

## Nano-émulsions de cannabis

### ENJEUX ET PRODUITS ÉMERGENTS

Mai 2021

### Sommaire

Faits saillants	1
Les nano-émulsions de cannabis	2
Du côté de la recherche...	2
Règlementation applicable	3
Implications pour la santé publique	3
Précisions méthodologiques	5

### Faits saillants

- Les nano-émulsions de cannabis ont récemment fait leur apparition sur le marché nord-américain et l'offre pourrait rapidement se diversifier.
- Bien qu'il n'y ait pas encore de produits clairement identifiés avec nano-émulsions à la SQDC, ceux-ci pourraient faire leur apparition prochainement au Québec.
- Il n'existe pas de réglementation encadrant spécifiquement les nano-émulsions de cannabis et il n'y a aucune exigence d'étiquetage à leur égard.
- Les quelques études pharmacologiques répertoriées rapportent généralement que l'utilisation de produits de cannabis nano-émulsionnés peut entraîner un début d'action, des effets beaucoup plus rapides et une plus grande biodisponibilité qu'avec les produits comestibles réguliers.
- Aucune des études relevées n'a évalué la nature et l'intensité des effets psychoactifs des nano-émulsions de cannabis. Il n'est donc pas possible de déterminer dans quelle mesure l'utilisation de ce type de produits peut modifier les risques d'intoxication normalement associés aux comestibles.
- En l'absence de connaissances adéquates sur les produits du cannabis utilisant des nano-émulsions et leurs effets, il serait judicieux d'identifier ces produits en conséquence.
- Advenant la mise en marché de ces produits au Québec, il serait utile de surveiller certains indicateurs d'intoxications suspectées au cannabis (p. ex., visites aux urgences, appels au Centre antipoison du Québec).

## Les nano-émulsions de cannabis

Un nouveau type de produit est disponible depuis peu sur le marché nord-américain : les nano-émulsions de cannabis et autres produits du cannabis fabriqués à l'aide de nanoparticules. Bien que peu d'information ne soit encore disponible à propos de ces produits, leurs particularités pharmacologiques et réglementaires soulèvent divers enjeux potentiels de santé publique.

Les émulsions sont un type de dispersion colloïdale, c'est-à-dire qui consiste en la dispersion de petites gouttelettes d'un liquide dans un autre liquide immiscible, généralement l'huile et l'eau (1). Ce procédé permet donc une meilleure solubilisation de substances hydrophobes (peu solubles dans l'eau) telles que les cannabinoïdes et les extraits de cannabis. La différence entre une émulsion et une nano-émulsion réside dans la taille des gouttelettes formées. Bien qu'il n'y ait pas de consensus clairement établi sur la taille exacte des particules nanométriques, une nano-émulsion serait caractérisée par des gouttelettes d'un diamètre inférieur à 100 nanomètres (nm) (2) ou 200 nm (1). Un des avantages des nano-émulsions sur les émulsions régulières est que des gouttelettes d'un diamètre inférieur à 50 nm permettent la création d'une formulation transparente (1), une propriété qui pourrait être exploitée dans la confection de boissons, par exemple. Les nano-émulsions retrouvées sur le marché nord-américain sont généralement vendues prêtes à l'emploi, comme les boissons ou les vaporisateurs par exemple, ou sous forme de poudre à dissoudre.

Bien que les détails des études ayant mené à ces résultats ne soient pas mentionnés, certains sites web de fabricants de nano-émulsions ou de produits du cannabis qui en contiennent présentent des informations relatives à la cinétique de leur(s) produit(s) et les délais d'apparition des effets. En général, la biodisponibilité orale des cannabinoïdes nano-émulsionnés (THC et CBD) serait de 2 à 5 fois plus élevée que les formulations régulières, en plus d'avoir un début d'action beaucoup plus rapide, soit entre une et quinze minutes<sup>1</sup>, comparativement à 30 à 90 minutes pour les formulations régulières (3).

## Du côté de la recherche...

Parmi six études cliniques et précliniques impliquant l'utilisation de nano-émulsions (4–9), les formulations employées varient, mais la taille rapportée des particules se



situe généralement entre 20 et 65 nm. Dans la mesure où un diamètre inférieur à 50 nm est indiqué pour obtenir une formulation transparente, la taille des particules utilisées dans les études cliniques est pertinente dans un contexte de commercialisation de produits comestibles.

