

**RELAZIONE DI CONSULENZA TOSSICOLOGICO-FORENSE SULL'EFFICACIA
DROGANTE O PSICOTROPA DEI DERIVATI DELLA *CANNABIS SATIVA L.*
(FOGLIE, INFIORESCENZE, RESINA, OLIO)**

Richiesta dall'azienda Flower Farm S.r.l., sul seguente materiale:

- Legge 2 dicembre 2016, n. 242 *Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa;*
- Consiglio Superiore di Sanità, *Parere sulla commercializzazione di prodotti contenenti THC*, 10 aprile 2018;
- Corte Suprema di Cassazione, Sezioni Unite Penali, *Sentenza n. 30475;*

Normativa italiana sulla *Cannabis* e i suoi derivati

Il delta-9-*trans*-tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC), inteso come sostanza ottenuta per sintesi o semisintesi, è compreso nella tabella I di cui all'art. 14 del D.P.R. 309/90 [1, 2], mentre i preparati vegetali derivati dalla *Cannabis*, vale a dire foglie e infiorescenze, resina e olio sono compresi nella tabella II [3]. I medicinali a base di *Cannabis* per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard sono invece inclusi nella *Tabella dei medicinali* del citato D.P.R.

La comunità scientifica riconosce l'unispecificità del genere *Cannabis*, che è quindi costituito dalla sola *Cannabis sativa* L. Pertanto, la dizione "*canapa indiana*" utilizzata nel D.P.R. 309/90 sino alle modifiche introdotte dal D.L. n. 36 del 20 marzo 2014, che correttamente l'ha modificata in "*Cannabis*", è da ritenersi priva di significato botanico e, dal punto di vista normativo, è da riferire alle piante di canapa produttrici di quantità di Δ^9 -THC sufficienti a produrre effetto stupefacente [4].

Dal 2006 è possibile prescrivere preparazioni magistrali utilizzando dronabinol (Δ^9 -THC sintetico) o preparazioni vegetali a base di *Cannabis* ad uso terapeutico. Dal 2013 in Italia è prescrivibile un prodotto registrato come medicinale a base di estratti di *Cannabis* per ridurre gli spasmi dolorosi nella sclerosi multipla (Sativex®). Nel 2016, è stata avviata una produzione nazionale di *Cannabis* per uso medico presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (*Cannabis* FM-2, contenente Δ^9 -THC 5-8% e cannabidiolo, CBD 7,5-12%). Dal 2018 è disponibile anche la varietà *Cannabis* FM-1 (contenente Δ^9 -THC 13-20%; CBD<1%). La prescrizione di *Cannabis* ad uso medico in Italia riguarda:

- il trattamento del dolore cronico e di quello associato a sclerosi multipla e a lesioni del midollo spinale;
- il trattamento della nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, e terapie per HIV;
- la stimolazione dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa;
- il trattamento del glaucoma (effetto ipotensivo);
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette.

Le prescrizioni si effettuano quando le terapie convenzionali o standard sono inefficaci.

Chiunque intenda coltivare, produrre, fabbricare, impiegare, importare, esportare, ricevere per transito o comunque detenere per il commercio sostanze stupefacenti e psicotrope comprese nelle tabelle di cui all'art. 14 D.P.R. 309/90 deve munirsi di autorizzazione del Ministero della Salute (art. 17 D.P.R. 309/90).

E' vietata nel territorio dello stato la coltivazione di piante comprese nella tabella II di cui all'art. 14 D.P.R. 309/90 (*Cannabis*), ad eccezione della canapa coltivata esclusivamente per la produzione di fibre o per altri usi industriali (art. 26). Il Ministro della salute può autorizzare istituti universitari e laboratori pubblici aventi fini istituzionali di ricerca, alla coltivazione di tali piante per scopi scientifici, sperimentali e didattici. Le varietà di canapa coltivabili ai sensi dell'art.26 D.P.R. 309/90 sono quelle comprese negli elenchi nazionali delle varietà ammesse dell'Unione Europea o dell'OECD [5].

L'illecito di importazione, esportazione, acquisto, ricevimento e detenzione per uso personale di derivati della *Cannabis* compresi nella tabella II è punito, in base alle previsioni dell'art. 75, con una o più sanzioni amministrative (es. sospensione della patente di guida o del passaporto).

La detenzione di derivati della *Cannabis*, assieme alla coltivazione, produzione, estrazione, vendita, offerta, cessione o ricevimento a qualsiasi titolo, distribuzione, commercio, acquisto, trasporto, esportazione, importazione, procura, invio, passaggio o spedizione in transito, o consegna, al di fuori delle ipotesi previste dall'art. 75 (uso personale), è punita con la reclusione da 2 a 6 anni e con la multa da € 5164 a € 77468 (art. 73, commi 1 e 4). Se per i mezzi, la modalità o le circostanze dell'azione ovvero per la qualità e quantità delle sostanze, i fatti previsti dall'art. 73 sono di lieve entità, si applicano le pene della reclusione da 6 mesi a 4 anni e della multa da € 1032 a € 10320 (art. 73, comma 5).

La discriminazione tra detenzione per uso personale (art. 75) e non (art. 73) è dunque attualmente lasciata alla discrezionalità del giudice essendo decaduti, dopo la sentenza n. 32/2014 della Corte Costituzionale, i criteri di valutazione precedentemente previsti, vale a dire:

- la quantità di principio attivo non superiore alla Quantità Massima Detenibile (500 mg di Δ^9 -THC pari a 20 volte la Dose Media Singola di 25 mg, ovvero 5 grammi di derivato della *Cannabis* contenente il 10% di Δ^9 -THC. Per Dose Media Singola si intende "la quantità di principio attivo per singola assunzione idonea a produrre in un soggetto tollerante e dipendente un effetto stupefacente") oppure;
- le per modalità di presentazione delle sostanze sequestrate che, avuto riguardo al peso lordo complessivo o al confezionamento frazionato, ovvero per altre circostanze dell'azione, appaiono destinate ad un uso non esclusivamente personale.

La Legge 2 dicembre 2016, n. 242 *Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa* [6] consente la coltivazione senza necessità di autorizzazione delle varietà di *Cannabis sativa L.* ammesse iscritte nel Catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole, ai sensi della direttiva 2002/53/CE del 13 giugno 2002 [7], le quali non rientrano nell'ambito di applicazione del D.P.R. 390/90 in precedenza citato. Da tali coltivazioni di canapa è possibile ottenere:

- a) alimenti e cosmetici prodotti esclusivamente nel rispetto delle discipline dei rispettivi settori;
- b) semilavorati, quali fibra, canapulo, polveri, cippato, oli o carburanti, per forniture alle industrie e alle attività artigianali di diversi settori, compreso quello energetico;
- c) materiale destinato alla pratica del sovescio;
- d) materiale organico destinato ai lavori di bioingegneria o prodotti utili per la bioedilizia;
- e) materiale finalizzato alla fitodepurazione per la bonifica di siti inquinati;
- f) coltivazioni dedicate alle attività didattiche e dimostrative nonché di ricerca da parte di istituti pubblici o privati;
- g) coltivazioni destinate al florovivaismo.

