



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

IV. IKERGAZTE NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2021eko ekainaren 9, 10 eta 11a
Gasteiz, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

**Kannabinoideak pilula gisa:
enkapsulazio egonkorra posible
ote?**

*Aitor Villate, Izaga Delgado,
Maitane Olivares, Nestor Etxebarria
eta Aresatz Usobiaga*

153-159 or.
<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.iv.05.20>



Kannabinoideak pilula gisa: enkapsulazio egonkorra posible ote?

Villate, A., Delgado, I., Olivares, M., Etxebarria, N. eta Usobiaga, A.
Kimika Analitikoa Saila (Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, Euskal Herria)

aitor.villate@ehu.eus

Laburpena

Cannabis Sativa L. landare espeziean aurkitzen diren kannabinoideek interes handia piztu dute medikuntzan, batez ere, zenbait gaixotasun kronikoren sintomei aurre egiteko duten ahalmen terapeutikoa dela eta. Kannabis terapeutikoa administrazio-bideen eta produktuen artean, kannabinoideen enkapsulazioa aukera ona dirudi, osasunerako kaltegarria ez den, dosifikatzeko erraza den eta kannabinoideak inguruetik babesten dituen metodoa delako. Lan honetan, *Vibration Nozzle Microencapsulation* teknikaz egindako kannabis kapsulen egokitasuna aztertuko da, bi formulazio desberdinekin lortutako kapsulak beraien artean erkatuz.

Hitz gakoak: Kannabisa, kannabinoideak, enkapsulazioa, alginatoa, chitosana

Abstract

The plant species Cannabis Sativa L. has gained popularity in medicine, particularly, because of its therapeutic strength to face the symptoms of certain chronic illnesses. Within the diverse administration routes and products for consuming therapeutic hemp, encapsulation of cannabinoids seem to be a proper option; as it is not harmful for the patient's health, it is easy to be dosed and protects cannabinoids from environment. In this work, the suitability of cannabis capsules made with Vibration Nozzle Microencapsulation technique will be evaluated, by comparing two different formulations of making them.

Keywords: Cannabis, cannabinoids, encapsulation, alginate, chitosan

1. Sarrera eta motibazioa

K.a. 3000. urtean, Shennong enperadoreak lehen txinatar farmakopean *Cannabis Sativa L.* landarearen erabilera deskribatu zuen, nekeari, erreumatismoari eta malariari aurre egiteko tratamendu bezala (Bonini et al., 2018). Arrez geroztik, kannabisaren ahalmen terapeutikoa historian zehar hedatu izan da; aintzinako greziar eta erromatar inperioaren gizarteetatik igarota, gaur egungo Covid-19-ari aurre egiteko tratamendu bezala proposatua izan arte (Wang et al., 2020; Śledziński et. al, 2021). Kultura askotan, landare sakratu bezala erabilia izan da; eta gaur egun askok bere ahalmen medizinal magikoetan sinisten dute, beste askok bere erabilera eszeptizismo handiarekin begiratzen duten bitartean. Errealitatea, izan ohi den bezala, bi ikuspuntuen artean dago.

Kannabis terapeutikoaren erabilerak, garrantzi handia dauka gaixotasun kronikoen esparruan. Esaterako, zenbait gaixotasunen min kronikoa eta esklerosi anizkoitza tratatzeko eraginkorra dela ikusi da, eta jangura estimulatzailer bezala erabiltzen da anorexia, HIESa edo minbizia duten gaixoetan (Whiting, 2015; Bonini et. al, 2018; Śledziński et. al, 2021). Minbizien kasuan, aurrekoaz gain, kimioterapiak eragiten dituen goragaleak ekiditeko erabili izan da eta ohiko minbiziaren aurkako farmakoekin efektu sinergikoa sortzen duela ikusi da zenbait kasutan (Śledziński et. al, 2021).

Antsietatea, depresioa, Touretten Sindromea eta loezina tratatzeko erabiltzen da, eta hainbat ikerketa egin dira honen inguruan, baina ikerketa hauei sendotasun falta izatea leporatzen zaie gaur egun (Whiting, 2015; Śledziński et. al, 2021). Covid-19-aren kasuan, ahoa garbitzeko kannabisean oinarritutako produktuak prebentzio neurri bezala erabili daitezke (Wang et. al, 2020) eta bere ahalmen antiinflamatorioa lagungarria izan liteke sintomei aurre egiteko; baina kannabisak birusaren ostalariaren erantzun immunea gutxitu dezakeenez (birusaren propagazioa erraztuz), ez da koronabirusari aurre egiteko gomendatzen momentuz (Śledziński et. al, 2021).

