



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

V. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2023ko maiatzaren 17, 18 eta 19a
Donostia, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 3.0

ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

**Kannabinoideak eta polimeroak:
hamaika aukera kapsula
terapeutikoen garapenean**

*Aitor Villate Uribe,
Gaston Pablo Barreto,
Markel San Nicolas Oruetxebarria,
Maitane Olivares Zabalandikoetxea,
Oier Aizpurua-Olaizola eta
Aresatz Usobiaga Epelde*

177-183 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.v.05.22>

ANTOLATZAILEA:



BABESLEAK:



LAGUNTZAILEAK:



Kannabinoideak eta polimeroak: hamaika aukera kapsula terapeutikoen garapenean

Aitor Villate (1,2), Gaston Pablo Barreto (3), Markel San Nicolas (1,2,4), Maitane Olivares (1,2), Oier Aizpurua-Olaizola (4) eta Aresatz Usobiaga (1,2)

(1) *Kimika Analitikoa Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (ZTF), Euskal Herriko Unibertsitatea, 48940, Leioa, Euskal Herria*

(2) *Plentziako Itsas Estazioa (PIE), Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), 48620, Plentzia, Euskal Herria*

(3) *Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires (CIFICEN), 7000, Olavarría-Tandil, Buenos Aires, Argentina;*

(4) *Sovereign Fields S.L., 20006, Donostia, Euskal Herria*

aitor.villate@ehu.eus

Laburpena

Kannabis landarean aurkitzen diren kannabinoideen ahalmena medikuntzaren esparruan ezaguna da. Δ^9 -tetrahidrokannabinola (THC) eta kannabidiola (CBD), kannabinoide ezagunenak eta erabilienak badira ere, landarean kantitate txikiagotan aurkitzen diren kannabinoideak mantentzen dituzten eta aho-bidetik har daitezkeen produktuen eskaera dago azken aldian. Kannabinoideen aho bidezko kontsumo eraginkorra ahalbidetzen duten matrize polimerikoen erabilera aztertzeke, bi “full-spectrum” kapsula desberdin sintetizatu dira eta hauen erkaketa burutu da lan honetan. Eratutako kapsulak ezaugarri eta aplikazio-eremu desberdinak dituztenez, kannabis terapeutikoren aniztasuna modu praktikoko batean aurkezteko aukera eman digute.

Hitz gakoak: kannabis medizinala, kannabinoideak, PLGA, alginatoa,

Abstract

The cannabinoids that are found in the plant species Cannabis have a well-known potential in the field of medicine. Although Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are the most notorious and used cannabinoids, a growing demand on edible products that maintain the minor cannabinoids present in the plant has emerged recently. In order to study the use of polymeric matrixes employed to provide an efficient oral administration of cannabinoids, two full-spectrum capsules have been synthesized and compared in the present work. Since the created capsules have different properties and application fields, they have brought us the opportunity to present the versatility of therapeutic cannabis with a practical approach.

Keywords: medicinal cannabis, cannabinoids, PLGA, alginate

1. Sarrera eta motibazioa

Urte askotan zehar eszeptizismoaren itzalean egon ostean, badirudi kannabis terapeutikoa argia ikusten hasi dela azken urteetan. Mundu mailan 64 herrialdeek baimentzen dute kannabisaren erabilera helburu terapeutikoetarako, eta bere ekoizpena eta erabilera esponentzialki igo dira azken hamar urteetan (UNODC, 2022). Mediku gehienek eraginkortzat jotzen dute zenbait gaixotasun terminalen sintomak, mina eta espastizitatea arintzeko (Hordowicz et al., 2021). Gaixo askok min kronikoari eta zenbait gaixotasun mentalei aurre egiteko nahiago dute kannabisean oinarritutako produktuak hartzea, ohikoak diren farmakoen (opioideak, antsiolitikoak, depresioaren kontrako farmakoak, eta abar) ordezkotzeko gisa (Charoenporn et al., 2022).

