



# 20° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Cannabis ad uso  
medico  
&  
cannabis light:  
il ruolo del  
laboratorio di  
farmacotossicologia**

**Sostanze di  
origine naturale:  
farmaci, veleni  
o entrambi**



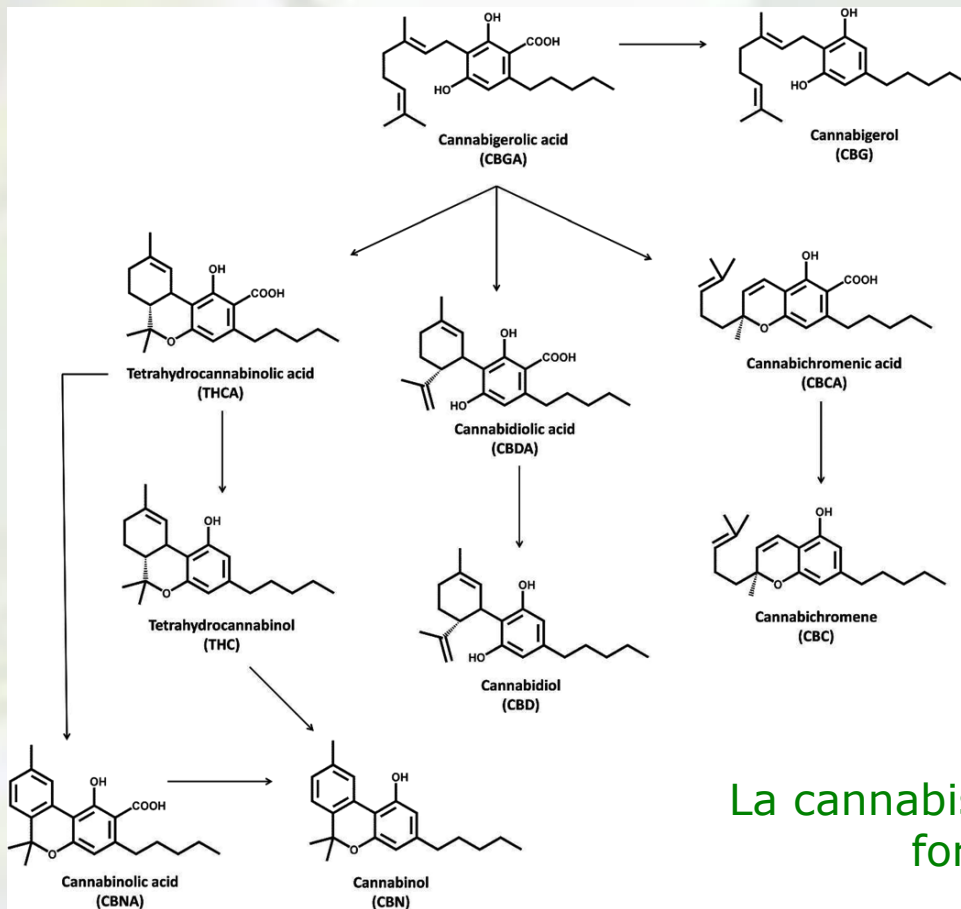
**Prof. Francesco Paolo Busardò**

MD, MSc, DipFMS, PhD

Dipartimento di Eccellenza di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica  
Università Politecnica delle Marche - Ancona

# la composizione delle infiorescenze della *Cannabis*

La cannabis è una pianta che contiene al suo interno moltissime sostanze, in particolare più di 100 differenti composti specifici di tipo cannabinoidi unitamente ad altri composti (terpenoidi, flavonoidi...).



La cannabis produce tutti cannabinoidi in una forma chimica detta «acida» (acidi cannabinoidi).

# la composizione delle infiorescenze della *Cannabis*

Tra i cannabinoidi, i più noti sono sicuramente il:

delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)

Cannabidiolo (CBD)

Nell'infiorescenza non ci sono solo THC e CBD, ma anche altri cannabinoidi minori quali il:

cannabinolo (CBN)

cannabigerolo (CBG)

cannabicromene (CBC)

La distribuzione dei cannabinoidi varia nei differenti tipi di cannabis e le infiorescenze prodotte per un utilizzo medico derivano da piante con profilo genetico stabile, prodotte in ambienti controllati per cui forniscono un prodotto con un contenuto di principio attivo costante.

Attualmente la cannabis viene classificata in funzione del contenuto percentuale di due principali cannabinoidi:

$$\text{➤ } \% \text{THC}_{\text{tot}} = \% \text{THC} + (0,877 \times \% \text{THCA})$$

$$\text{➤ } \% \text{CBD}_{\text{tot}} = \% \text{CBD} + (0,877 \times \% \text{CBDA})$$

Con il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 fu **avviato un progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis** prodotta nello stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM).

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.**

ALLEGATO

## ALLEGATO TECNICO PER LA PRODUZIONE NAZIONALE DI SOSTANZE E PREPARAZIONI DI ORIGINE VEGETALE A BASE DI *CANNABIS*





Il presente allegato riporta i principi generali proposti e approvati dal Gruppo di lavoro, istituito con il decreto del Direttore della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico datato 30 ottobre 2014 e successive modifiche e integrazioni, come previsto dall'Accordo di collaborazione tra il Ministro della salute ed il Ministro della difesa firmato in data 18 settembre 2014.

**Qualificare in termini quali-quantitativi le sostanze attive di origine vegetale a base di cannabis nelle condizioni e modalità di preparazione (decocto, olio) secondo le indicazioni mediche (condizioni di preparazione, temperatura di preparazione e d'uso, durata ecc.) al fine di una standardizzazione della concentrazione dei principi attivi per garantire la continuità posologica di pazienti in trattamento.**

# CANNABIS TERAPEUTICA

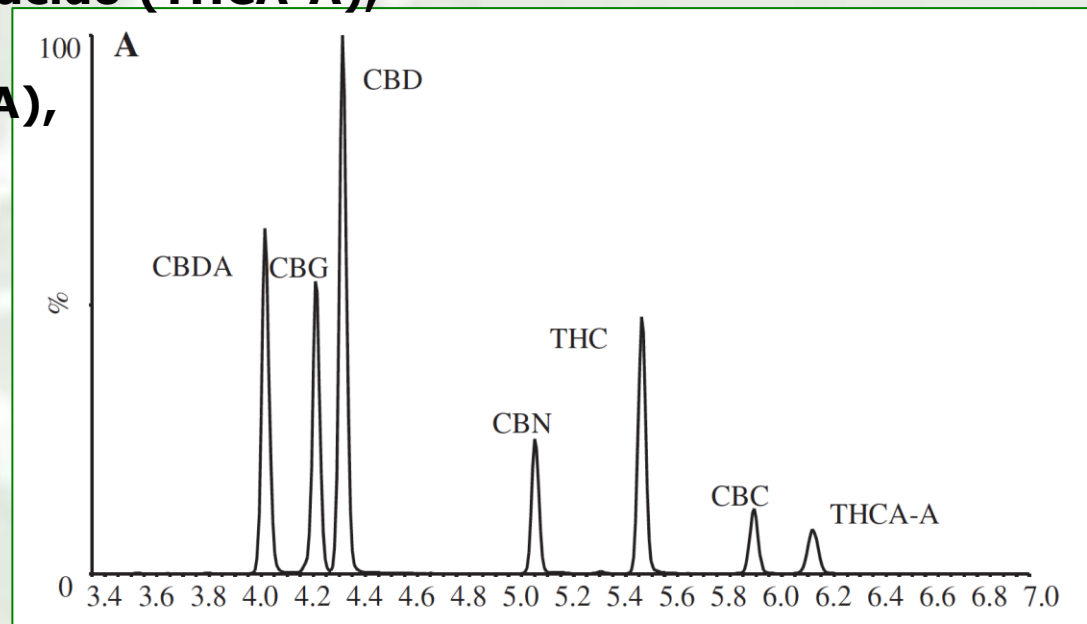


Le varietà di *Cannabis* utilizzate per la produzione di preparati a uso terapeutico

Varietà	Contenuto infiorescenza		Provenienza
	THC	CBD	
FM1	13-20%	< 1%	 Italia
FM2	5-8%	7,5-12%	
BEDROCAN	≈ 22%	< 1%	 Olanda
BEDROBINOL	≈ 12%	< 1%	
BEDIOL	≈ 6,5%	≈ 8%	 Canada
BEDICA	≈ 14%	< 1%	
BEDIOLITE	< 1%	≈ 9%	
PEDANIOS	≈ 22%	< 1%	 Canada
	≈ 8%	≈ 8%	
	< 1%	≈ 9%	

## Messa a punto di una metodica in cromatografia liquida associata alla spettrometria di massa per la simultanea identificazione e quantificazione dei principali cannabinoidi nella preparazione

- $\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo (THC) ,
- $\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A),
- cannabidiolo (CBD),
- Cannabidiolo acido (CBD-A),
- cannabinolo (CBN),
- cannabigerolo (CBG)
- cannabicromene (CBC)



Pacifici R, Marchei E, Salvatore F, Guandalini L, Busardò FP, Pichini S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1555-1563. doi: 10.1515/cclm-2016-1060.





**Caratterizzazione del contenuto in Cannabinoidi nelle preparazioni vegetali "FM-2" prodotte presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) di Firenze:**

Cannabinoidi	Contenuto percentuale*
<b><math>\Delta</math>-9 tetraidrocannabinolo (THC)</b>	<b>3,37% <math>\pm</math> 0,66%</b>
<b><math>\Delta</math>-9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A)</b>	<b>2,82% <math>\pm</math> 0,77%</b>
<b>cannabidiolo (CBD)</b>	<b>2,66% <math>\pm</math> 0,52%</b>
<b>cannabidiolo acido (CBDA)</b>	<b>6,18% <math>\pm</math> 1,06%</b>
<b>cannabinolo (CBN)</b>	<b>0,09% <math>\pm</math> 0,05%</b>
<b>cannabigerolo (CBG)</b>	<b>0,06% <math>\pm</math> 0,01%</b>
<b>cannabicromene (CBC)</b>	<b>0,12% <math>\pm</math> 0,03%</b>

\* Valori medi  $\pm$  deviazione standard

Il prodotto vegetale a base di cannabis per uso medico è stato caratterizzato con un contenuto in **THC** (espresso come somma del **THC** e del **THCA-A**) e in **CBD** (espresso come somma del **CBD** e del **CBDA**) rispettivamente del **5,8%** e **8,1%**

**Prove di estrazione e recupero dei principali cannabinoidi dalle preparazioni vegetali FM-2 nelle condizioni e modalità di preparazione (decotto) secondo le indicazioni mediche (condizioni di preparazione, temperatura di preparazione, tempo di decozione).**

*Il decotto è stato preparato con 500 mg di cannabis infiorescenze in 500 ml di acqua. Il prodotto è stato portato ad ebollizione da freddo e lasciato sobbollire per 15 min.*

contenuto percentuale nel decotto dei singoli cannabinoidi



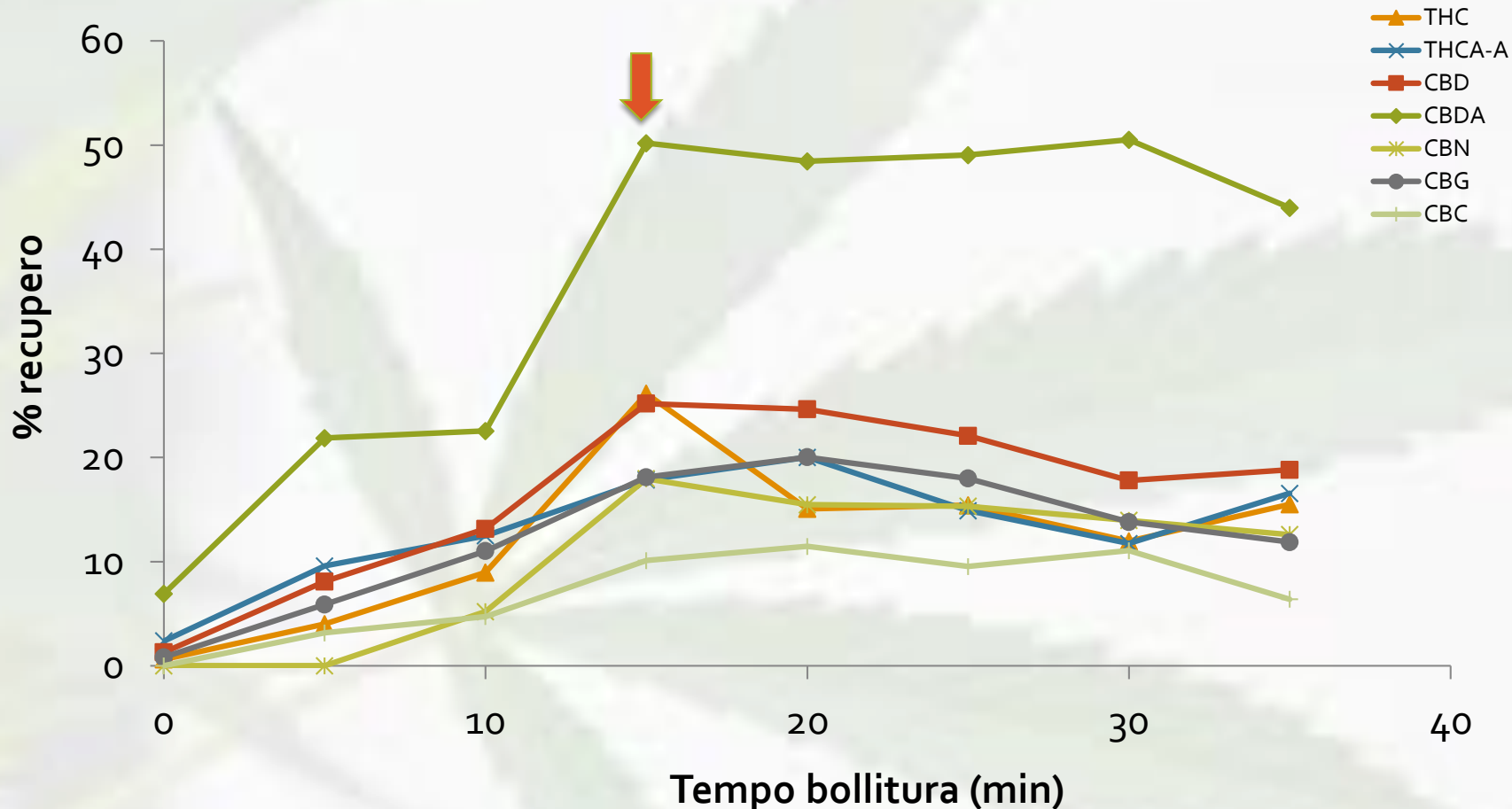
<b>Cannabinoidi</b>	<b>Efficacia estrattiva*</b>
$\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo (THC)	18,5 $\pm$ 8,6
$\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A)	13,8 $\pm$ 4,7
cannabidiolo (CBD)	28,1 $\pm$ 10,3
cannabidiolo acido (CBDA)	58,2 $\pm$ 21,1
cannabinolo (CBN)	19,6 $\pm$ 11,9
cannabigerolo (CBG)	16,6 $\pm$ 7,7
cannabicromene (CBC)	11,5 $\pm$ 7,2