Landare honek hainbeste gaitz tratatzeko gai izatearen erantzulea giza gorputzean dagoen sistema endokannabinoidea da. Sistema endokannabinoidea (SE), zenbait lipido neuromodulatzailer (endokannabinoideak) eta hauekiko espezifikotasuna duten errezeptorek osatzen dute. Errezeptore hauek gorputz osoan zehar sakabanatuta daude eta gosea, memoria, garapen neurologikoa, minaren

sentsazioa, estresa, inflamazioa, ugalkortasuna eta beste hainbat prozesu biologiko eta psikologiko erregulatzen dituzte (Aizpurua-Olaizola et. al, 2017).

Cannabis Sativa L. landareak, kannabinoide deritzen eta SE-aren errezeptoreekiko afinitatea duten konposatu terpenofenolikoak ekoizten ditu bere hazkuntzan. Orain arte, 120 kannabinoide desberdin identifikatu dira kannabisean, baina ospe handiena dutenak tetrahidrokannabinola (THC) eta kannabidiola (CBD) dira (ElSohly et. al, 2017). Kannabinoide bakoitzak afinitate desberdina du SE-aren errezeptoreekiko, eta ondorioz gorputzean eragiten duen efektua desberdina da. Esaterako, THC kannabisaren efektu psikotropikoen erantzulea da, eta horregatik, azken urteotan efektu psikotropikoak eragin gabe propietate terapeutikoak dituen CBD nagusitzen hasi da (Aizpurua-Olaizola et. al, 2017).

Kannabisean oinarritutako produktuek medikuntzan etorkizuna baldin badute ere; hainbat herrialdetan dauden lege-auziak alde batera utzita, hiru erronka nagusiri aurre egin behar diete: administrazio-bidea, dosifikazioa eta kannabinoideen egonkortasuna.

Kannabinoideen kontsumo-bide ohikoenak kannabisa erretzean eta baporatzean datzate, metodo sinpleak eta eskuragarriak direlako; baina osasunarentzat oso kaltegarriak izan daitezke. Horregatik hauen aurrean, bide topikoaz edo ahoaz hartutako produktuak nagusitzen hasi dira, hala nola, kremak, olioak eta kannabisaren eratorriak dituzten zenbait elikagai (Russell et. al, 2018).

Kannabis produktuen erabilpen terapeutikoa egokia izateko, kannabinoideen dosia pertsona eta gaitz bakoitzari egokituta egon behar da. Kannabinoideen dosifikazio aproposa bermatu ahal izateko, kannabis produktuen ezaugarritzea beharrezkoa da analisi kimikoen bitartez. Izan ere, landarearen azpiespeziearen eta hazkuntza baldintzen arabera, kannabinoideen konposizioa zeharo desberdina izan daiteke (Burgel et. al, 2020), eta, aplikazio terapeutikoaren arabera, kannabinoide batzuk edo beste batzuk izatea faboratuko da (Aizpurua-Olaizola et. al, 2017). Kannabinoide bakoitzaren kantitatea ezagutzeko, landarean bertan edo eratorritako produktuetan, gas kromatografian edo likido kromatografian oinarritutako analisi-metodoak erabiltzen dira (ElSohly et. al, 2017).

Bestalde, kannabinoideak, THC bereziki, oxidazioarekiko, beroarekiko eta argiarekiko sentikorrek dira, eta inguruko faktore hauek kannabinoideen degradazioa eragin dezakete (ElSohly et. al, 2017; Carbone et. al, 2010). Kannabis produktuak ekoizten direnean, beraz, kannabinoideei babes ematen dioten matrizeak bilatu behar dira.

Testuinguru honetan, kannabis produktuak ekoizteko orduan, kannabinoideen enkapsulazioa aukera aproposa izan daiteke. Aho bidetik kontsumitzen den produktua da kapsula, zeinaren produkzioa eta analisisa estandarizatu daitekeen, dosifikazioa erraztuz. Era berean, kannabinoideak ingurunetik babesteko gai izan daiteke matrize hau.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Gaur egun kannabinoideak enkapsulatuta dituzten produktuak salgai daude merkatuan. Haien artean ezagunena dronabinola da, Marinol® izenarekin 1986an merkaturatu zen farmakoa, kimioterapiaren goragaleei eta jateko gogo ezari aurre egiteko. Farmako hau THC sintetikoa sesamo olioan disolbatuz eta gelatinatan enkapsulatuz prestatzen da (Hazekamp et. al, 2013). Honetaz gain, poli- ϵ -kaptrolaktona mikropartikulak erabiliz CBD purua enkapsulatu izan da aplikazio antitumoralentzat (Pérez de la Ossa et. al, 2012) eta kannabinoide sintetikoak lipido-eramaile nanoegituretan ere enkapsulatu dira (Esposito et. al, 2016). Produktu hauek ordea, desabantaila bat dute, kannabinoide sintetikoetatik edo puruetatik prestatzen dira.