Kannabisaren propietate terapeutikoen erantzulea, landarean ekoizten diren kannabinoideen eta gizakion gorputzean aurkitzen diren errezeptore endokannabinoideen arteko elkarrekintza da. Kannabinoideak landare emeen loreetan sintetizatzen dira lorakuntza-garaian, gainerako kannabinoideen aitzindaria den azido kannabigerolikotik (CBGAtik) abiatuta (Brenneisen, 2007). Konposatu hauek, sistema endokannabinoidea osatzen duten CB₁ eta CB₂ errezeptoreekiko afinitate handia daukate. Horregatik, errezeptore hauetara heltzean, sistema honek erregulatzen dituen funtzioetan eragiten du, hala nola, gosean, memorian, garapen neurologikoan, minaren sentazioan, estresean, hanturan, ugalkortasunean eta beste hainbat prozesu biologiko zein psikologikoetan ere. Kannabinoide bakoitzak afinitate desberdina dauka errezeptore hauekiko,

eta horren ondorioz kannabinoide bakoitzak efektu desberdinak eragingo ditu sistema endokannabinoideak erregulatzen dituen funtzioetan (**Wallach, 2021**).

Kannabionide guztien artean Δ^9 -tetrahydrokannabinola (THC) eta kannabidiola (CBD) dira ospetsuenak, landarean ekoizten diren bi kannabinoide nagusiak baitira kannabis barietate gehienetan, eta biek propietate terapeutiko sendoak aurkezten dituzte. THCa, kannabisari egozten zaion efektu psikotropikoen erantzulea da, eta propietate analgesikoak, antiinflamatorioak eta antiemetikoak dauzka. CBDak bestalde, ez du efektu psikotropikorik eragiten, eta propietate antipsikotikoak, antsiolitikoak, analgesikoak, antiinflamatorioak eta antikobultsiboak ditu. Bi kannabinoide hauekin batera, landarean kantitate baxuagoan dauden beste hainbat kannabinoide ezagutzen dira (egun 120 baino gehiago identifikatu dira), ospetsuenak kannabinola (CBN), kannabigerola (CBG) eta kannabikromenoa (CBC) izanik. Kannabisean, konposatu hauez gain, landarearen usainaren erantzule diren terpenoak ere aurki daitezke. Konposatu guzti horiek propietate terapeutiko desberdinak erakutsi badituzte ere, kantitate txikietan aurkitzen dira normalean, eta beraien interes handiena THCaren eta CBDaren ezaugarrien sinergitzaileak izatea da (**Stella et al., 2021**).

Konposatu hauek bide desberdinetatik har daitezke; inhalazioz, ahotik, zain barnetik, azaletik zein ondestetik har daitezke, esaterako. Hauen artean, lorea erretzea bide ohikoena bada ere erabiltzaile ludikoen artean, gaixoentzat gomendagarriena aho-bidea da. Izan ere, bide honek denbora luzeko efektuak eragiten ditu, errazena da hartzeko, eta, toxizitate baxua eragiten du erretzearekin alderatuta esaterako. Beste bideekin konparatuta aho-bideak bi desabantaila nagusi izan ditzake, batetik, absortzioa motela eta errepikakortasun baxua izatea eta, bestetik, bioerabilgarritasuna baxua izatea (**Wallach, 2021**). Desabantaila hauei aurre egiteko aukeretako bat kannabinoideak propietate jakineko “ibilgailu” polimerikoetan edo kapsuletan sartzea da, eta modu honetan, gaixoentzat seguruak, erosoak eta eraginkorrek diren farmako zein elikagaiak eratzen dira (**Light eta Karboune, 2022; Stella et al., 2021**).

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Aho-bidearen egokitasuna ezaguna denez gero, kannabinoideak dituzten ahoratzeko farmakoak eskuragai daude merkatuan, hala nola, Marinol® kapsula ezagunak (THC sintetikoarekin kargatuta) eta Cesamet™ (THCaren analogoa den kannabinoide sintetiko batekin kargatuta). Hauekin batera garapen fase aurreratuetan dauden formulazio anitz aurkitu daitezke; baina gehienek badute berezitasun bat: THCan soilik, CBDan soilik, edo, THCan eta CBDan soilik oinarritutako formulazioak dira, askotan jatorri sintetikoko kannabinoideak izanik (**Stella et al., 2021**). Formulazio hauek, eraginkorrek badira ere, kannabinoide askoren abantail posibleak atzean uzten dituzte, eta zenbait aplikazioetarako landarearen kannabinoideen profil espektro osoa mantentzen dituzten produktuak are eraginkorragoak izan daitezke.