\* Valori medi  $\pm$  deviazione standard





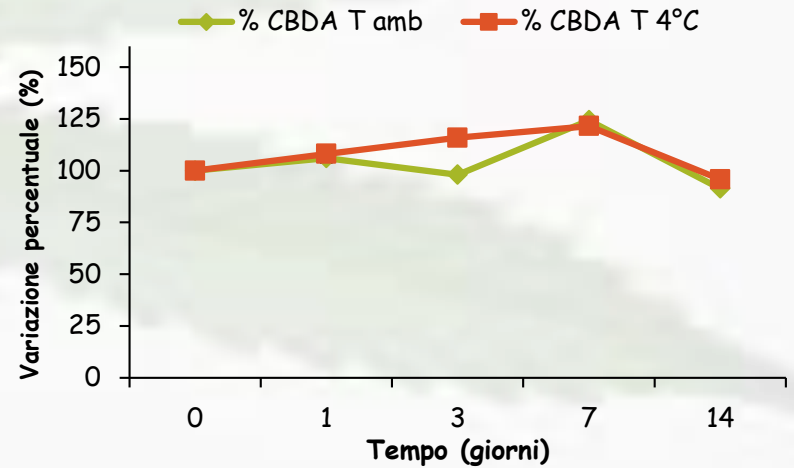
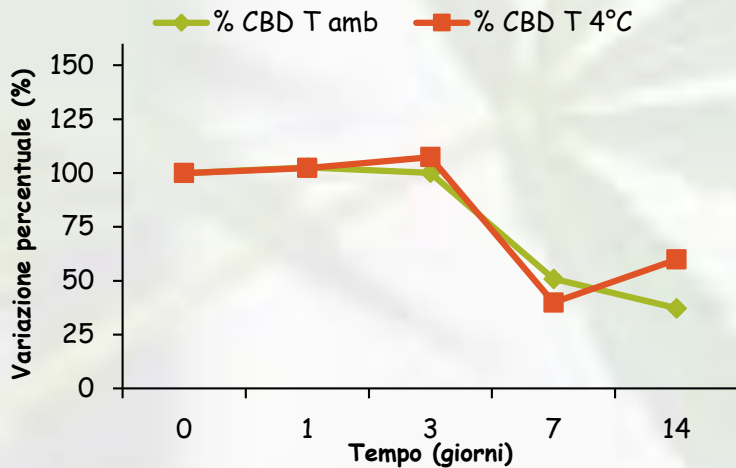
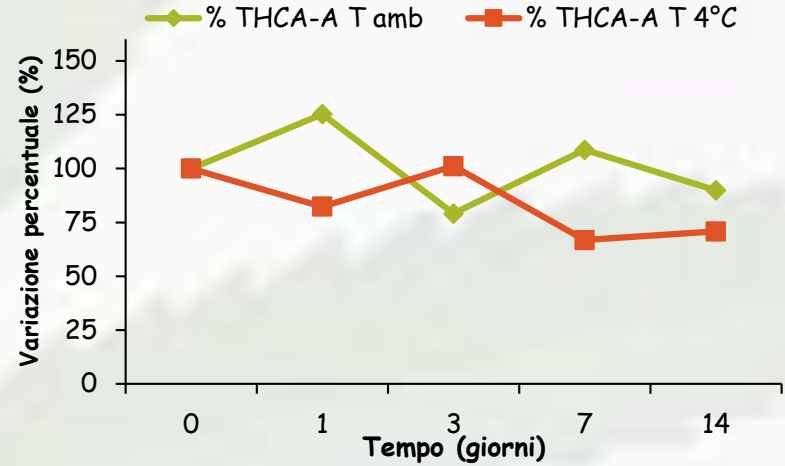
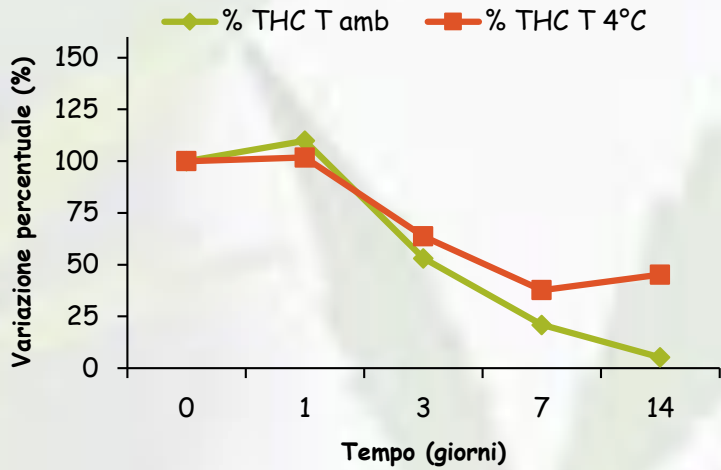
## Valutazione della variazione della percentuale di recupero dei principi attivi modificando i tempi di bollitura del decotto



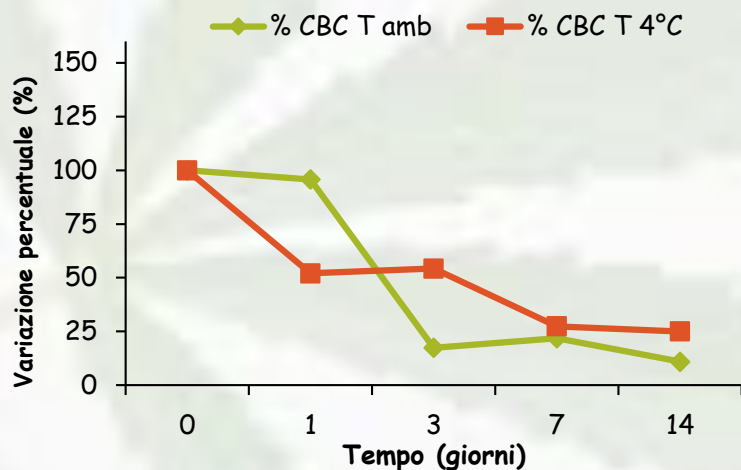
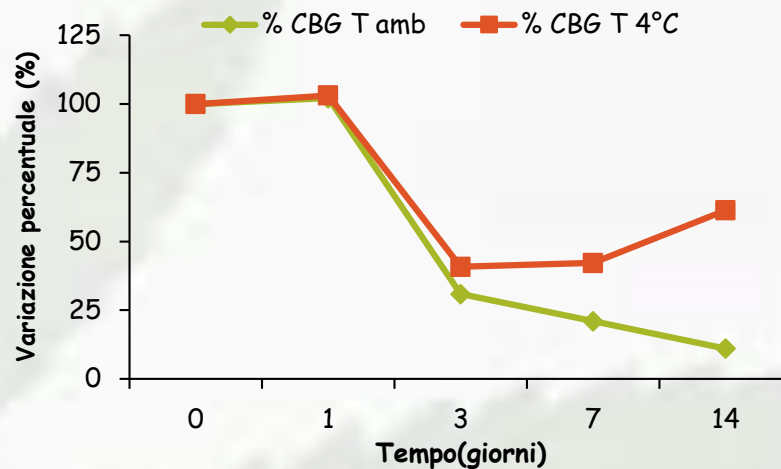
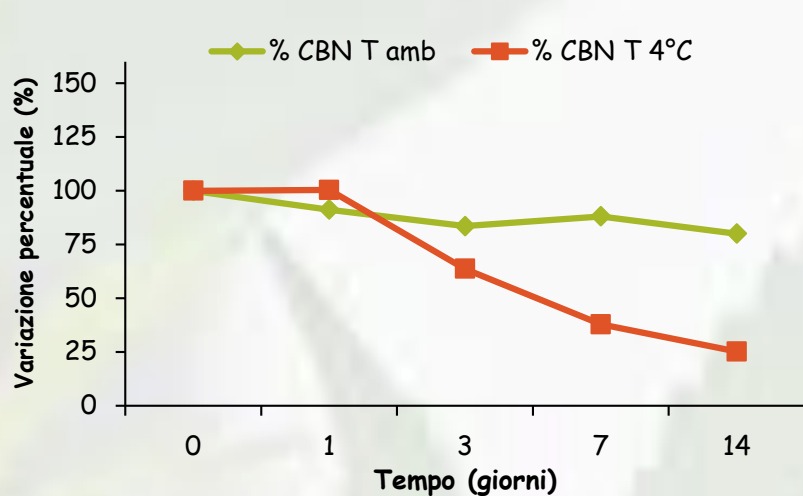
✧ **15 minuti** sono sufficienti per ottenere le concentrazioni più alte dei cannabinoidi nel decotto



# Prove di stabilità dei principali cannabinoidi nel decotto a diverse temperature (Temperatura ambiente, 4°C) e per diversi giorni (1, 3, 7 e 14 giorni)



## Progetto pilota sull'uso medico della cannabis sul territorio nazionale



**Assumere il decotto preparato di fresco:** se non viene consumato al momento della preparazione, è possibile conservarlo in recipiente chiuso in frigorifero per un **massimo di 24 ore**.

# La composizione delle preparazioni a base di *Cannabis* a uso medico:Olio

**Preparazione dell'olio:** 500 mg di cannabis infiorescenze in 5 ml di olio Ph.Eur. Il prodotto è stato posto a bagno maria a 98° C per 2 ore, raffreddato e filtrato.

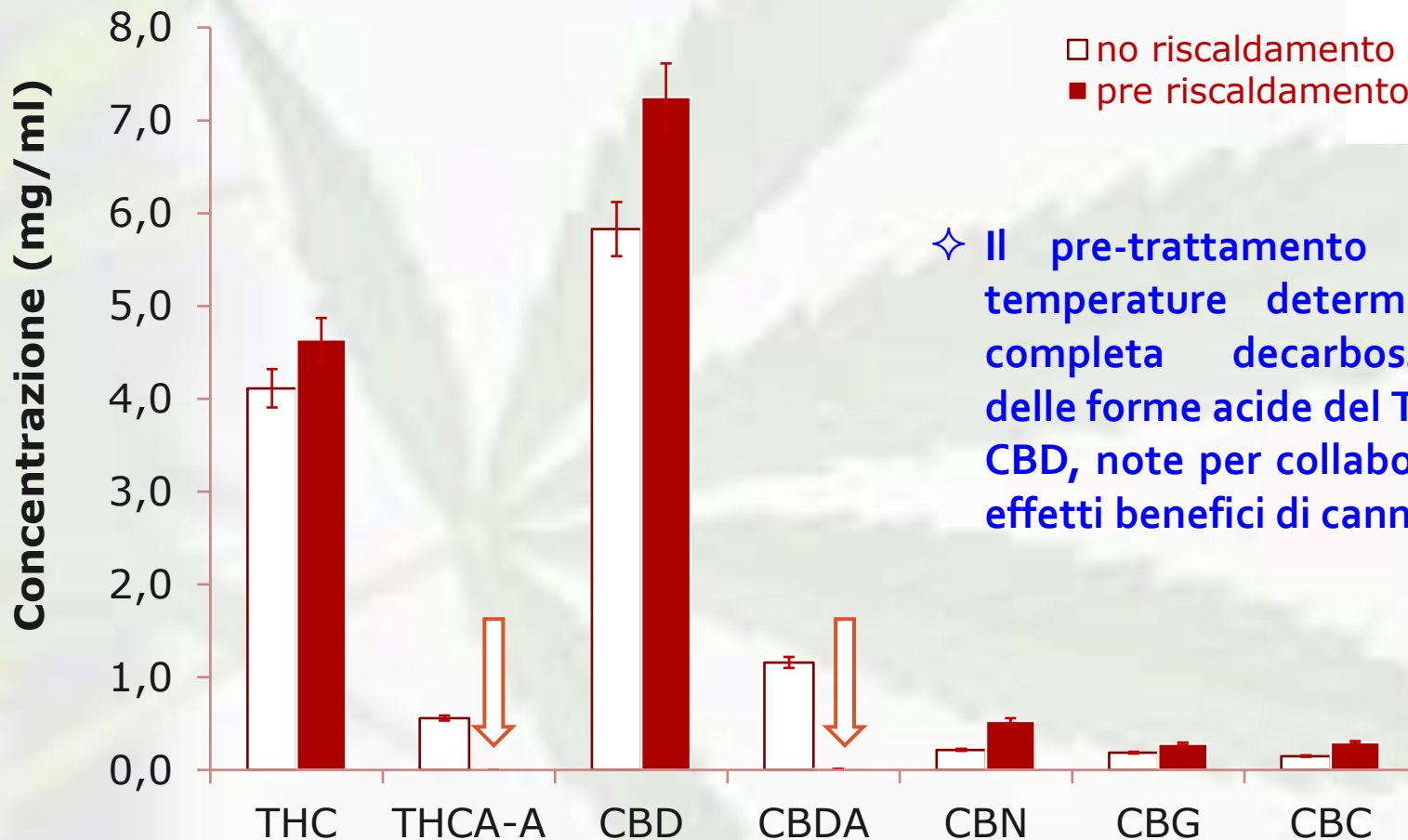


Cannabinoidi	Efficacia estrattiva*
$\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo (THC)	62,4 $\pm$ 8,6
$\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo acido (THCA)	61,8 $\pm$ 9,2
cannabidiolo (CBD)	79,4 $\pm$ 11,3
cannabidiolo acido (CBDA)	95,8 $\pm$ 1,5
cannabinolo (CBN)	34,0 $\pm$ 3,3
cannabigerolo (CBG)	96,9 $\pm$ 2,6
cannabicromene (CBC)	42,3 $\pm$ 7,5

\* Valori medi  $\pm$  deviazione standard

# La composizione delle preparazioni a base di *Cannabis* a uso medico: Olio

Preriscaldamento: 500 mg di cannabis infiorescenze sono stati posti in un contenitore aperto e preriscaldati in forno a 145 ° C per 30 minuti

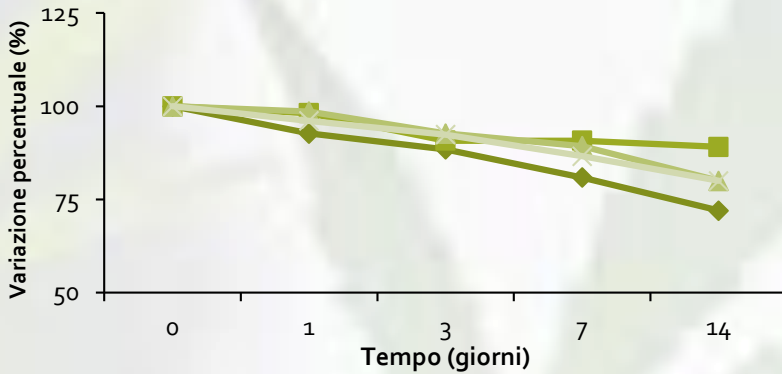


✧ Il pre-trattamento ad alte temperature determina una completa decarbossilazione delle forme acide del THC e del CBD, note per collaborare agli effetti benefici di cannabis.

