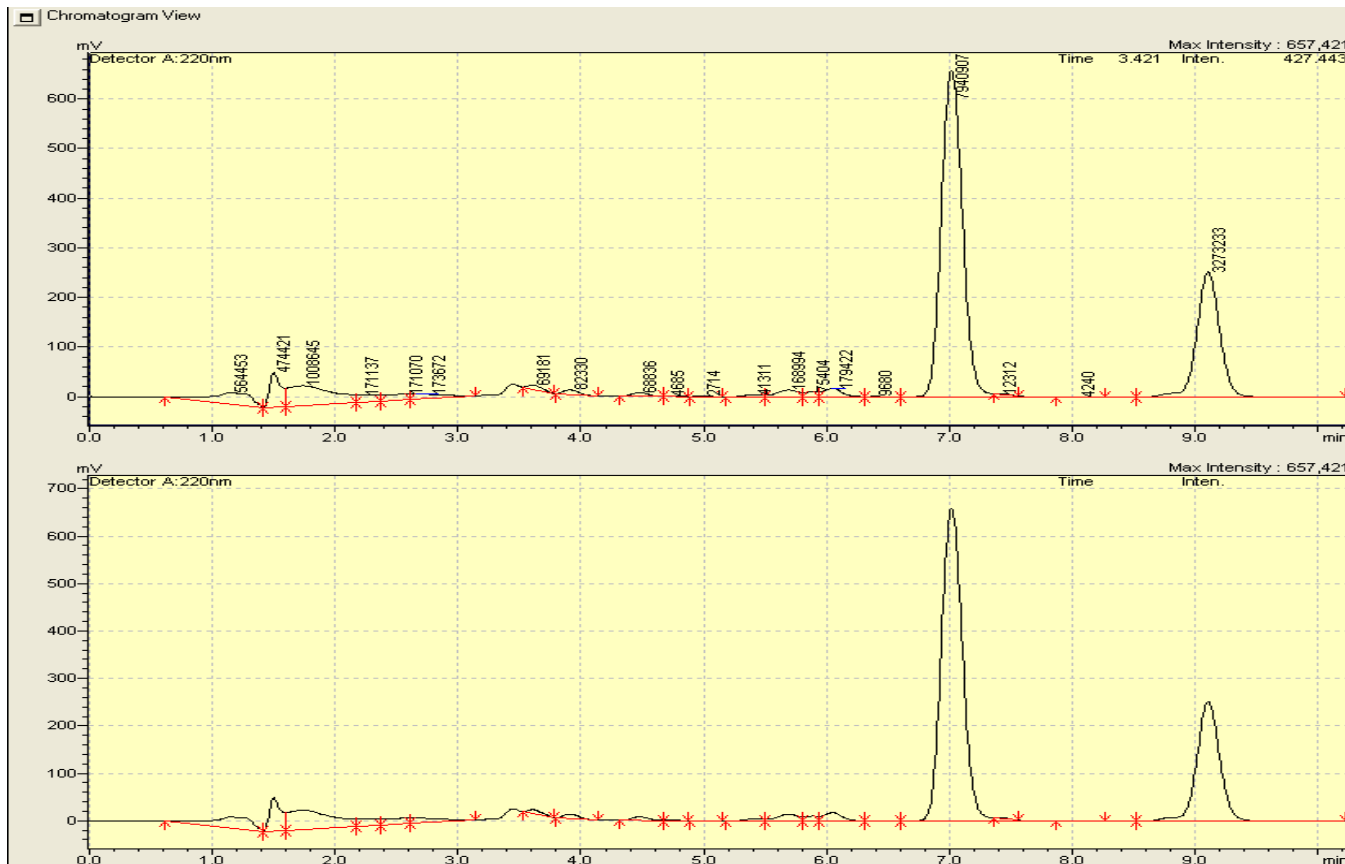
2. Si aggiunge la cannabis nel solvente (Olio di Oliva Ph. Eur), utilizzando 5g di cannabis in 44,1g di Olio e quindi si riscalda a 98° a bagnomaria sotto agitazione per 120 minuti, calcolando il tempo da quando l'olio raggiunge questa temperatura.