Il coltivatore ha l'obbligo della conservazione dei cartellini della semente acquistata per un periodo non inferiore a 12 mesi, nonché delle fatture di acquisto per il tempo previsto dalla normativa vigente. Il Corpo Forestale dello Stato è autorizzato a svolgere controlli, prelevamenti e analisi di laboratorio, queste ultime da riferirsi a medie tra campioni di piante esaminati secondo il metodo prescritto dalla normativa vigente. I prelevamenti devono essere effettuati alla presenza del coltivatore e deve essere rilasciato un campione prelevato in contraddittorio all'agricoltore stesso per eventuali controverifiche. Qualora all'esito del controllo il contenuto complessivo di Δ^9 -THC della coltivazione risulti superiore allo 0,2% ed entro il limite dello 0,6%, nessuna responsabilità è posta a carico dell'agricoltore che ha rispettato le prescrizioni di legge. L'Autorità Giudiziaria può disporre il sequestro o la distruzione di coltivazioni che, pur impiantate nel rispetto della Legge n. 242, presentino un contenuto di Δ^9 -THC superiore allo 0,6%. In tal caso è esclusa la responsabilità dell'agricoltore. L'art. 5 prevede che, con specifico decreto del Ministro della Salute, da adottare entro 6 mesi dall'entrata in vigore della legge, siano definiti i livelli massimi di "*residui di THC ammessi negli alimenti*" (ad oggi non risulta allo scrivente che detto decreto sia stato emanato).

Le Sezioni Unite Penali della Corte Suprema di Cassazione, con sentenza del 30 maggio 2019 [8], hanno stabilito che la commercializzazione di *Cannabis sativa* e dei suoi derivati non rientra nell'ambito di applicazione della legge 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 dalla predetta coltivazione che possono essere commercializzati; pertanto, le condotte di cessione, di vendita e, in genere, la commercializzazione al pubblico, a qualsiasi titolo, dei prodotti derivati dalla coltivazione della *Cannabis sativa* L. integrano il reato di cui all'art. 73, commi 1 e 4, D.P.R. 309/1990, salvo che tali prodotti siano in concreto privi di efficacia drogante.

Nelle motivazioni della sentenza [9] si legge, tra l'altro: *"La piana lettura delle disposizioni in riferimento alla rimozione del termine "indica" dal testo del D.P.R. 309/90 e, in particolare, dalla tabella II, evidenzia la precisa volontà del legislatore del 2014 (D.L. n. 36 del 20 marzo 2014 emanato a seguito della dichiarazione di illegittimità costituzionale delle modifiche introdotte dalla legge 21 febbraio 2006, n. 49 al D.P.R: 309/90; n.d.r.) di qualificare la Cannabis quale sostanza stupefacente, in ogni sua varietà. Tali considerazioni "... conducono a rilevare che la coltivazione della Cannabis e la commercializzazione dei prodotti da essa ottenuti ..., in assenza di alcun valore soglia preventivamente individuato dal legislatore penale rispetto alla percentuale di THC, rientrano nell'ambito dell'art. 73, commi 1 e 4, T.U. Stup.. E preme evidenziare che ... il legislatore nell'anno 2014 ha espressamente previsto una sola 'eccezione', riguardante la 'canapa coltivata esclusivamente per la produzione di fibre o per altri usi industriali, diversi da quelli di cui all'art. 27, consentiti dalla normativa dell'Unione Europea (art. 26 T.U. Stup.)'. ...Le finalità specificamente perseguite dalla novella (L. 2.12.2016 n.242; n.d.r.) sono indicate all'art. 1 comma 1, ove si afferma che la legge reca norme per il sostegno e la promozione della coltivazione e della filiera della canapa (Cannabis sativa L.) quale coltura in grado di contribuire alla riduzione dell'impatto ambientale in agricoltura, alla riduzione del consumo dei suoli e della desertificazione e alla perdita di biodiversità ... Essa si applica alle coltivazioni di canapa delle varietà ammesse iscritte nel Catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole, ai sensi della direttiva 2002/53/CE del 13 giugno 2002, le quali non rientrano nell'ambito di applicazione" del D.P.R. 390/90. ... Deve pertanto rilevarsi che la coltura agroindustriale della Cannabis connessa e funzionale alla produzione di sostanze stupefacenti rientra certamente tra le condotte che gli Stati Membri sono chiamati a reprimere sulla base della Decisione Quadro (Unione Europea 2004/757; n.d.r.). ... La coltivazione industriale di Cannabis sativa L. promossa dalla legge 242 del 2016 rientra, cioè, tra le coltivazioni di canapa per la produzione di fibre o per altri usi industriali, diversi da quelli farmaceutici, per le quali non opera il divieto di coltivazione di cui all'art. 26 D.P.R. 309/90. ...Dette considerazioni inducono di riflesso ad attribuire natura tassativa alle sette categorie elencate dall'art.2, comma 2, legge n. 242 del 2016, dei prodotti che possono essere ottenuti dalla coltivazione agroindustriale di Cannabis sativa L. ... Merita condivisione l'orientamento giurisprudenziale che, muovendo dal*

rilievo che la legge 2 dicembre 2016 n. 242, ha previsto la liceità della sola coltivazione della Cannabis sativa L. per le finalità espresse e tassativamente indicate dalla novella, ha affermato che la commercializzazione dei derivati della predetta coltivazione, non compresi nel richiamato elenco, continua a essere sottoposta alla disciplina del D.P.R. 309/90. ... Pertanto, dalla coltivazione di Cannabis sativa L. non possono essere lecitamente realizzati prodotti diversi da quelli elencati dall'art. 2, comma 2, legge 242 del 2016 e in particolare, foglie, infiorescenze, olio e resina."

La sentenza sottolinea quindi che non si rinviene nessun riferimento normativo "... che possa giustificare la tesi volta a far rientrare le infiorescenze di canapa nell'ambito delle coltivazioni destinate al florovivaismo." e che, poiché la legge 242 del 2016 "... non consente la produzione di foglie e infiorescenze ... risulta escluso che il legislatore, richiamando la produzione di alimenti, abbia fatto riferimento all'assunzione umana di tali derivati". Inoltre, dal momento che le clausole di esclusione della responsabilità nel caso in cui coltivazioni impiantate nel rispetto della legge 242 del 2016 che presentino un contenuto di Δ^9 -THC compreso tra lo 0,2 e lo 0,6%, ovvero superiore allo 0,6%, "...riguardano il solo coltivatore..., ogni condotta di cessione o di commercializzazione di categorie di prodotti, ricavati dalla coltivazione agroindustriale della Cannabis sativa L., quali foglie, infiorescenze, olio e resina, diversi da quelli tassativamente indicati dall'art. 2, comma 2, legge n. 242 del 2016, da un lato è estranea dall'ambito di operatività della predetta legge, dall'altro integra una attività illecita... ai sensi dell'art. 73, commi 1 e 4, T.U. stup. che sanziona, oltre alla coltivazione - con l'eccezione di cui all'art. 26, comma 2, ... - la produzione, l'estrazione, la vendita, la cessione, la distribuzione, il commercio, la consegna, la detenzione e altre attività di messa in circolazione delle sostanze stupefacenti o psicotrope di cui alla Tabella II prevista dall'art. 14. Sul punto, deve sottolinearsi che non assume alcuna rilevanza, al fine di escludere l'illiceità della condotta, il mancato superamento delle percentuali di THC di cui all'art. 4, commi 5 e 7, legge n. 242 del 2016, atteso che tali valori riguardano esclusivamente il contenuto consentito di THC presente nella coltivazione, e non nei derivati, nell'ambito della specifica attività di coltivazione agroindustriale della canapa, per gli usi consentiti, delineata dalla stessa novella..." e che "... la Tabella II richiama testualmente tali derivati della Cannabis, senza effettuare alcun riferimento alle concentrazioni di THC presenti nel prodotto."

