



PEF
Pedagoška
fakulteta

Center
Kemik



KEMIJSKI INŠTITUT



Poskus postavitve farmakokinetičnega modela fitokanabinoidov

PODROČJE: Farmacija

VRSTA NALOGE: Raziskovalna naloga

AVTORJA: Gregor ČEKADA, Niko NOLIMAL
4. B

MENTOR: doc. dr. Miha SLAPNIČAR, prof. kem., biol.
SOMENTOR: prof. dr. Janez Mavri

Ljubljana, marec 2025
BIOTEHNIŠKI IZOBRAŽEVALNI CENTER
LJUBLJANA

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE	III
KAZALO SLIK	IV
KAZALO TABEL	V
POVZETEK	VI
SUMMARY	VII
ZAHVALA	VIII
1 UVOD	1
2 TEORETIČNI DEL	1
Konoplja kot vir kanabinoidov	1
Receptorji in transporterji pomembni za kanabinoidno signalizacijo	4
Poti biosinteze in razgradnje endokanabinoidov	5
Farmakokinetika kanabinoidov	6
Izločanje kanabinoidov	8
Poskus opisa z oddelki	8
3 HIPOTEZE	10
4 EMPIRIČNI DEL	11
5 REZULTATI	14
6 RAZPRAVA	19
7 ZAKLJUČEK	21
8 LITERATURA	22

KAZALO SLIK

Slika 1: Primerjava treh vrst marihuane: <i>S-cannabis sativa</i> , <i>I-cannabis indica</i> , <i>R-cannabis ruderalis</i>	2
Slika 2: Prikaz različnih struktur fitokanabinoidov	3
Slika 3: Prikaz strukture različnih terpenov	4
Slika 4: Prikaz receptorjev, sinteze in razgradnje endokanabinoidov	5
Slika 5: Prikaz strukture lipoproteinov	7
Slika 6: Diagram oddelkov in povezav med njimi s povezanimi koeficienti. Z velikimi C-ji so prikazani oddelki, z malimi k-ji koeficienti pretoka in $f(t)$ predstavlja vnos kanabinoidov v telo. Medtem ko odderek C1 predstavlja koncentracijo kanabinoidov v serumu, C2 predstavlja koncentracijo kanabinoidov v maščobnem delu krvi - lipoproteinih. Prvi predstavlja polarno in slednji nepolarno topilo. Tudi C3 vsebuje nepolarno topilo, le da se ta nahaja v adipocitih.	11
Slika 7: Graf koncentracije močno liofilnih knabinoidov v odvisnosti od časa. Na abscisni osi je čas izražen v minutah in na ordinatni osi je koncentracija izražena v ng/mL. Z oranžno krivuljo so označeni ekperimentalno dobljeni podatki in z modro simulirani podatki.	15
Slika 8: Graf koncentracije močno liofilnih knabinoidov v odvisnosti od časa pri enkratnem kajenju. Na abscisni osi je čas izražen v minutah in na ordinatni osi je koncentracija izražena v ng/mL. Z modro krivuljo je označena koncentracija v serumu plazme, z rumeno koncentracij v lipoproteinih, ki so maščobni del krvne plazme, z zeleno barvo koncentracija v adipocitih in z rdečo barvo koncentracija v krvi, ki je vsota koncentracije v vodnem in maščobnem delu plazme.	16
Slika 9: Graf koncentracije močno lipofilnih kanabinoidov krvi v odvisnosti od časa pri dnevnem kajenju trikrat dnevno in sledeči abstinenci po dvajsetih dneh. Na abscisni osi je čas izražen v minutah in na ordinatni osi je koncentracija izražena v ng/mL. Modra krivulja predstavlja koncentracijo kanabinoidov v krvi in oranžna črta predstavlja mejo detekcije pri policijskih testih, ki znaša 2 ng/mL.....	17
Slika 10: Koncentracija močno lipofilnih kanabinoidov v adipocitih v odvisnosti od časa pri dnevnem kajenju trikrat dnevno in sledeči abstinenci po dvajsetih dneh. Na abscisni osi je čas izražen v minutah in na ordinatni osi je koncentracija izražena v ng/mL.	18

KAZALO TABEL

Tabela 1: Povprečna koncentracija močno kanabinoidov v odvisnosti od časa. Prvi stolpec prikazuje čas, ki je izražen v minutah, povezan z meritvijo v sosednjih stolpcih. Drugi stolpec prikazuje koncentracijo močno lipofilnih kanabinoidov, ki je vsota koncentracije THC-ja in THC-OH-ja. Te podatki so bili dobljeni eksperimentalno (McBurney idr., 1986).....	13
Tabela 2: Primerjava simulirane in povprečja eksperimentalno dobljene koncentracije močno lipofilnih kanabinoidov v odvisnosti od časa pri enkratnem kajenju. Prvi stolpec prikazuje čas povezan z meritvijo v sosednjih stolpcih. Izražen je v minutah. Drugi stolpec prikazuje koncentracijo močno lipofilnih kanabinoidov, ki je vsota koncentracije THC-ja in THC-OH-ja. Te podatki so bili dobljeni eksperimentalno. Tretji stolpec prikazuje enako koncentracijo, ki pa je bila dobljena z uporabo farmakokinetičnega modela.	14

POVZETEK

Fitokanabinoidi so psihoaktivne snovi, ki se nahajajo v različnih rastlinah rodu *Cannabis*. Delujejo na endokanabinoidni sistem v človeškem telesu. Zaradi možnosti zlorabe in varne uporabe, je izrednega pomena poznati njihove farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti.

V raziskovalni nalogi sva postavila natančen farmakokinetični model, ki napoveduje distribucijo psihoaktivnih fitokanabinoidov THC in THC-OH v krvi, lipoproteinih in adipocitnih tkivih glede na čas po začetku uživanja kanabinoidov.

Cilj raziskovalne naloge je napoved časovno odvisne koncentracije fitokanabinoidov v slini.

Sestavili smo model oddelkov človeškega telesa (ang. »compartment model«). Model sestavljajo trije oddelki: lipoproteini, plazma in adipocitna tkiva, kamor smo prišteli še membrane; in pripadajoči koeficienti porazdelitev. Model smo opisali kot sistem navadnih diferencialnih enačb. Diferencialne enačbe smo vstavili v program Python in jih rešili z numerično metodo Runge-Kutta RK45.

Primerjava je pokazala relativno dobro ujemanje, kar kaže na zanesljivost modela in s tem potrditev vseh postavljenih delovnih hipotez.

Model predstavlja potencialno uporabno orodje za spremljanje časovnega poteka nivoja kanabinoidov v organizmu, kar je uporabno za varnost pri delu in vožnji. Na ta način bodo lahko uživalci kanabinoidov uporabili to predlagano metodologijo, da ne bo ogrožena njihova udeležba v prometu in podobnih opravilih, ki zahtevajo popolno zbranost.

KLJUČNE BESEDE: fitokanabinoidi, THC, endokanabinoidni sistem, farmakokinetični model, model oddelkov

SUMMARY

Phytocannabinoids are psychoactive substances found in various species of the *cannabis* plants. They act on the endocannabinoid system in the human body. Because of their potential for abuse and safe use, it is of paramount importance to know their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.

In this research thesis, we have built an accurate pharmacokinetic model that predicts the time-dependent distribution of the psychoactive phytocannabinoids THC and THC-OH in blood, lipoproteins and adipocyte tissues.

The aim of this study is to predict the time-dependent concentration of phytocannabinoids in saliva.

We have built a compartmental model of the body, consisting of three compartments: lipoproteins, plasma and adipocyte tissues; and the corresponding distribution coefficients. The differential equations were plugged into Python and solved using the RK45 numerical method.

The comparison showed a very good fit, indicating the reliability of the model and thus confirming all the hypotheses put forward.

The model represents a potentially useful tool for monitoring the time course of cannabinoid levels in the organism, which is useful for occupational and driving safety. In this way, cannabinoid users will be able to use this proposed methodology without compromising their participation in traffic.

KEYWORDS: phytocannabinoids, THC, endocannabinoid system, pharmacokinetic model, compartmental model

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujema svojemu mentorju doc. dr. Mihi Slapničarju, prof. kem., biol., BIC Ljubljana in Pedagoška fakulteta, Univerza v Ljubljani.

Pri tem delu so izdatno pomagali sodelavci na Kemijskem inštitutu: Patricija Zupan (Gimnazija Kranj), Jakob Kralj (Fakulteta za matematiko in fiziko, Univerza v Ljubljani) in prof. dr. Janez Mavri (Kemijski inštitut).

Posebna zahvala gre Teoretskemu odseku Kemijskega inštituta, kjer je bilo delo opravljeno.

1 UVOD

Zaradi želje po boljšem prikazu farmakokinetike fitokanabinoida THC, je cilj našega raziskovalnega projekta grafični prikaz koncentracije molekul THC in THC-OH v odvisnosti od časa po kajenju v človeškem telesu z uporabo modela oddelkov.

S tem hočemo pokazati učinkovitost modela oddelkov za poglobljeno razumevanje farmakokinetike in nadaljnjih raziskovanj. Želimo tudi oceniti njegovo uporabnost in dostopnost. Hkrati pa hočemo primerjati dobljene rezultate z obstoječimi modeli.

Zanima nas, kako lahko izboljšamo naš model oddelkov, kako se primerja z obstoječimi modeli ter kakšne so prednosti in slabosti takšnega načina analiziranja podatkov.