3. Dopo il riscaldamento, si lascia raffreddare e quindi si filtra a pressione mediante torchio.

Per migliorare la resa della filtrazione risulta importante filtrare senza lasciar raffreddare la sospensione oleosa e il residuo si raccoglie dal matraccio con lavaggi successivi, utilizzando l'olio di oliva rimanente.

...Si prelevano circa 0,40ml dell'olio ottenuto per effettuare l'analisi



CBDA 69181
CBD 82330
CBN 179422
THC 7940907
THCA 3273233

CBDA: 0.27 mg/ml
CBD: 0.32 mg/ml
CBN: 0.22 mg/ml
THC: 13.7 mg/ml
THCA: 3.2 mg/ml

SCELTA DI TRE DIVERSI VEICOLI PER INCORPORARE E RILASCIARE LOCALMENTE L'OLIO DI CANNABIS

- **CREMA BASE A/O**



- **CREMA BASE ANFIFILA**



- **LIPOGEL**



CREMA BASE A/O

- **CARATTERISTICHE:**

Le creme possiedono caratteristiche ingrassanti, formano uno strato lucido di grasso sulla pelle e non sono lavabili. Hanno ottime proprietà emolliente e possono esercitare un leggero effetto occlusivo, andando ad impedire la perdita di acqua transepidermale (TEWL), nota come anche Perspiratio insensibilis. Proteggono lo strato corneo, causando una evaporazione dell'acqua più lenta e permettono un buon assorbimento del p.a.

- **ALLESTIMENTO:**

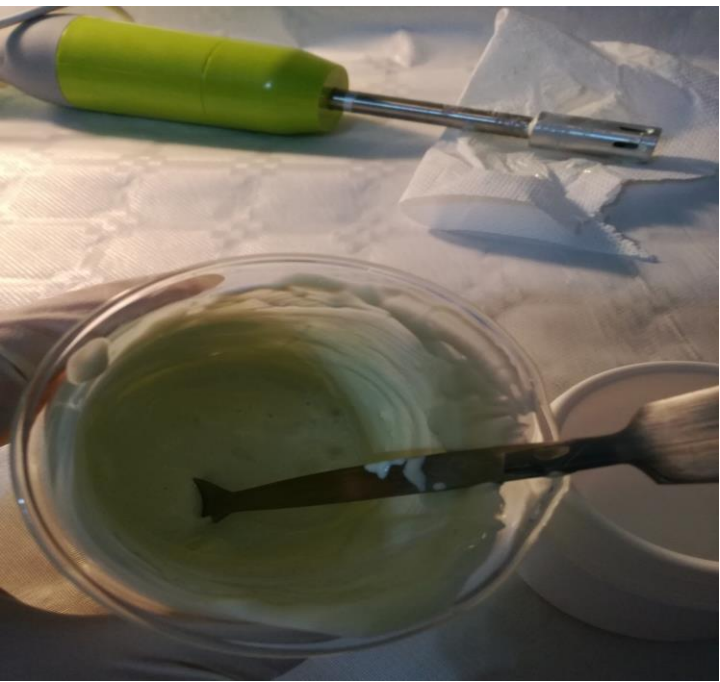
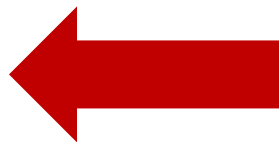
- **89,09% di Crema base A/O**



- **5% di Olio di Cannabis**



+ **5% Sepigel (Viscosizzante) + 0,01% di BHT (Conservante per evitare l'irrancidimento)**



PREPARAZIONE CONCLUSA!!!



CREMA BASE ANFIFILA

- **CARATTERISTICHE:**

La crema anfifila contiene un sistema emulsionante complesso che le conferisce la proprietà di assorbire tanto soluzioni acquose che soluzioni oleose, comportandosi quindi o da emulsione olio in acqua (O/A) o da emulsione acqua in olio (A/O).

È facilmente spalmabile e lavabile, e possiede un effetto fresco. Può assorbire acqua fino a consistenza simile a quella del latte. Non assorbe invece una grossa quantità di olio, ma si adatta a differenti tipi di pelle.