Sempre secondo la sentenza, non è incoerente che, rispetto ai limiti di tollerabilità previsti dalla legge 242 del 2016 in riferimento alla coltivazione ("Qualora dall'esito del controllo il contenuto complessivo di THC della coltivazione risulti superiore..."), l'art. 73 del D.P.R. 309/90 non faccia invece alcun riferimento alle

concentrazioni di Δ^9 -THC presenti nel prodotto commercializzato, dal momento che le condotte previste da tale articolo riguardano i derivati della coltivazione, quali sono foglie, infiorescenze, olio e resina.

“ ... Le Sezioni Unite hanno rilevato che, rispetto al reato di cui all'art. 73, D.P.R. n. 309/90, non rileva il superamento della dose media giornaliera, ma la circostanza che la sostanza ceduta abbia effetto drogante per la singola assunzione dello stupefacente (Sez.U, n. 47472 del 29/11/2007, Di Rocco, Rv. 237856)”. Pertanto “...ciò che occorre verificare non è la percentuale di principio attivo contenuto nella sostanza ceduta, bensì l'idoneità della medesima sostanza a produrre, in concreto, un effetto drogante.”

Conclude quindi la sentenza della Cassazione che *“...la cessione, la vendita e, in genere, la commercializzazione al pubblico dei derivati della coltivazione di Cannabis Sativa L., quali foglie, infiorescenze, olio, resina, sono condotte che integrano il reato di cui all'art. 73, D.P.R. 309/1990, anche a fronte di un contenuto di THC inferiore ai valori indicati dall'art. 4, commi 5 e 7, legge n. 242 del 2016, salvo che tali derivati siano, in concreto, privi di ogni efficacia drogante o psicotropa, secondo il principio di offensività”.*

Il Parere sulla commercializzazione di prodotti contenenti THC del Consiglio Superiore di Sanità,

In data 10 aprile 2018 la Sezione V del Consiglio Superiore di Sanità su richiesta del Segretario Generale (SEGEN), protocollo n. 0684 del 19.02.2108, ha espresso parere *“sulla commercializzazione di prodotti contenenti THC”* [10].

Secondo tale parere, *“...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 per i motivi di seguito riportati:*

- *la biodisponibilità di delta 9 tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) anche a basse concentrazioni (0.2-0.6%) non è trascurabile, sulla base dei dati di letteratura;*
- *per le caratteristiche farmacocinetiche e chimico-fisiche, Δ^9 -THC e altri principi attivi inalati o assunti con le infiorescenze di Cannabis s. possono penetrare e accumularsi in alcuni tessuti, tra cui cervello e grasso, ben oltre le concentrazioni plasmatiche misurabili;*
- *tale consumo avviene al di fuori di ogni possibilità di monitoraggio e controllo della quantità effettivamente assunta e quindi degli effetti psicotropi che questa possa produrre, sia a breve sia a lungo termine;*
- *non appare, in particolare, che sia stato valutato il rischio connesso al consumo di tali prodotti in relazione a specifiche condizioni, quali ad esempio, età, presenza di patologie concomitanti, stato di gravidanza/allattamento, interazioni con farmaci, effetti sullo stato di attenzione, ecc. così da evitare che l'assunzione inconsapevolmente percepita come “sicura” e “priva di effetti collaterali” si traduca in un danno per sé stessi o per altri (feto, neonato, guida in stato di alterazione)”.*

Tale parere si basa sulle seguenti considerazioni:

- *... dagli esiti comunicati ai NAS dai vari laboratori, in alcuni casi è stata evidenziata la variabilità nelle concentrazioni relative, in termini percentuali, della sostanza “cannabidiolo (CBD)” in combinazione con il Δ^9 -THC ...;*
- *... ogni variazione del rapporto Δ^9 -THC:CBD - spiegabile in base alla variabilità genetica intrinseca nelle specie vegetali - rende ancor meno prevedibile l'effetto farmacotossicologico del Δ^9 -THC [11];*

- ... la farmacocinetica di THC è estremamente variabile da individuo a individuo e a seconda della via di somministrazione. Gli studi, condotti su piccoli numeri di volontari, documentano una concentrazione minima intorno al 2% Δ^9 -THC per l'effetto antalgico in sigarette da 500 mg (10 mg Δ^9 -THC), [12], con una concentrazione plasmatica di circa 7 ng/ml Δ^9 -THC che aumenta rapidamente dopo la seconda sigaretta (80 ng/ml) e oltre (160 ng/ml); effetti analgesici sono stati osservati anche con dosi più basse vaporizzate (800 mg, 1.29 % Δ^9 -THC, pari a circa 10 mg) [13]. La farmacocinetica presenta una grande variabilità individuale, dipendente anche dall'uso più o meno abituale; fumo (combustione) e vaporizzazione danno simili concentrazioni plasmatiche [14]. In uno studio recente di farmacocinetica, la vaporizzazione di infiorescenze di cannabis contenente 2.9% Δ^9 -THC corrispondevano a una concentrazione plasmatica media pari a 25 ng/ml, con documentati effetti analgesici [15]. La dose di Δ^9 -THC capace di indurre effetti farmacologici nell'uomo si pone tuttavia in un intervallo molto ampio: 2-22 mg Δ^9 -THC nella sigaretta, che corrispondono a 0.2-4.4 mg Δ^9 -THC inspirata (la biodisponibilità di Δ^9 -THC varia da 10-25%), si traducono poi in 2-44 μ g Δ^9 -THC nel SNC (1%), [16]. La dose di 2 mg Δ^9 -THC biodisponibile corrisponderebbe, quindi, a una percentuale pari a 0.4% Δ^9 -THC in una sigaretta di cannabis;
- ... la distribuzione di Δ^9 -THC nei vari tessuti è notevolmente influenzata dalle caratteristiche chimico-fisiche dei principi attivi assunti attraverso il fumo, gli infusi o il vapore. Queste caratteristiche fanno sì che essi si distribuiscano rapidamente verso il SNC e tendano poi ad accumularsi nel grasso data la loro liposolubilità, rimanendo a lungo disponibili [16]. Che la concentrazione plasmatica non è in generale un buon indice della quantità effettivamente disponibile per l'effetto psicotropo è dimostrato da uno studio post-mortem, che ha analizzato coppie di campioni di sangue e biopsie cerebrali in fumatori abituali: la concentrazione era dalle 30 alle 60 volte più alta nei campioni dal SNC, con scarsa correlazione tra i due compartimenti [17]. In definitiva, i dati ottenuti nell'uomo ma anche quelli in animali con simile metabolismo [18], hanno suggerito a diversi Autori che la ritenzione per lungo tempo di Δ^9 -THC nel SNC e nel grasso corporeo sia uno dei motivi non solo della possibilità di tracciare, ben oltre l'assunzione, i metaboliti nelle urine dei fumatori abituali, ma anche dei deficit cognitivi che rimangono a lungo anche durante l'astinenza. Sempre per le proprietà chimico-fisiche, Δ^9 -THC penetra facilmente attraverso la placenta e, a causa della immatura capacità di eliminazione, rimane a lungo nei tessuti del feto. Si distribuisce nel latte materno prolungando l'esposizione del neonato a tali sostanze [19]. Va infine sottolineato che le considerazioni farmacocinetiche sopra riportate si riferiscono agli adulti, senza distinzione di genere, peso corporeo, BMI e altri fattori individuali;

- ... l'associazione tra consumo di cannabis e impairment cognitivo è d'altra parte ben documentato e correlato all'intensità dell'assunzione, alla durata ma soprattutto all'età alla quale inizia il consumo, essendo l'uso in adolescenza uno dei fattori che contribuiscono ad alterare le connessioni funzionali corticostriatali [20]. Alcune di queste funzioni, o compiti come l'apprendimento e la memoria, vengono recuperate con l'astinenza in parallelo alla normalizzazione dei livelli recettoriali CB1, ma altri deficit sembrano persistere più a lungo e indipendentemente da fattori farmacocinetici o biomolecolari misurabili [20, 21].