Ta raziskovalni projekt bo pripomogel k boljšemu prikazu in pojasnjevanju farmakokinetike THC-ja in njenih metabolitov v človeškem telesu. Z njim želimo bolj raziskati to področje. Raziskovalna naloga je pomembna tudi zato, ker je treba mlade, ki vedno bolj posegajo po konoplji, izobraziti.

Najin projekt je omejen na raziskovanje farmakokinetike molekule THC-ja in njenih metabolitov, ne pa tudi fitokanabinoida CBD, ki je pomemben pri modulaciji odziva centralnega živčnega sistema. Problem pri interpretaciji podatkov lahko nastane tudi zaradi pomanjkanja nekaterih oddelkov pomembnih notranjih organov v človeškem telesu, kot so ledvice. Interpretacija podatkov lahko vodi v posploševanje učinkovanja preučevanih molekul, ki lahko delujejo na vsakega posameznika drugače.

2 TEORETIČNI DEL

Teoretska biologija je interdisciplinarna veda, ki za preučevanje bioloških procesov uporablja različne računalniške modele. Za prikazovanje farmakokinetike fitokanabinoida THC raziskovalci ne uporabljajo človeku dovolj podoben računalniški model. Z našo računalniško simulacijo farmakokinetike molekul THC, THC-OH in THC-COOH v človeškem telesu z modelom oddelkov po kajenju želimo natančno prikazati časovni potek metabolizma molekul THC in THC-OH, ter izločanje metabolita THC-COOH.

Konoplja kot vir kanabinoidov

Molekule THC, THC-OH in THC-COOH, ki jih proučujemo, so specifične za rastline rodu *Cannabis*. V tem rodu poznamo tri vrste rastlin, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* in *Cannabis ruderalis* (slika 1).

Cannabis sativa (slika 1) raste v tropskih vlažnih pogojih Pakistana, Afganistana, na Tajskem, v Vietnamu, Kolumbiji in Mehiki. Zanje je značilno, da zraste od 1,5 do 5,1 metra visoko, ima 5 do 7 ozkih zelenih listov. Njeni učinki so zelo stimulirajoči in evforični in so posledica velikih koncentracij psihoaktivne snovi THC, zato se v dnevnem času uporablja večinoma kot rekreativna droga.

Cannabis indica (slika 1) je rastlina, ki raste v suhih pogojih v Indiji, Afganistanu, Južni Afriki in nekaterih predelih Azije. Zanje so značilni širši, temnejši listi (s 7 do 11 listi na

veji). Ta vrsta rastline je nizke rasti, od 0,6 do 1,2 metra visoko in je gosto razvejana (Anderson, 1980). Ima večjo koncentracijo nepsihootivne snovi CBD kot psihoaktivne molekule THC (Ellis, 2024). Njen najprimernejši čas uživanja je zvečer in ponoči, saj ima pomirjajoč učinek, ki je posledica velike koncentracije terpena mirecena in CBD-ja. V Indiji se na primer uporablja za pridelavo hašiša in je popularna tudi kot rekreativna droga.

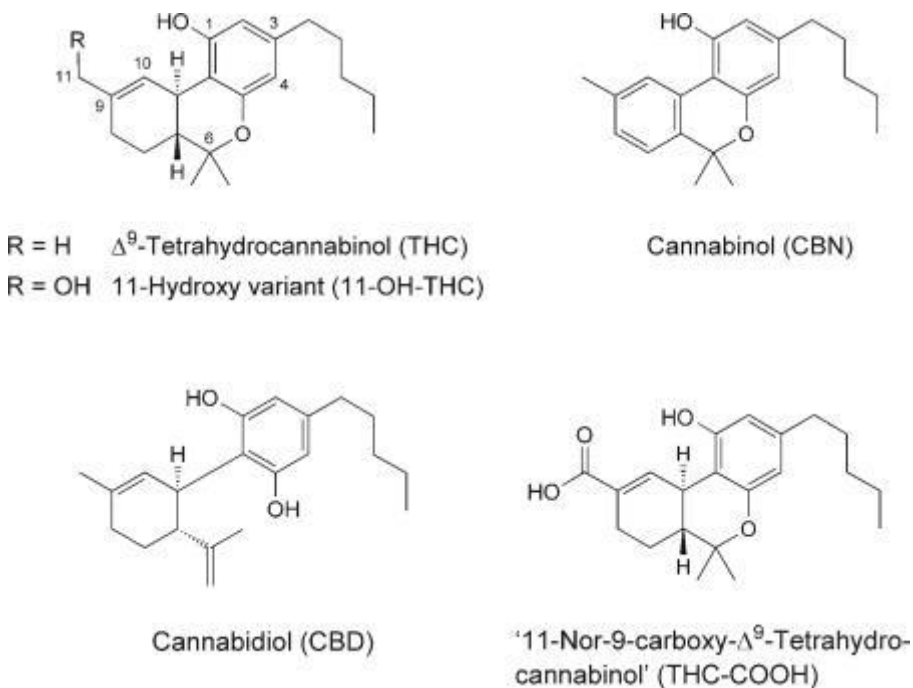
Cannabis ruderalis (slika 1) je rastlina, ki raste v Aziji, centralni in vzhodni Evropi in Rusiji (Hyde, 2015). Zanj je značilna pritlikava rast: od 0,15 do 0,6 metra visoko in je po navadi nerazvejana. Tako kot *Cannabis indica* je njen najprimernejši čas uživanja zvečer zaradi visoke koncentracije molekul CBD (Clarke, 1981). Tradicionalno se uporablja v ruski in mongolski kulturi kot zdravilo za depresijo (Rätsch, 2001). Danes se *Cannabis ruderalis* križa z *Bedrocanom*, da dobimo *Bediol*, ki se uporablja za paciente s predpisanimi zdravili (*Cannabis Ruderalis*, 2017). Zaradi izjemno nizke koncentracije THC-ja je zelo redko rekreativno uporabljena.



Slika 1: Primerjava treh vrst marihuane: *S-cannabis sativa*, *I-cannabis indica*, *R-cannabis ruderalis*

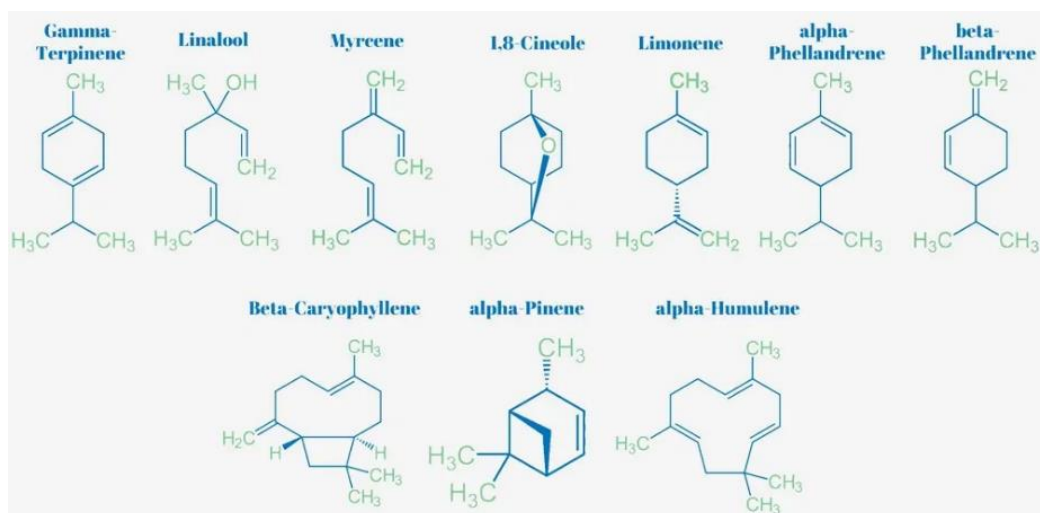
Omenjeni molekuli THC in CBD spadata v skupino fitokanabinoidov. Strukturna zgradba fitokanabinoidov je definirana kot ogljikovodik meroterpenoid z rezocinalnim jedrom obdanim s para-izoprenilno ali alkilno stransko verigo. Alkilna skupina ima običajno liho število ogljikovih atomov. Njihova biosinteza se začne v citosolu v žleznih trihomah. Te se nahajajo na vseh delih rastline razen v koreninah, kjer ne poteka proces nastanka fitokanabinoidov. Žleze lahko nadalje delimo na sedeče in pecljate. Pred kratkim je bilo dokazano, da so se pecljate žleze razvile iz sedečih. Te proizvajajo fitokanabinoide in terpene v mehurčastih votlinah. Votline ob mehanskem pritisku rastlinojedcev, ali ob visokih temperaturah izločijo gosto tekočino, ki služi kot obrambni mehanizem. Rastlino ščiti tudi pred nevarnim UV-sevanjem (Gülck in Møller, 2020). Osnovna molekula za biosintezo fitokanabinoidov je palmitinska kislina, ki po oksidativnem cepljenju maščobnih verig postane heksanojska kislina. Ta se potem pretvori v heksanol-CoA, ki se z dodajanjem treh malonil-CoA pretvori v tetraketido-CoA. Ta se z olivetsko kislinsko ciklazo (OAC) pretvori v olivetsko kislino. OAC je biosintetični encim, zgrajen iz poliketidov, ki proizvaja olivetsko

kislino v rastlini *Cannabis sativa* (Mori idr. 2022). GGPP je endogeni vmesni produkt mevalonatne poti (MEP). GGPP se združi z olivetsko kislino v CBGA. Ta preide v apoplaste, kjer se lahko naprej spremeni v tri različne molekule. Te so THCA, CBDA in CBCA (Gülck in Møller, 2020). Poleg teh treh molekul poznamo več kot sto različnih vrst fitokanabinoidov, med drugimi so to: CBG, CBT, CBN in THCv (Phytocannabinoid 2025).