Formulazio mota hauek “full-spectrum” bezala ezagutzen dira, eta azken boladan hauekiko interesa handitu da. Kannabinoide desberdinak eta landarearen bestelako osagaiak batera egoterakoan, haien efektuen batura sinergikoa ematen da, “entourage” efektua deritzona. Efektu honi esker, kannabisaren propietate analgesikoen eta antiinflamatorioen hobekuntza ikusi izan da, baita kannabisaren albo-ondorioetako batzuen murrizketa ere, kannabinoide bakarra duten formulazioekin erkatuta. THC puruak, esaterako, gertakari psikotiko puntualak eragin ditzake; baina gainerako kannabinoideekin hartzerakoan (batez ere, CBDarekin), hauek emateko arriskua murriztu egiten da (**Maayah et al., 2020**).

Aurrekoa kontuan hartuta, lan honetan jatorri desberdineko bi “full-spectrum” kannabis erauzkinetatik abiatuta bi kapsula mota desberdin egitea proposatu dugu, landare honek, materialen zientziek eta bien arteko konbinaketak duten indarra, moldakortasuna eta aplikagarritasuna modu praktikoa batean aztertze asmoz. Helburu hauetarako, bi sintesiak aurrera eraman izan ditugu, eta eratutako produktuen erkaketa egin dugu haien karakterizazioen emaitzetatik.

3. Ikerketaren muina

3.1. “Full-spectrum” kannabis-erazukinak

Kapsulak egin aurretik eta kannabinoide nagusien mailak ezagutzeko, jaso genituen kannabis-erazukinak aztertu genituen bereizmen handiko likido-kromatografia eta lerrokatutako diodoen detektagailua (HPLC-DAD) erabiliz. Analisi hauen emaitzak 1. Taulan jasota daude, eta hauetatik zenbait ondorio atera daitezke erazukinen jatorriaren eta tratamenduaren gainean.

Hasteko, erazukinen purutasunari dagokionez, A erazukinean kannabinoideen kantitatea askoz handiagoa dela ikus daiteke, masaren % 75a baino gehiago suposatzen dute, B erazukinean % 15a gainditzen ez duten bitartean. THC eta CBD mailei erreparatuta jatorrizko landareak mota desberdinetakoak direla ondoriozta daiteke, A erazukina “Kimiotipo II” landare batetik dator, THCa eta CBDa maila orekatua duelako, B erazukina berriz “Kimiotipo I” landare batetik dator, THC kantitatea CBDarena baino askoz handiagoa delako. Bukatzeko, CBNa, THCa-ren degradazio-produktu bat izanda, askotan kannabis produktuen heldutasun-maila jakiteko erabiltzen da. Kasu honetan, B erazukinak CBN kantitate altua duenez (THCa-ren parekoa) erazukin zaharra dela esan daiteke. A erazukinean berriz CBN kantitatea txikia denez, freskoa dela ondoriozta daiteke.

1. Taula. Erabilitako erazukien 5 kannabinoide nagusien edukia masa-ehunekotan adierazita.

Erazukina	% THC	% CBD	% CBN	% CBG	% CBC
A	31	38	0,45	2,8	3,2
B	7,0	0,45	5,1	0,46	0,46

3.2. Kapsulen sintesia

Kannabis-erazukinen desberdintasunak ikusita, formulazio desberdin bat proposatu dugu bakoitzarentzat. Alde batetik, A erazukina PLGA polimero sintetikoarekin enkapsulatzea proposatu dugu, askapen moteleko farmakoak garatzeko oso erabilia izan dena. PLGArekin bide desberdinetatik (ahotik, zainetatik, azaletik...) har daitezkeen tamaina nanometrikoko kapsulak eratzeko aukera ematen dute. Hauek, behin gorputzean egonda enkapsulatuta dituen konposatuak hainbat ordutan zein egunetan zehar astiro-astiro askatzeko ahalmena dute (Pardeshi et al., 2023). B erazukina, bestalde, algetan jatorria duen alginato polimeroarekin enkapsulatzea aukeratu dugu. Alginatoa elikadura-osagai eta farmako anitz enkapsulatzeko erabili izan da, eta kapsula hauek heste meharrean askatzeko ahalmena dute. Aukera seguru eta merkea da, eta erraztasunez eskala handian ekoizteko aukera ematen du (Ching et al., 2017).