Selon les données des études cliniques (humaines) et précliniques (chez l'animal), les nano-émulsions peuvent réduire le temps requis pour atteindre la concentration sanguine maximale de CBD ou de THC, sans affecter le profil d'élimination (5, 6). Ces changements cinétiques se traduisent par une biodisponibilité des cannabinoïdes investigués jusqu'à six fois plus élevée (6) selon la formulation de la nano-émulsion et de la forme de référence utilisée (p. ex., CBD dans l'huile de sésame). L'ajout d'un rehausseur d'absorption, comme la pipérine (5, 6), ou le type et la taille des triglycérides (7) employés dans les nano-émulsions contribuent également à influencer les paramètres d'absorption des cannabinoïdes qu'elles contiennent. L'étude de Nakano et coll. (9) permet d'observer que l'absorption du CBD sous forme de nano-émulsion n'est pas affectée par l'absence de bile contrairement au CBD administré dans l'huile. Cette observation suggère que les nano-émulsions permettent l'absorption rapide des cannabinoïdes en évitant qu'elle soit limitée par la formation de micelles (grâce à la bile) dans l'intestin, normalement nécessaires pour l'absorption de substances lipophiles (solubles dans le gras).

<sup>1</sup> <https://embarknano.com/shot/>; <https://ocs.ca/products/hypernova-advanced-nano-thc-oil-emprise-canada>; <https://sunderstorm.com/nano5-sublinguals/>; <https://sunderstorm.com/kanha-gummies/#original>; <https://honestmarijuana.com/instafizzy/>; <https://honestmarijuana.com/instagummy/>; <https://honestmarijuana.com/instamints/>

Il est important de souligner que seulement trois des six études répertoriées ont été conduites chez l'humain (4, 5, 8). Les trois autres études ont été effectuées chez des rats et il demeure possible que les résultats ne soient pas extrapolables à l'humain. Cependant, il a été soulevé que la biodisponibilité du CBD dans l'huile est plus faible chez l'humain que chez le rat. La différence de biodisponibilité du CBD entre une huile régulière et une nano-émulsion pourrait donc être plus grande chez l'humain (9).

L'étude d'Atsmon et coll. (4) rapporte, pour une même dose initiale de THC, une concentration sanguine maximale de 11-OH-THC légèrement plus élevée pour la nano-émulsion en gélule que pour le vaporisateur oral et un délai plus court pour l'atteindre, bien qu'une proportion similaire du THC soit métabolisée en 11-OH-THC pour ces deux types de produits. La proportion de THC métabolisé en 11-OH-THC est plus importante lors de l'ingestion orale que lors de l'inhalation de cannabis (10). Le 11-OH-THC passe plus facilement la barrière hématoencéphalique et possède une affinité plus grande avec les récepteurs cannabinoïdes CB1 que le THC et contribuerait donc aux effets intenses et prolongés souvent rapportés suivant l'ingestion de cannabis (11, 12).

Il est aussi possible que la petite taille des particules contenant les cannabinoïdes dans les nano-émulsions affecte leur distribution dans les différents organes du corps. Toutefois, aucune étude évaluant la distribution tissulaire des cannabinoïdes ingérés sous forme de nano-émulsion n'a pu être répertoriée.

## Règlementation applicable

À l'heure actuelle, au Québec comme au Canada, il n'y aurait pas de réglementation directement applicable aux produits issus des nanotechnologies ou des nanomatériaux, qu'il s'agisse d'aliments ou de matériaux, et donc aux nano-émulsions. Toutefois, afin de réglementer ce secteur, Santé Canada a adopté un Énoncé de politique sur la définition ad hoc de Santé Canada s'appliquant aux nanomatériaux qui utilise « les cadres législatifs et réglementaires qui sont en place en vue d'atténuer les risques potentiels des nanomatériaux pour la santé et de réaliser des avantages sur ce plan » (2).

Cependant, « Santé Canada encourage les promoteurs et d'autres intervenants à communiquer avec l'organisme de réglementation responsable tôt au cours du processus de développement, en particulier quand il s'agit de produits mixtes faits de nanomatériaux, qui en contiennent ou pour lesquels des nanomatériaux ont servi au cours de la fabrication. Afin de déterminer les risques et les avantages potentiels des produits de santé et des aliments fondés sur les nanotechnologies, le Ministère encourage les fabricants à demander qu'une réunion préalable au dépôt de la présentation soit organisée avec l'autorité réglementaire en vue de discuter du type d'information pouvant être nécessaire à l'évaluation de l'innocuité du produit » (13). Santé Canada encourage donc, sans obliger, les entreprises à les contacter ou à divulguer les informations sur les produits développés contenant des nanomatériaux.