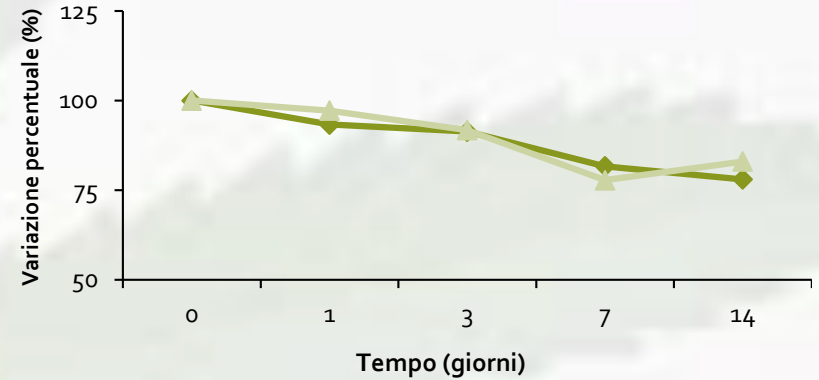


## Prove di stabilità dei principali cannabinoidi nell'olio a diverse temperature (Temperatura ambiente, 4°C) e per diversi giorni (1, 3, 7 e 14 giorni)

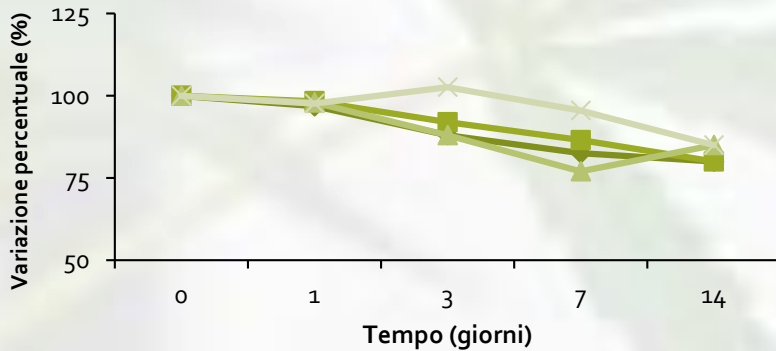
◆ % THCT amb no riscaldamento    ■ % THCT amb pre riscaldamento  
▲ % THCT 4°C no riscaldamento    × % THCT 4°C pre riscaldamento



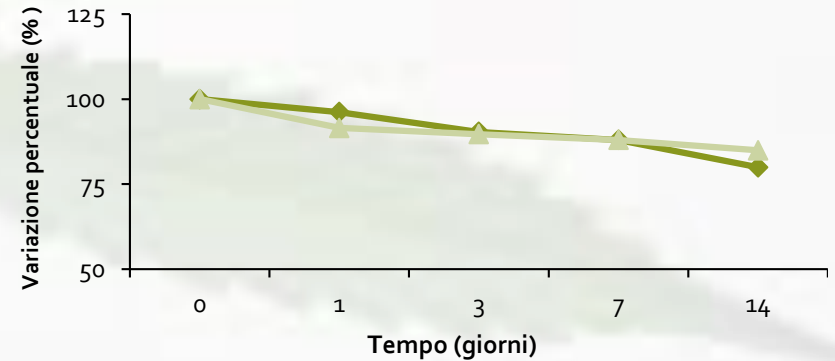
◆ % THCA-A T amb no riscaldamento    ▲ % THCA-A T 4°C no riscaldamento



◆ % CBD T amb no riscaldamento    ■ % CBD T amb pre riscaldamento  
▲ % CBD T 4°C no riscaldamento    × % CBD T 4°C pre riscaldamento



◆ % CBDA T amb no riscaldamento    ▲ % CBDA T 4°C no riscaldamento

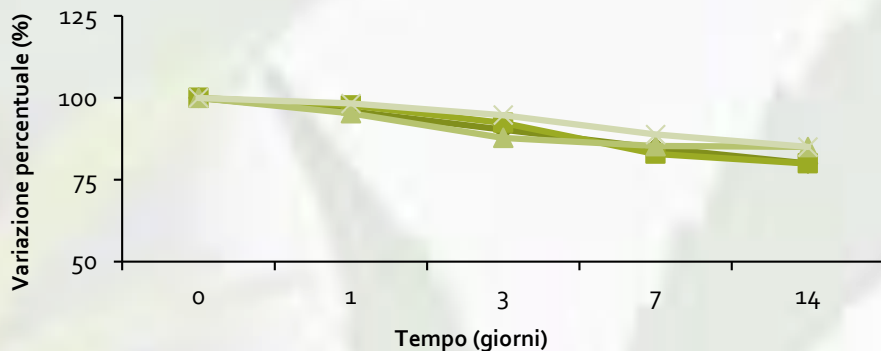




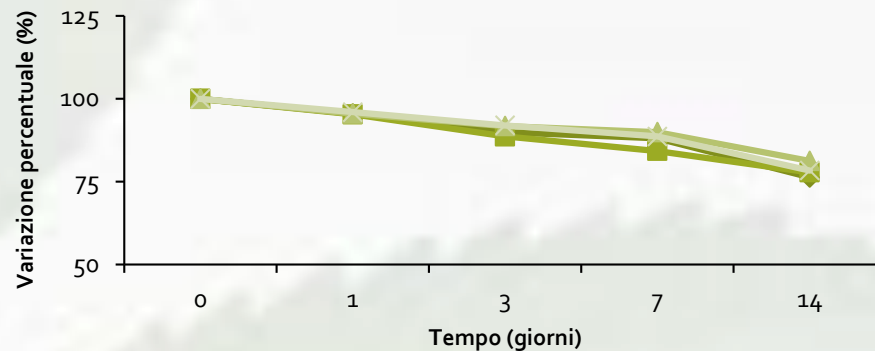
# Cannabis per uso medico - olio



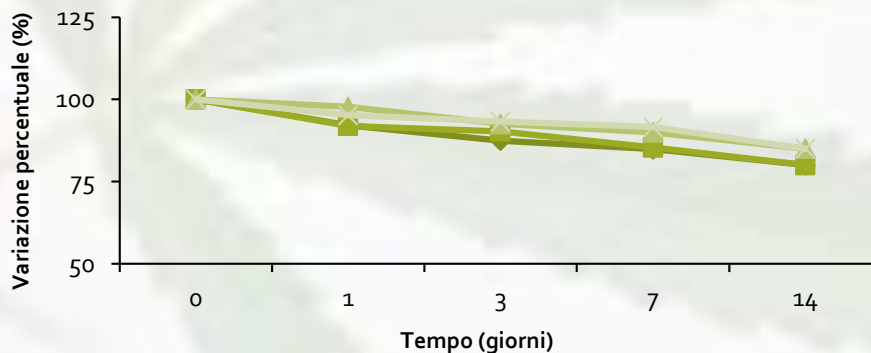
◆ % CBN T ambno riscaldamento    ■ % CBN T amb pre riscaldamento  
▲ % CBN T 4°C no riscaldamento    ✕ % CBN T 4°C pre riscaldamento



◆ % CBC T amb no riscaldamento    ■ % CBC T amb pre riscaldamento  
▲ % CBC T 4°C no riscaldamento    ✕ % CBC T 4°C pre riscaldamento



◆ % CBG T amb no riscaldamento    ■ % CBG T amb pre riscaldamento  
▲ % CBG T 4°C no riscaldamento    ✕ % CBG T 4°C pre riscaldamento



✧ *La stabilità dei campioni di olio è risultata superiore a quella dei campioni di decotto*

È dimostrato che il contenuto di cannabinoidi nelle piante di cannabis e nei suoi prodotti diminuisce con l'aumentare del tempo di conservazione in termini di mesi e anni.



DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2017; aop

---

## Letter to the Editor

Roberta Pacifici\*, Emilia Marchei, Francesco Salvatore, Luca Guandalini, Francesco Paolo Busardò and Simona Pichini

**Evaluation of long-term stability of cannabinoids in standardized preparations of cannabis flowering tops and cannabis oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry**

CARATTERIZZAZIONE DEL CONTENUTO DEI PRINCIPALI CANNABINOIDI PRESENTI  
NELLE INFIORESCENZE FM2 (**ANALISI LUGLIO 2016**)



Cannabinoidi	Contenuto percentuale*
<b>Δ-9 tetraidrocannabinolo (THC)</b>	<b>3,37% ± 0,66%</b>
<b>Δ-9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A)</b>	<b>2,82% ± 0,77%</b>
<b>cannabidiolo (CBD)</b>	<b>2,66% ± 0,52%</b>
<b>cannabidiolo acido (CBDA)</b>	<b>6,18% ± 1,06%</b>
<b>cannabinolo (CBN)</b>	<b>0,09% ± 0,05%</b>
<b>cannabigerolo (CBG)</b>	<b>0,06% ± 0,01%</b>
<b>cannabicromene (CBC)</b>	<b>0,12% ± 0,03%</b>

5,8%

8,1%

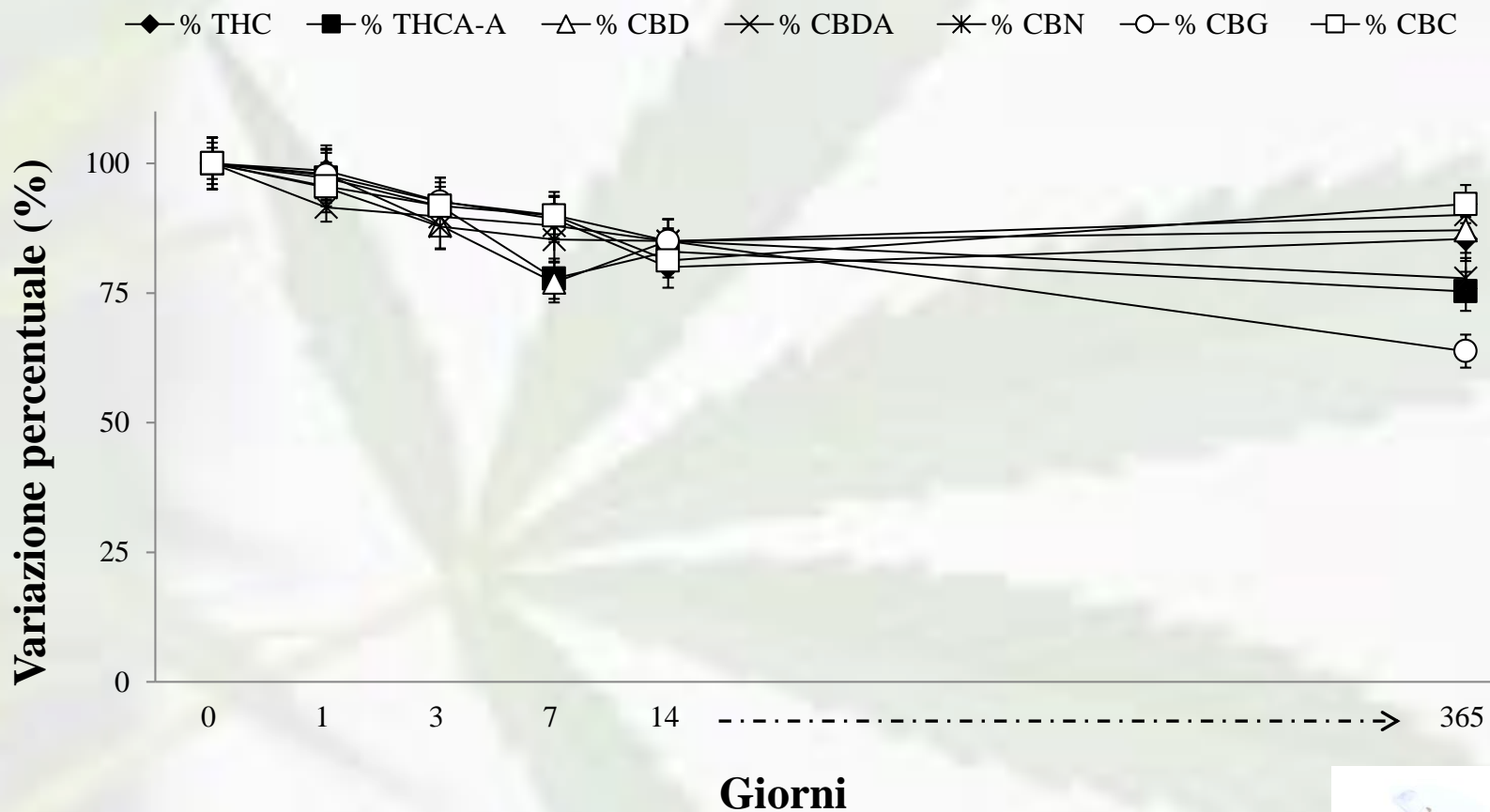
CARATTERIZZAZIONE DEL CONTENUTO DEI PRINCIPALI CANNABINOIDI PRESENTI  
NELLE INFIORESCENZE FM2 (**ANALISI LUGLIO 2017**)

Cannabinoidi	Contenuto percentuale
<b>Δ-9 tetraidrocannabinolo (THC)</b>	<b>3,71% ± 0,48%</b>
<b>Δ-9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A)</b>	<b>2,86% ± 0,80%</b>
<b>cannabidiolo (CBD)</b>	<b>4,81% ± 0,92%</b>
<b>cannabidiolo acido (CBDA)</b>	<b>3,71% ± 1,04%</b>
<b>cannabinolo (CBN)</b>	<b>0,16% ± 0,04%</b>
<b>cannabigerolo (CBG)</b>	<b>0,05% ± 0,01%</b>
<b>cannabicromene (CBC)</b>	<b>0,08% ± 0,02%</b>