Slika 2: Prikaz različnih struktur fitokanabinoidov

Pomembno je vedeti, da je v marihuani poleg fitokanabinoidov še več kot 150 različnih terpenov. Ti imajo dolgo in bogato zgodovino uporabe za različne terapevtske namene (LaVigne idr. 2021). Terpeni (slika 3) nastajajo v trihomih ženske rastline *Cannabisa*. Terpeni so osnovni gradniki različnih esencialnih olj. Lahko vplivajo na delovanje fitokanabinoidov, okus, vonj, rast in preživetje rastline. Specifični terpeni, kot na primer geraniol, odganjajo zajedavce, drugi nas umirijo - na primer že omenjeni myrcene, tretji, pa dajejo *cannabisu* značilen vonj in okus - limonene in caryophyllen (Stone, 2021). Terpeni so znani po tem, da alosterično modulirajo delovanje fitokanabinoidov na endokanabinoidni sistem človeka. Terpeni (slika 3) ojačajo živčni signal, ki ga dajejo kanabinoidna receptorja CB1 in CB2. Zaradi tega so terapije s fitokanabinoidi, ki vključujejo terpene, boljše (Cruz in Warshel, 2024; LaVigne idr. 2021).



Slika 3: Prikaz strukture različnih terpenov

Receptorji in transporterji pomembni za kanabinoidno signalizacijo

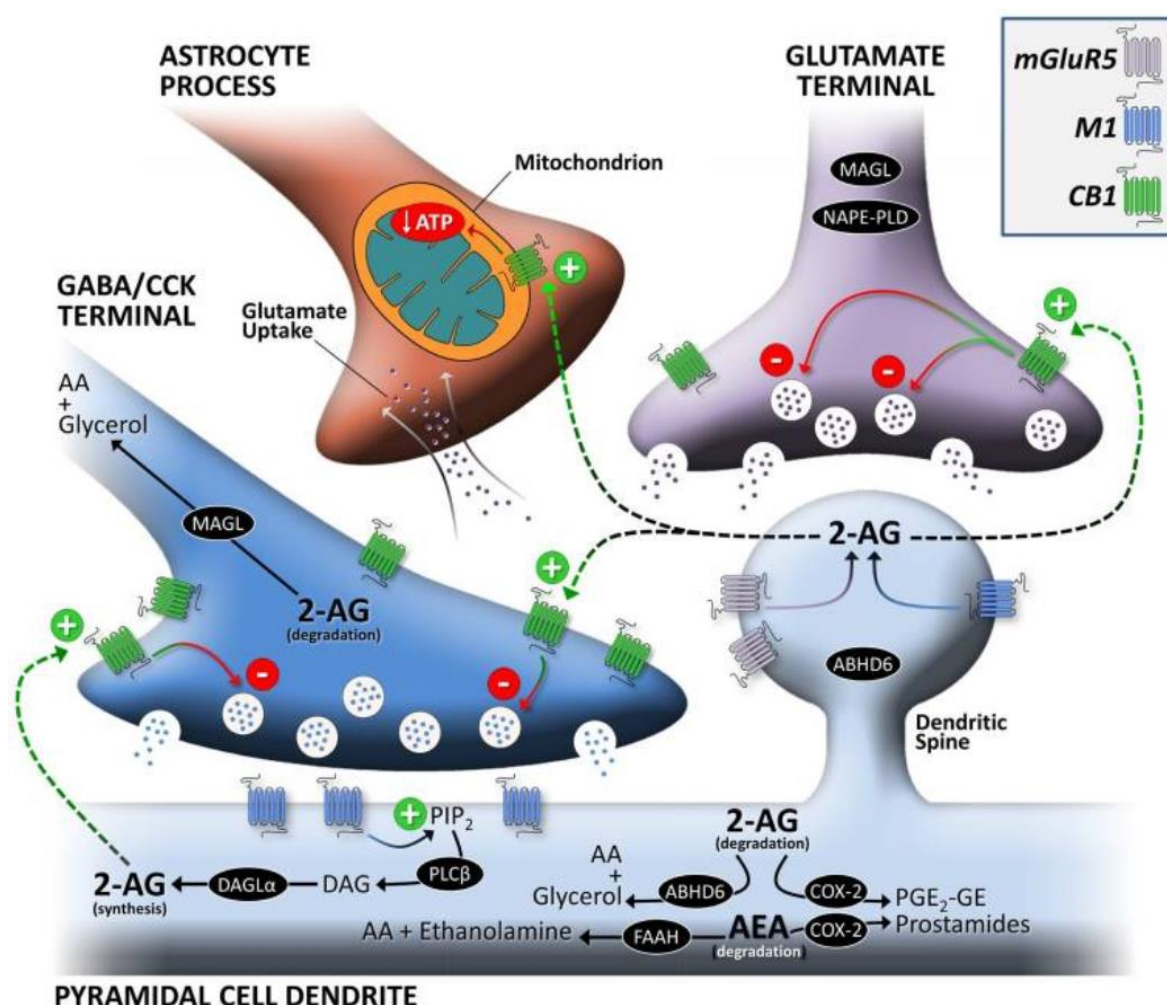
Endokanabinoidni sistem je pomemben del centralnega živčnega sistema. Je nevromodulator, odgovoren za razvoj centralnega živčnega sistema, neuroplasticizem sinaps ter odgovor na zunanje in notranje dražljaje. Sestavljajo ga receptorji, neurotransmiterji endokanabinoidi (Endocannabinoids, 2021) in različni encimi odgovorni za sintezo in metabolizem neurotransmiterjev (Lu in Mackie, 2016). Pomembni receptorji so CB1, CB2, M1 in TRP kanali. Mi se bomo osredotočili na CB1 in CB2 receptorje.

Najbolj razširjen receptor je CB1, ki se pojavlja na periferiji, predvsem pa v CŽS (CŽS - centralni živčni sistem). Vezava liganda na CB1 v CŽS uravnava apetit, vpliva na učenje, spomin, shizofrenije, epilepsije, itd. V perifernem živčnem sistemu pa vezava liganda na receptor uravnava patološka in fizična stanja, kot so bolečina, bruhanje, kardiovaskularna, jetrna in rakava obolenja, vnetja in glavkom (Zou in Kumar, 2018).

Za razliko od receptorja CB1 je receptor CB2 manj razširjen po CŽS in se nahaja večinoma, mikrogliji, imunskih celicah in v vranici. Najdemo jih tudi v celicah, ki izhajajo iz makrofagov, vključno z osteociti, osteoklasti in jetrnimi Kupfferjevimi celicami. CB1 in CB2 se razlikujeta tudi v tem, da ima receptor CB1 zelo velik vpliv v CŽS, medtem ko ima receptor CB2 vpliv večinoma omejen na možgansko deblo in hipokampus. Receptor CB2 se primarno izraža le ob aktivnem vnetju in nima nezaželenih psihotropnih učinkov ali sposobnosti zasvojenosti. Ščiti tudi živčno tkivo (Bie idr., 2018).

Muskarinski receptor M1 je odgovoren za višje kognitivne procese, kot na primer spomin in učenje. Nahaja se večinoma v neokorteksu, hipokampusu in neostriatumu. Aktivacija tega receptorja izboljša različne kognitivne motnje, kot so Alzheimerjeva bolezen, težave pri prostorskem spominu in učenju (Abrams idr., 2006).

Pomembni membranski kanali za endokanabinoidni sistem so TRPV1 kanali. Na te deluje neurotransmiter anandamid kot agonist. Nahajajo se v čutilnih živčnih celicah, aktivira jih kapsaicin, protoni, toksini in temperatura v škodljivem območju ($> 42^{\circ}\text{C}$). Temu sledi, da so pomembni pri našem temperaturnem zaznavanju (Samanta idr., 2018).



Slika 4: Prikaz receptorjev, sinteze in razgradnje endokanabinoidov

Poti biosinteze in razgradnje endokanabinoidov

Na receptorje endokanabinoidnega sistema delujejo kanabinoidom podobni lipidni neurotransmiterji. Neurotransmiterji so lahko endogeni ali eksogeni. Endogena sta 2-arahidonoilglicerol (2-AG) in anandamit (AEA). Eksogena pa sta THC in CBD. Osnovna molekula za sintezo AEA je *N*-arahidonoil fosfatidil etanol (NAPE). Za njeno sintezo so znane štiri poti. Prva znana pot je hidroliza NAPE z NAPE specifično fosfolipazo D (NAPE-PLD), naslednja dobro znana pot je cepitev fosfodiesterne vezi NAPE molekule z NAPE specifično fosfolipazo C (NAPE-PLC), ki ji sledi sprostitvev AEA iz fosfo-anandamita z desfosforilacijo. Drugi dve poti sinteze AEA sta manj znani in pojasnjeni. To sta: dvojna hidroliza acilnih skupin s pomočjo fosfolipaze B, ABHD4, ki ji sledi hidroliza s pomočjo GDE1 in hidroliza ene acilne skupine, ki ji sledi sprostitvev AEA z delovanjem lizo-NAPE-PLD.

Sinteza 2-AG je bolj enostavna, za nastanek sta znani dve poti. Večina 2-AG je sintetizirana iz fosfatidil inozitol bis-fosfat (PIP2), ki vsebuje arahidonoil. To molekulo lahko najprej hirolizira PLC β , nato dobljeno molekulo hidrolizira še diacilglicerol lipaza (DAGL). Druga

pot je cepitev fosfatidil inozitola PIP2 molekule s fosfolipazo A2, nato iz dobljene molekule 2-AG sprosti lizo-PLC β s hidrolizo.