Pour les produits du cannabis, il n'y a pas d'obligation de mention de ce type de produit sur l'étiquette. Selon la section 8 du *Guide sur l'emballage et l'étiquetage des produits du cannabis*, il est indiqué que « les titulaires de licence devraient fournir des renseignements supplémentaires concernant l'utilisation correcte de leurs produits de cannabis, notamment [les] directives d'utilisation du produit; [les] renseignements sur la forme ou la formulation du produit (p. ex. technologie de distribution modifiée comme distribution retardée ou distribution prolongée) [et les] autres mises en garde et précautions » (14). Certains produits nano-émulsifiés actuellement en vente sur le web indiquent un début d'action plus rapide que la forme régulière comparable (ou un intervalle de temps) sur l'étiquette, bien que la formulation à l'échelle nanométrique ne soit pas toujours identifiée comme telle.

## Implications pour la santé publique

Bien que les données soient encore parcellaires, l'utilisation de produits de cannabis nano-émulsionnés pourrait avoir l'avantage pour le consommateur de produire un effet rapide et reproductible d'une fois à l'autre pour une même dose. Bien qu'aucune étude n'ait évalué les pratiques d'usage des consommateurs de produits de cannabis nano-émulsionnés, on peut émettre l'hypothèse que le nombre de doses ingérées par épisode de consommation serait réduit en raison de la rapidité d'action des produits. Cela pourrait potentiellement réduire les risques d'intoxication associés aux doses multiples, normalement observés pour les produits comestibles, principalement en lien avec le début d'action retardé. Toutefois, une intensité plus élevée des effets pourrait augmenter le risque d'intoxication en une seule dose.

En effet, il est attendu que pour une dose donnée, les produits à l'échelle nano produisent des effets beaucoup plus rapides et potentiellement plus intenses que les produits réguliers comparables en raison des concentrations sanguines de THC plus élevées rapportées dans les études cliniques. Parmi les études pharmacocinétiques retenues utilisant du THC, aucune n'a mesuré l'intensité, la nature ou la durée des effets psychoactifs pouvant être engendrés par les nano-émulsions de cannabis. En raison des données limitées, il n'est pas possible d'affirmer que les effets psychoactifs engendrés seront nécessairement plus intenses que pour les produits réguliers comparables. Les effets secondaires rapportés (p. ex., somnolence, maux de tête légers, nausées) dans les quelques études cliniques disponibles ne sont pas plus nombreux ou différents pour ce type de préparation que les produits non nano-émulsionnés pour une même dose orale. En l'absence de connaissances adéquates, il demeure pertinent d'identifier les produits à base de nano-émulsions et leurs effets potentiels, par une mention d'apparition rapide des effets par exemple.

Puisque les effets associés à la consommation de nano-émulsions pourraient être plus intenses qu'anticipés par les utilisateurs, il pourrait être indiqué, au moment d'une éventuelle mise en marché de ces produits au Québec, de surveiller certains indicateurs d'intoxications suspectées au cannabis incluant les visites aux urgences et les appels au Centre antipoison du Québec (CAPQ).

Au Canada, pour le moment, peu de produits du cannabis de type nano sont disponibles. La mise en marché de ces produits semble récente (2020) et certains sites web<sup>2</sup>, annoncent déjà la disponibilité ou l'arrivée d'autres produits de type nano-émulsion. Un fabricant canadien offre même des produits nano prêts à l'emploi ou personnalisables permettant de faire sauver du temps de développement à d'autres compagnies<sup>3</sup>. Il ne serait donc pas surprenant de voir l'offre s'agrandir et se diversifier au courant de la prochaine année.

Selon la réglementation actuelle, il n'est pas possible de déterminer si des produits nano-émulsionnés sont actuellement disponibles au Québec. Les nano-émulsions peuvent permettre l'obtention d'une substance claire et sans goût. Ces propriétés, jumelées à l'absence d'une réglementation spécifique et l'apparition récente de certains produits sur le marché nord-américain, supposent une disponibilité imminente sur le marché québécois.

Il est essentiel de surveiller la disponibilité de ce type de produits sur le marché (c.-à-d. en vente à la SQDC ou dans les réseaux illicites) et les pratiques des entreprises qui les produisent (affichage sur les étiquettes de produits, divulgation et échanges avec Santé Canada lors du développement des produits, etc.) puisqu'il n'y a pas actuellement de réglementation concernant les produits du cannabis sous forme nano.

<sup>2</sup> <https://knowledge.emprise.ca/collections/nano-oils>; <https://saint-leger.ca/nano-cannabis/>

<sup>3</sup> <https://embarknano.com/>

## Précisions méthodologiques

La présente fiche synthèse a été réalisée par le biais d'un survol médiatique de la problématique ainsi que par une recherche dans la littérature grise. Le cadre légal (réglementation alimentation, réglementation cannabis) a été recherché par le biais des sites légaux gouvernementaux (site web de la législation (Justice) – Canada, et Légis Québec).