- **ALLESTIMENTO:**

- 89,09% di Crema base Anfifila

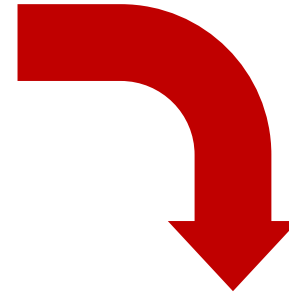
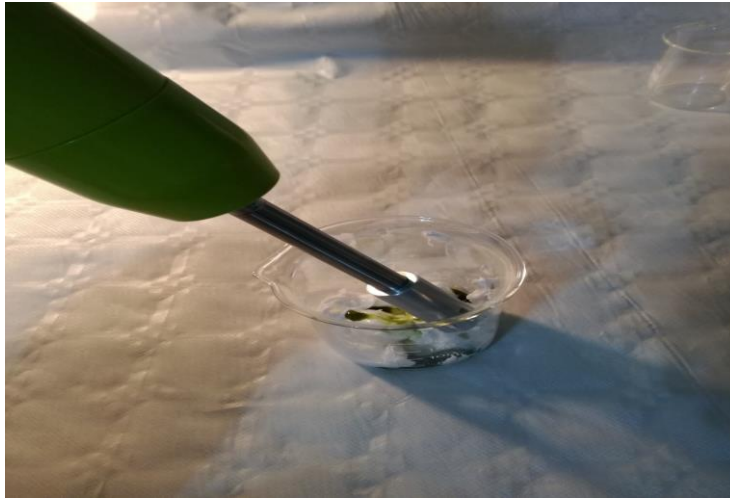
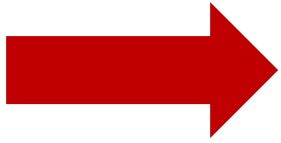


- 5% di Olio di Cannabis



+ 5% Sepigel (Viscosizzante) + 0,01% di BHT (Conservante per evitare l'irrancidimento)





PREPARAZIONE CONCLUSA!!!



LIPOGEL

- **CARATTERISTICHE:**

I Lipogeli presentano notevole affinità con la cute e mostrano una buona tollerabilità. Generano un leggero ristagno idratante, che fa gonfiare un po' la pelle (effetto macerazione) e facilitano la penetrazione dei p.a, per questo vengono impiegate nell'ambito delle dermatosi.

- **ALLESTIMENTO:**

- **5% di olio di Olio di Cannabis**



- **8% di Silice micronizzata Anidra**
(Agente adsorbente, utilizzato in ambito di preparazioni topiche come agente viscosizzante)