Kannabis produktu bat prestatzerako orduan, kannabinoide desberdinak izateaz gain, kannabisean aurkitzen diren terpenoak egotea interesgarria izan daiteke. Izan ere, zenbait ikerketetan ikusi da terpeno hauek kannabinoideekin batera efektu sinergikoa eragin dezaketela (Aizpurua-Olaizola et. al, 2017).

Kannabinoideen enkapsulazioa aurrera eramateko beste aukera bat, landareen erauzkinetatik abiatuta enkapsulazioa ahalbidetzen duen alginatoa eta *Vibration Nozzle Microencapsulation* (VNM) deritzon teknika erabiltzea da. Prozedura honen bidez mahats hondakinetatik erauzitako polifenolak arrakastarekin enkapsulatu izan dira, eta inguruneak eragindako degradaziotik nolabait babestuta geratu direla ikusi da (Aizpurua-Olaizola et. al, 2016).

Aurrekoa kontuan hartuta, lan honetan kannabinoideen enkapsulazioa aurrera eraman da; kannabis-erretxina batetik abiatuta eta alginato-VNM teknika erabilita. Enkapsulazio-prozesuaren eraginkortasuna eta egokitasuna ebaluatzeko, kannabis kapsulen zahartzea aztertu da 6 hilabeteetan zehar baldintza desberdinetan, 4 kannabinoideen kontzentrazioaren eboluzioa aztertuz. Alginatoarekin egindako kapsulak gogortzeko kaltzioa erabili ohi da, baina horretaz gain chitosan deritzon beste polimero bat erabili daiteke kaltzioarekin batera, babes gehigarria ematen diona. Hau kontuan hartuta, bi kapsula mota ekoiztu dira, alginato eta alginato-chitosan; eta bien zahartzearen konparaketa aztertu izan da, formulazio egokiena aukeratzeko asmoarekin.

3. Ikerketaren muina

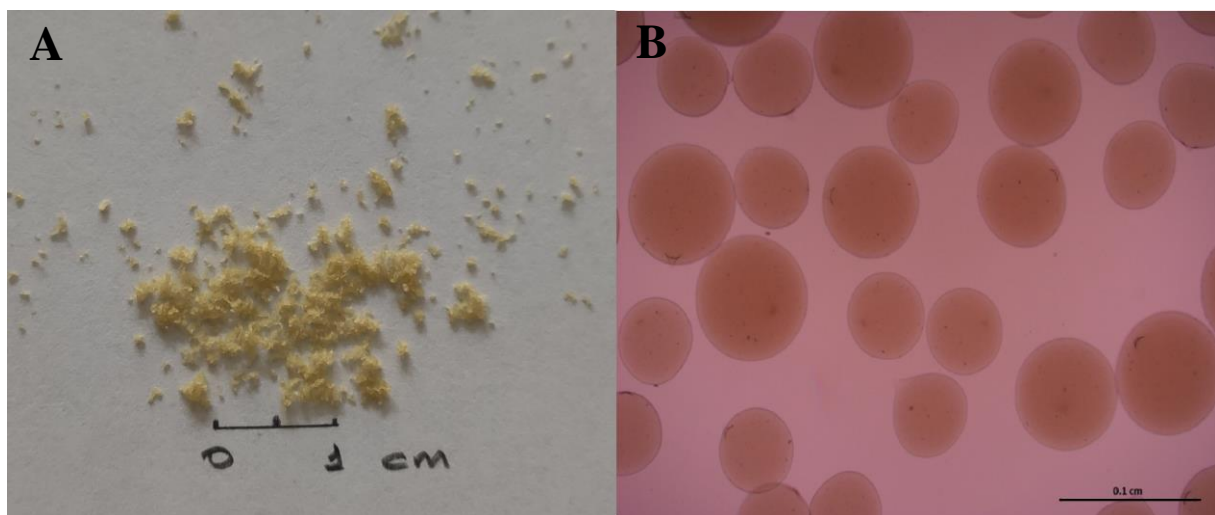
3.1. Kapsulen prestaketa

Kapsulak prestatzeko Fundacion Renovatio-k emandako kannabis erretxina baten 2 g erabili dira. Alginato kapsulak prestatzeko, konposatu bioaktiboa eta alginatoa uretan disolbatzearekin nahikoa izan ohi da; baina kannabinoideak uretan disolbagaitzak direnez, *Cannabinoids Formulations* US 8808734 B2 patentean adierazitako prozedura jarraitu da erretxina-alginato disoluzioa prestatzeko.

