Korištenje kanabisa (Cannabis Sativa L.) i njegov potencijal u budućnosti

Jovanović, Ivan

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:071744

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

KORIŠTENJE KANABISA (CANNABIS SATIVA L.) I NJEGOV POTENCIJAL U BUDUĆNOSTI

ZAVRŠNI RAD

IVAN JOVANOVIĆ
Matični broj: 927

Split, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE
KEMIJA

KORIŠTENJE KANABISA (CANNABIS SATIVA L.) I NJEGOV POTENCIJAL U BUDUĆNOSTI

ZAVRŠNI RAD

IVAN JOVANOVIĆ
Matični broj: 927

Split, rujan 2020.

UNIVERSITY OF SPLIT
FACULTY OF CHEMISTRY AND TEHNOLOGY
UNDERGRADUATE STUDY OF CHEMISTRY
CHEMISTRY

USAGE OF CANNABIS (CANNABIS SATIVA L.) AND ITS POTENTIAL IN THE FUTURE

IVAN JOVANOVIĆ
Parent number: 927

Split, September 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Kemijsko-tehnološki fakultet
Preddiplomski studij kemije

Znanstveno područje: Pirodne znanosti
Znanstveno polje: Kemija
Tema rada je prihvaćena na 28. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta
Mentor: izv. prof. dr. sc. Mila Radan

KORIŠTENJE KANABISA (CANNABIS SATIVA L.) I NJEGOV POTENCIJAL U BUDUĆNOSTI

Ivan Jovanović, 927

Sažetak: Konoplja (*Cannabis sativa L., Cannabinacae*) je jednogodišnja dvodomna zeljasta kritosjemenjača, kojoj su stabljika i listovi prekriveni kratkim dlačicama. Od botaničkih podjela najzastupljenija je ona koja konoplju dijeli na tri vrste, i to: industrijska (lat. *Cannabis sativa* L. subsp. *Sativa),* indijska konoplja (lat. *Cannabis sativa* L. subsp. *indica*) I divlja konoplja (lat. *Cannabis ruderalis*).

U biološkoj strukturi konoplje postoji više od 400 raznih strukturalno prepoznatljivih spojeva, od kojih su najvažniji kanabinoidi. Kanabinoidi su aktivni sastojci konoplje.

Iz biljke *Cannabis sativa* L. najpoznatiji su kanabidiol (CBD), kanabinol (CBN), delta-9-tetrahidrokanabinol (delta-9-THC), te manje poznati kanabigerol (CBG), kanabikromen (CBC), kanabiciklol (CBL) i dr.

Razlikujemo tri vrste kanabinoida: fitokanabinoidi, sintetski kanabinoidi, endokanabinoidi.

Nakon otkrića endokanabinoidnoga sustava, ustanovljena je povezanost između ljudskoga tijela i biljke. Endogeni kanabinoidi u međudjelovanju su s određenim receptorima koji se nalaze u raznim dijelovima našeg tijela, poput središnjeg živčanog sustava i imunološkog sustava. Aktiviraju dvije vrste receptora: CB1 i CB2.

Konoplja se koristi za izradu različitih komercijalnih i industrijskih proizvoda, uključujući: konop, tekstil, odjeću, obuću, hranu, papir, bioplastiku, izolaciju i biogorivo.

Primjena medicinskog kanabisa može se podijeliti na nekoliko područja, a glavna djelovanja su: antiemetičko djelovanje, analgetičko, antidepresivno, u liječenju artritisa, karcinoma, za povećanje apetita, miran san i dr.

Utjecaj kanabisa u liječenju simptoma karcinoma zasigurno nije malen. Međutim, kanabis mora, kao i svi ostali lijekovi, da bi bio prihvaćen kao lijek, proći brojna istraživanja, kao i što se treba odrediti odgovarajuća doza i mogući neželjeni učinci. U dosadašnjim istraživanjima, kanabis je pokazao zanimljivu djelotvornost protiv rasta tumorskih stanica.

U Hrvatskoj je od 2016. godine dopušteno korištenje medicinskog kanabisa, propisano od strane liječnika.

Ključne riječi: kanabis, marihuana, medicinski kanabis, konoplja, CBD, THC
Rad sadrži: 36 stranica, 15 slika, 30 literaturnih referenci
Jezik izbornika: hrvatski
Sastav Povjerenstva za obranu:

1. Prof. dr. sc Olivera Politeo- predsjednik
2. Prof. dr. sc. Marija Bralić - član
3. Izv. prof. dr. sc. Mila Radan- mentor

Datum obrane:
Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THEISIS

University of Split
Faculty of Chemistry and Technology Split
Undergraduate study of Chemistry

Scientific area: Natural siences
Scientific field: Chemistry
Thesis subject was approved by the Council of the Faculty of Chemistry and Tehnology, session no. 28.
Mentor: Mila Radan, PhD, associate prof.

USAGE OF CANNABIS (CANNABIS SATIVA L.) AND ITS POTENTIAL IN THE FUTURE

Ivan Jovanović, 927

Abstract: Hemp (*Cannabis sativa L.*, *Cannabinacae*) is an annual dioecious herbaceous angiosperm, whose stem and leaves are covered with short hairs. Of the botanical divisions, the most common is the one that divides hemp into three types: industrial (lat. *Cannabis sativa L.* subsp. *Sativa*), indian hemp (lat. *Cannabis sativa L.* subsp. *Indica*) and wild hemp (lat. *Cannabis ruderalis*).

There are more than 400 different structurally recognizable compounds in the biological structure of hemp, the most important of which are cannabinoids. Cannabinoids are the active ingredients of hemp.
From the plant *Cannabis sativa L.* the most famous are cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC), and the less known cannabigerol (CBG), cannabichromen (CBC), cannabicyclol (CBL) and others.

We distinguish three types of cannabinoids: phytocannabinoids, synthetic cannabinoids, endocannabinoids. After the discovery of the endocannabinoid system, a connection was established between the human body and the plant. Endogenous cannabinoids interact with certain receptors located in various parts of our body, such as the central nervous system and the immune system. They activate two types of receptors: CB1 and CB2.

Hemp is used to make a variety of commercial and industrial products, including: rope, textiles, clothing, footwear, food, paper, bioplastics, insulation and biofuel.

The use of medical cannabis can be divided into several areas, and the main effects are: antiemetic action, analgesic, antidepressant, in the treatment of arthritis, cancer, to increase appetite, restful sleep etc.

The impact of cannabis in the treatment of cancer symptoms is certainly not small. However, cannabis, like all other kind of medicine, needs to undergo a number of studies in order to be accepted as a medicine, as well as the appropriate dose and possible side effects. In research to date, cannabis has shown interesting efficacy against tumor cell growth.

In Croatia, the use of medical cannabis, prescribed by a doctor, has been allowed since 2016.

Keywords: cannabis, marijuana, medical cannabis, hemp, CBD, THC
Thesis contains: 36 pages, 15 figures, 30 references
Original in: Croatian
Defence committee:

1. Olivera Politeo , PhD, full prof. - chairperson
2. Marija Bralić , PhD, full prof. - member
3. Mila Radan , PdD, associate prof. - supervisor

Defence date:
Printed and electronic (pdf) format version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35

Završni rad je izrađen u Zavodu za biokemiju, Kemijsko-tehnološkog fakulteta u Splitu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Mile Radan, u vremenu od lipnja do rujna 2020. godine.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Mili Radan na stručnoj pomoći i razumijevanju tijekom izrade rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su uvijek vjerovali u mene i bili moja podrška tijekom cijelog studija.

SAŽETAK:

Konoplja (*Cannabis sativa L., Cannabinacae*) je jednogodišnja dvodomna zeljasta kritosjemenjača, kojoj su stabljika i listovi prekriveni kratkim dlačicama. Od botaničkih podjela najzastupljenija je ona koja konoplju dijeli na tri vrste, i to:

1. Industrijska (lat. *Cannabis sativa* L. subsp. *Sativa),*
2. Indijska konoplja (lat. *Cannabis sativa* L. subsp. *indica*),
3. Divlja konoplja (lat. *Cannabis ruderalis*).

U biološkoj strukturi konoplje postoji više od 400 raznih strukturalno prepoznatljivih spojeva, od kojih su najvažniji kanabinoidi. Kanabinoidi su aktivni sastojci konoplje.

Iz biljke *Cannabis sativa* L. najpoznatiji su kanabidiol (CBD), kanabinol (CBN), delta-9-tetrahidrokanabinol (delta-9-THC), te manje poznati kanabigerol (CBG), kanabikromen (CBC), kanabiciklol (CBL) i dr.