Valutazione Tossicologico-Forense

Il parere appena riportato muove, tra l'altro, dalla dose di Δ^9 -THC capace di indurre effetti farmacologici nell'uomo che, secondo una pubblicazione del 2007 [16] citata nel parere stesso, si pone nell'intervallo compreso tra 2 e 22 mg nella sigaretta ("spinello"). In realtà Huestis e coll. [16] non riportano dati di loro produzione, ma citano un articolo di Adams e Martin [22] a sua volta riferentesi a una rassegna bibliografica di Martin [23] che risale al 1986 ed è dedicata ad altro argomento, i meccanismi d'azione dei cannabinoidi a livello cellulare, in cui l'autore afferma testualmente *"Una rassegna della letteratura, riguardante le dosi di Δ^9 -THC che sono necessarie per produrre differenti effetti farmacologici, ha rivelato un intervallo di dosi compreso tra 2 e 22 mg di Δ^9 -THC per sigaretta nel caso del fumo e 20-90 mg per via orale"*. Tuttavia, l'autore non cita quali solo le fonti bibliografiche da cui ha ricavato questa informazione - il che pone più di qualche dubbio sulla sua reale base scientifica - pur riferendo che *"... questi intervalli di dose sono simili a quelli forniti da Klonoff [24] e Agurell et al. [25]"*.

Secondo un rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [26] del 1997 *"In generale, solo una piccola quantità di cannabis (ad es. da 2 a 3 mg di THC disponibile) è necessaria per produrre un breve, piacevole effetto nel consumatore occasionale..."*, ma anche in questo caso l'affermazione non è supportata da riferimenti bibliografici. Inoltre, *"... un tipico 'joint' contiene da 0.5 a 1.0 g di materiale vegetale derivato dalla cannabis ... la quantità di THC rilasciata nel fumo è stata stimata dal 20 al 70%, il resto andando perduto attraverso la combustione e il fumo laterale (sidestream). ... La biodisponibilità del THC (la frazione di THC nella sigaretta che raggiunge il circolo sanguigno) contenuto nelle sigarette di marijuana nell'uomo è stata riportata essere compresa tra il 5% e il 24%. Considerate tutte queste variabili, la dose reale di THC assorbito attraverso il fumo non è facilmente quantificabile"*.

Da quanto sino ad ora esposto, **emerge chiaramente la difficoltà di risalire a un dato scientificamente documentato sulla minima dose di Δ^9 -THC efficace sotto il profilo stupefacente.**

Emerge altrettanto chiaramente che le dosi più piccole efficaci sotto il profilo stupefacente sono introdotte nell'organismo attraverso il fumo. In altri termini la "minima dose stupefacente efficace" per via orale, sia a causa dell'inattivazione epatica prima della diffusione del Δ^9 -THC nel circolo sanguigno (effetto di primo passaggio), sia per altre ragioni che emergeranno nel seguito della presente trattazione, è sicuramente

superiore a quella introdotta nell'organismo per via inalatoria attraverso il fumo. Pertanto, è su quest'ultima che è opportuno concentrarsi.

Tra le fonti citate, vale a dire le pubblicazioni di Martin [23], dell'OMS [26], di Agurell [25] e di Klonoff [24], solo quest'ultima risale direttamente alle fonti circa la dose efficace sotto il profilo stupefacente assunta attraverso il fumo, non già individuando una dose minima o un intervallo di dosi, ma limitandosi a citare le dosi utilizzate nelle diverse sperimentazioni, risalenti tutte agli anni '60 e '70.

Limitando il riferimento alle dosi più contenute, Koloff cita:

- una sperimentazione su 9 soggetti *naïve* (non assuntori) e 8 “esperti” in cui fu misurato il livello di attenzione, lo stato di allerta e la coordinazione muscolare dopo l'assunzione di 4,5 mg e 18 mg Δ^9 -THC attraverso il fumo in condizioni standardizzate. La *sustained attention* (capacità di focalizzarsi per tempi prolungati su uno stimolo invariato) non risultò alterata, mentre l'attenzione, lo stato di allerta e la coordinazione muscolare risultarono ridotti, ma soltanto nei soggetti *naïve*;
- una sperimentazione su 12 consumatori esperti a cui furono 3,9 mg di Δ^9 -THC somministrati attraverso il fumo in condizioni semi-standardizzate non rilevò alcuna alterazione della soglia visiva e auditiva;
- una sperimentazione su 20 soggetti che fumarono in condizioni non standardizzate sino a che non avvertirono l'effetto di “high” (dose media 6,3 mg), l'acutezza sensoriale risultò solo minimamente alterata;
- una sperimentazione su 12 consumatori esperti in cui fu esaminata la performance motoria e la “performance mentale in condizioni di ansia autoindotta” in una situazione di feedback auditivo ritardato. Entrambe le dosi somministrate attraverso il fumo (2,5 e 5 mg di Δ^9 -THC) furono in grado di alterare la performance, senza che tuttavia fosse possibile individuare alcuna relazione dose/risposta;
- una sperimentazione simile alla precedente in cui, in aggiunta ai parametri appena citati fu valutata anche la stabilità della posizione nello spazio in 15 soggetti (7 *naïve* e 8 “esperti”) dopo l'assunzione di 5 mg di Δ^9 -THC e altre 3 dosi significativamente più ridotte attraverso il fumo (condizioni non specificate), osservando decrementi di prestazione dose dipendenti in 14 delle 19 variabili rilevate;
- una sperimentazione volta a rilevare la *field dependance* (capacità di apprendere attraverso l'interazione con un istruttore e altri individui), attenzione, stato di allerta, percezione del tempo, focalizzazione su un obiettivo, e coordinazione muscolare in 12 soggetti (6 consumatori forti e 6 occasionali) dopo la

somministrazione 2.3 mg Δ^9 -THC attraverso il fumo oppure dopo una dose auto-individuata (dose media di 3.8 mg nei consumatori occasionali, 3,4 mg nei forti consumatori). Sebbene non fu condotta un'analisi statistica, gli autori rilevarono una leggera alterazione dei test di percezione, più evidente nei consumatori occasionali.

- una sperimentazione in cui furono esaminati memoria a breve termine, tempo di reazione e capacità di stimare il tempo in 10 soggetti esperti dopo aver fumato sigarette contenenti 7.5 mg o 22 mg di Δ^9 -THC. Alterazioni furono riscontrate solo dopo la dose più elevata.