Behin disoluzio hau prestatuta Buchi B-390 enkapsuladorera eraman da, eta 300 μm -ko diametroko zirrikitua erabiliz, presioa 120-130 mbar, boltaia 600 V-tan eta maiztasuna 500 Hz-tan finkatu dira. Ondoren kapsulak gogortzeko bi disoluzio erabili dira, alde batetik 0.2 M-ko CaCl_2 disoluzio bat, eta, bestetik 0,2 M CaCl_2 eta % 0,05 chitosan den disoluzio bat.

Behin kapsulak gogortuta, grabitatez iragazi, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -tan izoztu eta liofilizadorearen bidez guztiz lehortu dira bukatzeko. 1 irudian, liofilizatutako kapsulen irudi makroskopikoa (A) eta CaCl_2 disoluzioan gogortze-prozesuan dauden kapsulen irudi mikroskopikoak (B) bildu dira. Azken irudiarekin sortutako kapsulen morfologia esferiko egokia eta buztan gabeko kapsulak lortu direla behatzen da.

1. Irudia. Kapsulen argazkiak: argazki makroskopikoa (A) eta mikroskopia optikoarekin ateratako argazkia (B)



3.2. Zahartzearen azterketa

Kapsulen zahartzea aztertzeko kapsula mota biak (alginato eta alginato-chitosan) hiru azpilaginetan banatu eta hiru baldintza desberdinetan gorde dira: giro tenperaturaren eta argitan, giro tenperaturaren eta ilunpean eta $50\text{ }^\circ\text{C}$ -tan dagoen labe batean. Kapsulak 6 hilabeteetan gorde dira baldintza horietan, eta 15-21 egunero kapsula mota eta gordeleku bakoitzetik 3 alikuota hartu dira hauen analisisa egiteko.

3.3. Kapsulen analisia

Kapsulak analizatzeko, 0,1 g kapsula 1,5 mL sodio zitrato 0,2 M-eko disoluzio batekin nahasten da eta ultrasoinu bainuan uzten da ordu batez. Ondoren 8,5 mL metanol gehitzen da eta, nahastea iragazi eta diluitu ondoren, lagina prest dago likido kromatografia – diodozko detektagailuaren (LC-DAD) bidez neurtzeko.

Egindako analisisien bidez THC, CBD eta CBN (kannabinol) kannabinoideen analisi kuantitatiboa eta THCA-ren (THC-aren forma azidoa) analisi erdikuantitatiboa egin ahal izan da.

3.4. Kapsulen hasierako konposizioa

Kapsulen zahartzea hasi aurretik kapsula mota bakoitzaren analisia egin da, enkapsulazio-prozesuaren etekina aztertzeko. Hasierako analisi honentzat THC-aren, CBD-aren eta CBN-aren kontzentrazioak determinatu dira.

1. Taula. Kannabinoideen kontzentrazioa kapsuletan mg/g-tan adierazita (n=3, 2s %95-eko konfiantza mailan)

Kapsula mota	THC	CBD	CBN
Alginato	6,2 ± 1,6	0,23 ± 0,05	< 0,1
Alginato-chitosan	4,7 ± 1,4	0,18 ± 0,03	< 0,1

Bi kapsula motetan antzeko kannabinoide kantitatea erauztea lortzen da jatorrizko erretxinatik. Chitosan gabeko kapsuletan hauen kontzentrazioa apur bat altuagoa bada ere, emaitzak estatistikoki bereizi ezin dira ($p > 0,05$) hiru kannabinoideen kasuan.

Kontzentrazio hauen egokitasunari dagokionez, helburu terapeutikoetarako erabiltzen diren THC kapsuletan, THC-aren dosi maximoak 5 - 60 mg tartekoak dira (Whiting, 2015). Kapsula hauen 1 – 12 g bitartean kontsumituta dosi hauek lor daitezke, beraz, bideragarria izan daiteke.