Razlikujemo tri vrste kanabinoida: fitokanabinoidi, sintetski kanabinoidi, endokanabinoidi.

Nakon otkrića endokanabinoidnoga sustava, ustanovljena je povezanost između ljudskoga tijela i biljke. Endogeni kanabinoidi u međudjelovanju su s određenim receptorima koji se nalaze u raznim dijelovima našeg tijela, poput središnjeg živčanog sustava i imunološkog sustava. Aktiviraju dvije vrste receptora: CB1 i CB2.

Konoplja se koristi za izradu različitih komercijalnih i industrijskih proizvoda, uključujući: konop, tekstil, odjeću, obuću, hranu, papir, bioplastiku, izolaciju i biogorivo.

Primjena medicinskog kanabisa može se podijeliti na nekoliko područja, a glavna djelovanja su: antiemetičko djelovanje, analgetičko, antidepresivno, u liječenju artritisa, karcinoma, za povećanje apetita, miran san i dr.

Utjecaj kanabisa u liječenju simptoma karcinoma zasigurno nije malen. Međutim, kanabis mora, kao i svi ostali lijekovi, da bi bio prihvaćen kao lijek, proći brojna istraživanja, kao i što se treba odrediti odgovarajuća doza i mogući neželjeni učinci. U dosadašnjim istraživanjima, kanabis je pokazao zanimljivu djelotvornost protiv rasta tumorskih stanica.

U Hrvatskoj je od 2016. godine dopušteno korištenje medicinskog kanabisa propisano od strane liječnika.

Ključne riječi: kanabis, marihuana, medicinski kanabis, konoplja, CBD, THC

SUMMARY:

Hemp (*Cannabis sativa L.*, *Cannabinacae*) is an annual dioecious herbaceous angiosperm, whose stem and leaves are covered with short hairs. Of the botanical divisions, the most common is the one that divides hemp into three types:

1. Industrial (lat. *Cannabis sativa L*. subsp. *Sativa*),
2. Indian hemp (lat. *Cannabis sativa L*. subsp. *Indica*),
3. Wild hemp (lat. *Cannabis ruderalis*).

There are more than 400 different structurally recognizable compounds in the biological structure of hemp, the most important of which are cannabinoids. Cannabinoids are the active ingredients of hemp. From the plant *Cannabis sativa L*. the most famous are cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC), and the less known cannabigerol (CBG), cannabichromen (CBC), cannabicyclol (CBL)...
We distinguish three types of cannabinoids: phytocannabinoids, synthetic cannabinoids, endocannabinoids. After the discovery of the endocannabinoid system, a connection was established between the human body and the plant. Endogenous cannabinoids interact with certain receptors located in various parts of our body, such as the central nervous system and the immune system. They activate two types of receptors: CB1 and CB2. Hemp is used to make a variety of commercial and industrial products, including: rope, textiles, clothing, footwear, food, paper, bioplastics, insulation and biofuel. The use of medical cannabis can be divided into several areas, and the main effects are: antiemetic action, analgesic, antidepressant, in the treatment of arthritis, cancer, to increase appetite, restful sleep… The impact of cannabis in the treatment of cancer symptoms is certainly not small. However, cannabis, like all other kind of medicine, needs to undergo a number of studies in order to be accepted as a medicine, as well as the appropriate dose and possible side effects. In research to date, cannabis has shown interesting efficacy against tumor cell growth. In Croatia, the use of medical cannabis, prescribed by a doctor, has been allowed since 2016.

Keywords: cannabis, marijuana, medical cannabis, hemp, CBD, THC

SADRŽAJ:

1. Uvod 1
2. Morfologija biljke 2
   2.1 Konoplja/Marihuana 4
3. Aktivne tvari i najvažniji spojevi 4
   3.1 Tetrahidrokanabinol (THC) 7
   3.2 Kanabidiol (CBD) 8
   3.3 Kanabinol (CBN) 10
   3.4 Kanabigerol (CBG) 11
4. Kanabinoidni receptori CB1/CB2 12
5. Primjena konoplje 14
6. Primjena medicinskog kanabisa 15
   6.1 Farmaceutski oblici 16
   6.2 CBD ulje 17
   6.3 CBD cvijet 19
7. Potencijal u liječenju karcinoma 20
8. Zakonske regulative 21
9. Zaključak 22

1. Uvod

Biljka kanabis (*Cannabis sativa L.*) je kontrovezna biljka koja svakodnevno privlači veliku pažnju. Široko je rasprostranjena, te raste u umjerenim i tropskim područjima. Vrlo je složena sastava, sa preko 400 poznati spojeva, od kojih su najvažniji kanabinoidi, posebice tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD). Nakon otkrića endokanabinoidnoga sustava, ustanovljena je povezanost između ljudskoga tijela i biljke. Zbog svojeg medicinskog djelovanja predmet je mnogih znanstveni istraživanja, te tema razgovora u brojnim državama. Njezina uporaba seže u brojne sfere života, od industrije, prehrane, medicine, tekstila, građevine, higijene i dr.

2. Morfologija biljke

Konoplja (*Cannabis sativa L., Cannabinacae*) je jednogodišnja dvodomna (muški cvjetovi i ženski cvjetovi na zasebnim, odvojenim biljkama) zeljasta kritosjemenjača, kojoj su stabljika i listovi prekriveni kratkim dlačicama. Ovisno o vrsti konoplje, visina stabljika varira od nekoliko desetaka centimetara do šest metara (u prosjeku 2-3m). Visina stabljike ovisit će o području uzgoja (na sjeveru je stabljika niska, a na jugu visoka), tipu tla, agro-tehnici i uvjetima uzgoja. Stabljika muških biljaka nešto je viša od stabljike ženskih biljaka. Od botaničkih podjela najzastupljenija je ona koja konoplju dijeli na tri vrste (Slika 1.), i to:

1. Industrijska (lat. *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa).*
2. Indijska konoplja (lat. *Cannabis sativa* L. subsp. *indica* – sadrži visoki postotak psihoaktivne tvari THC).
3. Divlja konoplja (lat. *Cannabis ruderalis*).

Dio botaničara priklonio se drugoj klasifikaciji, prema kojoj postoji samo jedna vrsta, *Cannabis sativa* , sa dvije podvrste:

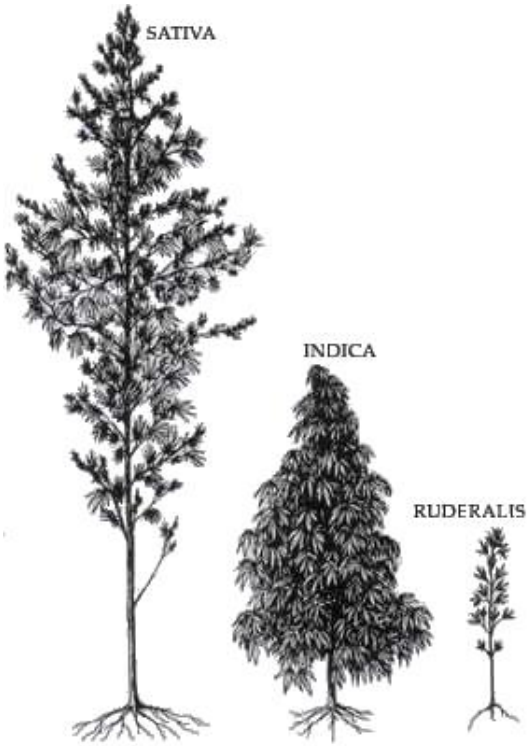
1. *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa*
2. *Cannabis sativa* L. subsp. *Indica*

Često poistovjećivanje industrijske konoplje (*C. sativa* L. subsp. *sativa*) sa indijskom konopljom (*C. sativa* L. subsp. *indica*) proizlazi iz njihovih vrlo sličnih morfoloških obilježja, no one se znatno razlikuju po količini tetrahidrokanabinola (THC), psihoaktivne tvari kod ženskih biljaka. Industrijska konoplja sadrži od 0,1 % do 0,3 % THC-a dok indijska može imati i do 10 puta više.

Cvjetovi na ženskim biljkama izlučuju smolu, u kojoj se većinom nalaze sastojci odgovorni za medicinsku djelotvornost.

Smola ima funkciju zaštite biljke od visokih temperatura i očuvanje vlage, pa biljke najbogatije smolom rastu u vrućim predjelima poput Indije, i Srednjeg Istoka.