Razgradnja AEA poteka na dva načina: prvi je s pomočjo FAAH molekule, ki anandamit pretvori v etanolamin in v arahidonsko kislino (AA). Druga pot je oksidacija s pomočjo ciklooksigenaze-2 (COX-2), pri kateri nastane prostamid. Prva pot ima eksperimentalne in terapevtske ugotovitve.

Razgradnja molekule 2-AG prav tako poteka na dva načina: pri prvem poteka hidroliza s pomočjo štirih encimov, monoacilglicerol lipaze (MGL), hidrolaze z alfa/beta domeno 6 in 12 (ABHD6 in 12) in pod določenimi pogoji tudi molekula FAAH. Druga pot je oksidacija 2-AG z molekulo COX-2. Po tej poti nastane PGE2-glicerol ester.

2-AG deluje na živčne celice na več različnih načinov. Lahko deluje kot počasna samoinhibicija (SSI) s čimer počasi zmanjša aktivacijo neuronov, metabotropno povzročeno zaviranje inhibicije (MSI), ki deluje kot detektor za signalizacijo povezano z Gq/11 in postsinaptično depolarizacijo, depolarizacijsko povzročeno zaviranje inhibicije (DSI), ki zavira izločanje nekaterih peptidov iz receptorja CB1, glutamata in molekule GABA.

Delovanje endokanabinoidov

Neurotransmitterje delimo še na nizko in visoko učinkovite agoniste. THC in anandamit sta oba nizko učinkovita agonista v nekaterih sistemih in visoko učinkovita v drugih (na primer krvožilje). To si razložimo s tem, da CB1 antagonist rimonabant rahlo znižuje psihotropne efekte in hkrati zelo zmanjšuje srčni utrip po kajenju kanabisa (Lu in Mackie, 2016). Rimonabant je selektiven antagonist CB1 receptorja ki je bil uporabljen kot zdravilo proti debelosti (Greydanus idr., 2011).

Pomembna je tudi doza THC-ja, saj so od nje odvisni psihični učinki. THC lahko tudi vpliva na dolgotrajno depresijo z rahlimi razvojnimi spremembami, ki ob genetski nagnjenosti povzroči predispozicijo za psihične motnje (Lu in Mackie, 2016).

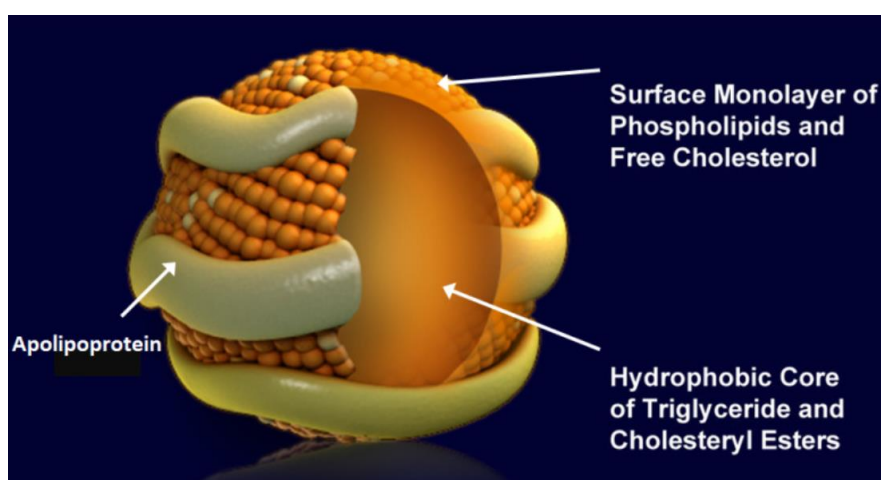
Farmakokinetika kanabinoidov

Predstavljanje vpliva človeškega telesa na določene substance po administraciji je primarni cilj interdisciplinarne vede farmakokinetike, pomembne veje farmakologije. Farmakokinetika obravnava vnos, metabolizem, shranjevanje substance in njenih metabolitov v telesu, ter njihovo izločanje. Najpogostejši način vnosa THC-ja je s kajenjem. Pri kajenju dim, ki potuje v pljuča, vsebuje več kot 2.000 različnih substanc poleg THC in CBD-ja zaradi pirolize v cigaretih (Sharma idr., 2012). Ta dim potuje skozi membrano alveolov v kri, kjer se raztopi. Problem je velika razlika v biološki razpoložljivosti (od 2 %-56 %), zaradi različnih dinamik kajenja med uporabniki. Razlika je zelo odvisna od tega, ali je uporabnik kronični ali občasni oziroma začetni kadilec. Te razlike lahko nekoliko zmanjšamo s kontrolirano dinamiko kajenja (biološka razpoložljivost je od 20 do 60 %). Predpostavljena največja biološka uporabnost THC-ja z administracijo preko kajenja je okoli 69 %, saj piroliza uniči okoli 30 % celotne količine (McGilveray, 2005). Biološka razpoložljivost je količina substance, ki je na voljo za različne procese izražena v procentih, od 1 do 100 %. V krvi se od 95 do 99 % razpoložljivega THC-ja veže na lipoproteine. S tem

zaobidemo učinek prvega prehoda. To pomeni, da najprej potuje v adipocitna tkiva, možgane in šele nato v jetra.

Zaradi hitrega transporta THC-ja do možganov, kjer vpliva na centralni živčni sistem, je ta oblika vnosa zelo popularna med uporabniki konoplje. Samo okoli 1 % celotne količine THC-ja preide čez možgansko bariero. V možganih je največja koncentracija v sedmih predelih, ki vsebujejo največjo količino CB1 receptorjev. Zaradi nepojasnjenega razloga prehaja metabolit 11-THC-OH bolje skozi možgansko bariero kot THC (Huestis, 2007).

Največja količina fitokanabinoidov je v adipocitnih tkivih. Da se lahko le-ti absorbirajo preko krvi v različna tkiva, morajo biti vezani na lipoproteine. Lipoproteini so molekule, sestavljene iz hidrofilne membrane, ki je sestavljena iz fosfolipidov, prostega holesterola in apolipoproteinov. Njihovo jedro je zelo hidrofobno, saj je sestavljeno iz nepolarnih lipidov, kot sta: holesterol ester in triglicerid. Glede na sestavo in velikost ločimo sedem vrst lipoproteinov (Feingold, 2000). Sekundarna naloga lipoproteinov je transport hidrofobnih strupov do jeter in izločal. THC in njegovi metaboliti, ki se nahajajo v adipocitnih tkivih, se izločajo z izločanjem lipoproteinov nazaj v krvni obtok. Zaradi tega imata lahko psihoaktivni molekuli THC in THC-OH daljše učinkovanje, saj prehajata skozi možgansko bariero.



Slika 5: Prikaz strukture lipoproteinov

Poleg možganov in adipocitnih tkiv, prehajajo fitokanabinoidi v jetra. Naloga jeter je odstranjevanje škodljivih snovi, proizvodnja žolča, metaboliza beljakovin, ogljikovih hidratov in maščob. Jetra uravnavajo tudi količino krvi v telesu in skladiščijo glikogen (Cleveland Clinic, Liver, 2025). Pomembna so pri metabolizmi fitokanabinoidov. Prva faza metabolizma molekule THC se začne z njeno hidroksilacijo s pomočjo jetrnega encima CYP 450 2C9. Psihoaktiven metabolit, ki nastane je 11-OH-THC. 13 minut po zaužitju je koncentracija metabolita najvišja. Sledi oksidacija molekule 11-OH-THC, s katero dobimo metabolit THC-COOH, ki ni več psihoaktiven. Druga faza metabolizma THC molekule je dodajanje glukuronske kisline na -COOH mesto pri metabolitu THC-COOH. Dokazano je, da CBD zavira metabolizo THC-ja ali pa jo samo upočasnjuje pri oksidaciji iz 11-OH-THC v THC-COOH (Huestis, 2007). Vsakemu dobljenemu metabolitu pada lipofilnost in narašča hidrofilnost (Thomas idr., 1990). Predpostavljamo, da to omogoča lažje izločanje. Poleg encima CYP 450 pri metabolizmi sodelujeta tudi encima CYP2C19 in CYP3A4 (Lucas idr.,

2018). V petih dneh se izloči od 80 do 90 % vseh metabolitov THC-ja po enkratnem kajenju. Okoli 65% celotne koncentracije metabolitov se izloča z blatom, okoli 20 % pa z urinom. Izločanje metabolitov traja dlje pri kroničnih uporabnikih zaradi velikega skladiščenja THC-ja v adipocitnih tkivih.

Metabolizem THC-ja lahko poteka tudi zunaj jeter. Zaradi majhne koncentracije encima CYP 450 lahko THC metabolizirajo tudi možgani. Izven jetrna hidroksilacija stranske verige THC-ja je vidna tudi v pljučih. Nastanek polarnih hidroksiliranih metabolitov je zaznaven tudi v črevesju (Huestis, 2007).

Metabolizma CBD molekule je podobna metabolizmu THC s primarno oksidacijo C9 v alkohol. Oksidira se tudi stranska veriga. Izoencimi, ki metabolizirajo CBD so CYP2C19, CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 in CYP2D6 (Lucas idr., 2018). Dobljen metabolit po hidroksilaciji je 7-OH-CBD (Huestis, 2007).