CBD-ari dagokionez, kapsulen bidez hartzen denean, 200 - 800 mg –ko dosi maximoak erabiltzen dira gaixoentzat, beraz CBD-a hartzeko kapsula hauek ez lirakeke izango aproposak (Whiting, 2015). CBD kontzentrazio aproposa kapsuletan izateko, CBD-an aberatsa den landare baten erretxinatik abiatu beharko gineteke.

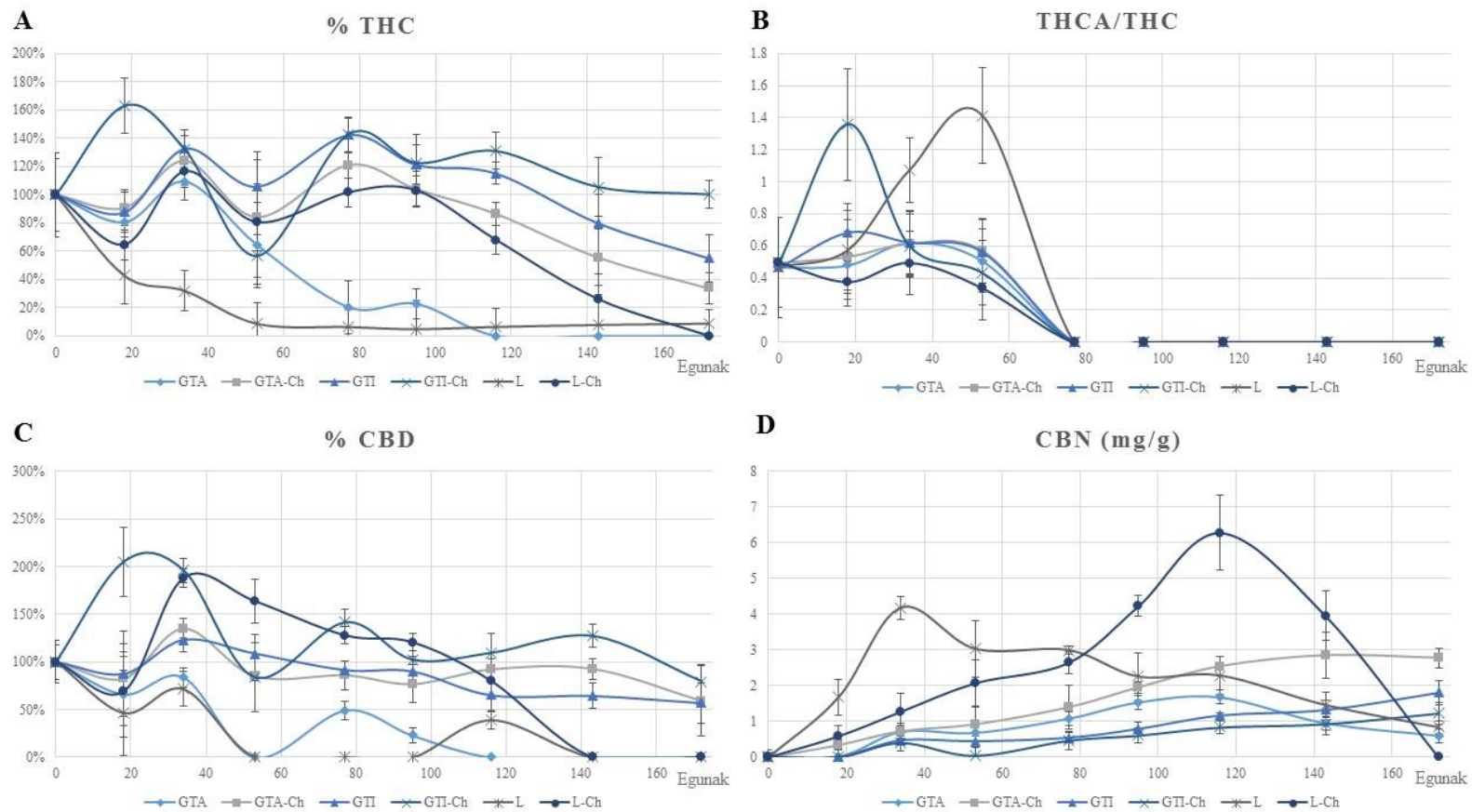
CBN-aren kasuan, haren edukia arbuigarria kontsideratu daiteke eta gaur egun efektu sinergikoen estimulazaila bezala erabiltzen da batez ere; beraz haren edukia aproposa izateko tarte zabala dauka.