PLGA kapsulak egiteko, nanoemultsioan oinarritutako metodo bat jarraitu dugu, CBD purua enkapsulatzeko erabilia izan dena (Fraguas-Sánchez et al., 2020). Alginato kapsulak egiteko aldiz, Buchi B-390 enkapsulatuzailea erabili dugu, US8808734B2 patentearen gomendioak eta gure ikerketataldean polifenolak enkapsulatzeko erabili zen metodoa jarraituz (Aizpurua-Olaizola et al., 2016). Bi kasuetan, kapsulak lehortu aurretik chitosan izeneko polimeroarekin nahastu dugu, honekin kanpo geruza gehigarri bat eratzeko. Honi esker, kapsulen porotasuna txikitzea lortzen da, eta ondorioz, haien egonkortasuna bermatzea lortzen da. Pausu honen ostean, kapsulak lehortu egin dira liofilizadorearen laguntzaz.

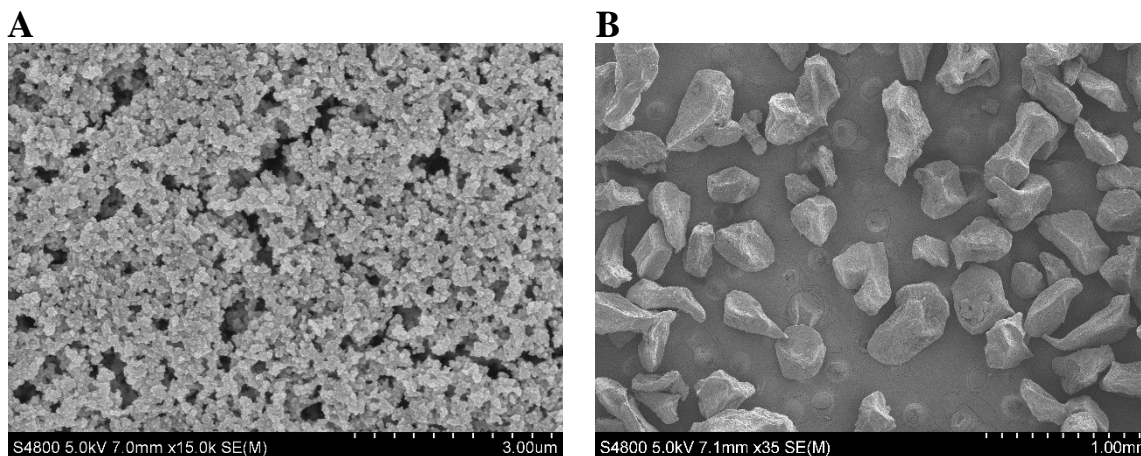
3.3. Kapsulen karakterizazioa

Eratutako bi kapsulen erkaketa aurrera eraman ahal izateko, hauen analisi fisiko-kimikoak burutu ditugu teknika desberdinen bitartez. Aztertu diren propietate fisikoak, kapsulen tamaina, forma, eta zeta-potentziala izan dira; eta horretarako ekorketa elektronikoko mikroskopioa (SEM) eta zeta-sizer izeneko gailua erabili dira. Analisi kimikoari dagokionez, kannabinoide nagusien analisia aurrera eraman dugu, beste lan batzuetan erabili diren tratamenduak jarraituta PLGA-A kapsuletarako (Martín-Banderas et al., 2012) eta alginato-B kapsuletarako (Aizpurua-Olaizola et al., 2016), ondoren, HPLC-DAD bidezko kuantifikazioa eginda. Bukatzeko, irentsiz gero, giza gorputzean izango zuketen portaera aztertzeke, gure digestioaren *in vitro* simulazio estandarizatu bat aurrera eraman dugu (Brodkorb et al., 2019). Horretarako, kapsulak urdaileko baldintza biokimikoak simulatzen dituen disoluzio batean murgildu ditugu 2 orduz (37 °C, 150 rpm) eta jarraian, ingurune simulatua heste meharreko baldintzetara egokitu ostean, beste 4 orduz (37 °C, 150 rpm) mantendu dira kapsulak, digestioa bukatu arte.

Simulazioan zehar jariakin simulatuen alikuotak hartu eta HPLC-DAD bidez analizatu dira, digestioaren une bakoitzean askatutako kannabinoide kantitatea ezagutzeko.