Izločanje kanabinoidov

Poleg tega, da se metaboliti izločajo preko blata in urina, jih človeško telo izloča tudi preko lasnih mešičkov in znoja. Za testiranje metabolitov v teh je potreben večstopenjski proces ekstrakcije. Za lažje dokazovanje prisotnosti se testira metabolit THC-COOH v slini v ustih ali s testom urina. Test sline bolj učinkovito dokazuje nedavno uporabo THC-ja. Test urina težje določi nedavno uporabo, je pa boljši indikator za metabolite (Huestis, 2007).

Poskus opisa z oddelki

Za ugotavljanje različnih farmakokinetičnih parametrov je model oddelkov najboljša izbira. S tem modelom razdelimo človeško telo na več oddelkov, ki jih povezujejo kinetični koeficienti k_{12} , k_{13} , k_{32} , k_4 . Omenjeni koeficienti nam lahko podajo časovno sliko prehajanja molekule v različna stanja oz. oddelke (Adamadmin, 2022). V najini nalogi sva razdelila človeško telo na 3 oddelke: plazmo, lipoproteine in adipocitna tkiva. Za način vnosa smo izbrali kajenje (respiratorna aplikacija). Za način merjenja končnih metabolitov smo izbrali testiranje sline. Naš model zajema dve substanci: THC in OH-THC, pri katerih smo iskali koeficiente k_{12} , k_{13} , k_{32} , k_4 . Ti dve molekuli smo izbrali zato, ker imata podoben oktanol-vodni koeficient. Vrednost oktanol-vodnega koeficienta nam pove, kako dobro je molekula topna v polarnem oz. nepolarnem topilu. Oktanol-vodni koeficient za THC je $9,44 \cdot 10^6$, za THC-OH je $2,14 \cdot 10^5$. Za CBD, ki ga v tej nalogi nismo upoštevali je vrednost oktanol-vodnega koeficienta $6,17 \cdot 10^5$. (Thomas idr., 1990). Koeficiente k_{12} , k_{13} , k_{32} , k_4 smo dobili z reševanjem numeričnih diferencialnih enačb. Sistem navadnih diferencialnih enačb smo rešili z numerično metodo Runge-Kutta in rešitve narisali. Uporabili smo programski jezik Python, ki je omogočil simultano reševanje in risanje rešitev.

Podoben model oddelkov sta naredila raziskovalca Thanachok Mahahong in Teerapol Saleewong. Njun model se od najinega razlikuje v tem, da sta uporabila tri oddelke. Prvi je centralni oddelek, ki zajema plazmo ali krvožilje. Drugi oddelek zajema dobro prekrvavljene organe, kot so jetra, srce, pljuča in ledvice. Tretji oddelek pa zajema slabo prekrvavljene organe, kot na primer mišice in kosti (Mahahong in Saleewong, 2023). Modeli oddelkov drugih raziskovalcev so precej drugačni, saj se razlikujejo v številu oddelkov ali pa v številu obravnavanih molekul. Poudariti velja, da je naše delo prvo, ki naslavlja kinetiko

dolgotrajnega uživanja kanabinoidov, ki se kaže v preseganju mejne koncentracije v slini. Ostali modeli imajo sicer bolj natančno popisano farmakokinetiko na časovni skali ure, vendar se dolgotrajnega uživanja kanabinoidov ne dotikajo. V tem pogledu je naše delo pionirsko.

3 HIPOTEZE

Hipoteza 1: Večina kanabinoidov v krvi se nahaja v lipoproteinih.

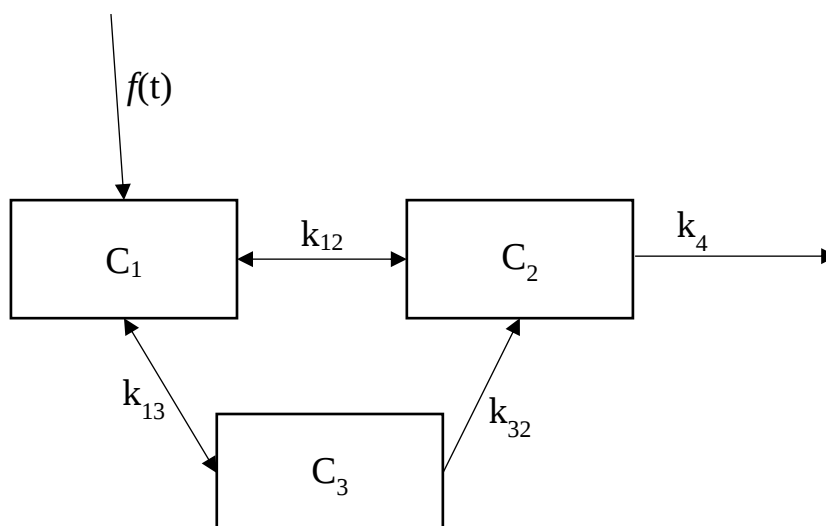
Hipoteza 2: Pri enkratnem uživanju po nekaj urah koncentracija kanabinoidov v krvi pade pod mejo detekcije.

Hipoteza 3: Po rednem kajenju se dvigne osnovna raven koncentracije kanabinoidov v lipoproteinih in adipoznem tkivu, ki delujejo kot rezervoar, od koder se kanabinoidi počasi sproščajo v serumu.

4 EMPIRIČNI DEL

Za simulacijo farmakokinetike THC-ja v telesu smo konstruirali model z oddelki, ki predstavljajo določen del organizma. Različni oddelki imajo različno afiniteto do kanabinoidov, v našem primeru THC. Ker je THC, tako kot ostali kanabinoidi, izjemno lipofilen se vedno poskuša koncentrirati v adipoznem tkivu ali lipoproteinih v krvi. Prav tako ima veliko afiniteto do celičnih membran in Schwannovih celic, ki ovijajo nevrone. Celične membrane in Schwannove celice smo v konstrukciji našega enostavnega modela zanemarili oziroma ju absorbirali v parametre adipoznega tkiva in lipoproteinov. V našem modelu smo predpostavili, da je po celem oddelku čez enaka koncentracija THC, ki pa se spreminja s časom po začetku uživanja kanabinoidov. S to predpostavko smo se izognili numeričnemu reševanju difuzijske enačbe oziroma enačbe Smoluhowskega. V numeričnem smislu smo sistem parcialno diferencialnih enačb nadomestili s sistemom navadnih diferencialnih enačb. Začetni pogoj in dinamične koeficiente smo dobili iz eksperimentalnih podatkov z iterativnim numeričnim reševanjem sistema navadnih diferencialnih enačb. Rešitev sistema navadnih diferencialnih enačb nam da časovno odvisno koncentracijo THC v različnih oddelkih z vključeno kinetiko doziranja in izločanja. Iterativno numerično reševanje je v praksi pomenilo ročno spreminjanje koeficientov tako dolgo, da smo dobili podatke, ki so kar najboljše opisali eksperimentalni potek koncentracije THC v slini pacientov po enem kajenju.

Da smo poenostavili kompleksnost metabolize THC-ja v telesu, smo kanabinoide razdelili na dve vrsti: bolj lipofilne, to sta osnovni THC in THC-OH, in manj lipofilne, kot je THC-COOH. Bolj lipofilna kanabinoida imata poleg podobne nepolarnosti tudi podobne psihogene lastnosti: sta edina s psihogenimi učinki – tudi zato ju lahko združimo v eno skupino. Manj lipofilnim kanabinoidom primanjkuje kakršnakoli psihogenost in tudi relativno hitro zapustijo telo, kar je posledica njihove manjše afinitete za nepolarna topila. Model opisuje samo bolj lipofilne, ker smo ostale zanemarili.



Slika 6: Diagram oddelkov in povezav med njimi s povezanimi koeficienti. Z velikimi C-ji so prikazani oddelki, z malimi k-ji koeficienti pretoka in $f(t)$ predstavlja vnos kanabinoidov v telo. Medtem ko oddelek C1 predstavlja koncentracijo kanabinoidov v serumu, C2

predstavlja koncentracijo kanabinoidov v maščobnem delu krvi - lipoproteinih. Prvi predstavlja polarno in slednji nepolarno topilo. Tudi C3 vsebuje nepolarno topilo, le da se ta nahaja v adipocitih.

Kot vidimo na sliki 6, so vse razen ene puščice označene s koeficientom. Dve od teh sta usmerjeni, kar pomeni tok v eno smer, in dve neusmerjeni, kar opisuje difuzijo. Metabolizem bolj lipofilnih kanabinoidov v veliko manj lipofilne metabolite opisuje k_4 , ki iz lipoproteinov jemlje kanabinoide in jih odstrani iz obtoka. Ker so jetra vpletena v metabolizem lipoproteinov, k_4 predstavlja predvsem hepatični (jetrni) metabolizem, kjer imajo glavno vlogo citokromi. K_{12} in k_{13} opisujeta difuzijo med polarnim in nepolarnim topilom, k_{32} pa opisuje pojav izločanja lipoproteinov iz adipocitov, ki s sabo odnesejo tudi raztopljene kanabinoide.

Še zadnja spremenljivka je $f(t)$, ki opisuje začetni vnos THC-ja iz okolja v serumu npr. pri kajenju. Ta je Gaussova krivulja.

Postavili smo sistem diferencialnih enačb:

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{12} \left(\frac{c_2}{p} - c_1 \right) + k_{13} \left(\frac{c_3}{p} - c_1 \right) + f(t)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = -k_{12} \left(\frac{c_2}{p} - c_1 \right) + c_2 k_4 + c_3 k_{32}$$

$$\frac{dC_3}{dt} = -k_{13} \left(\frac{c_3}{p} - c_1 \right) - c_3 k_{32}$$

p je porazdelitveni koeficient oktanol-voda (octanol-water partition coefficient) THC-ja, ki ima vrednost 10^7 . To pomeni, da če zmešamo oktanol, vodo in THC, da se po daljšem času vzpostavi ravnotežje, kjer je razmerje koncentracij v oktanolu in v vodi $10^7 : 1$. Številčna vrednost nam pove, da je THC ena najbolj lipofilnih substanc v molekularni farmakologiji.