Isključivo ženski cvjetovi su pogodni za konzumaciju i uzgajanje.



Slika 1. Razlike između vrsti *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* i *Cannabis ruderalis*.

Slika 2. Razlike u listovima između vrsti *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* i *Cannabis ruderalis*.

2.1 Konoplja/Marihuana

Konoplja se odnosi na biljku *Cannabis sativa* koja je uzgojena za dobivanje vlakana. Koristi se za izradu odjeće, u graditeljstvu(izolacija), ima visoku nutritivnu vrijednost, hranu, poljoprivredu, industriju i dr.

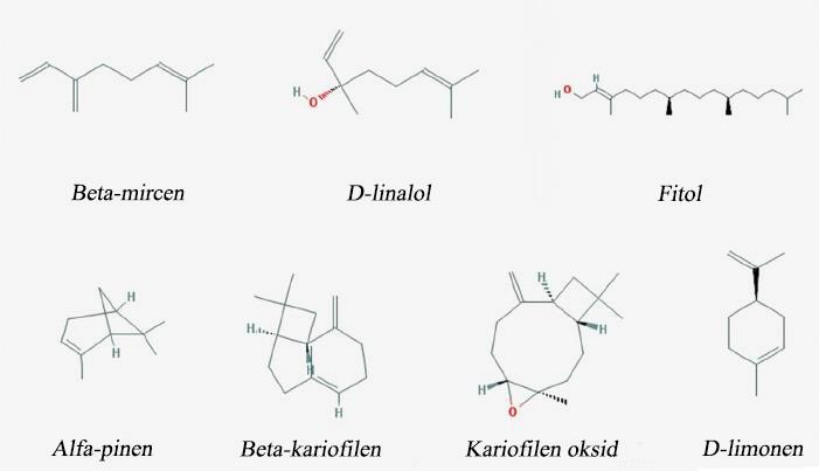
Marihuana je izraz koji se koristi za opisivanje osušene biljke *Cannabis sativa*, posebno uzgajane kako bi se dobile smolne žlijezde koje rastu na cvijeću, odnosno vrhovima i lišću biljke. Marihuana se zbog visokog sadržaja aktivnih komponenti, kanabinoida, koristi u medicinske i rekreativne svrhe.

Znanstvena razlika između konoplje i marihuane dolazi ovisno iz svrhe zbog koje je uzgojena, jer obje biljke pripadaju istom rodu *Cannabis*, a one su također dio iste vrste, *Cannabis sative*.

3. Aktivne tvari i najvažniji spojevi

U biološkoj strukturi konoplje postoji više od 400 raznih strukturalno prepoznatljivih spojeva. Među sastojcima se nalazi velik broj kanabinoida (ovisno o uzgoju i vrsti konoplje, broj varira od 60 do 110), nitrozamina, policiklički aromatskih ugljikovodika, aromatskih amina, proteina, glikoproteina, enzima, šećera, hidrokarbonski spojeva, alkohola, aldehida, masnih kiselina, estera, steroida, terpena, fenola, flavonoida i dr.

Terpeni (Slika 3.) su zaslužni za aromu kanabisa.



Slika 3. Primjeri terpena *Cannabis sativa*

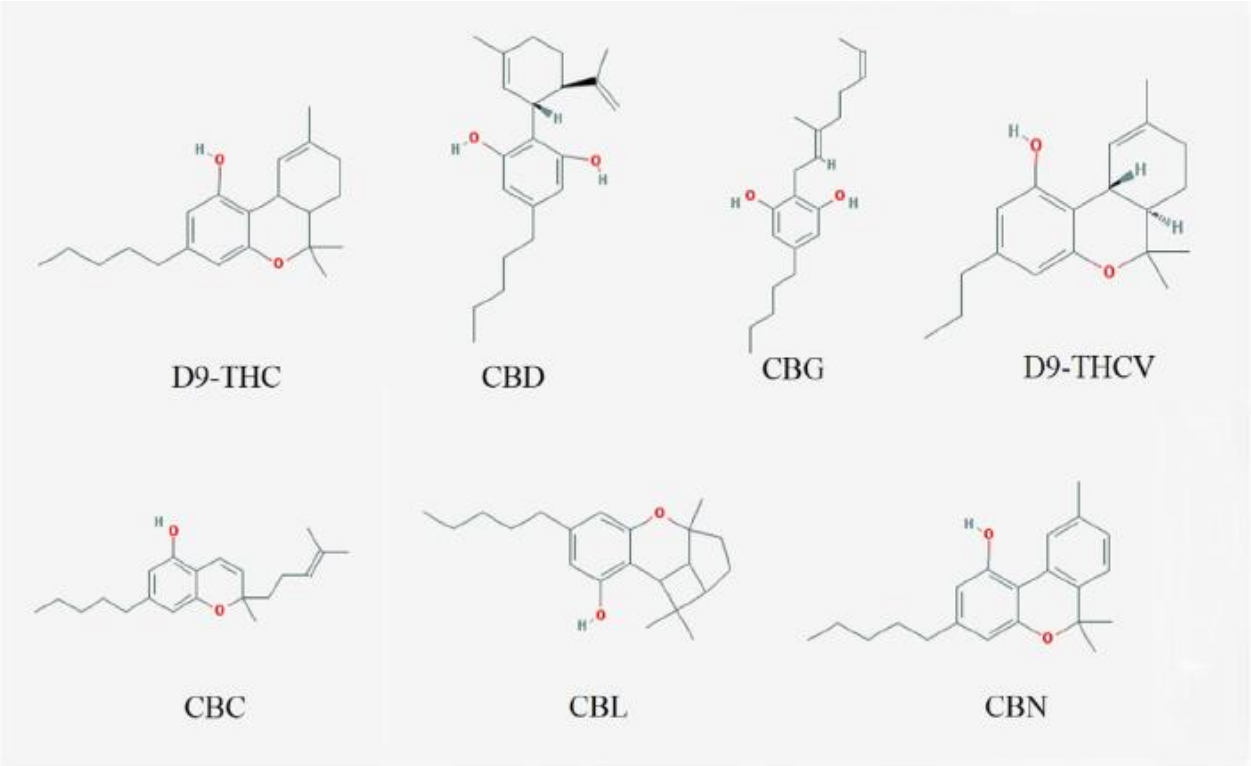
Kanabinoidi su aktivni sastojci konoplje.

Iz biljke *Cannabis sativa* L. najpoznatiji su (Slika 4.) : kanabidiol (CBD), kanabinol (CBN), delta-9-tetrahidrokanabinol (delta-9-THC), te manje poznati kanabigerol (CBG), kanabikromen (CBC), kanabiciklol (CBL)...

Unutar biljke kanabinoidi se sintetiziraju i akumuliraju u obliku karboksilnih (organskih) kiselina (CBDA, THCA, CBNA…), koje se zatim pretvaraju u neutralne oblike dekarboksilacijom.

Razlikujemo tri vrste kanabinoida:

1. Fitokanabinoidi iz biljke kanabisa (Slika 5.)
2. Sintetski kanabinoidi koji se baziraju na kemijskoj strukturi THC-a ili njegovih liganda koji se vežu nakanabinoidne receptore,
3. Endokanabinoidi koji su prirodni spojevi (postoje u tijelu).