6,2%

8,1%

# Stabilità dei principali cannabinoidi nell'olio a 365 giorni





# FM1

## La seconda varietà di cannabis made in Italy.

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2018; aop

---

### Letter to the Editor

Roberta Pacifici, Emilia Marchei, Francesco Salvatore, Luca Guandalini,  
Francesco Paolo Busardò and Simona Pichini\*

**Stability of cannabinoids in cannabis FM1 flowering tops and oil preparation evaluated by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry**



## Caratterizzazione del contenuto in Cannabinoidi nelle preparazioni vegetali "FM-1" prodotte presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) di Firenze:

Cannabinoidi	Contenuto percentuale*	
$\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo (THC)	2,19 $\pm$ 0,28	} 14,1%
$\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A)	13,54 $\pm$ 1,11	
cannabidiolo (CBD)	0,03 $\pm$ 0,03	} 0,1%
cannabidiolo acido (CBDA)	0,08 $\pm$ 0,02	
cannabinolo (CBN)	0,07 $\pm$ 0,01	
cannabigerolo (CBG)	0,17 $\pm$ 0,05	
cannabicromene (CBC)	ND <sup>s</sup>	

\* Valori medi  $\pm$  deviazione standard, Snon determinato

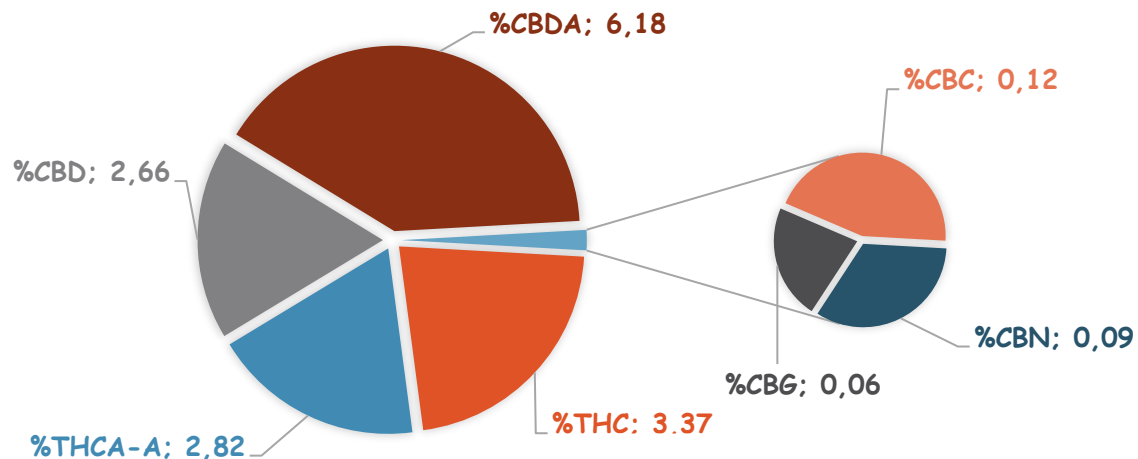
Il prodotto vegetale a base di Cannabis (cannabis FM1) a uso medico ha un contenuto in **THC** (espresso come somma del **THC** e del **THCA**) e in **CBD** (espresso come somma del **CBD** e del **CBDA**) rispettivamente del **14,1%** e **0,1%**.



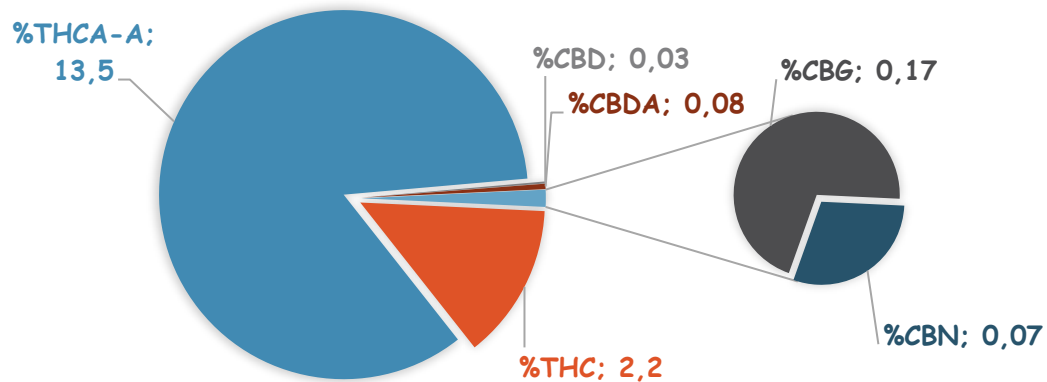
Caratterizzazione del contenuto in Cannabinoidi nelle preparazioni vegetali "FM-2 e FM-1" prodotte presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) di Firenze:



FM-2



FM-1





**Prove di estrazione e recupero dei principali cannabinoidi dalle preparazioni vegetali FM-1 nelle condizioni e modalità di preparazione (decotto e o olio ) secondo le indicazioni mediche (condizioni di preparazione, temperatura di preparazione, tempo di decozione).**

*Il decotto è stato preparato con 500 mg di cannabis infiorescenze in 500 ml di acqua. Il prodotto è stato portato ad ebollizione da freddo e lasciato sobbollire per 15 min.*

Cannabinoidi	Recupero FM-2*	Recupero FM-1*
<b>Δ-9 tetraidrocannabinolo (THC)</b>	18.5 ± 8.6	23.5 ± 3.6
<b>Δ-9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A)</b>	13.8 ± 4.7	15.8 ± 3.7
<b>cannabidiolo (CBD)</b>	28.1 ± 10.3	29.5 ± 5.3
<b>cannabidiolo acido (CBDA)</b>	58.2 ± 21.1	54.2 ± 11.3

\*risultati espressi come media ± deviazione standard

*L'olio è stato preparato con 500 mg di cannabis infiorescenze in 5 ml di oilo Ph.Eur. Il prodotto è stato posto a bagno maria a 98°C per 2 ore, raffreddato e filtrato.*

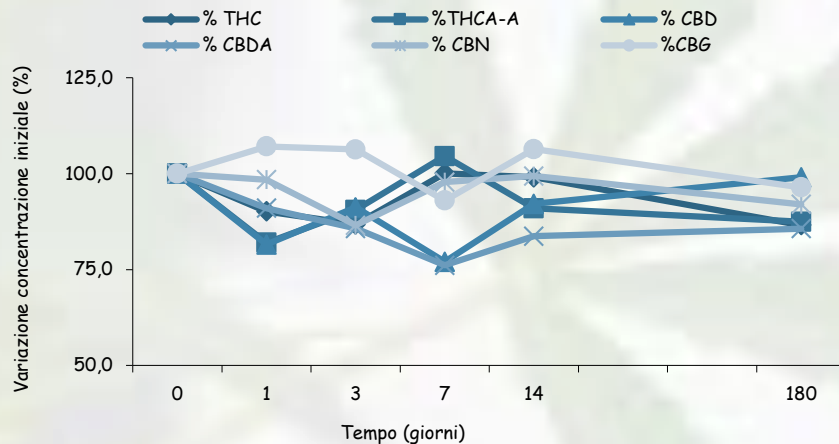
Cannabinoidi	Recupero FM-2*	Recupero FM-1*
<b>Δ-9 tetraidrocannabinolo (THC)</b>	62,4 ± 0,1	60,0 ± 2,1
<b>Δ-9 tetraidrocannabinolo acido (THCA-A)</b>	61,8 ± 9,2	67,6± 2,1
<b>cannabidiolo (CBD)</b>	79,4 ± 11,3	67,1 ± 7,0
<b>cannabidiolo acido (CBDA)</b>	95,8 ± 1,5	80,6 ± 8,4

\*risultati espressi come media ± deviazione standard



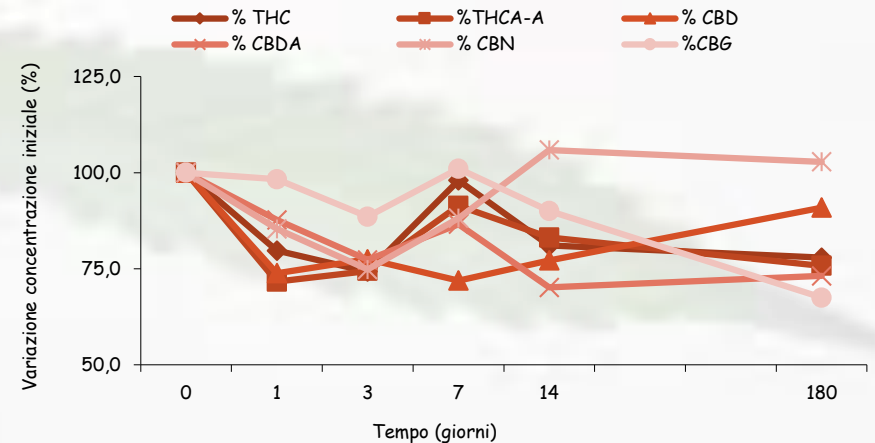
Decotto: Come per il decotto preparato a partire da *Cannabis* FM-2 anche per il decotto FM-1 si osserva una significativa riduzione a partire dal terzo giorno per quanto riguarda il THC (-50%) e dal settimo per il CBD (-50%), sia a temperatura ambiente che refrigerata (4°C).

Olio: dopo una perdita iniziale di circa il 20% -25%, nei sei mesi successivi alla preparazione dell'olio e alla sua conservazione al buio, a temperatura ambiente e/o refrigerata (4°C), i cannabinoidi nella preparazione rimangono stabili.



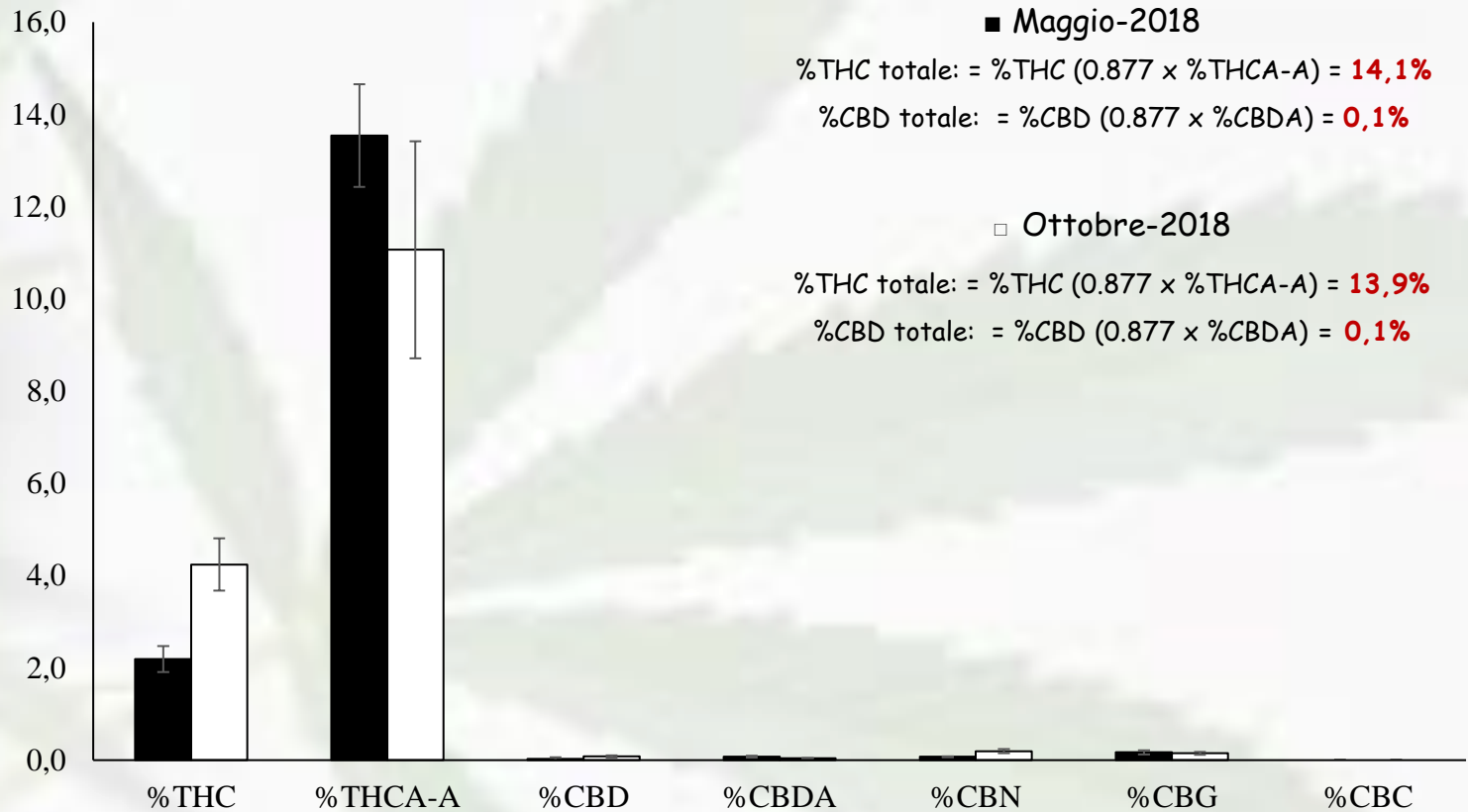
Conservazione a 4°C

### Conservazione a temperatura ambiente





# CARATTERIZZAZIONE DEL CONTENUTO DEI PRINCIPALI CANNABINOIDI PRESENTI NELLE INFIORESCENZE FM-1 (6 mesi)



■ May-2018	2.19 ± 0.28	13.54 ± 1.11	0.03 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.17 ± 0.05	ND
□ October-2018	4.24 ± 0.57	11.06 ± 2.36	0.08 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.19 ± 0.04	0.15 ± 0.03	ND

# Conclusioni



I risultati di questi studi consentono



Di conoscere il contenuto dei cannabinoidi nelle infiorescenze di *Cannabis* e nei loro prodotti galenici che varia al variare della infiorescenza utilizzata (es. FM-2 e/o FM-1)



Di conoscere la stabilità dei cannabinoidi sia nelle infiorescenze che nei prodotti galenici, fornendo informazioni utili sulla corretta modalità di conservazione

# Di sapere che tipo di prodotto e la quantità di principio attivo che si può somministrare



(varietà con alto THC e basso contenuto di CBD (es. infiorescenze FM1) avranno diversi effetti positivi e/o avversi se confrontati con varietà di Cannabis con un profilo THC/CBD più equilibrato (es. infiorescenze FM-2).