Na koncu smo koeficiente spreminjali ročno, dokler rezultati niso bili skladni z eksperimentalno dobljenimi podatki za enkratno kajenje.

Tabela 1: Povprečna koncentracija močno kanabinoidov v odvisnosti od časa. Prvi stolpec prikazuje čas, ki je izražen v minutah, povezan z meritvijo v sosednjih stolpcih. Drugi stolpec prikazuje koncentracijo močno lipofilnih kanabinoidov, ki je vsota koncentracije THC-ja in THC-OH-ja. Te podatki so bili dobljeni eksperimentalno (McBurney idr., 1986).

t [min]	c [ng/mL]
5	89,5
10	107,1
20	86,2
30	64,2
50	40,8
65	25,6
120	15,5
180	6,8
240	3,9
300	1,3
1320	0,0

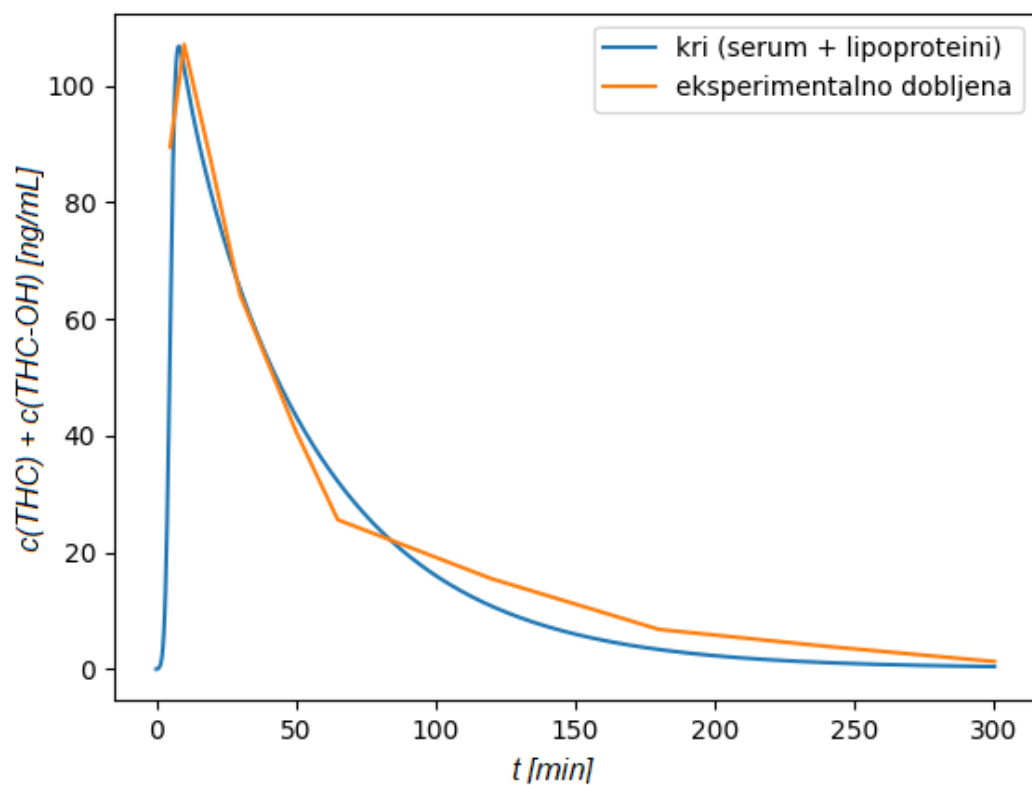
Po dolgotrajnem ročnem spreminjanju koeficientov smo dobili naslednje vrednosti (*vide infra*), ki so dale najboljše ujemanje z eksperimentom za enkratno kajenje. Vse vrednosti so v s^{-1} .

Koeficienti	Vrednost [s^{-1}]
k_{12}	0,9
k_{13}	0,03
k_{32}	0,0001
k_4	-0,02

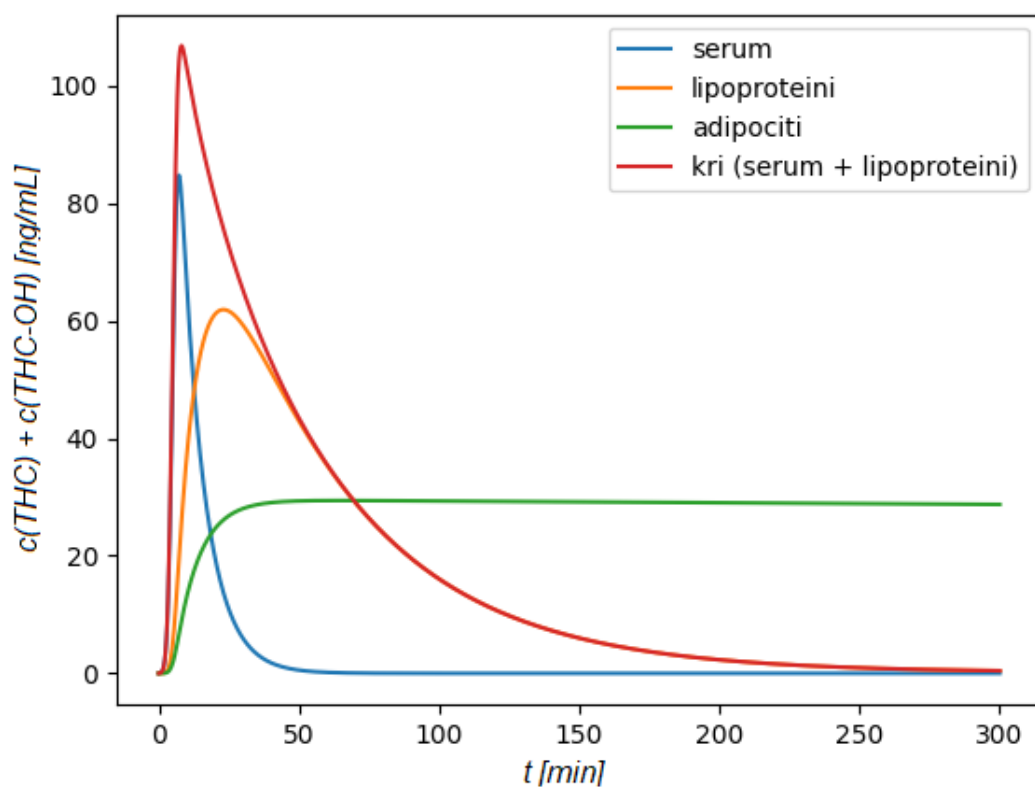
5 REZULTATI

Tabela 2: Primerjava simulirane in povprečja eksperimentalno dobljene koncentracije močno lipofilnih kanabinoidov v odvisnosti od časa pri enkratnem kajenju. Prvi stolpec prikazuje čas povezan z meritvijo v sosednjih stolpcih. Izražen je v minutah. Drugi stolpec prikazuje koncentracijo močno lipofilnih kanabinoidov, ki je vsota koncentracije THC-ja in THC-OH-ja. Te podatki so bili dobljeni eksperimentalno. Tretji stolpec prikazuje enako koncentracijo, ki pa je bila dobljena z uporabo farmakokinetičnega modela.

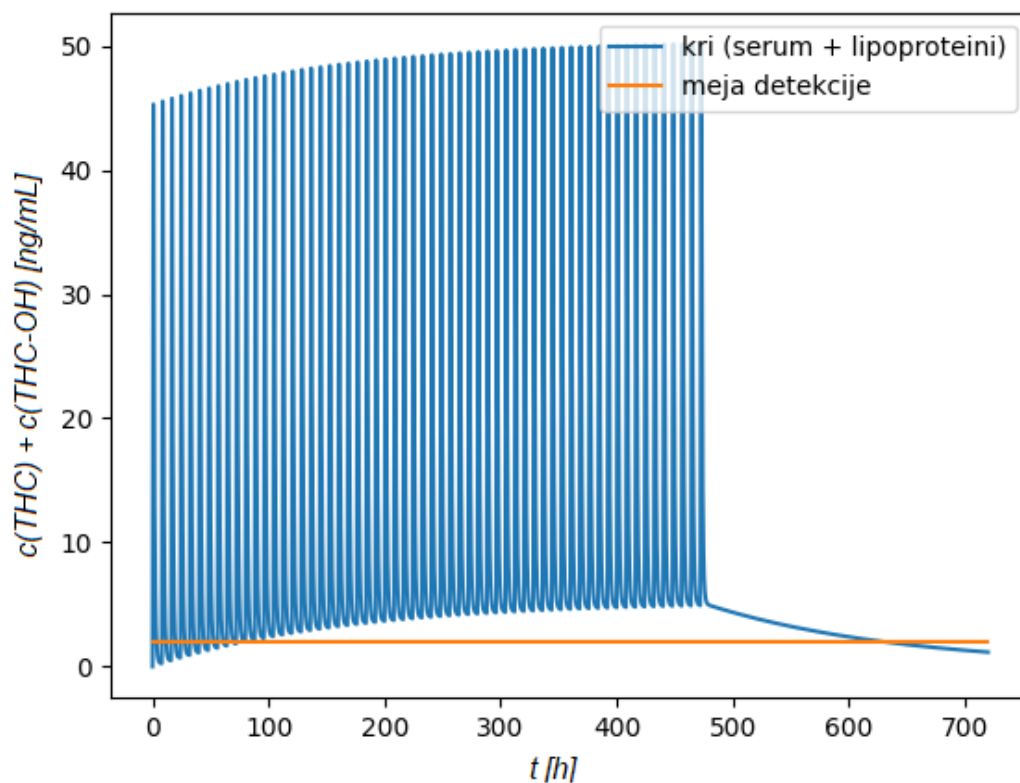
t [min]	c [ng/mL]	c [ng/mL], simulirana
5	89,5	60,6
10	107,1	103,2
20	86,2	80,7
30	64,2	65,2
50	40,8	43,3
65	25,6	32,1
120	15,5	10,8
180	6,8	3,4
240	3,9	1,1
300	1,3	0,4
1320	0,0	0,1