Ezaugarri fisikoei dagokionez, polimero bakoitzaren ezaugarriak eta erabilitako sintesi metodoak kontuan hartuta, espero zitezkeen desberdintasunak behatu ditugu. SEM irudiei erreparatuz (1. Irudia), tamaina eta forma desberdinekoak direla argi ikusi daiteke. PLGA-A kapsulen batez besteko tamaina 115 nm-koa da eta itxura esferikoa dute oro har, alginato-B kapsulek 460 μm -ko batez besteko tamaina eta itxura irregularra duten bitartean. Kapsulek morfologia esferikoa izatea bilatzen da normalean, forma irregularra duten kapsulek egonkortasun txikiagoa izan ditzaketelako, eta behin irentsita konposatu aktiboen askapena errepikakortasun txikiagokoa izan daitekeelako (Lee et al., 2013). Tamainari dagokionez, aplikazio mediko gehientzat 1000 μm -tik behetik egotea bilatzen da, eta ikus daitekeenez kapsula biek betetzen dute baldintza hau. Bukatzeko, bi kapsulen zeta-potentziala antzekoa izan da, PLGA-A eta alginato-B kapsuletan 19,8 mV-koa eta 14,6 mV-koa izanik, hurrenez hurren. Kanpo geruza egiteko erabilitako chitosan polimeroa karga positiboduna (kationikoa) da, eta PLGA zein alginatoa karga negatibodunak (anionikoak). Hortaz, bi kapsulen zeta-potentziala positiboa izateak kanpo geruza ondo eratu dela adierazten du. Hala ere, esan beharra dago, normalean zeta-potentziala 30 mV baino handiagoa izatea bilatzen dela, uretan dispersioan dauden partikulen arteko atxikimenduak eta aglomerazioak ekiditeko balio minimotzat jotzen da-eta (Gibson et al., 2009).

1. Irudia. (A) PLGA-A kapsulen eta (B) alginato-B kapsulen SEM irudiak.



Kapsulen kannabinoideen edukari dagokionez (2. Taula), erauzkinetan gertatzen zen bezala, PLGA-A kapsuletan kannabinoideen edukia askoz altuagoa da alginato-B kapsuletan baino. Era berean, kannabinoideen profila desberdina da ere, PLGA-A kapsuletan THCa eta CBDa dira kannabinoide nagusiak dira alginato-B kapsuletan THCa eta CBNa diren bitartean. CBGa eta CBCa kasu bietan kannabinoide nagusiak baino 20 aldiz kontzentrazio txikiagoan daude. Hurrengo atalean azalduko denez, profil desberdintasunak haien aplikagarritasun eremua definituko du.

2. Taula. 5 kannabinoide nagusien edukia kapsula lehorretan, mg/g-tan adierazita.

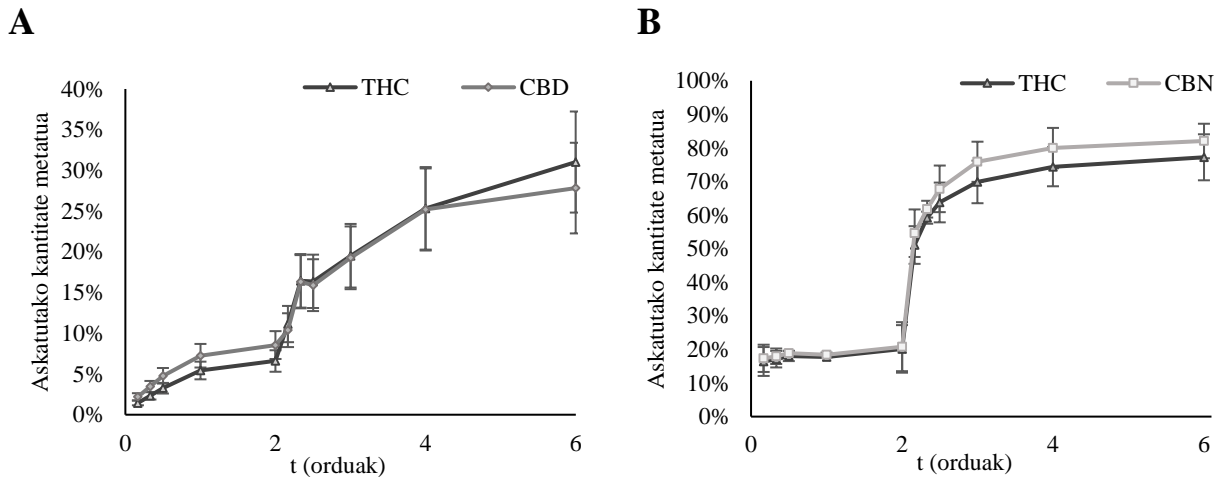
Kapsula	THC (mg/g)	CBD (mg/g)	CBN (mg/g)	CBG (mg/g)	CBC (mg/g)
PLGA-A	85	82	–	4,3	5,6
Alginato-B	4,0	0,22	2,7	0,28	0,26