Quantità media di principi attivi (THC e CBD) contenute nel decotto **FM-2** e che possono essere assunte dal paziente, preparato secondo modalità descritte

decotto bevuto (ml)	THC assunto* (mg)	CBD assunto* (mg)
100	0,96	4,34
200	1,93	8,69
300	2,89	13,03
400	3,86	17,38
500	4,82	21,72

Quantità media di principi attivi (THC e CBD) contenute nel decotto **FM-1** e che possono essere assunte dal paziente, preparato secondo modalità descritte

decotto bevuto (ml)	THC assunto* (mg)	CBD assunto* (mg)
100	2,21	0,05
200	4,41	0,09
300	6,62	0,14
400	8,83	0,19
500	11,03	0,23

Quantità media di principi attivi (THC e CBD) contenute nell'olio **FM-2** e che possono essere assunte dal paziente, preparato secondo modalità descritte.

olio assunto (gocce)	THC assunto* (mg)	CBD assunto* (mg)
1	0,11	0,23
10	1,15	2,34
20	2,30	4,68
40	4,60	9,36

Quantità media di principi attivi (THC e CBD) contenute nell'olio **FM-1** e che possono essere assunte dal paziente, preparato secondo modalità descritte.

olio assunto (gocce)	THC assunto* (mg)	CBD assunto* (mg)
1	0,28	0,002
10	2,80	0,020
20	5,60	0,040
40	11,20	0,080

\*Tali valori devono intendersi indicativi in quanto soggetti a variabilità intrinseca dovuta a modalità di preparazione e conservazione

Pietro Brunetti , Simona Pichini , Roberta Pacifici , Francesco Paolo Busardò , Alessandro del Rio


Herbal Preparations of Medical Cannabis:A Vademecum for Prescribing Doctors

Medicina 2020, 56, 237; doi:10.3390/medicina56050237



**RESEARCH ARTICLE**

# Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis

Ana P. Pérez-Acevedo<sup>1,2</sup> | Roberta Pacifici<sup>3</sup> | Giulio Mannocchi<sup>4</sup> |  
Massimo Gottardi<sup>5</sup> | Lourdes Poyatos<sup>1,2</sup> | Esther Papaseit<sup>1,2</sup> |  
Clara Pérez-Mañá<sup>1,2</sup> | Soraya Martin<sup>1,2</sup> | Francesco P. Busardò<sup>6</sup>  |  
Simona Pichini<sup>3</sup> | Magí Farré<sup>1,2</sup>

DISTRIBUZIONE DEI CANNABINOIDI E DEI  
LORO METABOLITI IN

SIERO

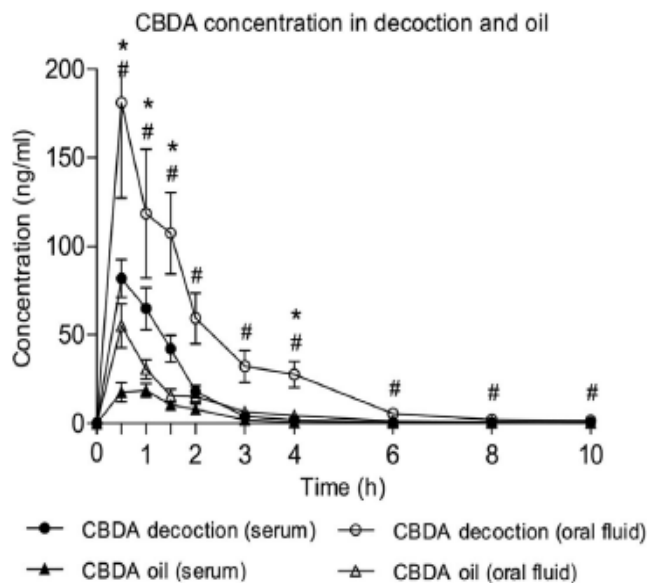
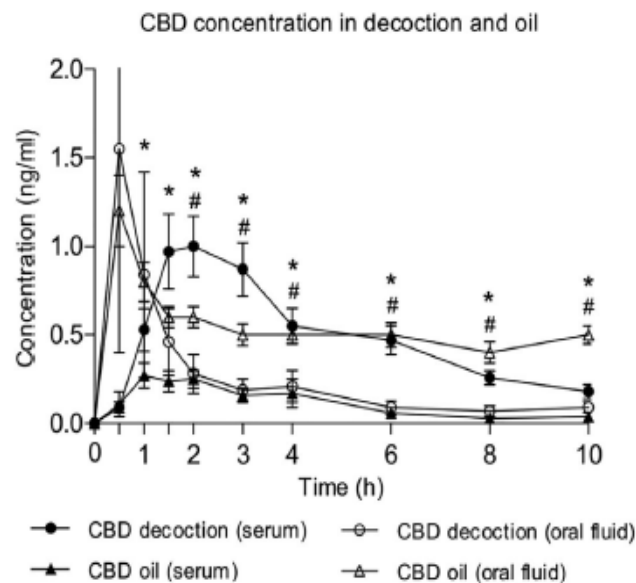
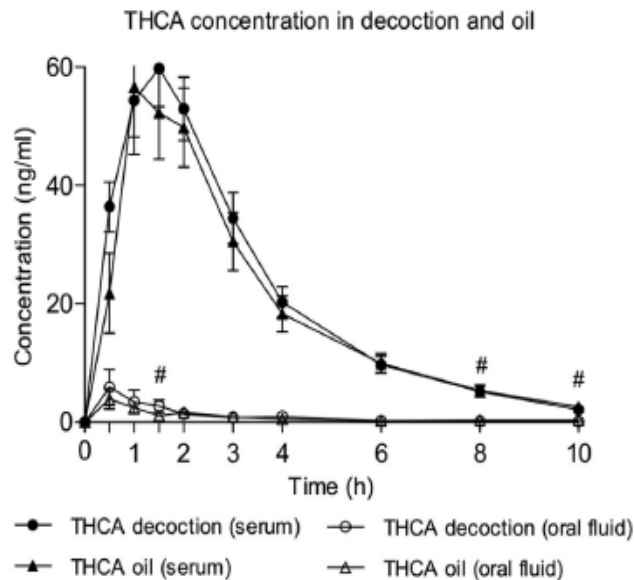
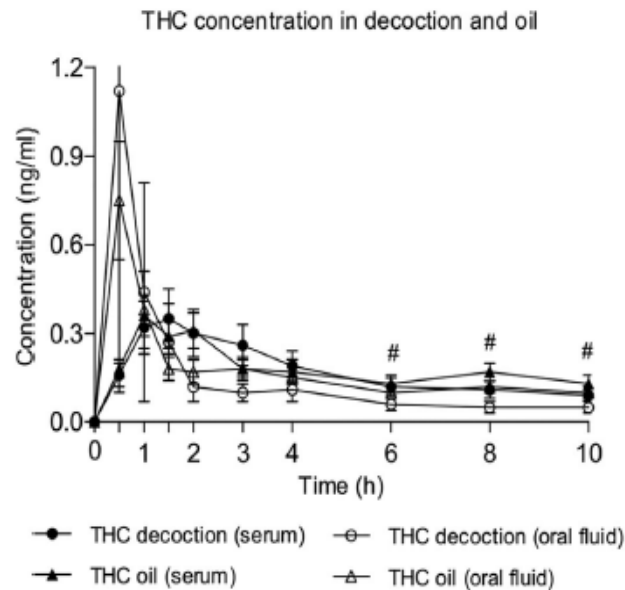
SALIVA

SUDORE

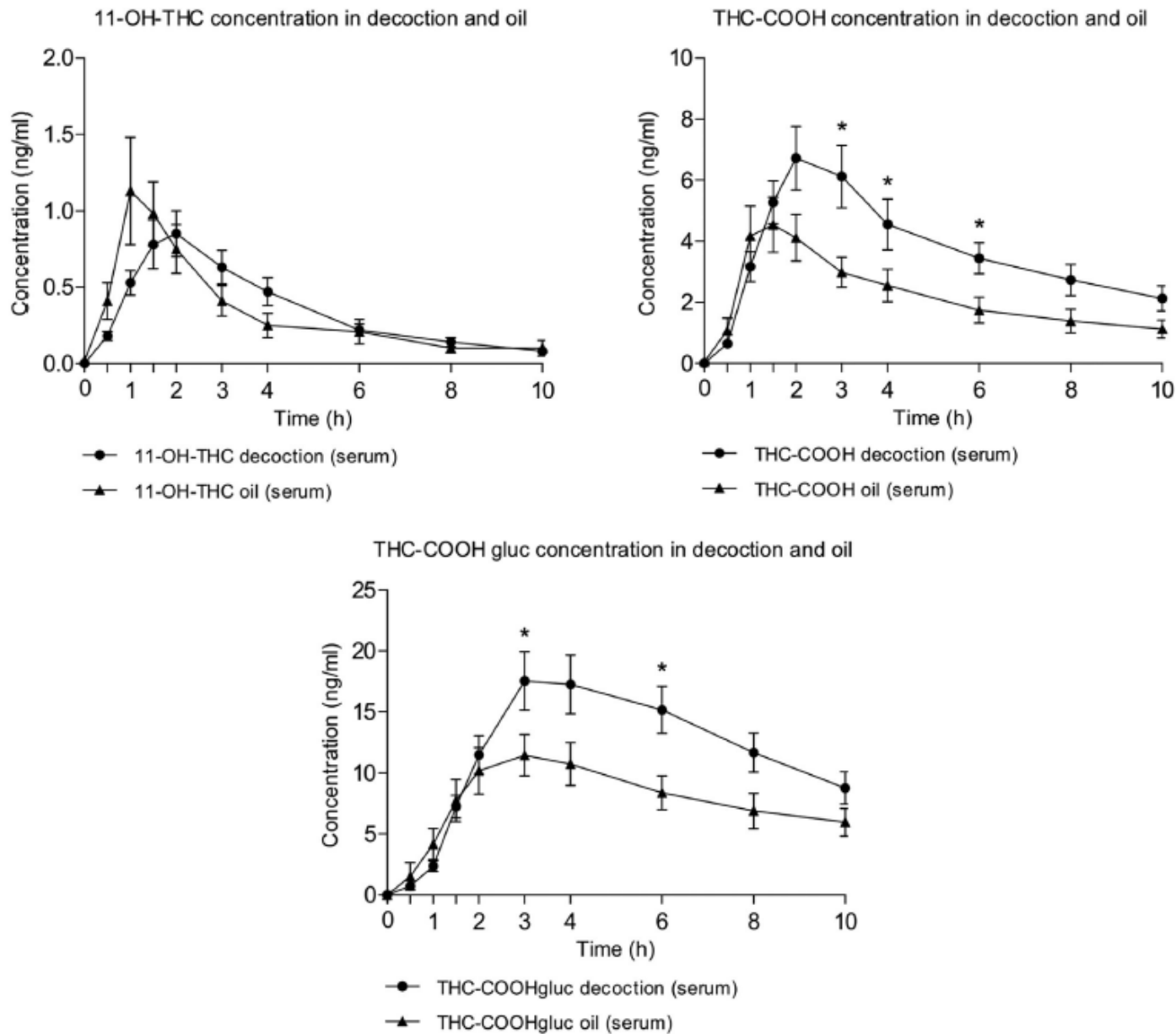
URINE



13 partecipanti



**FIGURE 1** Mean time course of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their acidic precursors ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid A and cannabidiolic acid) concentrations in serum and oral fluid following the administration of cannabis decoction and oil. \*Time point significant differences between decoction and oil concentration in serum. #Time point significant differences between decoction and oil concentration in oral fluid



**FIGURE 2** Mean time course of  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol metabolites (11-OH-THC, THC-COOH and THC-COOH gluc) concentrations in serum and oral fluid following the administration of cannabis decoction and oil. \*Time point significant differences between decoction and oil concentration in serum. #Time point significant differences between decoction and oil concentration in oral fluid

URINE sono stati rilevati



THCCOOH

Decotto	802.3 ± 895.7 ng
Olio	437.0 ± 339.6 ng

THC-Gluc

Decotto	224.5 ± 158.6 ng
Olio	75.3 ± 53.2 ng

THC-COOH-Gluc

Decotto	79,604.1 ± 55,613.7 ng
Olio	35,983.0 ± 17,520.5 ng

La quantità escretata nelle urine è maggiore nelle persone che hanno assunto il decotto

SUDORE sono stati rilevati

THC

0.3 - 0.7 ng/patch

CBD

0.7 - 1ng/patch

Nei campioni raccolti a 10 e 24 ore





ELSEVIER



## UHPLC-MS/MS analysis of cannabidiol metabolites in serum and urine samples. Application to an individual treated with medical cannabis

Simona Pichini <sup>a,\*</sup>, Sara Malaca <sup>b,1</sup>, Massimo Gottardi <sup>c</sup>, Ana Pilar Pérez-Acevedo <sup>d,e</sup>, Esther Papaseit <sup>d,e</sup>, Clara Perez-Maña <sup>d,e</sup>, Magí Farré <sup>d,e</sup>, Roberta Pacifici <sup>a</sup>, Adriano Tagliabracci <sup>b</sup>, Giulio Mannocchi <sup>f,2</sup>, Francesco Paolo Busardò <sup>b,2</sup>

<sup>a</sup> National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

<sup>b</sup> Department of Excellence-Biomedical Sciences and Public Health, University Politecnica Delle Marche, Ancona, Italy

<sup>c</sup> Comedical S.r.l., Trento, Italy

<sup>d</sup> Clinical Pharmacology Unit, Hospital Universitari Germans Trias I Pujol (HUGTiP-IGTP), Badalona, Spain

<sup>e</sup> Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdantola Del Vallès, Spain

<sup>f</sup> University of Camerino, Camerino, Italy

cannabidiolo (CBD)

acido-7-oic-cannabidiolo (7-COOH-CBD)

6- $\alpha$ -Idrossicannabidiolo (6- $\alpha$ -OH-CBD)

7- Idrossicannabidiolo (7-OH-CBD)

6- $\beta$ -Idrossicannabidiolo (6- $\beta$ -OH-CBD)