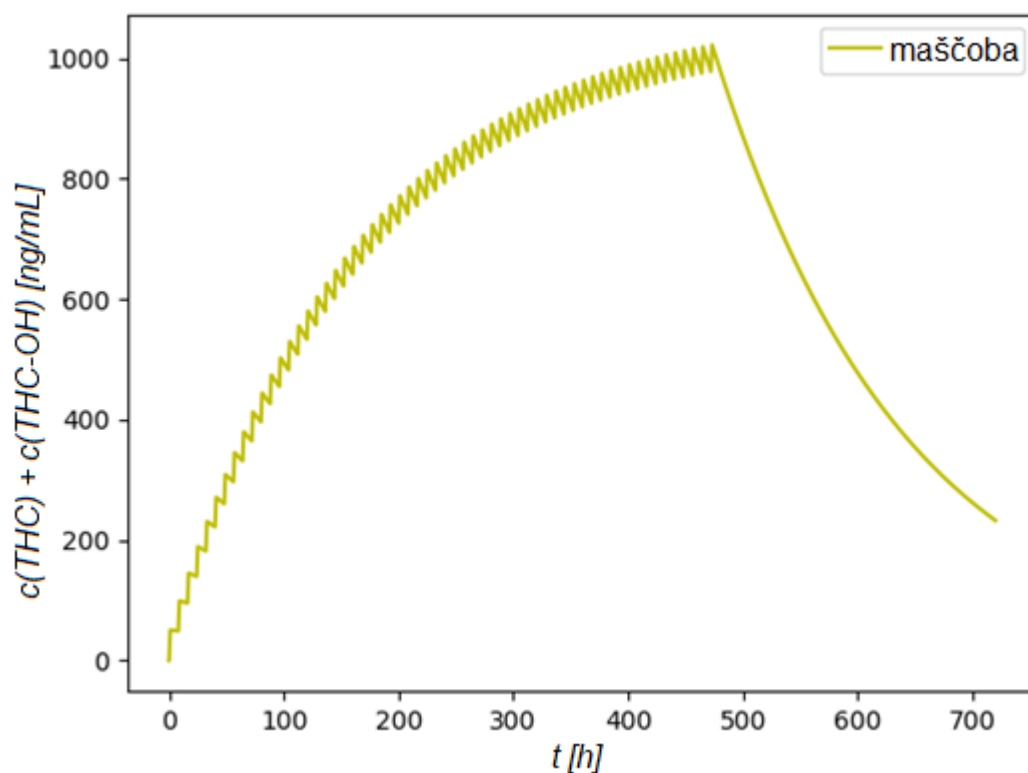
Slika 7: Graf koncentracije močno liofilnih knabinoidov v odvisnosti od časa. Na abscisni osi je čas izražen v minutah in na ordinatni osi je koncentracija izražena v ng/mL. Z oranžno krivuljo so označeni ekperimentalno dobljeni podatki in z modro simulirani podatki.



Slika 8: Graf koncentracije močno liofilnih knabinoidov v odvisnosti od časa pri enkratnem kajenju. Na abscisni osi je čas izražen v minutah in na ordinatni osi je koncentracija izražena v ng/mL . Z modro krivuljo je označena koncentracija v serumu plazme, z rumeno koncentracij v lipoproteinih, ki so maščobni del krvne plazme, z zeleno barvo koncentracija v adipocitih in z rdečo barvo koncentracija v krvi, ki je vsota koncentracije v vodnem in maščobnem delu plazme.



Slika 9: Graf koncentracije močno lipofilnih kanabinoidov krvi v odvisnosti od časa pri dnevnem kajenju trikrat dnevno in sledeči abstinenci po dvajsetih dneh. Na abscisni osi je čas izražen v minutah in na ordinatni osi je koncentracija izražena v ng/mL. Modra krivulja predstavlja koncentracijo kanabinoidov v krvi in oranžna črta predstavlja mejo detekcije pri policijskih testih, ki znaša 2 ng/mL.



Slika 10: Koncentracija močno lipofilnih kanabinoidov v adipocitih v odvisnosti od časa pri dnevnem kajenju trikrat dnevno in sledeči abstinenci po dvajsetih dneh. Na abscisni osi je čas izražen v minutah in na ordinatni osi je koncentracija izražena v ng/mL.

6 RAZPRAVA

V tabeli 2 je prikazana odvisnost molarne koncentracije kanabinoidov v krvi od časa po začetku uživanja kanabinoidov. Koncentracija kanabinoidov je vsota koncentracij THC in THC-OH metabolita v krvi, kar pa je že samo po sebi vsota koncentracije v lipoproteinih in serumu. Koncentracija kanabinoidov v krvi tako ni oddelek zase ampak vsota dveh oddelkov: prispevka kanabinoidov v serumu in lipoproteinskem delu plazme.

Kot vidimo na sliki 7, ki predstavlja interpolirane podatke v tabeli 2, simulirani podatki od eksperimentalno dobljenih odstopajo minimalno. Do maksimuma pri simuliranih podatkih nastopi malo kasneje, kar bi lahko bila posledica preredkih meritev. Druga razlaga za to razliko je v razliki časa kajenja: pri simulaciji je ta natančno omejen na 10 minut, medtem ko pri eksperimentalnih podatkih lahko ta odstopa od trivialne dolžine 10 minut.

Do manjših razlik pride tudi med eno in petimi urami po začetku kajenja. Te so lahko posledica napačnih koeficientov, lahko pa to pripišemo tudi kompleksnosti metabolizma THC-ja. Ta se razlikuje med pacienti zaradi spola, telesne teže in mnogih drugih dejavnikov. Naš model je sorazmerno enostaven, zato ni čudno, da odstopa od povprečja dobljenega od mnogih različnih pacientov.

Na sliki 8 vidimo štiri krivulje, ki predstavljajo spreminjanje molarne koncentracije bolj lipofilnih kanabinoidov v različnih delih telesa v odvisnosti od časa po začetku uživanja kanabinoidov. Z modro barvo je označena koncentracija kanabinoidov v serumu. Kot vidimo je ta izmed vseh najbolj odziven, kar je popolnoma razumljivo, če pomislimo, da je to edini oddelek s polarnim topilom. Difuzija je sicer mogoča v obeh smereh, vendar je hitrost prehoda iz vodne faze v lipofilno vsaj šest velikostnih redov večja, kar vodi k ravnotežnim koncentracijam. Skoraj tako hitro, kot se koncentracija kanabinoidov v serumu dvigne, nato tudi pade.

Prehod kanabinoidov iz seruma v prvih tridesetih minutah v našem modelu poteka le v adipozno tkivo in lipoproteine, v razmerju 1:2 (*vide infra*). Razmerje 1:2 smo dobili s prilaganjem numeričnih rešitev in kritično primerjavo z eksperimentalnim potekom koncentracij kanabinoidov v serumu. Poskušali smo odgovoriti na vprašanje, zakaj gre v lipoproteine več kanabinoidov kot v adipozno tkivo, kljub skoraj identični afiniteti. Razlaga je, da je stična površina med vodo in lipoproteini precej večja, kot ekvivalentna površina med vodno fazo in adipoznim tkivom. Temu primerni so tudi dobljeni koeficienti. Morebitne razlike bi pričakovali, če bi jetra presnavljala samo kanabinoide v serumu.

Vidimo tudi, da se po začetnem dvigu koncentracije kanabinoidov v adipocitih, vsaj v času petih ur, krivulja izravna. Zniževanje koncentracije v maščobnih celicah je tako počasno, da moramo za zaznavo zmanjševanja le-te sistem opazovati dlje časa.

Na sliki 9 vidimo graf molarne koncentracije kanabinoidov v krvi v odvisnosti od časa po začetku uživanja kanabinoidov. Kot vidimo, je krivulja na začetku periodična, ker predstavlja vsakodnevno kajenje, trikrat na dan. Po takšnem kroničnem kajenju, čez obdobje dvajsetih dni, pacient s kajenjem preneha. Z oranžno krivuljo je prikazana meja detekcije, ki je za hitre teste, ki jih uporablja policija 2 ng/mL. Iz grafa je razvidno, da kljub prenehanju kajenja koncentracija v krvi ostane nad mejo.

V našem primeru je pacient presegal mejo detekcije še pet dni po prenehanju uživanja kanabinoidov. To je v skladu z opazovanji, da so kronični uživalci kanabinoidov pozitivni na test za kanabinoide še do tri mesece po začetku abstinence. Kvalitativno ujemanje med eksperimentalno in izračunano preseženo mejo detekcije po dolgotrajnem uživanju kanabinoidov daje evidenco, da je naš model pravilen.

7 ZAKLJUČEK

Potrdili smo vse tri hipoteze.