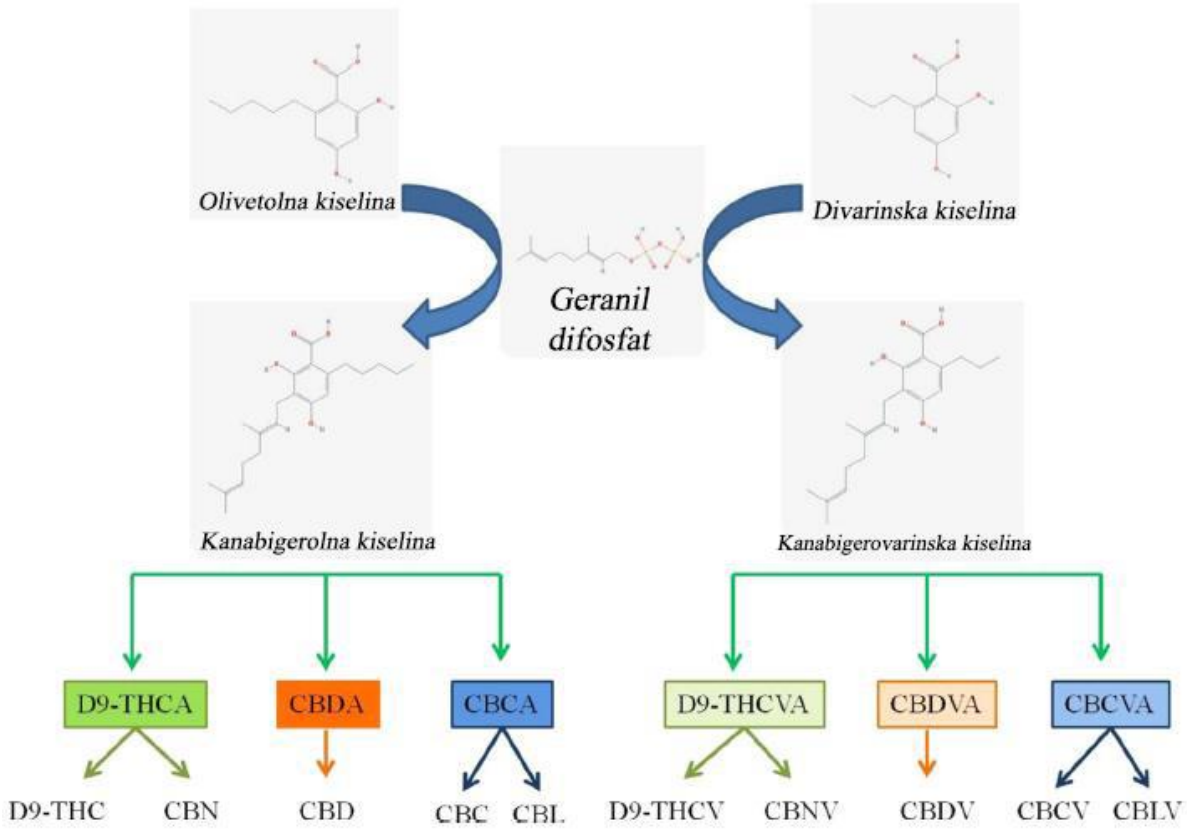


Slika 4. Strukturne formule fitokanabinoida Cannabis sativa: Δ-9-tetrahidrokanabinol (D9-THC), kanabidiol (CBD), kanabigerol (CBG), Δ-9-tetrahidrokanabivavarin (D9-THCV), kanabikromen (CBC), kanabiciklol (CBL), kanabinol (CBN).

Kanabinoidi nisu ravnomjerno raspoređeni u biljci. Osušeni listovi ženske biljke sadrže najveću količinu THC-a 2-3%, zatim slijede donji listovi gdje je sadržaj manji od 1% i stabiljka s udjelom ≤ 0,3%, dok u sjemenkama i korijenju kanabinoidi nisu prisutni. Razlike u koncentracijama posljedica su prisutnosti žljezdanih dlaka.

Kvalitativna karakterizacija konoplje uključuje određivanje omjera kanabinoida tetrahidrokanabinola i kanabidiola (THC/CBD) u biljci. Razlikujemo dva kemotipa.

Prvom kemotipu pripadaju biljke za medicinsku primjenu i rekreaciju u kojima je omjer THC/CBD veći od 1, dok je u industrijskom kemotipu omjer THC/CBD manji od 1. Osim ova dva uveden je i treći kemotip u kojem je THC/CBD omjer približno 1. Količina kanabinoida ovisi o brojnim biotičkim i abiotičkim čimbenicima uključujući spol i starost biljke, izloženosti danjem svjetlu, temperaturi, UV intenzitetu kojem je biljka izložena i tlu u kojem se uzgaja.



Slika 5. Biosinteza glavnih fitokanabinoida

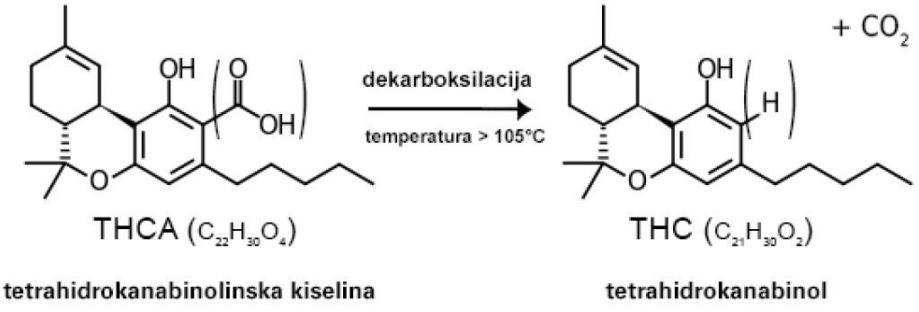
3.1 Tetrahidrokanabinol (THC)

Kanabinoid (-)3,4-trans-delta-1-tetrahidrokanabinol, poznat i kao delta-1-THC, delta-9-THC ili samo THC (Slika 6.), fitokanabinoid koji se nalazi u biljkama kanabisa.

Aktivni spoj tetrahidrokanabinol (THC), kanabinoidni alkaloid, viskozna je smola koja ne može kristalizirati. Na sobnoj temperature u čistom obliku je čvrst i staklast, a ugrijan postaje ljepljiv i viskozan. THC je vrlo slabo topljiv u vodi, ali je vrlo topljiv u većini organskih otapala poput etanola ili heksana. Kao i kod nikotina i kofeina, glavna funkcija THC-a u konoplji, poput mnogih farmakološkiaktivnih sekundarnih metabolita u biljkama, najvjerojatnije je zaštita biljke od štetočina. Izrazito je psihoaktivan, a u biljci se nalazi u velikim količinama.

Kako je delta-9-THC glavni sastojak kanabisa, njegova količina se koristi kao parametar potencijala biljke. Uobičajene koncentracije THC-a su manje od 0,5% za inaktivnu konoplju, 2-3% za lišće marihuane, te 4-7% za marihuanu bolje kvalitete. Više koncentracije se u biljci mogu pronaći u pupoljcima, nakon što se iz njih uklone sjemenke, i tada vrijednost THC-a doseže čak 20-30%. Najviše koncentracije mogu se dobiti izradom ekstrakata.

Tetrahidrokanabinol se u biljci ne nalazi u svom aktivnom obliku, već u obliku tetrahidrokanabinolinske kiseline (THCA). Tetrahidrokanabinolinska kiselina u reakciji dekarboksilacije, koju katalizira toplina, prelazi u tetrahidrokanabinol. To znači da, ukoliko osoba konzumira “sirovi” kanabis, odnosno kanabis koji nije toplinski obrađena, neće osjetiti njezin psihoaktivni učinak.



Slika 6. Reakcija dekarboksilacije THCA u THC

Pri malim dozama THC ima analgetička svojstva, što je dovelo do njegove upotrebe pri ublažavanju boli. Neki drugi poznati učinci su poticanje apetitita, pojačava osjete mirisa i sluha, ublažavanje agresije, relaksacija, sve povezano sa stimulacijom CB1 receptora u središnjem živčanom sustavu. Nekoliko studija pokazalo je da THC ima i antiemetički učinak, što ga čini potencijalnim lijekom protiv mučnine i povraćanja kod onkoloških bolesnika (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165951/).

THC se u mozgu veže za specifični kanabinoidni receptor CB_1. Prisutnost ovih specijaliziranih receptora u mozgu navela je istraživače na mogućnost postojanja endogenih kanabinoida koje proizvodi tijelo. Krenula je potraga za tvarima koje normalno proizvodi mozak i koji se vežu za kanabinoidne receptore, takozvani prirodni ligand, što je dovelo do otkrića anandamida, 2-arahidonoil glicerol (2-AG) i ostalih sličnih spojeva.

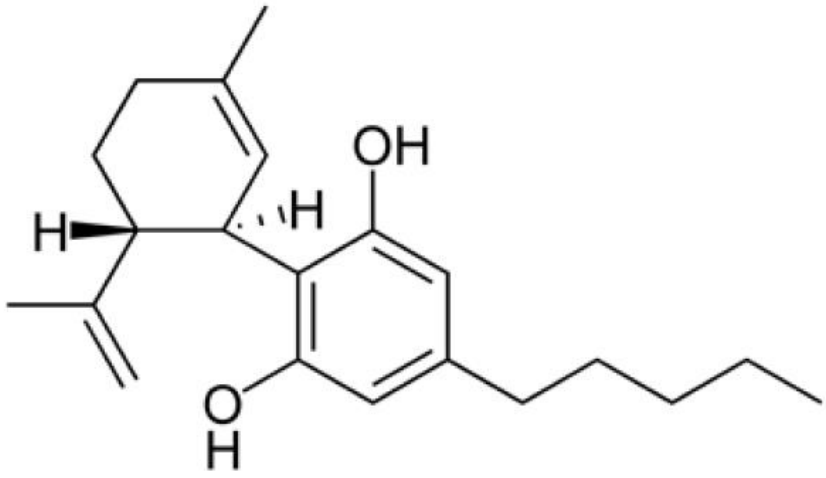
3.2 Kanabidiol (CBD)

Kanabidiol (Slika7.) je osnovni kanabinoid vlakana industrijske konoplje (*Cannabis sativa L.*) Nema psihoaktivna svojstva i znanstvena istraživanja su pokazala kako posjeduje brojne pozitivne učinke, te da ima značajno širi potencijal medicinskog djelovanja.