Siero

Urine



Cannabis  
Medica

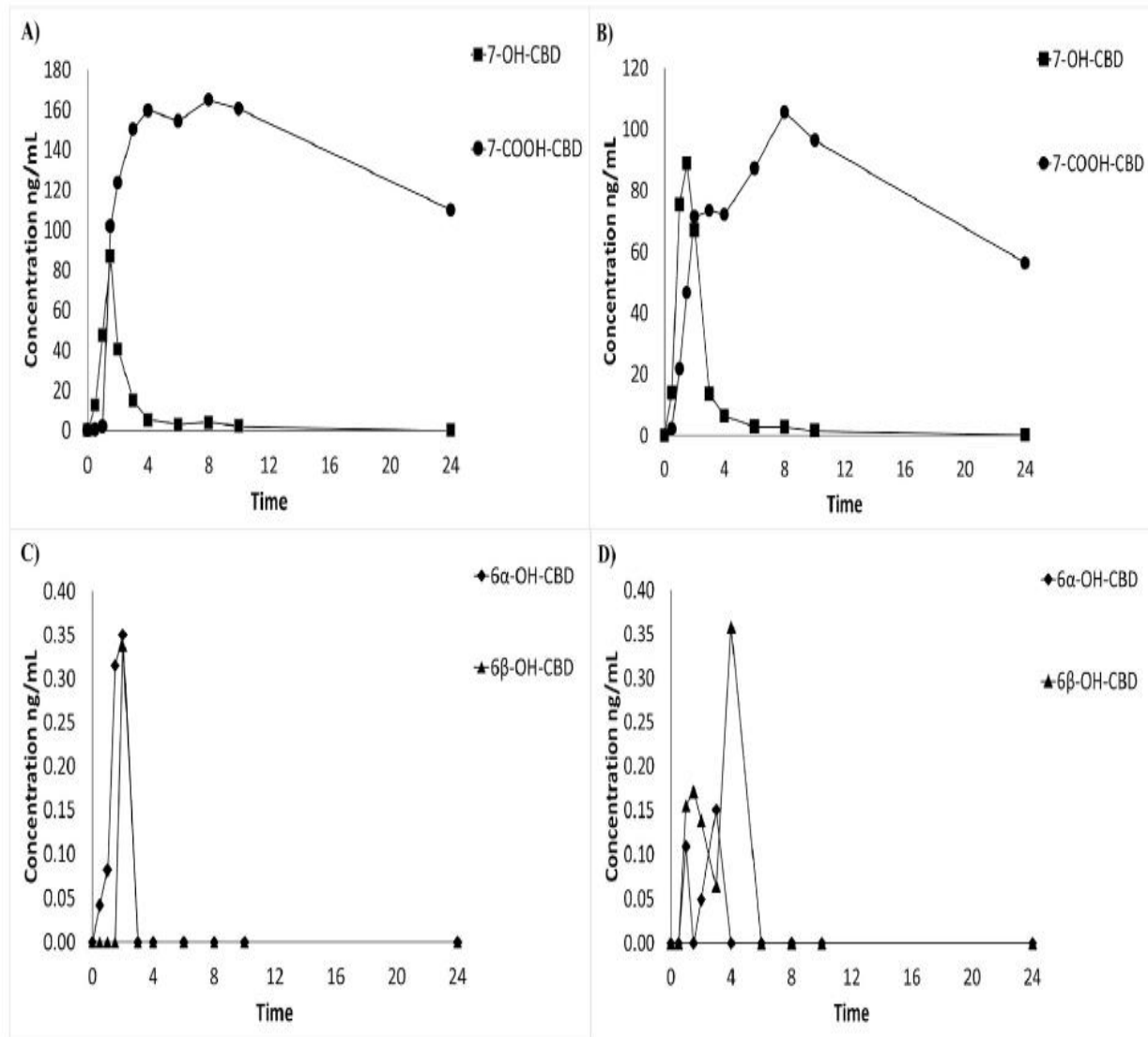
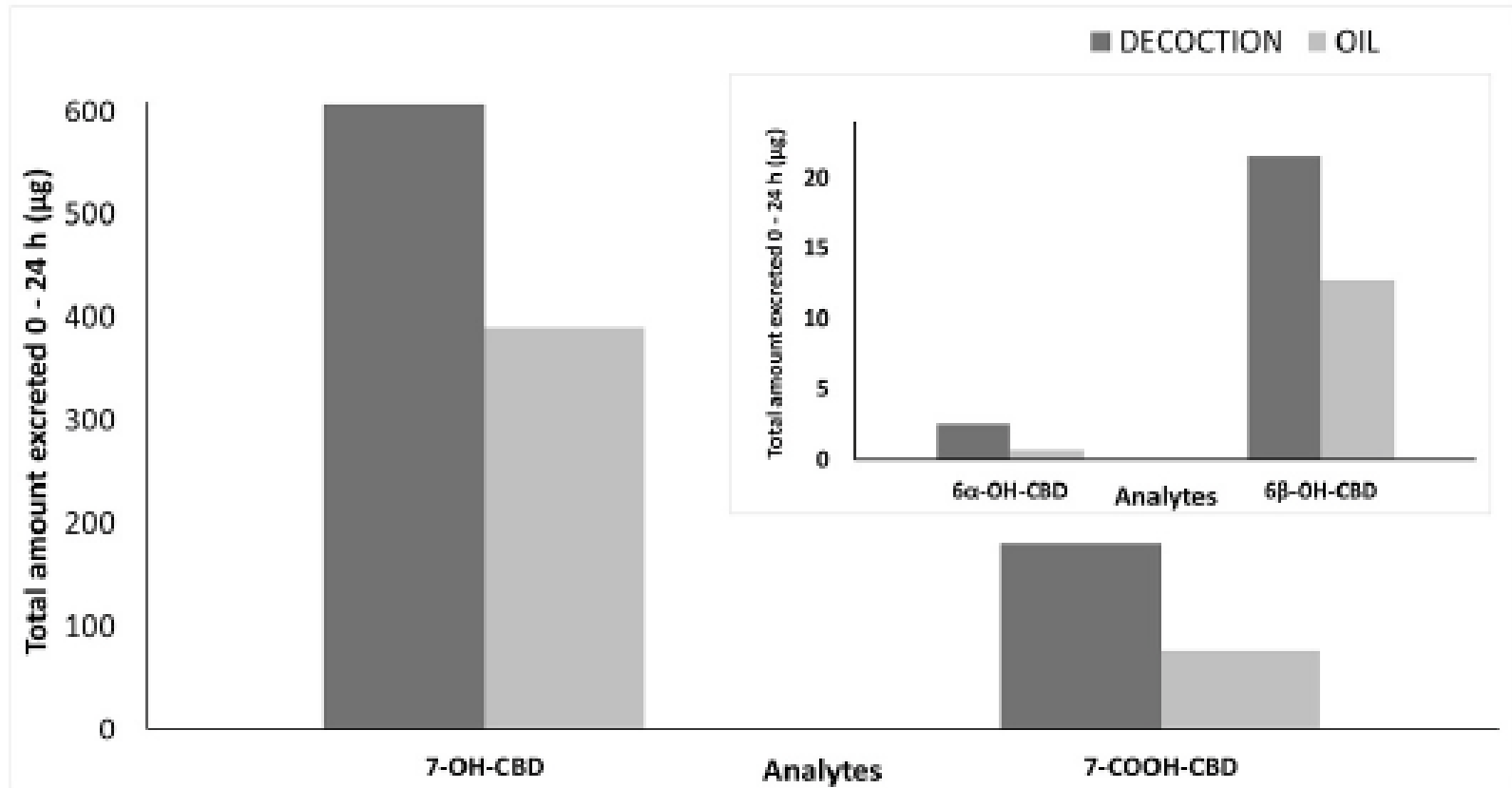


Fig. 6. Time-course profile of 7-OH-CBD, 7-COOH-CBD, 6- $\alpha$ -OH-CBD and 6- $\beta$ -OH-CBD in hydrolyzed serum of the individual treated with 100 mL cannabis decoction (A,C) and after two weeks with 15 cannabis oil drops (B,D).








**Fig. 7.** Total amount of CBD metabolites excreted in urine in the 24 h after the administration of cannabis decoction and oil.

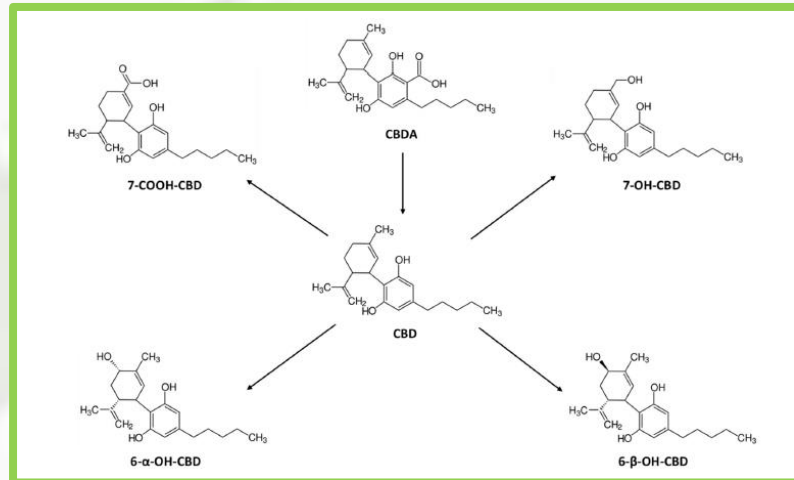
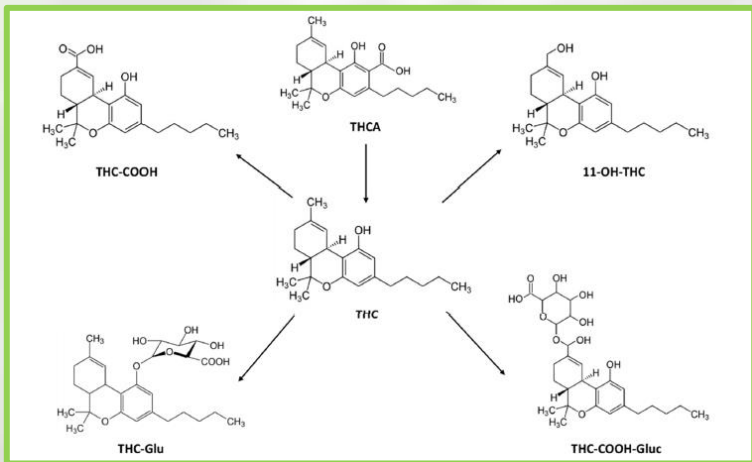


Article

# Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis

Francesco Paolo Busardò <sup>1,†</sup>, Ana Pilar Pérez-Acevedo <sup>2,3,†</sup>, Roberta Pacifici <sup>4</sup>, Giulio Mannocchi <sup>5</sup>, Massimo Gottardi <sup>6</sup>, Esther Papaseit <sup>2,3,†</sup>, Clara Pérez-Mañá <sup>2,3</sup> , Soraya Martin <sup>2</sup>, Lourdes Poyatos <sup>2,3</sup> , Simona Pichini <sup>4,\*</sup> and Magí Farré <sup>2,3</sup> 

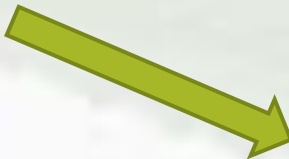




**14 PARTECIPANTI**



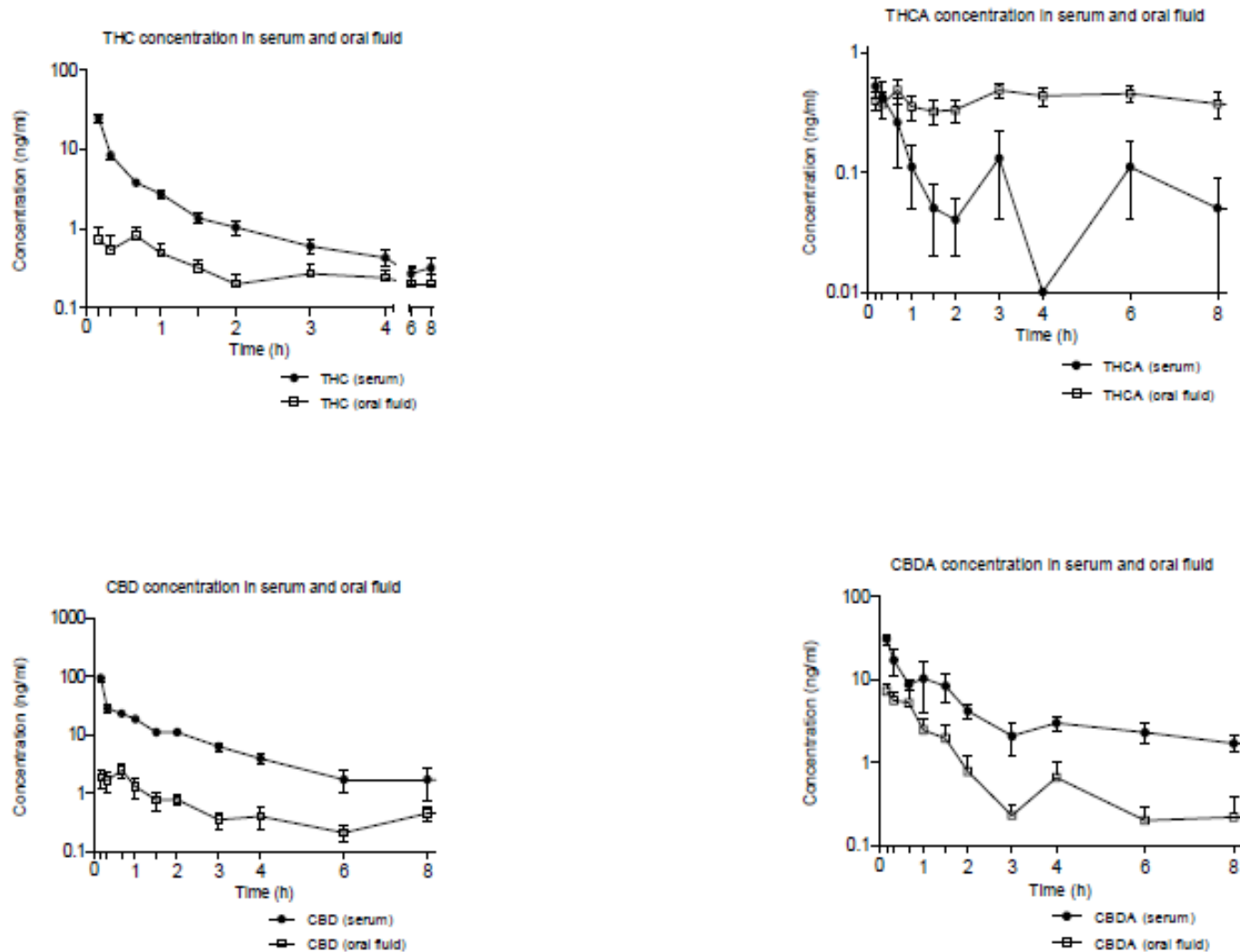
**12 UOMINI**



**2 DONNE**



# THC, CBD, THCA, CBDA IN SIERO E SALIVA



**Figure 3.** Mean time-course of THC, CBD, and their acidic precursors (THCA and CBDA) concentrations (logarithmic scale) in serum and oral fluid following the administration of vaporized cannabis.

