

Due sfide di grande attualità in farmacotossicologia analitica

Roberta Pacifici

Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nel presente fascicolo di *Biochimica Clinica* appaiono due contributi nell'ambito della farmacotossicologia analitica relativi ad argomenti di grande interesse nell'attualità: uno studio originale che affronta la tematica dell'analisi qualitativa dei preparati galenici della cannabis per uso medico e una rassegna narrativa sulla farmacologia dell'acido gamma-idrossibutirrico e la sua determinazione nelle matrici biologiche convenzionali e non convenzionali a fini clinici e forensi.

La Cannabis medica, più propriamente detta cannabis per uso medico, è costituita dalle infiorescenze femminili derivanti da piante con profilo genetico stabile, prodotte in ambienti controllati che forniscono un contenuto di principio attivo in delta-9 tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD) costante e dichiarato. Il suo utilizzo non può essere considerato una terapia propriamente detta per il dolore neuronale o le altre patologie a cui si applica, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non abbiano prodotto gli effetti desiderati, o abbiano provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitino di incrementi posologici suscettibili di determinare la comparsa di effetti collaterali. Le preparazioni magistrali di origine vegetale a base di cannabis al momento vengono allestite in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica non ripetibile.

Con il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 (GU Serie Generale n.279 del 30-11-2015) è stato avviato un progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis nello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze. Al momento detto stabilimento produce due varianti di cannabis per uso medico: FM2 con quantitativo di THC di circa 5,8% e CBD di circa 8,1% e FM1 con quantitativo THC di circa 14% e CBD di circa 0,1% (1,2).

Sebbene il sopracitato decreto preveda soltanto la preparazione di un decotto, studi sperimentali hanno evidenziato la poca biodisponibilità dei fitocannabinoidi in ambiente acquoso e l'estrema instabilità del decotto dopo la sua preparazione (1-3). Pertanto la comunità scientifica internazionale (medici prescrittori, farmacisti, ecc.) si è orientata verso la preparazione di estratti oleosi che presentano una maggiore efficienza estrattiva dei fitocannabinoidi dalle infiorescenze ed una maggiore stabilità a breve e lungo termine (2). In ogni modo, poiché queste preparazioni galeniche presentano rese variabili, per assicurare la qualità del prodotto, il Decreto Ministeriale suddetto richiede da parte dei farmacisti la titolazione del/i principio/i attivo/i per ciascuna preparazione magistrale con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa. A tal proposito, molti laboratori di farmacotossicologia clinica e forense hanno messo a punto e validato metodologie di analisi per eseguire le titolazioni di prodotti galenici oleosi.

Il contributo di Cangemi et al. (4) riporta i risultati di un progetto sperimentale nella regione Liguria proprio per la titolazione di questi prodotti. Tale progetto ha visto coinvolti il Laboratorio di Tossicologia-Levante Ligure di Sarzana e il Laboratorio Analisi dell'Ospedale Gaslini di Genova-Sezione di spettrometria di massa, e rappresenta un esempio di ottimizzazione delle risorse in ambito regionale e di consolidamento di indagini sfruttando le competenze offerte da equipe specializzate. Questo modello organizzativo che ha messo insieme diverse professionalità dal Laboratorio al Farmacista, ha permesso la condivisione di un protocollo che ha visto concentrare le analisi delle preparazioni oleose a base di cannabis in un "cannabis day" comune a tutte le farmacie della regione e contemporaneamente definire una unica reportistica con un comune modello di risposta così come una comune tempistica di refertazione. Questo modello unico nel suo genere, oltre ad essere una dimostrazione di ottimizzazione delle risorse a livello regionale può proporsi come un modello organizzativo "esportabile" in diversi ambiti della diagnostica di laboratorio farmacotossicologico.

Il secondo contributo di Marchei et al. (5) è una rassegna narrativa relativa alla farmacotossicologia e alle metodologie di analisi dell'acido gamma-idrossibutirrico (GHB).

Corrispondenza a: Roberta Pacifici, Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità, V.le Regina Elena 299, 00161, Roma, E-mail roberta.pacifici@iss.it

Ricevuto: 18.09.2020

Accettato: 20.09.2020

Publicato on-line: 24.11.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.091

Sebbene attualmente le nuove sostanze psicoattive (NPS) siano le sostanze psicotrope che più attirano l'attenzione dei media e dei laboratori di farmacotossicologia clinica e forense (6), l'acido gamma-idrossibutirrico, comunemente noto come GHB, per i molteplici contesti d'uso rappresenta un "evergreen" della tossicologia clinica e forense, con numerosi problemi analitici ed interpretativi, che questa rassegna si propone di chiarire.

Il GHB, neuromodulatore endogeno metabolita e precursore dell'acido gamma-amminobutirrico, è anche un prodotto farmaceutico prescritto per il trattamento dei disturbi del sonno e per alleviare la sindrome da astinenza alcolica, il cui uso scorretto e abuso si sono diffusi in forma crescente in ambito ricreazionale (discoteche e "rave party") e recentemente nell'ambito del "ChemSex", termine anglosassone coniato per definire il sesso accompagnato all'uso di sostanze psicoattive e non, praticato soprattutto in contesti di rapporti omosessuali tra più partner. Inoltre tale sostanza, incolore ed inodore è spesso implicata in casi di violenza sessuale facilitata da somministrazione di sostanze psicotrope (7).