Kanabidiol je fitokanabinoid koji se u mnogim vrstama kanabisa pojavljuje u najvećoj koncentraciji nakon THC-a. Vezanjem na kanabinoidne receptore u tijelu, CBD ublažava grčeve, mučnine i bol, djeluje protuupalno i štiti živčane stanice.

Pokazalo se da CBD pomaže kod epileptičnih napadaja te ima terapijski učinak kod psihijatrijskih poremećaja (posebice anksioznosti). Kanabidiol ima potencijalna antioksidativna svojstva, a nedavna istraživanja na životinjama su pokazala da se može koristiti u prevenciji dijabetesa, nekih vrsta raka, te čak infekcija poput kravljeg ludila.

CBD može biti koristan u liječenju atipičnih psihoza kod pacijenata koji boluju od shizofrenije (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843725/).



Slika 7. Struktura kanabidiola (CBD)

CBD nema isto psihoaktivno djelovanje kao THC, i može promijeniti učinke THC-a na tijelo ako su oboje prisutni.

Postoje 3 glavna načina kako se CBD ekstrahtira iz biljke kanabis:

1. Ekstrakcija alkoholom,
2. Ekstrakcija uljem
3. Superkritička CO_2 ekstrakcija.

Ekstrakcija CBD-a alkoholom se radi, tako što se dijelovi industrijske konoplje koji su bogati CBD-om, a to su dijelovi stabljike i cvjetovi, unose u čisti alkohol. Zatim se smjesa zagrijava, nakon čega cijeli spektar kanabinoida izolira iz biljke. Metoda ekstrakcije CBD-a alkoholom vrlo je jednostavna i jeftina.

Druga metoda ekstrakcije je vrlo slična prvoj, samo što se umjesto alkohola koristi ulje. Uglavnom se koriste jestivo maslinovo i kokosovo ulje. Ova metoda ekstrakcije je također vrlo jeftina i jednostavna.

Zadnja, i ujedno najskuplja je metoda superkritičke CO_2 ekstrakcije koja se obavlja tako što se CO_2 hladi na niske temperature i onda se koristi za razgradnju CBD-a iz biljke, uz očuvanje ostalih kanabinoida, terpena, flavonoida, antioksidansa i hranjivih tvari. Korištenjem CO_2 kao otapala za ekstrakciju, ulje ne dolazi u dodir s toksinima ili teškim metalima.

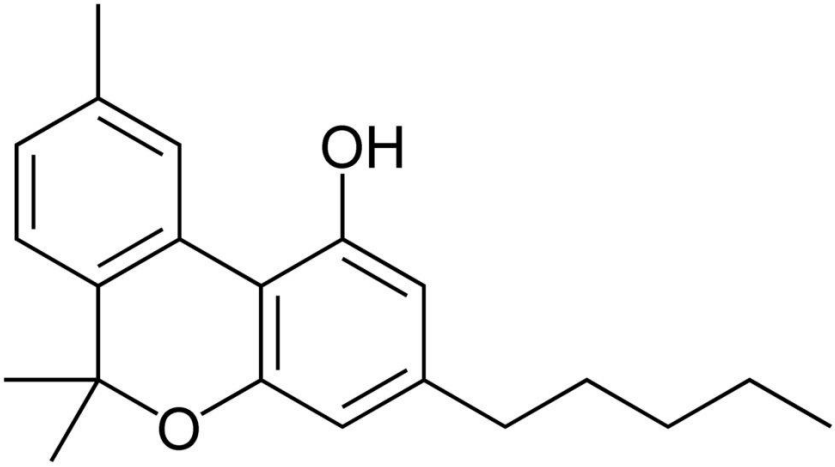
Sve se odvija na temperaturama nižim od 35ºC, što je izuzetno bitno za očuvanje dragocjenih sastojaka u konačnom proizvodu.

Kanabidiol se može unositi u tijelo na više načina, uključujući udisanjem dima ili pare kanabisa, kao aerosolni sprej. Može se isporučiti kao CBD ulje koje sadrži samo CBD kao aktivni sastojak, CBD-dominantno ulje ekstrakta konoplje, kapsule, osušeni kanabis ili tekuća otopina na recept.

U biljci marihuane, tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD) nastaju iz istog prekursora - kanabigerolinske kiseline. Zbog toga je teško uzgojiti biljku koja ima visok sadržaj jedne i druge aktivne komponente. U biljkama u kojima je enzim odgovoran za stvaranje CBD-a slabo aktivan ili inaktivan, sadržaj THC-a je visok. Većina marihuane koja se uzgaja radi prodaje, uzgajana je na način da se inhibiraju enzimi odgovorni za nastanak CBD-a, kako bi sadržaj THC-a bio što viši.

3.3 Kanabinol (CBN)

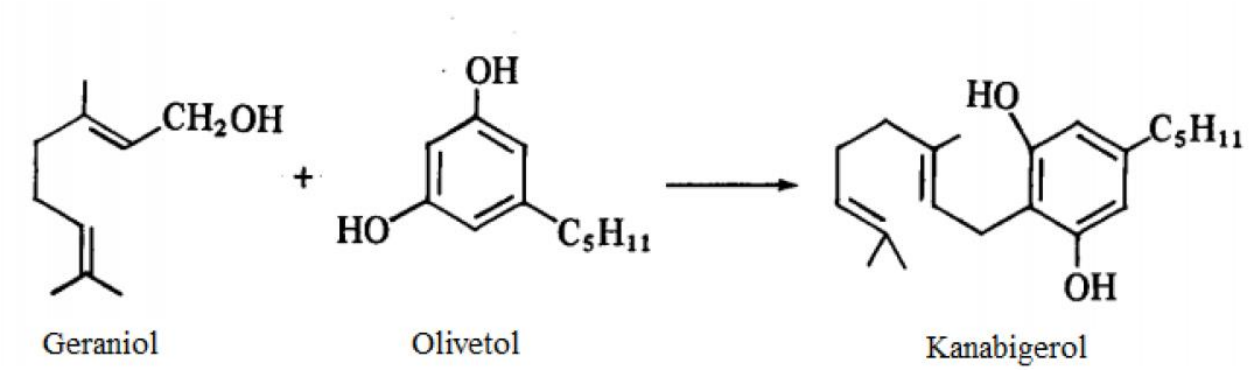
Kanabinol (Slika 8.) je treći po zastupljenosti kanabinoid u kanabisu, a nastaje kemijskom razgradnjom tetrahidrokanabinola(THC).
Djeluje kao slab agonist CB1 receptora, dok mu je učinak na CB2 receptore jači, ali jos uvijek dosta slabiji od učinka THC.
Velike količine ovog kanabinoida nalaze se u biljci koja nije čuvana na adekvatan način, pa se u njoj THC razgradio na CBN.



Slika 8. Struktura kanabinola (CBN)

3.4 Kanabigerol (CBG)

Prvi je spoj koji je u čistom obliku izoliran iz konoplje. Nastaje kondenzacijom geraniola i olivetola. Svi tipovi kanabinoida dolaze od kanabigerolnog tipa i razlikuju se po načinu ciklizacije tog prekursora, a u prirodi dolaze u obliku kiselina koje dekarboksilacijom pod utjecajem topline, lužine ili svjetla prelaze u svoje aktivne oblike.