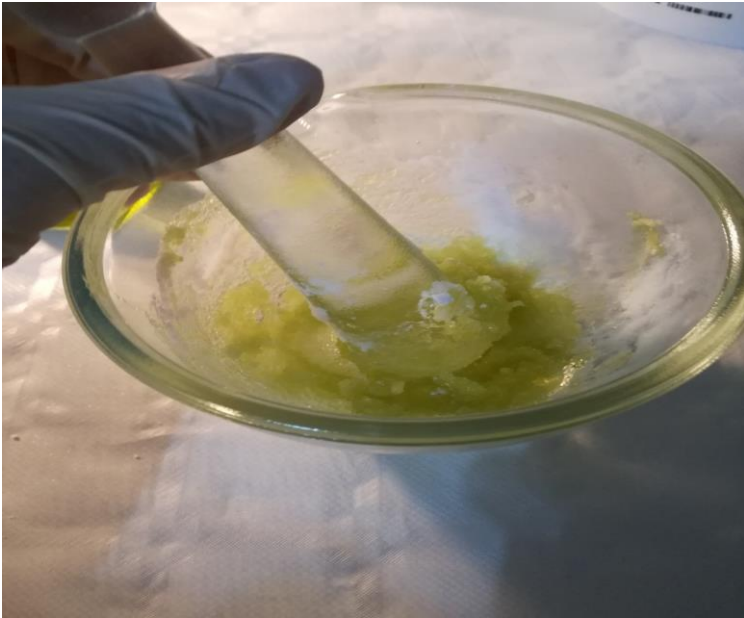
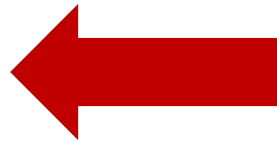
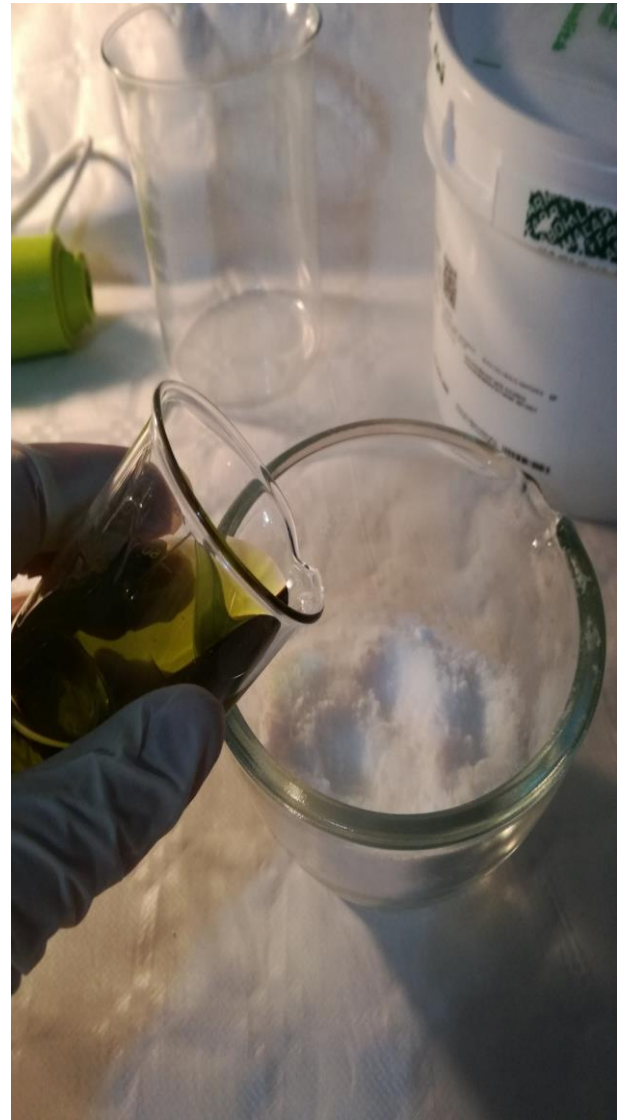


- **0,01% di BHT**
(Conservante per evitare l'irrancidimento)