I dati sopra riportati meritano alcune considerazioni. La prima considerazione è che si tratta di dati "vecchi", risalenti a 50-60 anni fa e in particolare a un'epoca in cui le conoscenze sui meccanismi d'azione dei cannabinoidi erano pressoché ai primi rudimenti (si consideri solo il fatto che l'esistenza di recettori specifici dei cannabinoidi non era nota e molto probabilmente nemmeno sospettata) e le tecnologie di sperimentazione e di misurazione disponibili erano assai rudimentali, soprattutto se comparate a quelle odierne (aspetto, quest'ultimo, che come vedremo assume particolare rilievo nella determinazione della dose di Δ^9 -THC somministrata).

La seconda, non meno importante, considerazione è la variabilità delle valutazioni degli effetti su prestazione e percezioni in rapporto alle dosi somministrate, variabilità legata non solo alla già citata estrema variabilità della farmacocinetica del THC da individuo a individuo [27], ma anche alla oggettiva difficoltà di misurare in maniera standardizzata e oggettiva un effetto "drogante o psicotropo", se utilizziamo la terminologia della Corte di Cassazione.

A ciò si aggiunga la variabilità della biodisponibilità del Δ^9 -THC assunto attraverso l'inalazione del fumo, variabilità che conduce a valutare come eufemistica l'affermazione riportata nella pubblicazione dell'OMS in precedenza citata [26]: "...la dose reale di THC assorbito attraverso il fumo non è facilmente quantificabile".

Del resto, le variabili in gioco sono molte e difficilmente controllabili. Tra esse:

- le modalità di determinazione della percentuale di Δ^9 -THC nei diversi derivati della canapa;
- la percentuale di Δ^9 -THC che viene trasferita al fumo durante il processo di combustione;
- la biodisponibilità del Δ^9 -THC attraverso il fumo (ossia la percentuale di Δ^9 -THC che, inalato attraverso il fumo, raggiunge il circolo sanguigno);

- la percentuale di cannabidiolo, ovvero di altri cannabinoidi e altre sostanze presenti nella preparazione utilizzata.

Analizziamole nel dettaglio.

1) La misura della percentuale di Δ^9 -THC nei preparati vegetali derivati dalla Cannabis

Tra quelle elencate è probabilmente la fonte di variabilità più importante e la sua comprensione richiede un piccolo *excursus* sulla attività farmacologica dei derivati della Cannabis, che è **significativamente diversa da quella del Δ^9 -THC puro**. Ciò è dovuto non solo al fatto che la Cannabis contiene, oltre al Δ^9 -THC, più di 500 composti, 104 dei quali identificati come cannabinoidi, ma soprattutto alla presenza nella pianta di un precursore del Δ^9 -THC, l'acido Δ^9 -tetraidrocannabinolico A (Δ^9 -THCA-A). Questa sostanza, che nella pianta fresca può arrivare a costituire sino al 90% del Δ^9 -THC complessivamente contenuto [28], tende lentamente a trasformarsi per decarbossilazione in Δ^9 -THC durante l'essiccazione, la fermentazione e la conservazione del materiale, ma soprattutto essa viene convertita in Δ^9 -THC per azione del calore prodotto durante la combustione quando la canapa viene fumata (la stessa conversione avviene nei prodotti alimentari soggetti a riscaldamento durante la preparazione, ad es. i prodotti da forno).

Anche nei derivati della Cannabis pronti per la consumazione è tutt'altro che infrequente trovare percentuali di Δ^9 -THCA-A superiori a quelle di Δ^9 -THC. In particolare, resina e olio di Cannabis possono contenere dal 50 al 90% del Δ^9 -THC totale nella forma di Δ^9 -THCA-A. Quando la sigaretta viene fumata, questa sostanza produce una quantità di THC nel fumo sovrapponibile, se non addirittura superiore, a quella dello stesso Δ^9 -THC. Infatti, Dussy et al. [29] hanno dimostrato che nel fumo prodotto da una sigaretta additivata di 5 mg di solo Δ^9 -THCA-A oppure di 5 mg di solo Δ^9 -THC viene rinvenuto, rispettivamente, il 30% e il 24% di Δ^9 -THC.

Ora, questo e altri aspetti rendono estremamente difficile la misura della reale percentuale di Δ^9 -THC in un derivato della Cannabis, al punto che l'*United Nations Office for Drugs and Crime* (UNODC) ha ritenuto di intervenire sul problema attraverso la pubblicazione nel 2009 di un manuale dedicato ai *Metodi raccomandati per l'identificazione l'analisi della cannabis e dei suoi prodotti* [30] in cui si afferma "... la conversione dei costituenti naturali (della Cannabis; n.d.r.), come l'acido tetraidrocannabinolico (THCA), sia attraverso il fumo, sia in determinate condizioni di analisi, in THC, e come tale conversione debba riflettersi sui risultati del

rapporto analitico, sono problemi non ancora oggetto di standardizzazione a livello mondiale. Dal punto di vista tecnologico, l'analisi dei prodotti della cannabis è ulteriormente complicata dalla relativamente ristretta disponibilità di materiali di riferimento del THC e di altri cannabinoidi puri e adeguatamente caratterizzati".

Se questa era la situazione nel 2009, è facile immaginare quale potesse essere la attendibilità di un accertamento analitico del Δ^9 -THC sui derivati della *Cannabis* e sulle dosi utilizzate nelle sperimentazioni negli anni '60 e '70!

Su un aspetto vale tuttavia la pena di soffermarsi in quanto estremamente esplicativo. In passato si procedeva al dosaggio del Δ^9 -THC "totale" operando la conversione del Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC prima dell'analisi (riscaldando il preparato a temperatura controllata) ovvero nel corso dell'analisi stessa (sfruttando il fatto che la gascromatografia, unica tecnica analitica allora disponibile, opera ad elevate temperature). Bene, secondo Dussy et al. [29] l'efficienza di tale conversione non supera, con le tecnologie del 2005, il 67-70%, ciò dimostrando che in tal modo si sottostima sicuramente la quantità di Δ^9 -THC contenuta nel materiale.

Da qui la scelta di alcuni laboratori di procedere al dosaggio separato delle due sostanze mediante cromatografia liquida, riportando nel referto la loro somma che, per quanto sopra esposto, costituisce una stima molto più attendibile della quantità totale di Δ^9 -THC contenuta nel preparato [29]. Lo stesso discorso può essere esteso, in maniera analoga, al cannabidiolo (CBD), del quale esiste nella pianta e nei suoi derivati il precursore acido cannabidiolico.

In sostanza, possiamo affermare che le dosi di THC riportate nelle pubblicazioni dalle quali è stata ricavata la dose minima efficace sotto il profilo stupefacente sono scarsamente attendibili e, con ogni probabilità, sottostimate.

2) Percentuale di Δ^9 -THC che viene trasferita al fumo durante il processo di combustione

La percentuale di Δ^9 -THC che viene trasferita al fumo durante il processo di combustione è, per ragioni evidenti, un'altra importante sorgente di variabilità. Essa infatti dipende dal derivato della Canapa utilizzato e dalla sua (dis)omogeneità, dalla compresenza o meno e di foglie di tabacco nella sigaretta, dalle modalità di aspirazione da parte del consumatore, che possono portare al raggiungimento di temperature più o meno elevate, ecc. La temperatura è in effetti un fattore decisivo, non solo per realizzare la conversione del Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC, ma anche per determinare l'entità della degradazione pirolitica del Δ^9 -THC.