Slika 9. Sinteza kanabigerola

4. Kanabinoidni receptori CB1/CB2

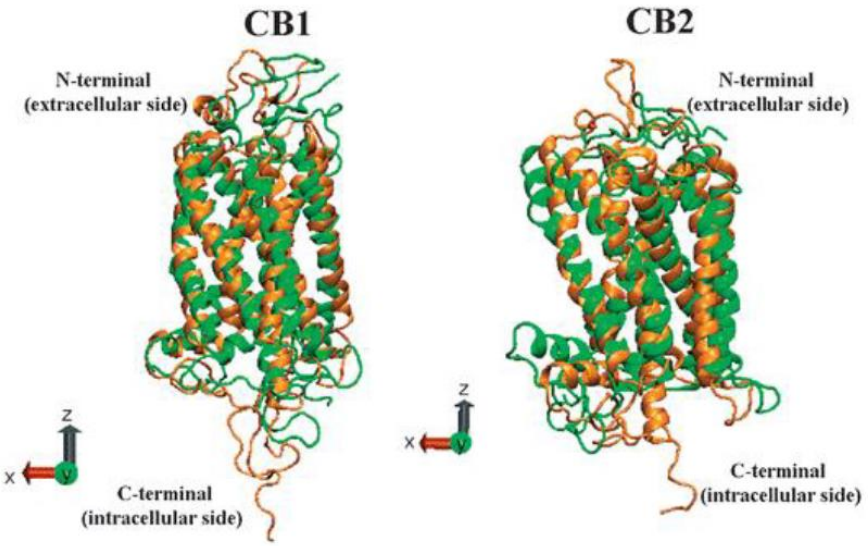
Endokanabinoidnog sustav (EKS) sastavljen je od kanabinoidnih receptora, endogenih liganda, sekundarnih glasnika i endokanabinoidnih razgradnih puteva. Za razumijevanje EKS-a važno je poznavanje dva ljudska kanabinoidna receptora (Slika 10.), CB1 i CB2, dok je treći GPR55 u procesu karakterizacije.

Funkciju endokanabinoidnog sustava istraživali su brojni znanstvenici, a zaključili su da ima važnu ulogu u regulaciji imunološkog sustava, upalnih procesa, krvnog tlaka, tjelesne temperature, gastrointestinalne funkcije, analgezije(odsutnost boli) i brojnih drugih tjelesnih procesa.

Endogeni kanabinoidi u međudjelovanju su s određenim receptorima koji se nalaze u raznim dijelovima našeg tijela, poput središnjeg živčanog sustava i imunološkog sustava. Aktiviraju dvije vrste receptora:

CB1 receptori smješteni su uglavnom na živčanom tkivu u okviru centralnog živčanog sustava, CB2 receptori su poglavito vezani uz imunološki sustav, slezenu, tonzile, limfne čvorove, makrofage i limfocite, prisutni su i u mikrogliji.

CB1 receptori odgovorni su za psihoaktivne učinke određenih kanabinoida, a CB2 za protuupalne i druge terapijske učinke kanabisa.



Slika 10. Kanabinoidni receptori

Kanabinoidni receptori građeni su od sedam transmembranskih domena (heliksa) spregnutih s G-proteinom do čije aktivacije dolazi nakon vezanja liganda (kanabinoida/endokanabinoida) s ekstracelularne strane receptora, što pokreće daljnju unutarstaničnu signalizaciju.

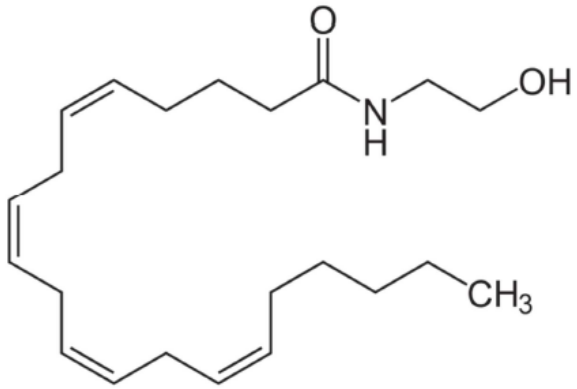
Glavni ljudski endokanabinoidi su arahidonoil etanolamid, anandamid (AEA) i 2 - arahidonoil glicerol (2-AG).

AEA je fiziološki agonist (tvar koja aktivira receptore u mozgu) CB1 receptora, a 2-AG je je fiziološki ligand za CB2 receptore. Njihov farmakološki učinak sličan je THC-u.

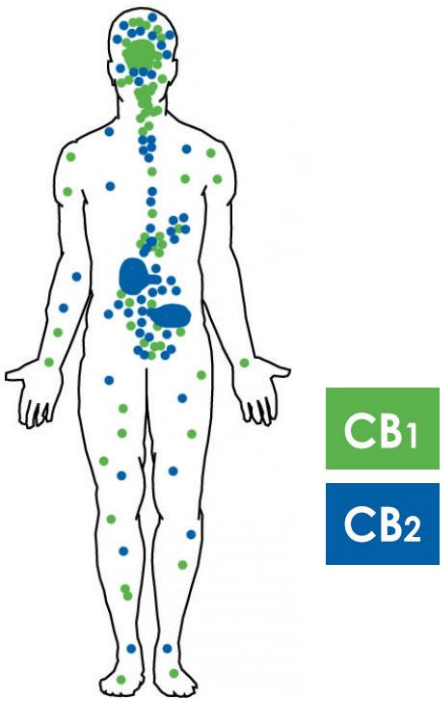
Biosinteza endokanabinoida odvija se u neuronima.

Anandamid (Slika 11.) interagira s CB receptorima tijela slično kanabinoidima kao što je THC. To je neurotransmiter i ligand koji djeluje kao glasnik za CB receptore koji se nalaze u tijelu.

Naša tijela stvaraju anandamid s ciljem održavanja homeostaze. Anandamid to čini tako što regulira upalne procese i sudjeluje u neuronskoj signalizaciji. Pri nastajanju, veže se prvenstveno s kanabinoidnim receptorima CB1 i CB2 kao kanabinoid, kao što je THC.



Slika 11. Struktura endogenog kanabinoida anandamida



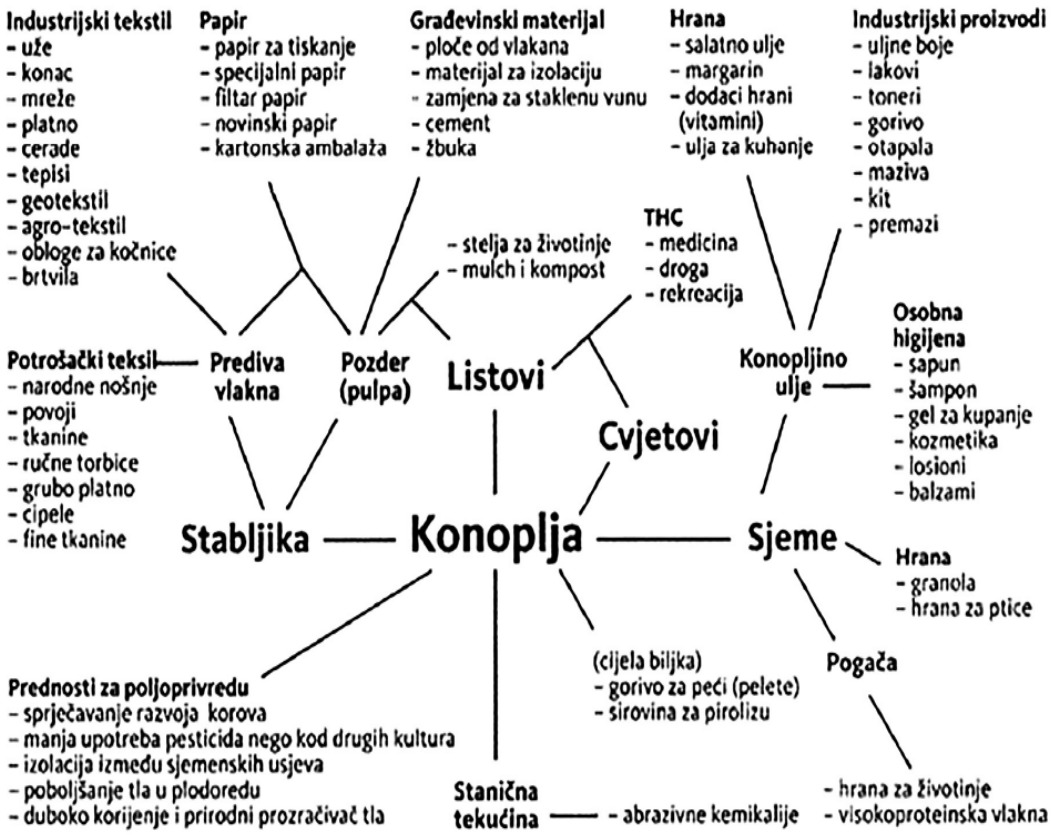
Slika 12. Raspodjela CB1 i CB2 receptora u tijelu

5. Primjena konoplje

Konoplja se koristi za izradu različitih komercijalnih i industrijskih proizvoda, uključujući: konop, tekstil, odjeću, obuću, hranu, papir, bioplastiku, izolaciju i biogorivo.