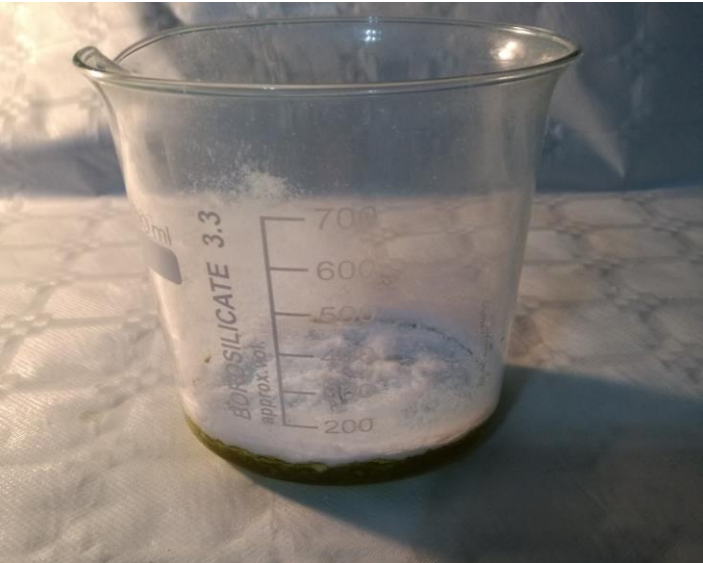
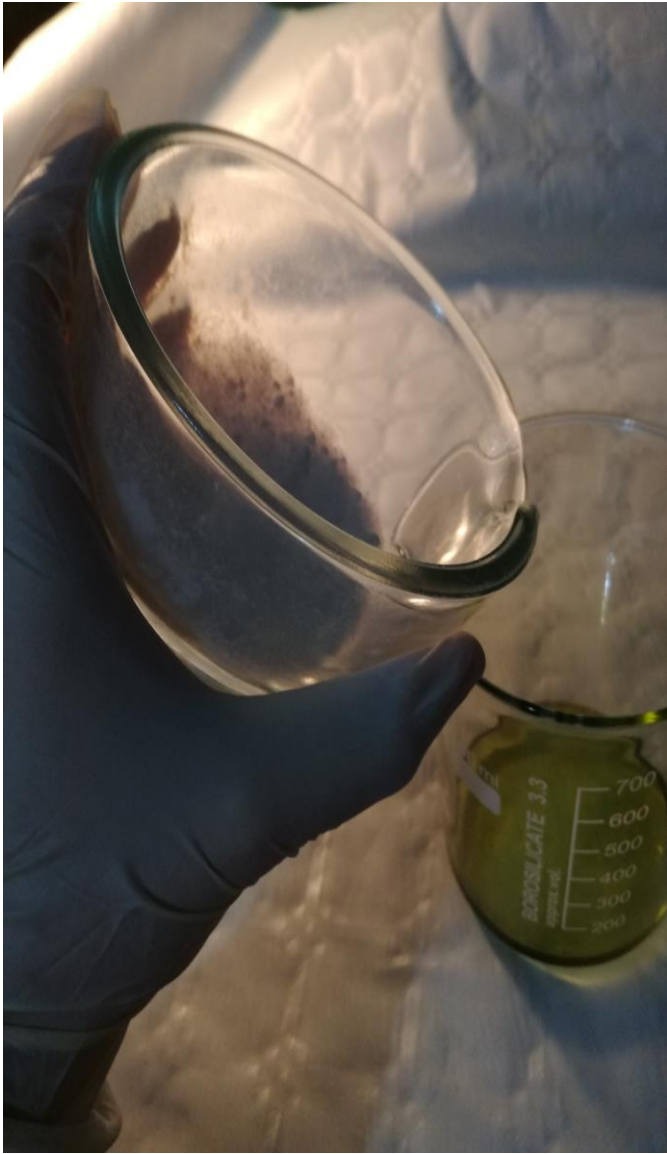
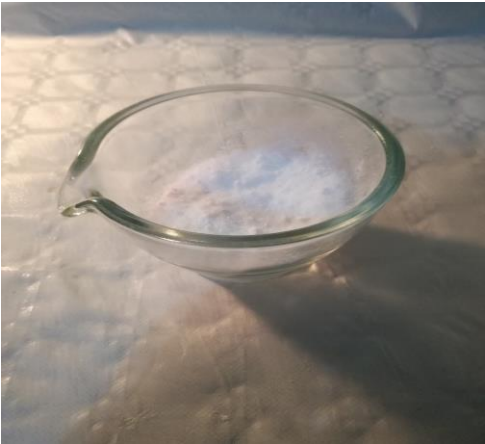


- **Qb a 100% di Olio di Mandorle dolci**





OPPURE....



PREPARAZIONE CONCLUSA!!!



VALUTAZIONE FINALE

Delle tre formulazioni, il **LIPOGEL** è il composto più instabile poiché durante i cambiamenti di temperatura, dovuti all'utilizzo o all'immagazzinamento, può subire modificazione della viscosità, rigonfiamento (avviene quando il solvente penetra nella matrice del gel sostituendo le interazioni tra le molecole dell'agente gelificante con quelle agente gelificante-solvente) o sineresi (contrazione di volume con fuoriuscita del liquido interstiziale che si raccoglie sulla superficie del gel ed è dovuto ad una risposta elastica del sistema successiva alla preparazione con conseguente riduzione degli spazi interstiziali con conseguente fuoriuscita di liquido).

Quindi i veicoli da preferire per l'uso topico della cannabis sono la **CREMA BASE A/O** e quella **ANFIFILA**.

OBIETTIVI FUTURI

Importante sarebbe approfondire il meccanismo d'azione della cannabis a livello cutaneo, verificare la tollerabilità del prodotto e stabilire con maggior precisione la quantità di p.a. che raggiunge il sito d'azione.

L'auspicio da porsi per il futuro è quello di partire da queste preparazioni per poter effettuare studi scientifici e testare l'efficacia della cannabis ad uso topico per la cura della psoriasi, dermatite e artrite reumatoide.

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!!!**



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Aldo Maria Puca