3.5. Kapsulen zahartzea

Behin kapsulen hasierako konposizioa ezagututa, hiru kannabinoideen kontzentrazioen eboluzioa aztertu da (2. Irudia). Horretarako, hasierako kontzentrazioa % 100ean finkatu da, eta zahartze-puntu bakoitzeko kontzentrazioa honekiko konparatu da. CBN-aren kasuan, hasierako kontzentrazioa detekzio mugetatik behera zegoenez, ezin izan da ehunekorik kalkulatu eta zuzenean emaitzak mg/g-tan adierazi dira. THCA-ren kasuan, ezin izan da kontzentrazio zehatza determinatu, horren ordez, THCA-ren seinalea THC-aren seinalearekiko zatitu da eta honen aldaketa aztertu da.

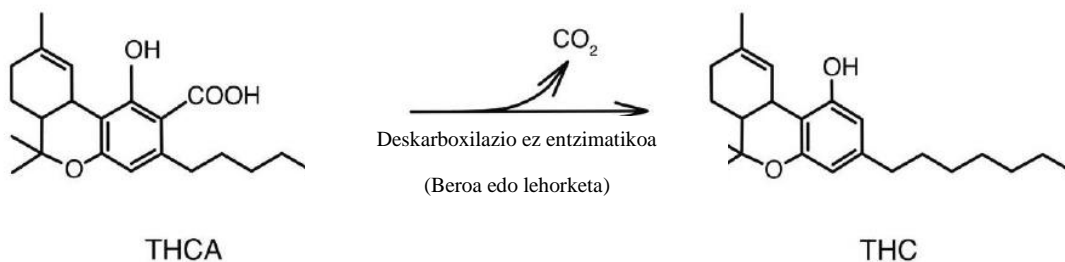
THC-aren eboluzioari dagokionez, gorabehera handiak ikusi dira bere zahartzean (2. Irudia A). Lehenengo 2-3 hilabeteetan kontzentrazioaren igoera orokor bat behatzen da, chitosan gabeko labeko laginetan izan ezik. Hasierako igoera hau THCA-ren degradazioa aztertuta azaldu daiteke (2. Irudia B). Kannabisak berez, kannabinoide guztien aitzindari azidoak ekoizten ditu bere hazkuntzan zehar, eta ondorioz, landarea mozten denean, kannabinoide azidoen kontzentrazioak bere forma ez azidoena baino askoz handiagoa izaten da. Kannabinoide azidoak, ordea, erraz degradatu daitezke deskarboxilazio erreakzio baten bidez (3. Irudia) bere forma ez azidoetara, batez ere beroaren laguntzaz. Kannabinoide azidoek orokorrean afinitate txikiagoa daukate SE-aren errezeptoreekin; THCA esaterako ez du efektu terapeutiko ez psikotropikorik sortzen. Arrazoi honengatik, kannabis kontsumitzeko metodo gehienak berotze pausu bat daukate tartean (Taschwer eta Schmid, 2015).

2. Irudia. (A) THC, (B) THCA, (C) CBD eta (D) CBN kannabinoideen zahartzea 6 hilabetez, gordetze baldintza eta kaspula mota desberdinetarako, alginato kapsulak giro temperaturan argitan (GTA), alginatochitosan kapsulak giro temperaturan argitan (GTA-Ch), alginato kapsulak giro temperaturan ilunpean (GTI), alginato-chitosan kapsulak giro temperaturan ilunpean (GTI-Ch), alginato kapsulak 50 °C-tan dagoen labean (n=3, 2s %95-eko konfiantza mailan)



THCA-ren zahartze-prozesuaren emaitzei erreparatuta, THCA/THC erlazioa emaitzen ziurgabetasuna kontuan hartuz konstante mantentzen da lehenengo 2 hilabeteetan (giro temperaturako eta ilunpetako alginato-chitosan kapsulen eta labeko alginato kapsulen laginetan izan ezik), baina 2 hilabete ondoren jaitsiera argi bat ematen da, THCA-ren seinalea detektaezina izan arte. Beherakada hau ikusita, THC-aren kantitatearen hasierako igoera azaldu daiteke, degradatzen den THCA THC bilakatzen delako. Giro temperaturako eta ilunpetako alginato-chitosan kapsulen eta labeko alginato kapsulen laginetan ikusten diren gorabeherei ezin izan zaie azalpenik eman, kontrolpean ez dagoen beste faktore baten ondorioa izan daitezke.