Opravljen raziskovalno delo je prvi korak k izgradnji mikrofarmakokinetičnega modela kanabinoidov, ki bi pomagal pri napovedih farmakokinetike kanabinoidov. S pričakovanimi spremembami zakonodaje v zvezi s proizvodnjo in s tem povezanim uživanjem kanabinoidov se bodo zelo verjetno pojavila vprašanja glede varnosti pri vožnji in varnosti pri delu občasnih in bolj pogostih uživalcev kanabinoidov. Pojavljajo se vprašanja, ali ima vsebnost kanabinoidov v slini na meji detekcije še zvezo z njihovim psihotropnim učinkom. Verjamemo, da bo odgovor na ta vprašanja dalo le delo, ki vsebuje poglobljene klinične študije, eksperimentalno delo in modeliranje. Upamo, da je naše delo le uvod v izgradnjo kompleksnih farmakokinetičnih modelov, ki bodo imeli praktično uporabo.

Naš model se lahko z nadgradnjo uporabi za napovedovanje koncentracije THC-ja v slini tudi po zaužitju CBD izdelkov. Molekuli CBD-ja in THC-ja sta zelo podobni z vidika farmakokinetike, ki je posledica primerljivih hidrofobnosti. Za izdelke s CBD je namreč znano, da vsebuje THC kot nečistočo v različnih koncentracijah in bi s tem lahko pokazali pozitivne policijske teste za kanabinoide.

Obstaja še veliko prostora za nadaljnji razvoj modela. Poleg časovnega poteka uživanja bi radi vključili še dodatne oddelke, ki vključujejo celične membrane, Schwannove celice in polno kompleksnost metabolizma. Dodatni parametri bi lahko vključevali telesno zgradbo pacientov, vključno z deležem adipoznega tkiva.

Izzivi za prihodnost definitivno vključujejo reševanje enačbe Smoluchowskega, ki je posplošena difuzijska enačba, kjer je kemijski potencial odvisen od koordinat. Metodologija je razvita in je bila uspešno uporabljena pri napovedih farmakokinetike lokalnih anestetikov (Smrkolj idr., 2023).

8 LITERATURA

- Abrams, Paul, Karl-Erik Andersson, Jerry J Buccafusco, Christopher Chapple, William Chet de Groat, Alison D Fryer, Gary Kay (2006). "Muscarinic Receptors: Their Distribution and Function in Body Systems, and the Implications for Treating Overactive Bladder." *British Journal of Pharmacology* 148(5), 565–78. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706780>.
- Adamadmin (2022). "Pharmacokinetics & Compartmental Modeling." Allucent. <https://www.allucent.com/resources/blog/compartmental-modeling-pharmacokinetics>.
- Bie, Bihua, Jiang Wu, Joseph F. Foss, and Mohamed Naguib (2018). "An Overview of the Cannabinoid Type 2 (CB2) Receptor System and Its Therapeutic Potential." *Current Opinion in Anaesthesiology* 31(4), 407–14. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000616>.
- "Cannabis Ruderalis - Seedsman Blog," (2017). <https://web.archive.org/web/20170419145057/https://blog.seedsman.com/cannabis-ruderalis/>.
- Clarke, Robert Connell (1981). *Marijuana Botany : An Advanced Study, the Propagation and Breeding of Distinctive Cannabis*. Berkeley, Calif.: And/Or Press. <http://archive.org/details/marijuanabotanya0000clar>.
- Cleveland Clinic. "Liver: What It Does, Disorders & Symptoms, Staying Healthy." Accessed January 13, 2025. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/21481-liver>.
- Cruz A, Warshel A (2024). Unraveling GPCRs Allosteric Modulation. Cannabinoid 1 Receptor as a Case Study. *Proteins*. doi: 10.1002/prot.26762. Epub ahead of print. PMID: 39584635.
- Ellis, Rachel Reiff. "Indica vs. Sativa: What's the Difference?" WebMD. Accessed December 15, 2024. <https://www.webmd.com/mental-health/addiction/indica-vs-sativa-whats-the-difference>.
- "Endocannabinoids: What Are They and What Do They Do?," (2021). <https://www.medicalnewstoday.com/articles/endocannabinoid>.
- Feingold, Kenneth R. (2000) "Introduction to Lipids and Lipoproteins." In *Endotext*, edited by Kenneth R. Feingold, Bradley Anawalt, Marc R. Blackman, Alison Boyce, George Chrousos, Emiliano Corpas, Wouter W. de Herder, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>.
- Greydanus, Donald E., Lee A. Bricker, and Cynthia Feucht (2011). "Pharmacotherapy for Obese Adolescents." *Pediatric Clinics of North America*, *Pediatric*

- Psychopharmacology in the 21st Century*, 58(1), 139–153.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.10.007>.
- Gülck, Thies, and Birger Lindberg Møller (2020). “Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis.” *Trends in Plant Science* 25(10), 985–1004.
<https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.05.005>.
- Huestis, Marilyn A (2007). “Human Cannabinoid Pharmacokinetics.” *Chemistry & Biodiversity* 4(8), 1770–1804. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790152>.
- LaVigne, Justin E., Ryan Hecksel, Attila Keresztes, and John M. Streicher (2021). “Cannabis Sativa Terpenes Are Cannabimimetic and Selectively Enhance Cannabinoid Activity.” *Scientific Reports* 11(1), 8232. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87740-8>.
- Anderson 1980 Leaf Variation among Cannabis Species from a Controlled Garden. Accessed December 15, 2024. http://archive.org/details/cbarchive_107150_leafvariationamongcannabisspec9999.
- Leafly. “Phytocannabinoid.” Accessed December 15, 2024. <https://www.leafly.com/learn/cannabis-glossary/phytocannabinoid>.
- Lu, Hui-Chen, and Ken Mackie (2016). “An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System.” *Biological Psychiatry* 79(7), 516–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>.
- Lucas, Catherine J., Peter Galettis, and Jennifer Schneider (2018). “The Pharmacokinetics and the Pharmacodynamics of Cannabinoids.” *British Journal of Clinical Pharmacology* 84(11), 77–82. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>.
- Mahahong, Thanachok, and Teerapol Saleewong (2023). “A Compartment Pharmacokinetics Model of THC and Its Metabolites after Smoking.” *Engineering Proceedings* 55(1). <https://doi.org/10.3390/engproc2023055004>.
- McBurney, L. J., B. A. Bobbie, and L. A. Sepp (1986). “GC/MS and EMIT Analyses for Delta 9-Tetrahydrocannabinol Metabolites in Plasma and Urine of Human Subjects.” *Journal of Analytical Toxicology* 10(2), 56–64. <https://doi.org/10.1093/jat/10.2.56>.
- McGilveray, Iain J (2005). “Pharmacokinetics of Cannabinoids.” *Pain Research and Management* 10(A), 242516. <https://doi.org/10.1155/2005/242516>.
- Mori, Takahiro, Yu Nakashima, Hiroyuki Morita, and Ikuro Abe (2022). “Chapter One - Structure, Function, and Engineering of Plant Polyketide Synthases.” In *Methods in Enzymology*, edited by Joseph Jez, 676:3–48. *Biochemical Pathways and Environmental Responses in Plants: Part A*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2022.06.003>.

- Rätsch, Christian. *Marijuana Medicine: A World Tour of the Healing and Visionary Powers of Cannabis*. Rochester, VT: Healing Arts Press, 2001. <http://archive.org/details/marijuanamedicin0000rats>.
- Samanta, Amrita, Taylor E. T. Hughes, and Vera Y. Moiseenkova-Bell (2018). "Transient Receptor Potential (TRP) Channels." *Sub-Cellular Biochemistry* 87, 141–165. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7757-9_6.
- Sharma, Priyamvada, Pratima Murthy, and M. M. Srinivas Bharath (2012). "Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications." *Iranian Journal of Psychiatry* 7(4), 149–156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570572/>.
- Smrkolj Vladimir, Domen Pregelj, Hana Kavčič, Nejc Umek, and Janez Mavri (2023). "Micro-Pharmacokinetics of Lidocaine and Bupivacaine Transfer across a Myelinated Nerve Fiber." *Computers in Biology and Medicine* 165, 107375. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2023.107375>.
- Stone, Emma. "What Are Cannabis Terpenes and What Do They Do?" Leafly, November 10, 2021. <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/terpenes-the-flavors-of-cannabis-aromatherapy>.
- Thomas, B. F., D. R. Compton, and B. R. Martin (1990). "Characterization of the Lipophilicity of Natural and Synthetic Analogs of Delta 9-Tetrahydrocannabinol and Its Relationship to Pharmacological Potency." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 255(2), 624–630.
- Zou, Shenglong, and Ujendra Kumar (2018). "Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System." *International Journal of Molecular Sciences* 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>.

VIRI SLIK

- Feingold, Kenneth R. "Figure 1. [Lipoprotein Structure (Figure Modified from *Biochemistry* 39: 9763, 2000).]" Text. MDText.com, Inc., January 14, 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/figure/lipid_intro.F1/.
- Huestis, Marilyn A (2007). "Human Cannabinoid Pharmacokinetics." *Chemistry & Biodiversity* 4(8), 1770–1804. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790152>.
- Leaf Variation among Cannabis Species from a Controlled Garden. Accessed December 15, 2024. http://archive.org/details/cbarchive_107150/leafvariationamongcannabisspec9999. str. 66
- PubMed Central (PMC). "An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System." Accessed February 2, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4789136/>.

"Terpenes-6.Jpg (1004×665)." Accessed February 2, 2025. <https://healinggreen.org/wp-content/uploads/2021/02/Terpenes-6.jpg>