# METABOLITI DEL THC NEL SIERO

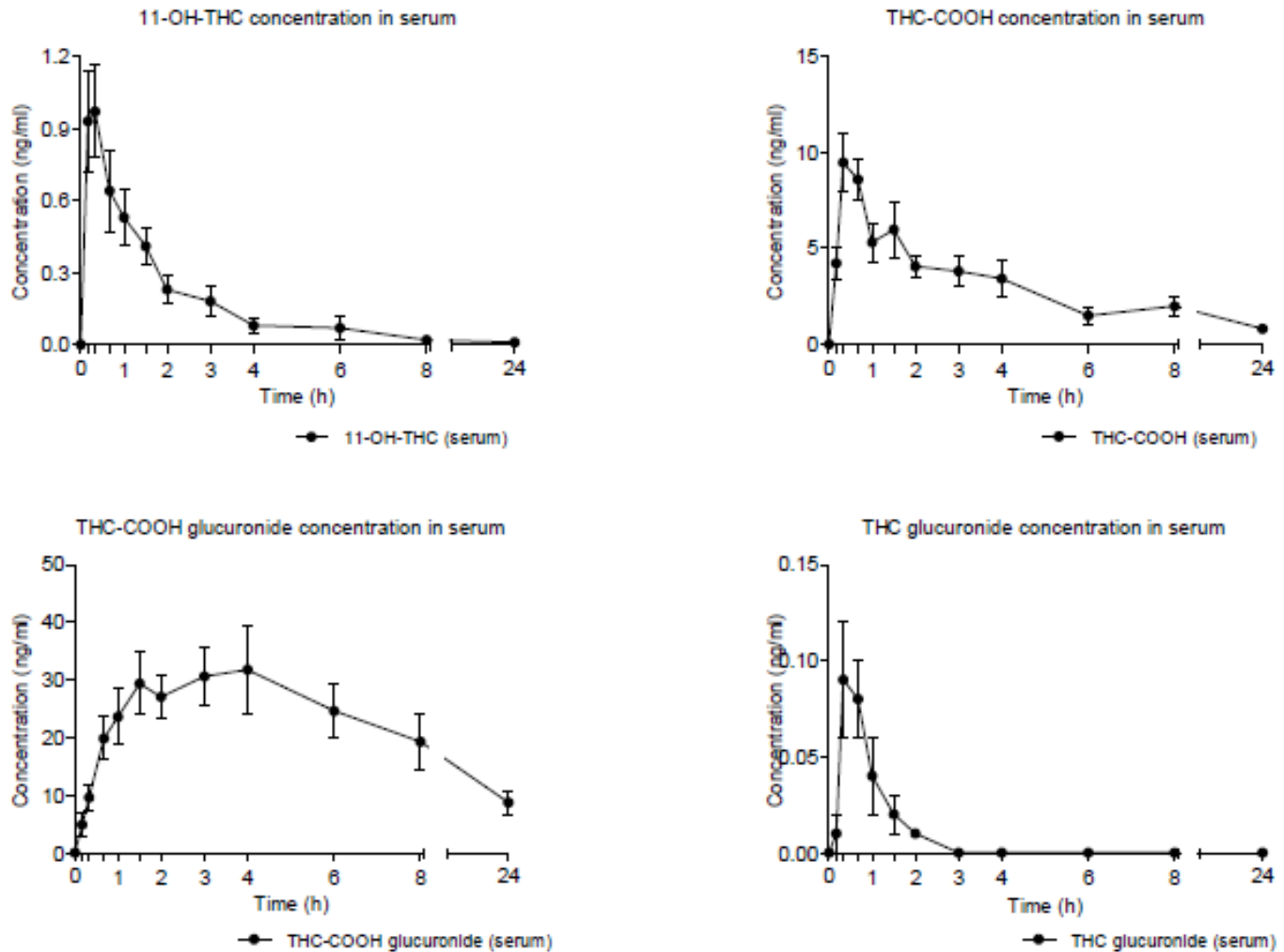


Figure 4. Mean time-course of THC metabolites concentrations in serum following the administration of vaporized cannabis.

# METABOLITI DEL CBD IN SIERO

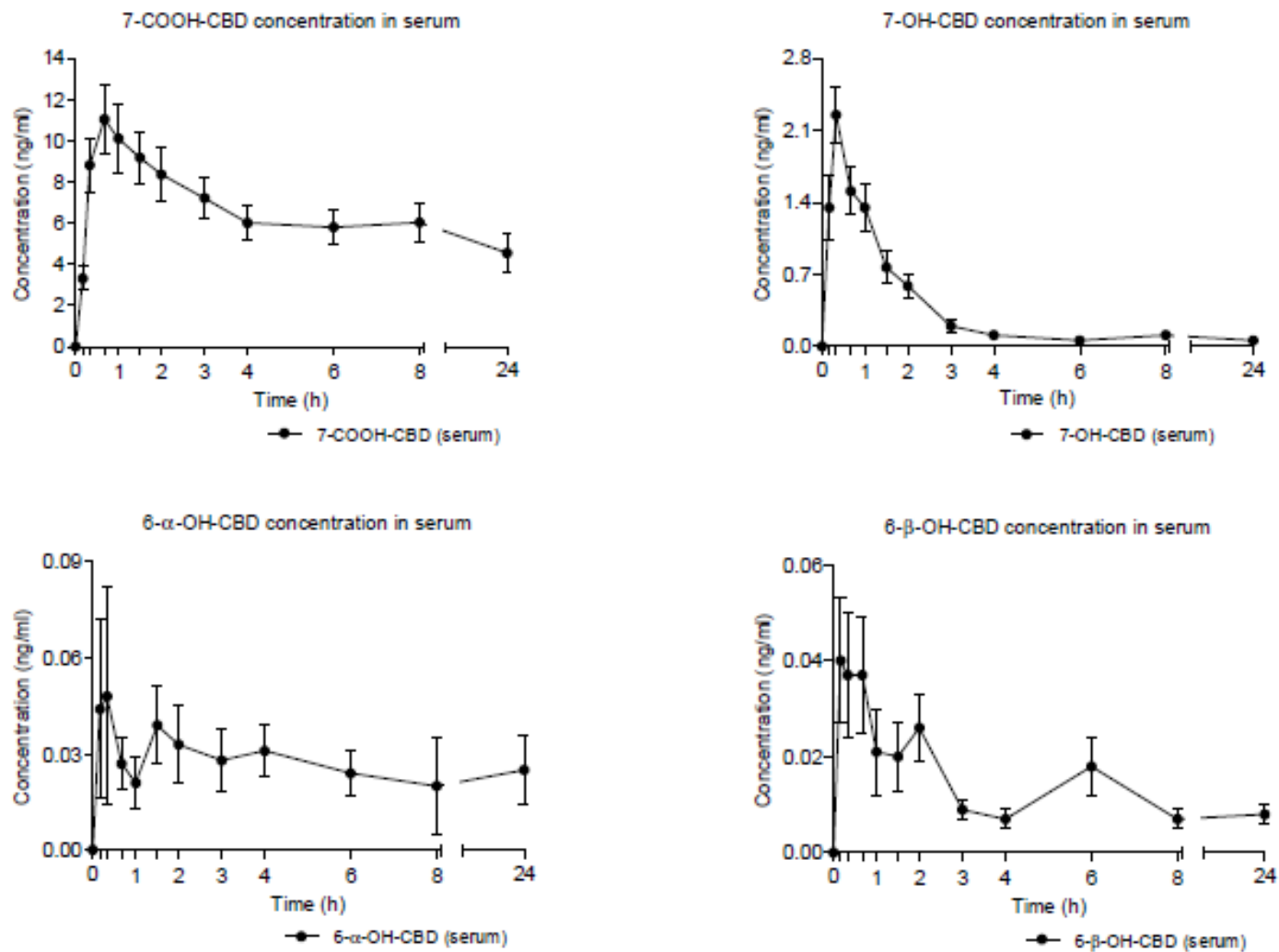


Figure 5. Mean time-course of CBD metabolites concentrations in serum following the administration of vaporized cannabis.





# «Cannabis Light»



## CANNABIS AD USO MEDICO



Le evidenze scientifiche dimostrano che la cannabis può essere un trattamento sintomatico del dolore neurogeno di supporto ai trattamenti standard, nei casi in cui quest'ultimi:

Non abbiano prodotto gli effetti desiderati

Abbiano provocato effetti avversi non tollerabili

Necessitino di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali

## CANNABIS LIGHT

Infiorescenze essiccate dove la concentrazione di :

$\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo (THC)



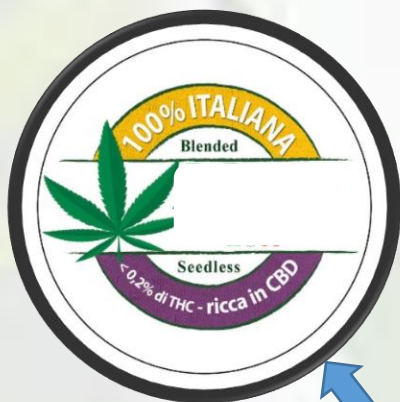
0,2%

cannabidiolo (CBD)  
Variabile (3-40%)

Uso ricreazionale: Gli «users» dichiarano di fumarla per l'effetto calmante e rilassante dovuto alla presenza del cannabidiolo

# CANNABIS LIGHT

I prodotti "cannabis light" sono venduti con l'indicazione specifica di "prodotti ad uso tecnico" o profumatori di ambiente. Non sono prodotti per uso medico o alimentare o combustione. Le etichette di solito riportano, ad es. "Non per uso umano", "prodotto da collezione", "Raccolta erbe"



**MARIJAITA – “BLENDED” -  
INFIORESCENZE FEMMINILI DI CANAPA  
SENZA SEMI - (AD USO TECNICO)**



**E' DA CONSIDERARSI PER RICERCA &  
SVILUPPO O USO TECNICO  
NON INGERIRE.**



**CBD 4%  
THC < 0,2%**

**NON  
INGERIRE**



**PER USO TECNICO,  
RICERCA E SVILUPPO O  
COLLEZIONISMO E NON  
DESTINATO A USO  
ALIMENTARE O  
FARMACEUTICO**

**CBD ~12%**



**CBD ~13%**

## NORMATIVA

### Normativa della Cannabis light in Italia ¶

Nel 2016, la legge 242/16 sulle "Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa", ha rimosso la necessità di autorizzazione della coltivazione delle 64 varietà di canapa certificate dall'Unione Europea con livelli di THC inferiori allo 0,2%. Qualora durante i controlli, il contenuto complessivo di THC della coltivazione risulti superiore allo 0,2% ma entro il limite dello 0,6%, nessuna responsabilità è posta a carico dell'agricoltore. In caso venga accertato che il contenuto di THC sia superiore al limite dello 0,6%, l'autorità giudiziaria può disporre il sequestro o la distruzione delle coltivazioni di canapa. La legge impone inoltre ai coltivatori di conservare il cartellino della semente certificata e la relativa documentazione di acquisto, per un periodo non inferiore a 12 mesi, e in ogni caso, per tutta la durata della permanenza della semente stessa presso l'azienda vivaistica di produzione. L'uso di foglie di e infiorescenze resta vietato per scopo alimentare. ¶

Nel mese di aprile 2018 in un "parere sulla commercializzazione di prodotti contenenti THC" reso al Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS) ha ritenuto che la pericolosità dei prodotti contenenti o costituiti da infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera" non può essere esclusa. Viene inoltre evidenziato che tra le finalità della coltivazione della canapa industriale previste dalla legge 242/12 non è inclusa la produzione delle infiorescenze, né la libera vendita al pubblico e che pertanto la vendita dei prodotti contenenti o costituiti da

## PERICOLOSITA'

infiorescenze di canapa, in cui viene indicata in etichetta la presenza di "cannabis" o "cannabis light" o "cannabis leggera" in forza del parere sovra espresso circa la loro pericolosità, qualunque ne sia il contenuto percentuale di THC, pone certamente motivo di preoccupazione. Il CSS ha raccomandato quindi che siano attivate, nell'interesse della salute individuale e pubblica e in applicazione del principio di precauzione, misure atte a non consentire la libera vendita dei suddetti prodotti. ¶



**Sezioni Unite penali della Cassazione hanno  
affermato il seguente principio di diritto**

**«La commercializzazione al pubblico di cannabis sativa L. e, in particolare, di foglie, inflorescenze, olio, resina, ottenuti dalla coltivazione della predetta varietà di canapa, **non rientra** nell'ambito di applicazione della legge n. 242 del 2016, che qualifica come lecita unicamente l'attività di coltivazione di canapa delle varietà iscritte nel Catalogo comune delle specie di piante agricole, ai sensi dell'art. 17 della direttiva 2002/53/CE del Consiglio, del 13 giugno 2002, e che elenca tassativamente i derivati della predetta coltivazione che possono essere commercializzati, sicché la cessione, la vendita e, in genere, la commercializzazione al pubblico dei derivati della coltivazione di cannabis sativa L., quali foglie, inflorescenze, olio, resina, sono condotte che integrano il reato di cui all'art. 73, commi 1 e 4, d.P.R. n. 309/90, anche a fronte di un contenuto di THC inferiore ai valori indicati dall'art. 4, commi 5 e 7, legge 242 del 2016, salvo che tali derivati siano, in concreto, privi di ogni efficacia drogante o psicotropa, secondo il principio di offensività».**

# CANNABIS LIGHT



**La Cannabis light viene fumata anche se questo resta a tutti gli effetti di legge un illecito, mentre può essere impiegata in cucina per la preparazione di bevande e alimenti di vario tipo.**

**Al momento gli effetti soggettivi, e gli effetti di eventuali rischi per la salute della cosiddetta «CANNABIS LIGHT» sono sconosciuti perché gli studi clinici eseguiti su questo argomento sono pochi.**

**La farmacocinetica dei cannabinoidi presenti in questi prodotti sono ancora poco studiate e per questo motivo non è attualmente noto se il consumo di "cannabis light" può portare la presenza di THC e CBD nei fluidi biologici e se una persona testata sul posto di lavoro, sulla strada, per rinnovo della patente di guida o in un ospedale per intossicazione finale o dopo un incidente d'auto può risultare positivo per la cannabis test di screening**