Bukatzeko, digestioen simulazioetan desberdintasun nabariak ikusi dira bi kapsulen artean (2. Irudia). Berriz ere, ikusi diren desberdintasunak bat datoz polimero bakoitzaren ezaugarriekin (3.2. atalean aurkeztutakoak). Kasu bietan, kannabinoideen galera urdaileko digestioan (hasierako 2 orduak) txikia da, PLGA-A kapsuletan kannabinoideen % 10a baino gutxiago eta alginato-B kapsuletan % 20 inguruan askatzen direlarik. Behin heste meharreko fasea hasita (2. ordutik aurrera), PLGA-A kapsuletan, THCa eta CBDa erritmo motelean eta konstantean askatzen dira, eta fase hau bukatzerakoan (digestioaren 6. ordua) % 28 - 30 bitartean baino ez da askatzen. Honen ondorioz heste meharrean geratzen den frakzio bioeskuragarria % 20a ingurukoa da. Honek ordea, ez du esan nahi bioeskuragarritasun osoa hain baxua denik. Izan ere, PLGA-A kapsulen tamaina eta zeta-potentzial positiboa kontuan hartuta, kapsulak heste meharreko mintzak zeharkatzeko eta odol korrontera pasatzeko gai izan daitezke. Behin odolean,

kannabinoideak gutxinaka askatzen jarraitu daitezke, hainbat ordutan zein egunetan ere, horrek dakarren kannabinoideen efektuak eragiteko ahalmenarekin (Berrocso et al., 2017).

Alginato-B kapsuletan aldiz, berehalako askapena ematen da heste meharreko baldintzetan, THCaren eta CBNaren edukiaren gehiengoa lehenengo 30 minutuetan askatzen da, eta digestioaren bukaera heldu orduko % 77 - 82 askatuta geratzen da. Honi esker, frakzio bioeskuragarria, hau da, heste meharreko mintzetatik xurgatzeko eskuragarri geratzen dena, hasierako edukiaren % 60a ingurukoa da.

2. Irudia. Kannabinoide nagusien askatutako kantitate metatua digestioan zehar, ahoratutako kantitate totalaren %-tan adierazita (A) PLGA-A eta (B) alginato-B kapsuletan.



3.4. Kapsulen erkaketa eta aplikagarritasuna

Kapsula bien konparaketa errazago egiteko, eta honi esker haien aplikagarritasunari buruz eztabaidatzeko, propietate adierazgarrienak 3. Taulan bildu dira, aurreko emaitzak kontuan hartuta, kapsula bakoitzaren ekoizpen-kostu estimatuarekin batera (laborategi eskalan estimatua). Kapsulen arteko erkaketa honetan, THCaren erreferentziazko dosiak kontuan hartuta (minimoa 2,5 mg-tan ezartzen dena eta maximoa 100 mg-tan balio ohikoenak 15-50 mg direlarik), kapsula hauek izango luketen kannabinoideen kargaren egokitasuna ere kalkulatu da (Marangoni eta Marangoni, 2019). Ikus daitekeenez, eraturako bi kapsulak oso ezaugarri desberdinak dituzte, eta ondorioz bakoitzak aplikazio-eremu desberdina izango luke.

3. Taula. PLGA-A eta alginato-B kapsulen erkaketa finala.

	PLGA-A kapsulak	Alginato-B kapsulak
Tamaina	Nanometrikoa	Mikrometrikoa
Itxura	Esferikoa	Irregularra
Kannabinoideen kantitate totala	180 mg/g (altua)	7,5 mg/g (baxua)
Kannabinoide nagusiak	THC eta CBD	THC eta CBN
Askapena	Motela	Berehalakoa
Kostua	50 - 100 € /g	95 - 126 €/kg