Les études cliniques et toxicologiques ont été obtenues le 3 février 2021 par la recherche d'une combinaison de mots clés (MESH) se rapportant aux nanostructures, au cannabis et à la pharmacocinétique dans les bases de données CCRCT, Medline et Embase sur la plateforme Ovid. Les études répondant aux critères suivants ont été conservées :

- Études avec données pharmacocinétiques sur un ou des cannabinoïdes;
- Études animales ou humaines;
- Taille des particules de la formulation mesurées et inférieures à 200 nm;
- Minimum de deux formulations différentes pour comparaison ou un contrôle;
- Voie orale.

Au total, six études ont été retenues pour les fins du présent document.

## Références

1. McClements D.J. Advances in edible nanoemulsions: Digestion, bioavailability, and potential toxicity. *Prog Lipid Res.* 2021;81((McClements) Department of Food Science, University of Massachusetts, Amherst, MA 01003, United States):101081.
2. Santé Canada. *Énoncé de politique sur la définition ad hoc de Santé Canada s'appliquant aux nanomatériaux* [Internet]. aem. 2011 [cité 5 mai 2021]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/science-recherche/rapports-publications/nanomateriaux/enonce-politique-definition-sante-canada-appliquant.html>
3. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60.
4. Atsmon J, Cherniakov I, Izgelov D, Hoffman A, Domb AJ, Deutsch L, et coll. PTL401, a New Formulation Based on Pro-Nano Dispersion Technology, Improves Oral Cannabinoids Bioavailability in Healthy Volunteers. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018;107(5):1423-9.
5. Cherniakov I, Izgelov D, Barasch D, Davidson E, Domb AJ, Hoffman A. Piperine-pro-nanolipospheres as a novel oral delivery system of cannabinoids: Pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration. *Journal of Controlled Release.* Nov. 2017;1:1-7.
6. Cherniakov I, Izgelov D, Domb AJ, Hoffman A. The effect of Pro NanoLipospheres (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model. *Eur J Pharm Sci.* 15 Nov. 2017; 109:21-30.
7. Izgelov D, Shmoeli E, Domb AJ, Hoffman A. The effect of medium chain and long chain triglycerides incorporated in self-nano emulsifying drug delivery systems on oral absorption of cannabinoids in rats. *Int J Pharm.* 30 avr. 2020; 580:119201.
8. Knaub K ST. A Novel Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) Based on VESIsorb(R) Formulation Technology Improving the Oral Bioavailability of Cannabidiol in Healthy Subjects. *Molecules* (Basel, Switzerland). *PubMed Identifier* 31426272 10.3390/molecules24162967 6720748 12846889. 2019;24(16).
9. Nakano Y, Tajima M, Sugiyama E, Sato VH, Sato H. Development of a Novel Nano-emulsion Formulation to Improve Intestinal Absorption of Cannabidiol. *MCA.* 2019;2(1):35-42.
10. Sholler DJ, Strickland JC, Spindle TR, Weerts EM, Vandrey R. Sex differences in the acute effects of oral and vaporized cannabis among healthy adults. *Addiction Biology.* n/a(n/a):e12968.
11. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* Janv. 2008; 153(2):199-215.
12. Calapai F, Cardia L, Sorbara EE, Navarra M, Gangemi S, Calapai G, et coll. Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition. *Pharmaceutics* [Internet]. 15 mars 2020 [cité 5 mai 2021]; 12(3). Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150944/>
13. Santé Canada. *Produits de santé et aliments axés sur les nanotechnologies* [Internet]. aem. 2011 [cité 5 mai 2021]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-sante-aliments-axes-nanotechnologies.html>
14. Santé Canada. *Guide sur l'emballage et l'étiquetage des produits de cannabis* [Internet]. aem. 2019 [cité 5 mai 2021]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/reglements-sur-le-cannabis-pour-producteurs-autorises/guide-emballage-etiquetage-produits-cannabis/guide.html>

# Nano-émulsions de cannabis

## ENJEUX ET PRODUITS ÉMERGENTS

### AUTEURS

Axelle Marchand  
Marie-Eve Levasseur

Équipe scientifique sur le cannabis  
Institut national de santé publique du Québec

### RÉVISEURS

Pierre-André Dubé  
Christine Flageole  
Pierre-Yves Tremblay

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

Sébastien Tessier  
Bureau d'études et d'information en santé des populations

Catherine Brousseau  
Direction du développement des individus et des communautés

### MISE EN PAGE

Marie-Cloé Lépine  
Direction du développement des individus et des communautés

Ce document a été réalisé grâce à la participation financière du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 2<sup>e</sup> trimestre 2021  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
ISBN : 978-2-550-89323-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2021)