Dussy et al. [29] hanno stimato che in condizioni standardizzate, ottimali, la percentuale di Δ^9 -THC totale che dalla sigaretta si trasferisce al fumo è compresa tra il 24 e il 30%. Fehr et al. [31] riportano invece percentuali comprese tra il 34 e il 50% in caso di aspirazione continua e del 45-62% in caso di aspirazione discontinua (in entrambi i casi la percentuale aumenta al crescere del flusso d'aria). La pubblicazione OMS già citata [26] riporta una percentuale di THC rilasciato dal fumo compresa tra il 20 e il 70%, il resto andando perduto attraverso la combustione (pirolisi) e il fumo laterale (*sidestream*). Martin [23] riferisce che "...è stato stimato che solo il 15-20% del Δ^9 -THC è trasferito intatto nel fumo prodotto dalla marijuana.". È noto che le modalità di aspirazione del fumo possono influire significativamente sulla quantità di Δ^9 -THC che raggiunge gli alveoli polmonari ed entra nel circolo sanguigno [32], e che i fumatori esperti sono in grado di raggiungere l'effetto stupefacente ricercato a dosi mediamente inferiori rispetto ai consumatori *naïve*, e ciò grazie al progressivo sviluppo di una tecnica di fumo più efficiente [24].

E' in ogni caso evidente l'estrema variabilità dei dati riportati nella letteratura di merito.

3) Biodisponibilità del Δ^9 -THC attraverso il fumo

A conoscenza dello scrivente, non sono noti dati sulla biodisponibilità del Δ^9 -THC inalato attraverso il fumo, ossia la percentuale di Δ^9 -THC che dal fumo viene trasferita al circolo sanguigno, sebbene è lecito ritenere che essa sia relativamente elevata attesa l'esiguità della barriera cellulare a livello degli alveoli polmonari. Adams e Martin [22] hanno ipotizzato (non stimato, si badi) che il 10-25% del Δ^9 -THC contenuto nella sigaretta entri nel circolo sanguigno. Tuttavia, non è dato di sapere su quali presupposti tale ipotesi si basi. Ciò nonostante il dato viene di fatto, e incomprensibilmente, considerato come assodato negli autori che l'hanno successivamente riportato, ivi compreso Huestis [16] e lo stesso parere del Consiglio Superiore di Sanità. Secondo la pubblicazione OMS più volte citata, "... La biodisponibilità del THC (la frazione di THC nella sigaretta che raggiunge il circolo sanguigno) contenuto nelle sigarette di marijuana nell'uomo è stata riportata essere compresa tra il 5% e il 24%.", ma anche in questo caso non sono citate le fonti bibliografiche.

4) Percentuale di cannabidiolo, di altri cannabinoidi e altre sostanze nel preparato

E veniamo alla questione cannabidiolo (CBD). Il parere del Consiglio Superiore di Sanità fa riferimento a una pubblicazione di Colizzi et al. [11] secondo la quale l'entità dell'effetto di compromissione cognitiva del Δ^9 -THC è modulato dalla quantità relativa di CBD nel preparato della *Cannabis* consumato. In particolare, tale

effetto di compromissione sarebbe più elevato quando la percentuale di CBD è piccola rispetto a quella di Δ^9 -THC e viceversa. Che il CBD eserciti una sorta di azione antagonista - per altro definita da Martin [23] "*less-than-impressive*" - degli effetti sia fisiologici, sia psicologici del Δ^9 -THC è noto sin dagli anni '70 [23]. Tanto è vero che, negli anni '80, nel tentativo di evidenziare la possibile esistenza di recettori specifici dei cannabinoidi attraverso l'individuazione di sostanze capaci di antagonizzare l'effetto del Δ^9 -THC (uno dei presupposti dell'esistenza di recettori specifici), fu naturale pensare al CBD come scelta logica di struttura chimica da cui partire per testare diverse possibili modifiche strutturali [23]. **Di fatto, comunque, la costante presenza di CBD nei preparati della Cannabis, seppure in percentuale variabile, è un fattore che non può che attenuare l'azione farmacologica del Δ^9 -THC.** Si noti, tra l'altro, che per quanto in precedenza illustrato, vi è fondata ragione di ritenere che anche la percentuale di CBD nei derivati della *Cannabis* misurata con il metodo della conversione preanalitica o analitica sia sottostimata a causa dell'incompleta conversione dell'acido cannabidiolico. A ciò si aggiunga il fatto che i cannabinoidi ad oggi identificati nella *Cannabis* sono oltre cento e che sulla loro capacità di esaltare/attenuare gli effetti farmacologici del Δ^9 -THC poco o nulla sappiamo, per non parlare delle possibili interazioni del Δ^9 -THC con la nicotina [33] e altri composti contenuti nel tabacco assai frequentemente miscelato all'hashish/marijuana nella sigaretta.

Ciò, tra l'altro, rende di fatto improponibile il tentativo di definire una dose minima efficace di Δ^9 -THC a partire dalla dose minima prescritta nelle terapie a base di Dronabinol, una formulazione farmaceutica di Δ^9 -THC per uso orale che è stato approvato dalla Food and Drug Administration per alcune indicazioni terapeutiche (il trattamento dell'anoressia associata a perdita di peso nei pazienti affetti da AIDS, della nausea e vomito associati alla chemioterapia in pazienti che non rispondono adeguatamente ai trattamenti antiemetici convenzionali), in dosi a partire da 2.5 mg due volte al giorno. E questo non solo per il fatto che circa il 10-20% del dronabinolo somministrato per via orale raggiunge la circolazione sistemica, a causa della elevata liposolubilità della molecola e dell'effetto di primo passaggio epatico [34], ma anche per l'assenza nella formulazione del CBD o di altri cannabinoidi potenzialmente in grado di modulare l'azione del Δ^9 -THC.

In sostanza, la disamina della letteratura scientifica non può che far concludere come la definizione di una dose minima efficace sotto il profilo stupefacente, quanto meno sulla base della produzione scientifica ad oggi pubblicata, sia un esercizio di stile che poco ha a che fare con la realtà concreta e, soprattutto, che **tale dose sia stata con ogni probabilità, quanto meno per le considerazioni sull'efficienza della conversione del Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC e sull'effetto antagonista del CBD, sottostimata.**

In realtà, la tossicologia forense italiana ha affrontato il problema della definizione della dose minima stupefacente del Δ^9 -THC da utilizzare per fini forensi sin dal lontano 1985, quando Tappero [4], sulla scorta di un'ampia rassegna della letteratura scientifica, ebbe a concludere che *"...si ritiene che la percentuale di THC necessaria perché si possa parlare di Canapa "indiana" - stupefacente – sia identificabile in quella idonea a garantire un contenuto di THC di una sigaretta di almeno 5 mg e corrisponda, pertanto, allo 0,5%"*.

Aggiunge il Tappero che *"Questi parametri di riferimento in certa guisa arbitrari, provvisori, e caratterizzati da una finalità eminentemente pratica, sono utilizzabili, ovviamente, allorché si tratti di giudicare di prodotti derivati dalla manipolazione delle piante di canapa. Essi peraltro rimangono validi anche nell'accertamento della natura stupefacente delle piante di Cannabis, limitatamente però all'eventualità in cui l'indagine può essere compiuta sulle parti di consueto consumo, vale a dire le sommità fiorite e fruttifere e le foglie."*

Vale la pena di commentare le affermazioni precedenti sottolineando che la arbitrarietà, la provvisorietà e la praticità delle valutazioni in esse contenute rimangono del tutto attuali dal momento che, come abbiamo visto, gli studi dai quali è stata desunta la dose minima efficace risalgono agli anni '60 e '70 e sono affetti da tare di non poco conto. Non solo, ma di fronte alla estrema variabilità della quantità di sostanza che dalla sigaretta si trasferisce al circolo sanguigno, alla estrema variabilità interindividuale della farmacocinetica del Δ^9 -THC, e alla difficoltà di misurare in condizioni oggettive e standardizzate l' *"effetto drogante o psicotropo"* di questa sostanza, è lecito chiedersi quale significato possa avere nella realtà pratica tale concetto.