PLGA-A kapsulek puntako ezaugarri fisiko-kimikoak dituzte, ekoizpen kostu altuen ordainetan. Ezaugarri hauei esker kapsulen kantitate txikiekin, THC eta CBD dosi altuak har daitezke, eta askapena motela izanik (digestioaz haratago doana) hainbat ordu zein egunetan zehar antzeman daitezkeen efektuak eragiteko aukera ematen dute. Ezaugarri hauek izanda, fibromialgiak, minbizi batzuk eta beste gaixotasun kroniko batzuk eragiten duten minari edo esklerosi anizkoitzak eragiten duen espastizitateari aurre egiteko eraginkorrak izan daitezke (Stella et al., 2021). Ezaguna da THCaren eta CBDaren konbinazioak sintoma hauek modu eraginkorrean baretzeko ahalmena duela, eta kapsulen askapen motela bide, egokiak izan daitezke modu jarraituan hartzeko.

Alginato-B kapsulen propietateak, bestalde, hain apartekoak ez badira ere, nahikoak dira zenbait aplikazioetarako, eta, abantaila gisa, hauen produkzio-kostua askoz baxuagoa dela azpimarratu daiteke.

Alginato-B kapsulekin THCaren eta CBNaren dosi txikiak har daitezke, 1-2 ordutan nabarmentzen hasi daitezkeenak eta ordu gutxitan desagertzen direnak. CBNak THCaren antzeko efektuak sortzen ditu, efektu psikotropikorik eragin gabe, beraz kapsula hauek THC dosi puntual txikien aplikazio-eremuan sartu daitezke. Hala nola, min puntual txikiei, estresari eta kimioterapiaren goragaleei aurre egiteko erabilgarriak izan daitezke, baita jangura estimulatze edota lasaigarri moduan hartzeko ere (Stella et al., 2021; Wallach, 2021).

4. Ondorioak

Lan honen helburua kannabis terapeutikoaren eta aho bideko formulazioen nondik norakoak modu praktiko batean aztertzea izan da, bi formulazio desberdinen sintesia aurrera eramanda eta hauen zenbait propietateen azterketa eginda. Azterketa honi esker argi geratu da alde batetik, kannabisaren erabilera mota askotarikoa izan daitekeela; kannabinoide-profil desberdinak daude eta bakoitzak bere esparrua dauka, hemendik datorrelarik, hein handi batean, landare honen nazioarteko ospea osasunaren esparruan. Beste alde batetik, guztiz desberdinak diren bi polimero erabiltzerakoan, materialen zientziak daukan indarra ere agerian geratu da. Tamaina, forma eta printzipio aktiboen askapen ezaugarri desberdinak dituzten bi formulazio lortu dira, eta bakoitzak bere aplikazio-eremua ere izan dezakeela ikusi da. Honekin guztiarekin, oraindik hedatzeke dagoen “full-spectrum” kannabis formulazioen esparruan, etorkizunean baliozkoak izan daitezkeen bi aukera berri aurkeztu dira.

5. Etorkizunerako lan-ildoak

Lortutako emaitzak esperantzagarriak badira ere, osasun-produktuen garapena oso gai zaila eta delikatu da, eta formulazio mota hauekin bide horretan aurreratzeko erronka asko gainditu beharra dago, asko gure ezagutza esparrutik haratago geratzen direnak. Hauen artean interes handikoa izan daitekeen erronketako bat, kapsulen farmako-zinetiken azterketa izango litzateke, digestio-sistema emulatzen duten sistema konplexuagoekin edota saguekin frogak eginda.

Honekin batera, propietate desberdineko beste formulazio batzuen garapena aurrera eramatea esku artean daukagu. Honen harira esaterako, PLGArekin CBDan aberatsak edo CBGAN aberatsak diren landare kimiotipoekin lan egitea planteatu dugu.