Najbolja vlakna konoplje koriste se za izradu tekstila, ali obično se kombiniraju s drugim vlaknima, poput lana, pamuka ili svile, poliestera, za izradu pletenih tkanina.

Unutarnja vlakna biljke su drvena i obično se primjenjuju u industriji.Kad se oksidira ulje od konoplje iz sjemena postaje čvrsto i može se koristiti u proizvodnji boja na bazi ulja, u kremama kao hidratantno sredstvo, u kulinarstvu i u proizvodnji plastike. Sjemenke konoplje koriste se i u mješavini hrane za ptice.



Slika 13. Primjena konoplje

6. Primjena medicinskog kanabisa

Oblici medicinskog kanabisa uključuju:

1. Sirovi biljni kanabis: bilo koji dio biljke roda kanabis,

2. Ekstrakt kanabisa: obično organskim otapalima dobiveno ulje koje se ekstrahira iz biljke, ili bilo koji drugi pripravak koji ga sadrži. Pri tom je magistralni pripravak pripremljen u skladu s liječničkim receptom za svakog pojedinog bolesnika,

3. Kanabinoidi: skupina kemijskih spojeva s učinkom na kanabinoidne receptore, bilo da se radi o fitokanabinoidima ili sintetskim spojevima.

Primjena kanabisa može se podijeliti na nekoliko područja, a glavna djelovanja su:

1. Antiemetičko djelovanje i stimulacija apetita (kod mučnina, povraćanja)
2. Spazmolitičko i antikonvulzivno djelovanje (izazvanih epilepsijom, multiplom sklerozom, ozljedom kralježnice, Tourettov sindrom)
3. Analgetičko djelovanje (ublažavanje boli kod velikog broja bolesti, od migrene do reumatizma, kao i za kroničnu bol uzrokovanu ozljedama živaca…)
4. Protuupalno djelovanje i modulacija imunosnog sustava
5. Anksiolitičko i antidepresivno djelovanje
6. Liječenje artritisa
7. Liječenje karcinoma

6.1 Farmaceutski oblici

Za sada se primjenjuju tri lijeka u kliničkoj praksi.

Dronabinol je sintetski izomer THC-a. Proizvodi ga United Pharmaceutical Inc., a dostupan je u SAD-u, Kanadi i nekim zemljama EU-a. Indiciran je za poboljšanje apetita kod anoreksije uzrokovane AIDS-om te kontrolu mučnine i povraćanja za vrijeme kemoterapije. Istraživanja pokazuju da je učinkovit i u reduciranju neuropatske boli kod multiple skleroze (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC498019/).

Nabilon je sintetski kanabinoid, 1 mg nabilona ekvivalent je 7–8 mg dronabinola. Proizvodi ga Eli Lilly Co. FDA ga je odobrio 1985. za ublažavanje mučnine i povraćanja kod kemoterapije karcinoma. Kod terapije akutne boli nije učinkovit, dok određena istraživanja pokazuju učinkovitost kod neuropatske kronične boli. Učestalost nuspojava je visoka te se pospanost i/ili vrtoglavica mogu pojaviti u 60 – 70% bolesnika, pa ipak to će rijetko dovesti do prestanka uzimanja toga lijeka. Međutim, druge uznemirujuće nuspojave kao što su hipotenzija, ataksija, vidni poremćaji te toksične psihoze najčešće dovode do prekida terapije.

Nabiximol je sprej koji sadržava ekstrakt biljke kanabis, odnosno kanabinoide THC i CBD u omjeru 1 : 1 (2,7 mg : 2,5 mg). Proizvodi ga GW Pharmaceuticals iz Velike Britanije. Ponajprije je namijenjen ublažavanju simptoma boli kod multiple skleroze. Ispituje se njegov potencijal za druge bolesti (karcinomsku bol, epilepsiju, gliom, tip 2 dijabetesa). Proces njegove registracije započeo je u mnogim drugim zemljama diljem svijeta.

6.2 CBD ulje

CBD ulje se ekstrahira iz smolastih trihoma kanabisa. Količina CBD-a prisutna u trihomu ovisit će o sorti kanabisa ili konoplje. Industrijska konoplja s niskom smolom koja je zakonski definirana kao kanabis (s manje od 0,3 % THC-a), po suhoj težini ima manje trihoma - a samim tim i manje ulja - od sorti kanabisa s visokom smolom.

U većini vrsta kanabisa prevladava THC, te u znatno manjem omjeru CBD. Dakle, izbor odgovarajuće vrste bogate CBD-om, ključan je za ekstrakciju CBD ulja.

Postoji nekoliko načina za ekstrakciju CBD ulja iz kanabisa. Svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke. Nakon što se izolira iz biljke i otapalo ukloni, CBD ulje može se rafinirati i formulirati u različitim oblicima: jestive namirnice, tinkture (alkoholni ekstrakt), pilule, kapi, patrone ulja “za pušenje (vape)”, u obliku napitka, krema i sl.

Slika 14. CBD ulje

CBD ulje se koristi za:

1. Ublažavanje boli(učinkovit u smanjenju boli povezane s bolestima poput multiple skleroze i reumatoidnog artritisa),
2. Smanjivanje anksioznosti i depresije,
3. Može ublažiti simptome povezane s rakom (mučnina, povraćanje i bol),
4. Za redukciju akni,
5. Za ublažavanje simptoma povezanih s epilepsijom i Parkinsonovom bolesti, kao i u smanjivanju napredovanja Alzheimerove bolesti,
6. Zdravlje srca (smanjenje krvnog tlaka i sprečavanje oštećenja srca),

7. Ostalo (neke studije sugeriraju da CBD može pomoći kod dijabetesa, mentalnih poremećaja i određenih vrsta karcinoma. Međutim, potrebno je još kliničkih istraživanja).

6.3 CBD cvijet

CBD cvijet je *Cannabis sativa* cvijet koji sadrži manje od 0,3% THC-a.

CBD cvjetovi se mogu uzgajati na otvorenom ili u zatvorenom prostoru, s time da unutarnji cvijet CBD-a nudi znatno veću kvalitetu i potencijal.

Mnogi konzumenti preferiraju CBD cvjetove zbog velike mogućnosti izbora na tržištu prilikom kupnje.

CBD cvijetovi se konzumiraju pušenjem, u raznim jelima kao npr. kolačići (pod uvjetom da su izloženi određenoj temperaturi koja aktivira CBD), putem uređaja i raznih aparata za pušenje(vape, bong)…

Slika 15. CBD cvijet domaćeg distributera “Garica”

7. Potencijal u liječenju karcinoma

Rak se ističe nekontroliranim dijeljenjem stanica i programiranom staničnom smrću (apoptoza), koja proizlazi iz svekupnog oštećenja važnih gena/stanica. Veliki broj gena treba biti oštećen kako bi došlo do rasta malignih stanica i njihova širenja (metastaze). Rak može biti nasljedan i/ili uzrokovan vanjskim faktorima (duhan, zračenje i drugo) ili unutrašnjim faktorima (naslijeđene mutacije, hormoni). Prva svojstva THC-a zabilježena su prije 40ak godina, kada je utvrđeno kako unos THC-a inhibira rast plućnih adenokarcinomalnih stanica *in vivo* i *in vitro*. Tetrahidrokanabinol (THC) inhibira induciran rast i migraciju receptora epidermalnoga faktora rasta (eng. epidermal growth factor receptor, EGFR) koji se nalazi na površini mnogih tumorskih stanica, čijom aktivacijom se potiče rast i razmnožavanje tumorske stanice. Rak pluća koji eksprimira receptor epidermalnoga faktora rasta obično je izuzetno agresivan i otporan na kemoterapiju. *In vivo* studije pokazuju kako kanabinoidi reduciraju rast tumora i metastaze kao i staničnu proliferaciju i angiogenezu (stvaranje kvnih žila) putem CB1 i CB2 ovisnih mehanizama kod miševa u kojih su injektirane različite vrste sojeva raka dojke. Mehanizmi kojima kanabinoidi/kanabinoidni receptori utječu na proliferaciju, migraciju i apoptozu kancerogenih stanica jesu prilično kompleksni i još uvijek nedovoljno poznati.