3. Irudia. THCA-ren deskarboxilazio erreakzioa



THC-aren emaitzetara itzuliz, kontzentrazioaren gorakadaren ostean, jaitsiera orokorra ikusten da azken hilabeteetan. Esan bezala, THC-a erraz degradatzen da oxigenoarekin, argiarekin eta beroarekin; horregatik, argitan eta labean gordetako kapsulen THC-aren edukia asko gutxitu da, ilunpean eta

inguruko tenperaturan gordetako kapsulekin konparatuta. Chitosanaren eraginari dagokionez, argi ikusten da chitosana duten kapsuletan THC-aren degradazioa ez dela hain bortitza izan aztertutako edozein baldintzetan, beraz alginato-chitosan kapsulek THC-a berotik eta argitik hobeto babesten dute alginatozko kapsulek baino.

CBD-aren zahartzea aztertzean (2. Irudia C) THC-aren zahartzaroaren oso pareko joera ikusten da. Hasierako kontzentrazioen igoera, kapsuletan egon daitekeen CBD azidoaren (CBDA) degradazioaren ondorioa izan daiteke, eta ostean ematen den kontzentrazioaren beherakada CBD-aren degradazioaren ondorioa da. THC-aren kasuan bezala, chitosana duten kapsulak babes gehigarria ematen diote CBD-ari argiaren eta beroaren aurrean, eta ilunpean eta giro tenperaturan ematen da CBD-aren kontserbazio optimoa.

Bukatzeko, CBN-aren zahartzeak oso joera desberdina pairatzen du (2. Irudia D). Kasu honetan kontzentrazioa etengabe igotzen da, labeko kapsula biak eta giro tenperatura argitan chitosan gabeko kapsuletan izan ezik, non beherakada bat ematen den puntu desberdinetan. Joera hau azaltzeko, THC-aren degradazioa hartu behar da kontuan. Izan ere, THC-aren degradazio-produktuetako bat CBN-a da (Carbone 2010). Horregatik, THC-a gehien degradatzen den baldintzetan (labean eta argitan) behatzen dira CBN kontzentrazio altuenak. Bukaerako beherakada, labeko laginetan bortitzagoa dena, CBN-aren degradazioaren edo lurrunketaren ondorioa izan daiteke.

4. Ondorioak

Lan honetan kannabis terapeutikoa aho-bidetik hartzeko bide alternatibo bat proposatu da, kannabinoideen enkapsulazioan oinarrituta. Hauen enkapsulazioa bi formulazio desberdin erabilita eraman da aurrera, alginatoa erabiliz eta alginato-chitosana erabiliz; eta bien arteko erkaketa egin da, formulazio optimoarekin bat egiteko.

Kapsulak eratzerakoan kannabinoideen kontzentrazioa aztertuta, dosifikatzeko egokitasuna ebaluatu da. Kapsula mota biak THC-an oinarritutako tratamendu baten dosifikazio egokia bermatzeko kontzentrazio egokia dutela ikusi da; CBD-an oinarritutako tratamendu baterako berriz, kapsulak egiteko erabiltzen den erretxina aldatu beharko litzateke. Edozein kasutan, kapsula biekin lortutako emaitzak estatistikoki konparagarriak dira.

Kapsulen zahartzea aztertzerakoan ordea, bi formulazioen arteko desberdintasuna nabarmendu da, chitosana gehitzearen garrantzia agerian utziz. Izan ere, chitosanak babes gehigarria eman die kannabinoide guztiei inguruneke faktore desberdinen aurrean, haien kontserbazioa hobetuz. Era honetan, chitosana duten kapsulak 6 hilabeteetan zehar ilunpean gordez gero, THCa % 100ean eta CBDA % 80an kontserbatzea baimentzen dute.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Lortutako emaitzak ondorio orokorrak ateratzeko nahikoa izan dira, baina, azaldu ezin izan diren hainbat prozesu eman dira. Prozesu hauek kontrolpean egon ez diren zenbait faktoreen ondorioz eman daitezke, hala nola, gordelekuen hezetasuna, argiaren intentsitatea eta beste kannabinoideen presentzia. Izan ere, THCa, CBDa eta CBNa gain beste hainbat kannabinoide daude, beste askoren artean, CBC, CBG, THCV eta CBDV eta guzti hauen forma azidoak esaterako. Haien artean kontzentrazioak baldintzatu ditzakete, batzuk besteen degradazio-produktuak direlako, beraz interesgarria izango litzateke zahartzea berriz aztertzea kannabinoide gehiago kontuan hartuz.