Nella rassegna, gli Autori hanno evidenziato le attuali applicazioni terapeutiche del GHB come sale sodico nel trattamento della narcolessia associata a cataplessia (Xirem®) e come adiuvante nel trattamento della dipendenza cronica da alcol etilico (Alcover®) (8). Tuttavia gli usi illegali del GHB e dei suoi precursori, in particolar modo il gamma-butilrolattone sono quelli che generano problemi di salute pubblica per il numero di intossicazioni acute e morti correlate all'uso di tale sostanza assunta singolarmente o in associazione ad altre droghe, in primis NPS della famiglia dei catinoni sintetici (mefedrone, etilone etc.) soprattutto nel fenomeno del "ChemSex" (9,10). Tenuto conto della natura endogena del GHB, la sfida dei laboratori di farmacotossicologia clinica e forense è riuscire a discriminare tra le concentrazioni endogene normalmente rilevabili nei liquidi biologici *ante-* e *post-mortem* ed una eventuale esposizione cosciente e non cosciente esogena. Sono stati messi in evidenza dagli Autori i molteplici approcci analitici attualmente utilizzati per l'analisi di matrici biologiche sia convenzionali (5-7) che alternative (11-13). Nell'interpretazione delle risultanze analitiche è quindi fondamentale l'applicazione dei valori soglia attualmente in uso, come riportato nel lavoro. Tali valori soglia hanno un ruolo cruciale soprattutto nel *post-mortem*, poiché dal punto di vista forense è di fondamentale importanza discriminare concentrazioni esogene dai valori endogeni e in quest'ultimo caso risulta particolarmente importante valutare se l'ingestione della sostanza sia avvenuta prima della morte del soggetto o se i valori riscontrati derivino da una sintesi postmortale.

I due contributi presentati ci portano a riflettere sulle vecchie e nuove sfide dei laboratori di farmacotossicologia clinica. La nuova sfida riguarda, come visto, la titolazione dei prodotti oleosi della cannabis ad uso medico che rappresentano i preparati galenici al momento più richiesti per un sempre crescente utilizzo di tale preparato in numerose patologie (14). Ma c'è anche la sfida sempre in atto dell'analisi del GHB al fine di individuarne l'assunzione, l'abuso acuto e/o cronico, in quanto tale analisi richiede non solo metodologie specifiche e sensibili ma anche un corretto utilizzo dei valori soglia e dell'interpretazione del risultato clinico o forense da parte dei professionisti del laboratorio di farmacotossicologia analitica.

In conclusione, saluto con favore la pubblicazione di questi due contributi di farmacotossicologia analitica e mi auguro che siano i primi di una lunga serie che i professionisti di questa disciplina vorranno condividere con tutti i lettori di *Biochimica Clinica*.

BIBLIOGRAFIA

1. Pacifici R, Marchei E, Salvatore F et al. 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;55:1555-63.
2. Pacifici R, Marchei E, Salvatore F et al. 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. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:94-6.
3. Citti C, Ciccarella G, Braghiroli D et al. Medicinal cannabis: Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. *JPBA* 2016;128:201-9.
4. Cangemi G, Bucchioni P, Tripodi G et al. Titolazioni dei preparati galenici oleosi a base di cannabis in regione Liguria: progetto sperimentale dei laboratori di riferimento regionale. *Biochim Clin* 2020;44:367-73.
5. Marchei E, Rotolo MC, Graziano S, et al. Farmacotossicologia e metodologie di analisi del GHB nel laboratorio clinico e forense. *Biochim Clin* 2020;44:335-50.
6. Zaami S, Busardò FP, Pichini S et al. The value of toxicological and forensic analyses in the global challenge to health risks caused by new psychoactive substances. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:6008-10.
7. Busardò FP, Jones AW. Interpreting γ -hydroxybutyrate concentrations for clinical and forensic purposes. *Clin Toxicol (Phila)* 2019;57:149-63.
8. Busardò FP, Kyriakou C, Napoletano S, et al. Clinical applications of sodiumoxybate (GHB): from narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:4654-63.
9. Busardò FP, Gottardi M, Tini A et al. Replacing GHB with GBL in Recreational Settings: A New Trend in ChemSex. *Curr Drug Metab* 2018;19:1080-5.
10. Pichini S, Marchei E, Pacifici R, et al. ChemSex intoxication involving sildenafil as an adulterant of GHB. *Drug Test Anal* 2017; 9: 956-9.

11. Busardò FP, Bertol E, Vaiano F et al. Post mortem concentrations of endogenous gamma hydroxybutyric acid (GHB) and in vitro formation in stored blood and urine samples. *Forensic Sci Int* 2014;243:144-8.
12. Busardò FP, Mannocchi G, Giorgetti R et al. Stability of endogenous GHB in vitreous humor vs peripheral blood in dead bodies. *Forensic Sci Int* 2017;274:64-9.
13. Busardò FP, Pichini S, Zaami S et al. Hair testing of GHB: an everlasting issue in forensic toxicology. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:198-208.
14. Brunetti P, Pichini S, Pacifici R et al. Herbal preparations of medical cannabis: a vademecum for prescribing doctors. *Medicina* 2020;56:237-52.