Posljednjih godina, kanabinoidi su se počeli opsežnije proučavati zbog uočenih potencijalnih antitumorskih učinaka. Brojne stanične kulture te ispitivanja na životinjama pokazala su antitumorske učinke kanabinoida kod različitih vrsta karcinoma. *In vitro* je dokazano izravno antiproliferativno djelovanje kanabinoida na nekoliko vrsta tumorskih stanica (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171598/). Taj je učinak posljedica inhibicije rasta tumora posredovane zaustavljanjem ili apoptozom staničnog ciklusa, kao i smanjenjem prokrvljeosti i metastaza. Modeli raka *in vitro* i *in vivo* pokazuju da kanabinoidi mogu učinkovito mijenjati rast tumora, međutim, antitumorski učinci u velikoj mjeri ovise o vrsti raka i dozi, tj. koncentraciji lijeka. Razumijevanje kako su kanabinoidi sposobni regulirati esencijalne stanične procese uključene u tumorigenezu, poput progresije kroz stanični ciklus, stanične proliferacije i stanične smrti, kao i interakcije između kanabinoida i imunološkog sustava, presudni su za poboljšanje postojećih i razvoj novih terapijskih pristupa za bolesnike s rakom.

Utjecaj kanabisa u liječenju simptoma karcinoma zasigurno nije malen. Međutim, kanabis mora, kao i svi ostali lijekovi, da bi bio prihvaćen kao lijek, proći brojna istraživanja, kao i što se treba odrediti odgovarajuća doza i mogući neželjeni učinci. U dosadašnjim istraživanjima, kanabis je pokazao i izuzetno zanimljivu djelotvornost protiv rasta tumorskih stanica.

8. Zakonske regulative

Radna skupina Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za medicinsku marihuanu je u ljeto 2015. izašla u javnost sa svojim prijedlozima za koje simptome bi uporaba medicinske marihuane bila opravdana i za koje postoji dovoljna količina kliničkih istraživanja. Nakon provedene javne rasprave, 15. listopada 2016. godine na snagu stupio Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept kojim je Hrvatska postala 13. zemlja Europske unije u kojoj će se omogućiti propisivanje lijekova baziranih na indijskoj konoplji. Stupanjem Pravilnika na snagu, lijekove koji sadržavaju THC ili nabilon (sintetski kanabinoid) mogu prepisivati izabrani liječnici u djelatnosti opće/obiteljske medicine te zdravstvene zaštite predškolske djece i zdravstvene zaštite žena po preporuci doktora medicine specijalista neurologije, internista onkologije, onkologije i radioterapije, infektologije i specijalista pedijatara sa subspecijalizacijom iz neuropedijatrije i to na neponovljivi recept na teret bolesnika. Liječnik na recept smije propisati količinu potrebnu za liječenje najviše do 30 dana, a ukupna količina propisanog THC-a ne smije biti veća od 7,5 grama. Pripravci koji sadrže navedene psihoaktivne tvari mogu se propisivati za ublaživanje tegoba kod multiple skleroze, karcinoma, epilepsije i AIDS-a. U Hrvatskoj kao i većini drugih članica EU može se slobodno saditi, prerađivati i prodavati samo konoplja s udjelom THC-a do 0,2 %. Kao hrana ili dodatak prehrani prodaju se njezine sjemenke i ulje te još neki prehrambeni proizvodi. U Hrvatskoj je sve više uzgajivača industrijske konoplje, najviše u Slavoniji, i većinu izvoze uglavnom u EU te ostvaruju sve veće prihode.

9. Zaključak

U ovom radu opisan je sastav i podjela biljke kanabis (*Cannabis sativa L.)*, kao i najvažniji spojevi, mogućnosti upotrebe prije svega u medicini/liječenju, zatim industriji i slično.

Kanabis se već tisućama godina koristi kao lijek za ublažavanje boli, mučnine, povraćanja, grčeva i brojnih drugih bolesti. Brojna istraživanja su dokazala učinkovitost kanabisa, kao i superiornost nad standardnim lijekovima(u pojedinim oblicima bolesti/bolova), ali je i dalje za većinu pacijenata nedostupan, s obzirom da je i dalje ilegalan u velikom broju država.

Broj identificiranih spojeva kanabisa vremenom se povećava, međutim, učinak je ispitan samo manjem broju kanabinoida, i to ne u potpunosti. Široki raspon spojeva omogućuje biljci veliki terapijski potencijal i zasigurno veliki farmakološki značaj.

Zahvaljujući protutumorskim, anti-proliferativnim učincima, i dokazanom apoptotičnom učinku THC-a i pripadnih spojeva, otvorili su se novi putevi za borbu protiv raka.

Dodatne studije kao i klinička testiranja potrebna su za bolje razumijevanje utjecaja biljke u prevenciji i liječenju bolesti opasnih po život.

Javno mišljenje i moderna znanost se nebi trebali zasnivati na “dogmatskim” razmišljanjima, izbjegavanju tabu tema, kao i javnim pogledima prema nečemu, osobito prema biljci koja raste u prirodi bez utjecaja čovjeka, koja ima potencijal za rješavanje bolesti “modernog doba”. Smatram da bi jedini ispravni put bio odbaciti sve predrasude, te pristupiti ozbiljno studiozno u istraživanje tog potencijala, te iskoristiti i najmanju mogućnost za napredak u borbi protiv prije svega raka, zatim ostalih bolesti.

LITERATURA:

1. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171598/
2. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1617062/
3. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis
4. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC498019/
5. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843725/
6. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434502/
7. Small E, Cronquist A. A practical and natural taxonomy for Cannabis. Taxon. 1976;25:405-35.
8. Williams CM, Jones NA, Whalley BJ. Cannabis and epilepsy. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 547, 549.
9. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. U: Multiple sclerosis, DT Wade i sur., 2006, str. 639-645.
10. Potter DJ. Growth and morphology of medicinal cannabis. U: The Medicinal uses of cannabis and cannabinoids. Guy GW, Whittle BA, Robson PJ, urednici, London, Pharmaceutical Press, 2004
11. URL: https://www.bmj.com/sites/default/files/response_attachments/2015/03/Medicinal%20Cannabis%20The%20Evidence%20V1.pdf
12. Cannabinoids, www.psychoactives.wikia.com
13. Gieringer D, Rosenthal E, Carter GT. Marijuana Medical Handbook- practical guide to the therapeutic uses of marijuana. Quick trading company, 2008.
14. Small E. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. Science and Technology Branch, Agriculture and Agri-Food Canada, Ottawa, Ontario, Canada K1A 0C6, 2015.
15. Tomašić Paić A. Svojstva kanabinoidnih receptora ljekovite biljke Cannabis sativa. Institut "Ruđer Bošković", Zavod za molekularnu biologiju, Laboratorij za elektronsku mikroskopiju, 2012.
16. URL: https://www.projectcbd.org/hub/cancer

17. Zerrin Atakan, Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals, Therapeutic Advances in Psychopharmacology(2012) 2(6) 241– 254
18. Ways to consume marijuana. www.unitedpatientsgroup.com
19. URL: https://www.zakon.hr/z/293/Zakon-o-suzbijanju-zlouporabe-droga
20. MIRJANA LONČARIĆ–KATUŠIN, DAHNA ARBANAS, ANTONIO ŽILIĆ, ERVIN JANČIĆ i JOSIP ŽUNIĆ, Kanabis u liječenju karcinomske boli, Acta Med Croatica, 73 (2019) (Supl. 1) 65-70
21. Sara Anna Boninia, Marika Premolia, Simone Tambarob, Amit Kumarc, Giuseppina Maccarinellia, Maurizio Memoa, Andrea Mastinua. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history, Journal of Ethnopharmacology 227 (2018) 300–315
22. URL: https://www.leafscience.com/
23. MACHADO ROCHA F.C., STÉFANO S.C., DE CÁSSIA HAIEK R., ROSA OLIVEIRA L.M.Q. & DA SILVEIRA D.X., Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis, (2008) *European Journal of Cancer Care* 17, 431–443
24. D. Gazdek. Marihuana u medicinske svrhe – javnozdravstveni aspect, Liječnički Vjesnik 2014;136:192–199
25. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabinoid
26. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabinoid_receptor
27. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694/
28. URL: https://hr.wikipedia.org/wiki/Tetrahidrokanabinol
29. URL: https://vitamini.hr/blog/znate-li-sto-cbdg-13247/
30. URL: https://www.nature.com/articles/s41401-019-0210-3