6. Erreferentziak

- Aizpurua-Olaizola, O., Navarro, P., Vallejo, A., Olivares, M., Etxebarria, N., eta Usobiaga, A. (2016). Microencapsulation and storage stability of polyphenols from *Vitis vinifera* grape wastes. *Food Chemistry*, *190*, 614–621. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.117>
- Berrocso, E., Rey-Brea, R., Fernández-Arévalo, M., Micó, J. A., eta Martín-Banderas, L. (2017). Single oral dose of cannabinoid derivate loaded PLGA nanocarriers relieves neuropathic pain for eleven days. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, *13*(8), 2623–2632. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.07.010>
- Brenneisen, R. (2007). Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In M. A. ElSohly (Ed.), *Marijuana and the Cannabinoids* (pp. 17–49). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_2
- Brodkorb, A., Egger, L., Alminger, M., Alvito, P., Assunção, R., Ballance, S., Bohn, T., Bourlieu-Lacanal, C., Boutrou, R., Carrière, F., Clemente, A., Corredig, M., Dupont, D., Dufour, C., Edwards, C., Golding, M., Karakaya, S., Kirkhus, B., Le Feunteun, S., ... Recio, I. (2019). INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. *Nature Protocols*, *14*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0119-1>
- Charoenporn, V., Charernboon, T., eta Mackie, C. J. (2022). Medical Cannabis as a Substitute for Prescription Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Substance Use*, *0*(0), 1–13. <https://doi.org/10.1080/14659891.2022.2070870>
- Ching, S. H., Bansal, N., eta Bhandari, B. (2017). Alginate gel particles—A review of production techniques and physical properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *57*(6), 1133–1152. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.965773>
- Fraguas-Sánchez, A. I., Torres-Suárez, A. I., Cohen, M., Delie, F., Bastida-Ruiz, D., Yart, L., Martin-Sabroso, C., eta Fernández-Carballido, A. (2020). PLGA Nanoparticles for the Intraperitoneal Administration of CBD in the Treatment of Ovarian Cancer: In Vitro and In Ovo Assessment. *Pharmaceutics*, *12*(5), 439. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050439>

- Gibson, N., Shenderova, O., Luo, T. J. M., Moseenkov, S., Bondar, V., Puzyr, A., Purtov, K., Fitzgerald, Z., eta Brenner, D. W. (2009). Colloidal stability of modified nanodiamond particles. *Diamond and Related Materials*, 18(4), 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2008.10.049>
- Hordowicz, M., Klimkiewicz, A., Jarosz, J., Wysocka, M., eta Jastrzębska, M. (2021). Knowledge, attitudes, and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: A systematic literature review. *Drug and Alcohol Dependence*, 221, 108652. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108652>
- Lee, B.-B., Ravindra, P., eta Chan, E.-S. (2013). Size and Shape of Calcium Alginate Beads Produced by Extrusion Dripping. *Chemical Engineering eta Technology*, 36(10), 1627–1642. <https://doi.org/10.1002/ceat.201300230>
- Light, K., eta Karboune, S. (2022). Emulsion, hydrogel and emulgel systems and novel applications in cannabinoid delivery: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(29), 8199–8229. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1926903>
- Maayah, Z. H., Takahara, S., Ferdaoussi, M., eta Dyck, J. R. B. (2020). The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1866(7), 165771. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165771>
- Marangoni, I. P., eta Marangoni, A. G. (2019). Cannabis edibles: Dosing, encapsulation, and stability considerations. *Current Opinion in Food Science*, 28, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.01.005>
- Martín-Banderas, L., Álvarez-Fuentes, J., Durán-Lobato, M., Prados, J., Melguizo, C., Fernández-Arévalo, M., eta Holgado, M. Á. (2012). Cannabinoid derivate-loaded PLGA nanocarriers for oral administration: Formulation, characterization, and cytotoxicity studies. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 5793–5806. <https://doi.org/10.2147/IJN.S34633>
- Pardeshi, S. R., Nikam, A., Chandak, P., Mandale, V., Naik, J. B., eta Giram, P. S. (2023). Recent advances in PLGA based nanocarriers for drug delivery system: A state of the art review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 72(1), 49–78. <https://doi.org/10.1080/00914037.2021.1985495>
- Stella, B., Baratta, F., Della Pepa, C., Arpicco, S., Gastaldi, D., eta Dosio, F. (2021). Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs*, 81(13), 1513–1557. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01579-x>
- UNODC. (2022). *World Drug Report 2022*. United Nations : Office on Drugs and Crime. [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html)
- Wallach, J. (2021). Chapter 5 - Medicinal Cannabis: An overview for health-care providers. In A. Adejare (Ed.), *Remington (Twenty-third Edition)* (pp. 75–101). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.00005-2>

7. Eskerrak eta oharrak

Lan hau Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailaren finantzazioari esker eraman da aurrera, IT-1446-22 ikerketa talde kontsolidatuari esker, hain zuzen. Halaber, A. Villate ikertzaileak eskerrak eman nahi dizkio Euskal Herriko Unibertsitateari bere doktoretza aurreko laguntzagaratik eta baita Sovereign Fields enpresari eskainitako euskarriagaratik.