Per altro, le valutazioni di Tappero sono riprese da Froidi et al. [35] che arrivano alla stessa conclusione (*"... si ritengono stupefacenti le cannabis con contenuto stupefacente superiore allo 0,5%"*) anche sulla base dei dati riferiti da Chiarotti et al. [36] ottenuti dall'analisi di preparati stupefacenti sequestrati. Così come, identica valutazione si ritrova nel Trattato di Tossicologia Forense di Bertol et al. [37]. E appare di estrema importanza sottolineare in questo contesto come tale criterio sia stato di fatto sin da allora utilizzato in ambito processuale per definire l'efficacia stupefacente o meno di derivati della canapa sequestrati.

Ancora, secondo l'autorevole testo di riferimento Baselt [38], il Δ^9 -THC *"... è somministrato sia per via orale sia attraverso il fumo in dosi approssimativamente comprese tra 5 e 20 mg"*, mentre la pubblicazione OMS [26] afferma che *"Un tipico spinello contiene tra 0,5 e 1,0 g di materiale vegetale derivato dalla cannabis, che può variare nel contenuto di THC tra 5 e 150 mg..."*. Dati, questi, che appaiono alludere ad una dose minima di THC fumato pari a 5 mg.

La collocazione della minima dose efficace sotto il profilo stupefacente a 5 mg - corrispondente, tenuto conto del peso massimo di uno spinello pari a un grammo, a una percentuale di Δ^9 -THC in un preparato vegetale derivato dalla Cannabis pari allo 0,5% - trova fondamento giuridico nella stessa legge n. 242/2016 quando afferma che qualora il contenuto complessivo di Δ^9 -THC della coltivazione risulti entro il limite dello 0,6%, nessuna responsabilità è posta a carico dell'agricoltore che ha rispettato le prescrizioni di legge e che l'Autorità Giudiziaria può disporre il sequestro o la distruzione di coltivazioni che, pur impiantate nel rispetto della Legge n. 242, presentino un contenuto di Δ^9 -THC **superiore** allo 0,6%. A tale riguardo, ad opinione dello scrivente, non rileva che l'oggetto della legge 242/2016 siano le coltivazioni e non i derivati delle stesse, dal momento che quando la legge fa riferimento ai controlli afferma che questi *"...devono sempre riferirsi a medie tra campioni di piante, prelevati, conservati, preparati e analizzati secondo il metodo prescritto dalla vigente normativa dell'Unione europea e nazionale di recepimento"*, ciò indicando che il controllo, anche sulla scorta di quanto sostiene Tappero e precedentemente riportato, deve essere necessariamente eseguito sulle parti della pianta consumabili a scopo stupefacente (foglie e infiorescenze).

Ancora, un fondamento giuridico alla dose minima stupefacente proposta a suo tempo dalla tossicologia forense italiana sulla base di presupposti tuttora validi, è reperibile nell'abrogato concetto di *quantità massima detenibile* di cui alla Legge n. 49 del 21 febbraio 2006 che, per il Δ^9 -THC si basava su una *dose media singola*, vale a dire una *quantità di principio attivo per singola assunzione idonea a produrre in un soggetto tollerante e dipendente un effetto stupefacente, individuata da una commissione di esperti e tossicologi*, pari a 25 mg, cioè ben 5 volte tanto.

Conclusioni

Vi sono fondate ragioni per ritenere scarsamente attendibile, oltrech  sottostimata, la dose minima di Δ^9 -THC nei derivati della *Cannabis sativa L.* efficace sotto il profilo stupefacente utilizzata dal Consiglio Superiore di Sanit  nel parere del 10 aprile 2018.

La variabilit :

- del contenuto del precursore del Δ^9 -THC, l'acido Δ^9 -tetraidrocannabinolico A (Δ^9 -THCA-A), nei derivati della *Cannabis*;
- della conversione del Δ^9 -THCA-A a Δ^9 -THC nel corso della combustione,
- della degradazione pirolitica del Δ^9 -THC;
- del contenuto di cannabidiolo, di altri cannabinoidi e altre sostanze in grado di modulare gli effetti del Δ^9 -THC;
- della percentuale di Δ^9 -THC che dalla sigaretta si trasferisce al fumo inalato;
- della biodisponibilit  del Δ^9 -THC fumato (percentuale di Δ^9 -THC che entra nel circolo sanguigno);
- della farmacocinetica del Δ^9 -THC da individuo a individuo;

in aggiunta alla difficolt  di definire oggettivamente il concetto di "*effetto drogante o psicotropo*" del Δ^9 -THC, rendono estremamente complesso il compito di definire con fondatezza scientifica una dose minima efficace sotto il profilo stupefacente di tale sostanza assunta attraverso il fumo.

Sulla scorta delle argomentazioni chimico-analitiche, farmaco-tossicologiche, epidemiologiche e giuridiche illustrate nella sezione precedente, si ritiene che il criterio gi  proposto dalla tossicologia forense italiana sin dagli anni '80, e di fatto da allora sempre utilizzato a fini processuali per definire l'efficacia stupefacente o meno di derivati della canapa sequestrati, sia ci  che attualmente pi  si avvicina alla definizione di *dose minima di Δ^9 -THC efficace dal punto di vista drogante o psicotropo*.

Secondo tale criterio, *la percentuale di THC necessaria perché si possa parlare di Canapa stupefacente è identificabile in quella idonea a garantire un contenuto di THC in una sigaretta di almeno 5 mg e corrisponde, pertanto, allo 0,5%.*

Si ritiene altresì che tale percentuale debba essere calcolata sommando le percentuali di Δ^9 -THC e del precursore acido Δ^9 -tetraidrocannabinolico A misurate separatamente attraverso una tecnica analitica che consenta di ridurre al minimo la degradazione/conversione dei due composti (es. cromatografia liquida).