Horretaz gain, hauek irenstean digestio-prozesuan izango luketen aldaketak aztertzea interesgarria izango litzateke kapsulen egokitasuna ebaluatzen bukatzeko, ikuspuntu kimikotik behintzat. Horretarako, giza digestio-prozesuaren simulazioa burutu daiteke eta, horrela, kapsulek urdailean kannabinoideak egoki askatzen dituzten konproba daiteke.

6. Erreferentziak

- Aizpurua-Olaizola, O.; Navarro, P.; Vallejo, A.; Olivares, M.; Etxebarria, N.; Usobiaga, A. (2016) Microencapsulation and Storage Stability of Polyphenols from *Vitis Vinifera* Grape Wastes, *Food Chemistry*, 190, 614-621.
- Aizpurua-Olaizola, O.; Elegarai, I.; Rico –Barrio, I.; Zarandona, I.; Etxebarria, N.; Usobiaga, A. (2017): Targeting the Endocannabinoid System: Future Therapeutic Strategies, *Drug Discovery Today*, 0, 1-6
- Bonini, S. A.; Premoli, M.; Tambaro, S.; Kumar, A.; Maccarinelli, G.; Memo, M.; Mastinu, A. (2018): Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history, *Journal of Ethnopharmacology*, 227, 300-315
- Burgel, L.; Hartung, J.; Pflugfelder, A.; Graeff-Hönninger, S. (2020): Impact of Growth Stage and Biomass Fractions on Cannabinoid Content and Yield of Different Hemp (*Cannabis sativa* L.) Genotypes, *Agronomy*, 10, 372 - 389
- Carbone, M.; Castelluccio, F.; Daniele, A.; Sutton, A.; Ligresti, A.; Di Marzo, V.; Gavagnin, M (2010): Chemical Characterisation of Oxidative Degradation Products of Δ^9 -THC, *Tetrahedron*, 66, 9497-9501
- ElSohly, M.A.; Radwan, M.M.; Gul, W.; Chandra, S.; Galal, A. (2017): Phytochemistry of Cannabis sativa L. In: Kinghorn, A.; Falk, H.; Gibbons, S.; Kobayashi, J.; *Phytocannabinoids. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Springer, Switzerland, 103, 1-36
- Esposito, E.; Drechsler, M.; Cortesi, R.; Nastruzzi, C. (2016): Encapsulation of Cannabinoid Drugs in Nanostructured Lipid Carriers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 102, 87-91
- Hazekamp, A.; Ware, M.A.; Muller-Vah, K. R.; Abrams, D.; Grotenhermen, F. (2013): The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey on Administration Form, *Journal of Psychoactive Drugs*, 45, 199-210
- Pérez de la Ossa, D. H.; Ligresti, A.; Gil-Alegre, M. E.; Aberturas, M. R.; Molpeceres, J.; Di Marzo, V; Torres Suárez, A. I. (2012): Poly- ϵ -caprolactone Microspheres as a Drug Delivery System for Cannabinoid Administration: Development, Characterization and In Vitro Evaluation of their Antitumoral Efficacy, *Journal of Controlled Release*, 161, 927-932
- Russell, C.; Rueda, S.; Room, R.; Tyndall, M.; Fischer, B. (2018): Routes of administration for cannabis use – basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis, *International Journal of Drug Policy*, 52, 87-96
- Śledziński, P.; Nowak-Terpiłowska, A.; Zeyland J. (2021): Cannabinoids in Medicine: Cancer, Immunity, and Microbial Diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 263 – 284
- Taschwer, M; Schmid, M.G. (2015): Determination of the relative percentage distribution of THCA and Δ^9 -THC in herbal cannabis seized in Austria – Impact of different storage temperatures on stability, *Forensic Science International*, 254,167-171
- Wang, B.; Kovalchuk, A.; Li, D.; Ilynskyy, Y.; Kovalchuk, I.; Kovalchuk, O. (2020): In Search of Preventative Strategies: Novel Anti-Inflammatory High-CBD Cannabis Sativa Extracts Modulate ACE2 Expression in COVID-19 Gateway Tissues, *Preprints*, 2020040315
- Whiting, P.F. (2015): Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA*, 313, 2456-2473.

7. Eskerrak eta Aipamenak

Lan hau Fundacion Renovatiok emandako erretxinari esker eraman ahal izan da aurrera. Bestalde, A. Villate ikerlariak eskerrak eman nahi dizkio Euskal Herriko Unibertsitateari bere doktoretza aurreko languntzogatik.