# CANNABIS LIGHT

## Is cannabis light really light?

Product	UHPLC-MS/MS			GC-MS	UHPLC-MS/MS			GC-MS
	THC (%, W/W)	THCA (%, W/W)	THC <sub>tot</sub> (%, W/W)	THC (%, W/W)	CBD (%, W/W)	CBDA (%, W/W)	CBD <sub>tot</sub> (%, W/W)	CBD (%, W/W)
Legal weed	0.04	0.07	<b>0.10</b>	<b>0.11</b>	1.34	0.50	<b>1.77</b>	<b>2.20</b>
XXX Special	0.03	0.11	<b>0.12</b>	<b>0.10</b>	1.36	0.29	<b>1.61</b>	<b>1.60</b>
Original joint	0.12	0.06	<b>0.17</b>	<b>0.20</b>	1.07	2.59	<b>3.34</b>	<b>3.50</b>
Mary Easy	0.01	0.12	<b>0.11</b>	<b>0.13</b>	3.55	2.37	<b>5.62</b>	<b>6.20</b>
Trompetol	0.17	0.13	<b>0.28</b>	<b>0.22</b>	2.39	2.05	<b>4.18</b>	<b>10.20</b>
Tisza	0.14	0.10	<b>0.22</b>	<b>0.23</b>	0.78	0.67	<b>1.36</b>	<b>10.30</b>
CS	0.13	0.08	<b>0.20</b>	<b>0.11</b>	2.15	1.28	<b>3.27</b>	<b>5.50</b>
Remedy	0.11	0.13	<b>0.22</b>	<b>0.22</b>	1.39	1.08	<b>2.34</b>	<b>10.20</b>
Virtus	0.09	0.02	<b>0.10</b>	<b>0.18</b>	0.88	2.13	<b>2.75</b>	<b>6.20</b>
Caramel	0.20	0.13	<b>0.31</b>	<b>0.40</b>	1.93	5.47	<b>6.73</b>	<b>10.20</b>
Strawberry	0.04	0.14	<b>0.16</b>	<b>0.18</b>	0.31	4.06	<b>3.87</b>	<b>6.80</b>
Easy joint	0.14	0.01	<b>0.15</b>	<b>0.19</b>	2.59	2.23	<b>4.55</b>	<b>4.30</b>

Emilia Marchei , Roberta Tittarelli ,Manuela Pellegrini , Maria Concetta Rotolo, Roberta Pacifici, Simona Pichini

Is "light cannabis" really light? Determination of cannabinoids content in commercial products

*Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 25;58(9):e175-e177.

Roberta Pacifici, Simona Pichini\*, Manuela Pellegrini, Roberta Tittarelli, Flaminia Pantano, Giulio Mannocchi, Maria Concetta Rotolo and Francesco Paolo Busardò

# Determination of cannabinoids in oral fluid and urine of “light cannabis” consumers: a pilot study

Questo studio è stato progettato per valutare la presenza o meno di cannabinoidi in matrici biologiche ottenute da sei fumatori di «Cannabis light» al 0,16% THC and 5,8% CBD

**TEST DI SCREENING:** On-site sulla saliva e i test immunochimici sull'urina hanno dato esito **NEGATIVO**

Analisi di conferma tramite **GC-MS**

**Table 1:** THC and CBD concentration in oral fluid samples of six consumers of “light cannabis” at different collection times.

Consumer	Collection time	THC, ng/mL	CBD, ng/mL
#1	T0	ND	ND
	T1	11.9	267.4
	T2	6.5	69.4
	T3	3.7	58.2
	T4	2.5	19.3
#2	T0	ND	ND
	T1	6.4	158.7
	T2	3.8	87.2
	T3	3.6	12.4
	T4	2.1	6.3
#3	T0	ND	0
	T1	21.5	115.1
	T2	8.6	61.4
	T3	4.7	40.1
	T4	1.0	21.3
#4	T0	ND	0
	T1	14.1	31.9
	T2	7.6	26.8
	T3	4.5	17.7
	T4	1.7	8.8
#5 <sup>a</sup>	T0	ND	ND
	T1	4.1	81.2
	T2	1.3	50.1
	T3	ND	29.0
	T4	ND	2.3
#6 <sup>a</sup>	T0	ND	ND
	T1	2.5	218.3
	T2	1.8	103.5
	T3	0.8	12.9
	T4	ND	1.8

<sup>a</sup>Naive consumers who never smoked either tobacco or cannabis. ND, not detected.

**Table 2:** THC and CBD concentration in urine samples of six consumers of “light cannabis” at different collection times.

Consumer	Collection time	THC-COOH, ng/mL	CBD, ng/mL
#1	T0	ND	0
	T1	ND	0.7
	T2	0.6	1.2
	T3	1.2	6.9
	T4	0.9	9.1
#2	T5	0.2	6.7
	T0	ND	0
	T1	ND	1.0
	T2	0.8	1.8
	T3	1.0	15.1
#3	T4	1.4	10.1
	T5	0.4	8.4
	T0	ND	0
	T1	ND	1.0
	T2	0.9	5.3
#4	T3	1.4	6.0
	T4	1.2	2.5
	T5	0.2	1.0
	T0	ND	0
	T1	ND	1.2
#5 <sup>a</sup>	T2	1.0	5.8
	T3	1.8	9.1
	T4	1.2	6.2
	T5	0.6	1.8
	T0	ND	ND
#6 <sup>a</sup>	T1	ND	ND
	T2	ND	ND
	T3	ND	ND
	T4	ND	ND
	T5	ND	ND

<sup>a</sup>Naive consumers who never smoked either tobacco or cannabis. ND, not detected.



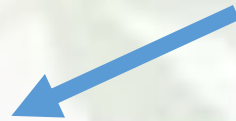
4 consumatori

6 soggetti 2 non fumatori



Fumano una sigaretta di  
cannabis light

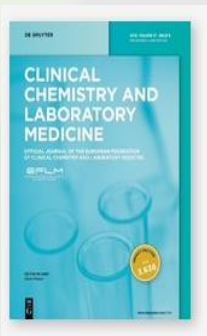
(**1.6 mg THC** e **58 mg CBD**)



**NON SI HANNO RISULTATI POSITIVI  
NELLE URINE  
AI CANNABINOIDI CON UN TEST DI  
SCREENING  
(CUT-OFF 50 NG/ML)**



**NON SI HANNO RISULTATI POSITIVI NELLE  
URINE  
AL THCCOOH NEL TEST DI CONFERMA  
(CUT-OFF 15NG/ML)**



DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2019; x(x): xxx-xxx

Roberta Pacifici, Simona Pichini\*, Manuela Pellegrini, Maria Concetta Rotolo, Raffaele Giorgetti, Adriano Tagliabracci, Francesco Paolo Busardò and Marilyn A. Huestis

# **THC and CBD concentrations in blood, oral fluid and urine following a single and repeated administration of “light cannabis”**



6 soggetti

4 consumatori

2 non fumatori



**Fumano una sigaretta di cannabis light (1.6 mg THC e 58 mg CBD)**



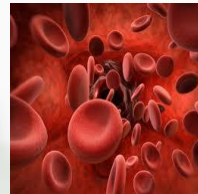
6 soggetti

4 consumatori

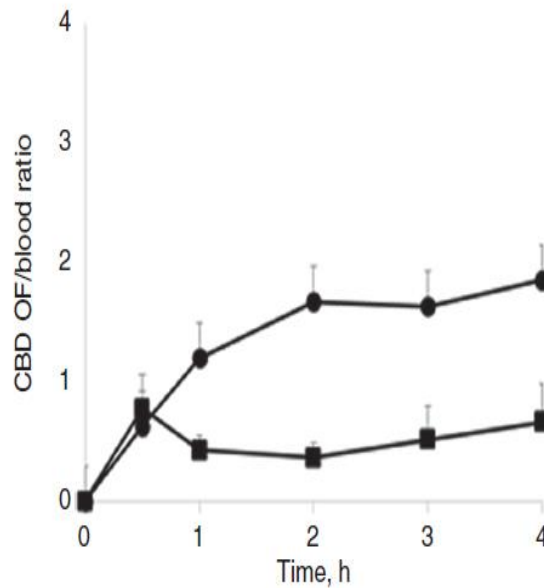
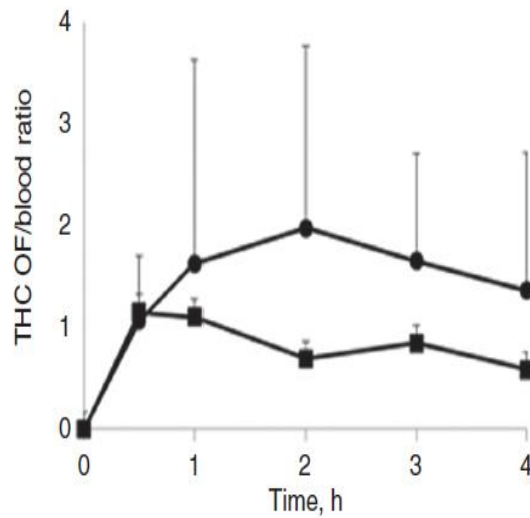
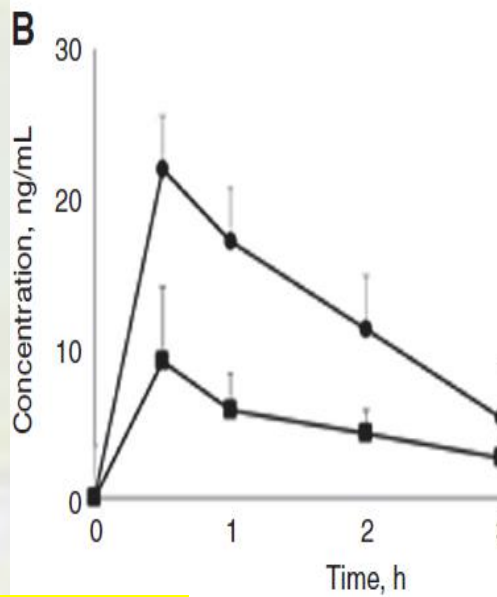
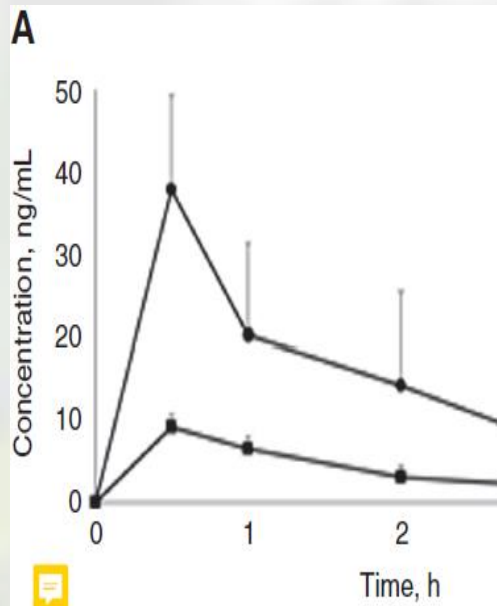
2 non fumatori



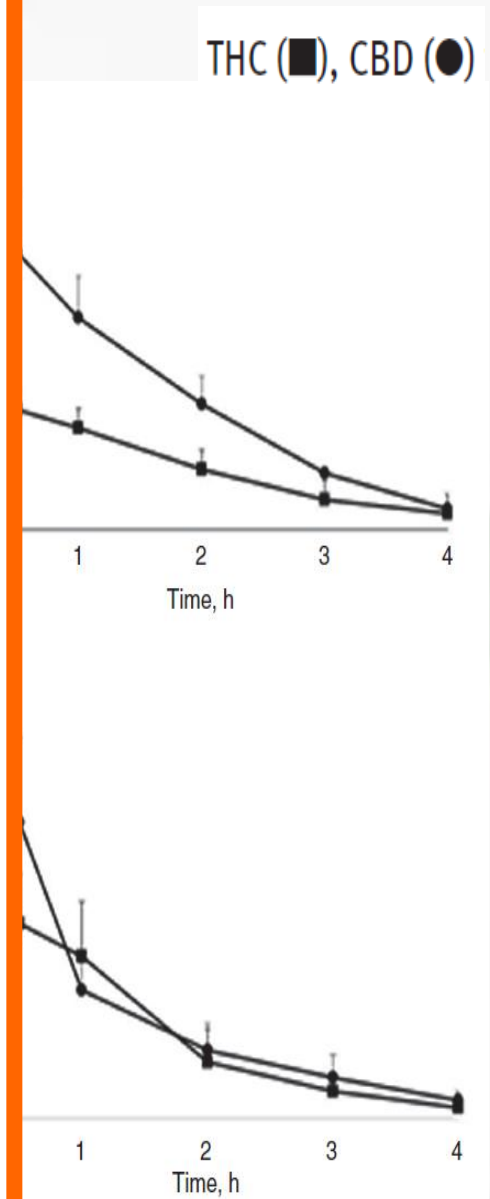
**Fumano 4 sigarette di cannabis light (6.4 mg THC e 232 mg CBD in 4 ore)**







**Figure 3:** Time profile of THC and CBD OF/blood ratios after smoking one (●) and four (■) light cannabis cigarettes.



**1 singola  
sigaretta**

**4  
sigarette**

4 sigarette

**RISULTATI AI TEST DI  
SCREENING POSITIVI  
NELLA SALIVA**

**30 MINUTI DOPO  
SOLA SIGARETTA**

**FINO A 2 ORE DOPO  
SIGARETTE**

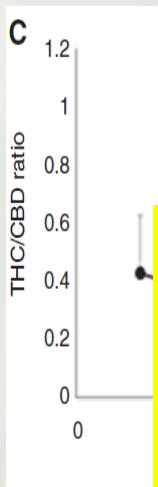
**CUT-OFF  
10 NG/ML**

**0**

**5 NG/ML**

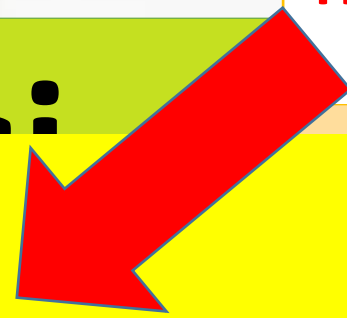
a seconda del dispositivo  
usato

**Saliva**



THC/CBD  
ratio

**Biomarker**  
**per stabilire L'USO DI**  
**CANNABIS**  
**RICREAZIONALE,**  
**MEDICA E LIGHT**



ca

T

si

is

a

D>

**I consumatori  
dovrebbero essere  
informati di una  
possibile sonnolenza  
dopo aver fumato  
questi prodotti**

Grazie!