Verona, 31 luglio 2019



Prof. Aldo Eliano Poletti

Riferimenti Bibliografici

1. TESTO UNICO DELLE LEGGI IN MATERIA DI DISCIPLINA DEGLI STUPEFACENTI E SOSTANZE PSICOTROPE, PREVENZIONE, CURA E RIABILITAZIONE DEI RELATIVI STATI DI TOSSICODIPENDENZA (D.P.R. 309/90). <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.del.presidente.della.repubblica:1990-10-09;309%21vig=> ultimo accesso: luglio 2019.
2. D.P.R. 309/90. Tabella I. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3729_listaFile_itemName_0_file.pdf ultimo accesso: luglio 2019.
3. D.P.R. 309/90. Tabella II. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3729_listaFile_itemName_1_file.pdf ultimo accesso: luglio 2019.
4. Tappero P.: Sull'accertamento della natura stupefacente della canapa. *Minerva Medicolegale* (1985) 105, S. 25–32.
5. OECD: LIST OF VARIETIES ELIGIBLE FOR SEED CERTIFICATION - 2019. <http://www.oecd.org/agriculture/seeds/documents/codes-and-schemes-list-of-varieties-eligible-for-seed-certification.pdf> ultimo accesso: luglio 2019.
6. LEGGE 2 dicembre 2016, n. 242 Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa. Legge 2 dicembre 2016, n. 242. https://www.normattiva.it/atto/caricaDettaglioAtto?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-12-30&atto.codiceRedazionale=16G00258&queryString=%3FmeseProvvedimento%3D%26formType%3Dricerca_semplice%26numeroArticolo%3D%26numeroProvvedimento%3D242%26testo%3Dcanapa%26annoProvvedimento%3D2016%26giornoProvvedimento%3D¤tPage=1 ultimo accesso: luglio 2019.
7. Direttiva 2002/53/CE del Consiglio, del 13 giugno 2002, relativa al catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole. http://www.civi-italia.it/upload/file_normativa/1354620431Dir_2002-57_FIBRA_IT.pdf ultimo accesso: luglio 2019.
8. Corte Suprema di Cassazione, Sezione Unite Penali: Informazione provvisoria n. 15 del 30 maggio 2019. http://www.giurisprudenzapenale.com/wp-content/uploads/2019/05/Sezioni_Unite_Penale_Informazione_provvisoria_15.pdf ultimo accesso: luglio 2019.
9. Corte Suprema di Cassazione, Sezioni Unite Penali: Sentenza n. 30475. http://www.giurisprudenzapenale.com/wp-content/uploads/2019/07/30475_07_2019_cannabis_no-index.pdf ultimo accesso: luglio 2019.
10. Consiglio Superiore di Sanità: Parere sulla commercializzazione di prodotti contenenti THC. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2761_allegato.pdf ultimo accesso: luglio 2019.
11. Colizzi, M; Bhattacharyya, S.: Does Cannabis Composition Matter? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition. *Current addiction reports* 4 (2017), S. 62–74.
12. Wallace, M; Schulteis, G; Atkinson, J; Wolfson, T; Lazzaretto, D; Bentley, H; Gouaux, B; Abramson, I.: Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 107 (2007), S. 785–796.
13. Wilsey, B; Marcotte, T; Deutsch, R; Gouaux, B; Sakai, S; Donaghe, H.: Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *The journal of pain official journal of the American Pain Society* 14 (2013), S. 136–148.
14. Newmeyer, M; Swortwood, M; Barnes, A; Abulseoud, O; Scheidweiler, K; Huestis, M.: Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids' Pharmacokinetics after Controlled Smoked, Vaporized, and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake. *Clinical chemistry* 62 (2016), S. 1579–1592.

15. Wilsey, B; Deutsch, R; Samara, E; Marcotte, T; Barnes, A; Huestis, M; Le, D.: A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis. **Journal of pain research** 9 (2016), S. 587–598.
16. Huestis, M.: Human cannabinoid pharmacokinetics. **Chemistry & biodiversity** 4 (2007), S. 1770–1804.
17. Mura, P; Kintz, P; Dumestre, V; Raul, S; Hauet, T.: THC can be detected in brain while absent in blood. **Journal of analytical toxicology** 29 (2005), S. 842–843.
18. Brunet, B; Doucet, C; Venisse, N; Hauet, T; Hébrard, W; Papet, Y; Mauco, G; Mura, P.: Validation of Large White Pig as an animal model for the study of cannabinoids metabolism: application to the study of THC distribution in tissues. **Forensic science international** 161 (2006), S. 169–174.
19. Melis, M; Frau, R; Kalivas, P; Spencer, S; Chioma, V; Zamberletti, E; Rubino, T; Parolaro, D.: New vistas on cannabis use disorder. **Neuropharmacology** 124 (2017), S. 62–72.
20. Mizrahi, R; Watts, J; Tseng, K.: Mechanisms contributing to cognitive deficits in cannabis users. **Neuropharmacology** 124 (2017), S. 84–88.
21. Volkow, N; Baler, R; Compton, W; Weiss, S.: Adverse health effects of marijuana use. **The New England journal of medicine** 370 (2014), S. 2219–2227.
22. Adams, I; Martin, B.: Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. **Addiction (Abingdon, England)** 91 (1996), S. 1585–1614.
23. Martin, B.: Cellular effects of cannabinoids. **Pharmacological reviews** 38 (1986), S. 45–74.
24. Klonoff, H. A. R. R. Y.: Acute psychological effects of marijuana in man, including acute cognitive psychomotor and perceptual effects on driving. **Cannabis and health hazards** (1983).
25. Agurell, S; Halldin, M; Lindgren, J; Ohlsson, A; Widman, M; Gillespie, H; Hollister, L.: Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. **Pharmacological reviews** 38 (1986), S. 21–43.
26. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse: Cannabis: a health perspective and research agenda. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63691/WHO_MSA_PSA_97.4.pdf;jsessionid=EB831B39A6587650E6E1418DF0B0C448?sequence=1; ultimo accesso: luglio 2019. World Health Organization 1997.
27. Isbell, H; Gorodetzky, C; Jasinski, D; Claussen, U; Spulak, F. von; Korte, F.: Effects of (–)delta-9-trans-tetrahydrocannabinol in man. **Psychopharmacologia** 11 (1967), S. 184–188.
28. Moreno-Sanz, G.: Can You Pass the Acid Test? Critical Review and Novel Therapeutic Perspectives of Δ , javax.xml.bind.JAXBElement@14891758, -Tetrahydrocannabinolic Acid A. **Cannabis and cannabinoid research** 1 (2016), S. 124–130.
29. Dussy, F; Hamberg, C; Luginbühl, M; Schwerzmann, T; Briellmann, T.: Isolation of Delta9-THCA-A from hemp and analytical aspects concerning the determination of Delta9-THC in cannabis products. **Forensic science international** 149 (2005), S. 3–10.
30. United Nations Office on Drugs and Crime: Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products (2009).
31. Fehr, K; Kalant, H.: Analysis of cannabis smoke obtained under different combustion conditions. **Canadian journal of physiology and pharmacology** 50 (1972), S. 761–767.
32. Azorlosa, J.L; Greenwald M.K; Stitzer M.L.: Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. **J. Pharmacol. Exp. Ter.**, (1995) 272, S. 560–569.

Dott. Prof. Aldo Eliano Poletti

Specialista in Tossicologia Forense

Professore Associato presso l'Università di Verona

33. Filbey Francesca M., Mc Queney Tim, Kadamangudi Shrinath, Bice Collette, Ketcherside Ariel: Combined effects of marijuana and nicotine on memory performance and hippocampal volume. **Behavioural Brain Research** (2015) 293, S. 46–53.
34. Parikh, N; Kramer, W; Khurana, V; Cognata Smith, C; Vetticaden, S.: Bioavailability study of dronabinol oral solution versus dronabinol capsules in healthy volunteers. **Clinical pharmacology advances and applications** 8 (2016), S. 155–162.
35. Frolidi R, Gambaro V, Marozzi E., Saligari E.: La Cannabis indica e la Legge 685/75. **Rivista Italiana di Medicina Legale** (1987) IX, S. 793–803.
36. Chiarotti M; Carnevale A; De Giovanni N; Marchetti M: Droghe d'abuso: definizione statistica della singola dose media. **Riv. It. Med. Leg.** (1983) 5, S. 953.
37. Bertol E; Lodi F; Mari E; Marozzi E.: Trattato di Tossicologia Forense. CEDAM 1994.
38. Baselt, R.: Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Biomedical Publications, Seal Beach, CA 2017.