

## فراوری رزین کانابیس (شاهدانه) و ساخت کپسول و پماد کانابینوئیدهای دارویی (از بذر تا دارو)

رحیم رهبرنوحی<sup>۱</sup>، حسین فخراییان<sup>۲</sup>، فرزاد اطلاعاتی<sup>۳</sup>

۱- گروه شیمی دانشکده علوم پایه دانشگاه امام حسین (ع)

۲- گروه شیمی دانشکده علوم پایه دانشگاه امام حسین (ع)

۳- محقق آزاد کانابیس دارویی

### چکیده

با شناخت ساختار ملکولی کانابینول و کانابیدیول بعنوان کامپاننت های اصلی در رزین کانابیس و مکانیزم اثر گذاری آنها در بدن انسان (سیستم اندوکانبینوئید) و ایمن تر بودنشان نسبت به داروهای شیمیایی و مخدر، سازمان های غذا و داروی کشورها بسمت مجاز نمودن داروهای کانابینوئیدی معطوف شدند. در میان داروهای تایید شده اعم از کانابینوئیدهای شیمیایی (کپسول مارینول)، کانابینوئیدهای طبیعی از هر کدام به میزان مساوی (اسپری خوراکی اپیدیولکس) و کانابیدیول طبیعی (مایع خوراکی ساتیوکس)، جای خالی داروی کانابینول طبیعی در میان داروهای فوق احساس می شود، بر همین اساس و بر پایه مطالعات صورت گرفته ساخت کپسول و پماد کانابینول در دستور کار قرار گرفت و کپسول های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرمی تهیه شد، همچنین پماد بدست آمده در هر ۱۰۰ میلی لیتر حاوی حدوداً ۶۰۰۰ میلی گرم ماده موثره می باشد. این مطالعات نشان می دهد که در شرایط اقلیمی کشور (آفتابی و خشک) میزان بازدهی محصول (گل ماده خشک شده) بیش از دو برابر بازدهی قید شده در منابع موجود می باشد. در صد رزین موجود در گل ۳۳٪ و درصد کانابینول موجود در رزین حدود ۳۰٪ بدست آمد. شناسایی ماده موثره کانابینول با استفاده از دستگاه گاز کروماتوگرافی متصل به طیف سنجی جرمی صورت گرفت و ساختار ملکولی کانابینول مورد شناسایی دستگاه قرار گرفت.

**واژه های کلیدی:** کانابینوئیدها، کانابینول، کانابیدیول، سیستم اندوکانبینوئیدها، مارینول، ساتیوکس

## ۱- مقدمه

در این بخش ابتدا به اختصار تاریخچه استفاده از گیاه کانابیس بعنوان دارو را مورد بررسی قرار میدهم و سپس اهمیت و ضرورت آنرا در جهان ماشینی امروز مورد کنکاش قرار داده و به برخی از مبانی اصولی این گیاه در صنایع دارویی و غذایی اشاره میکنیم. در تاریخ بشری کانابیس جزو اولین گیاهانی است که جهت تهیه الیاف، منسوجات و حتی کاغذ توسط چینی ها در ۴۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح مورد استفاده قرار گرفته است (Grady et al., 2019). تاریخچه شناسایی ارزشهای دارویی کانابیس به حدود ۳۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح برمیگردد که توسط چینی ها کشف و در قدیمی ترین مجله گیاهان دارویی جهان یعنی پن سائو چینگ فارماکو پدیا آمده و در درمان و کنترل بیماریهایی مانند رماتیسم، مالاریا و یبوست بکار رفته است (Freeberg T. M., 2019). همچنین هوآتو بنیان گذار جراحی چینی از رزین این گیاه و شراب بعنوان مسکن و بیهوشی بیماران استفاده نموده است (Li HL, 1974). تا اوایل قرن گذشته داروهای کانابیس در آمریکا و اروپا متداول و آزاد بوده است (Procon. Org., 2021). رافائل مچولام بعنوان پدر کانابیس دارویی نوین اولین کسی بود که در سال های ۱۹۶۳ و ۱۹۶۴ موفق شد به ترتیب کانابیدیول و کانابینول را ایزوله و ساختار هر کدام را شناسایی نماید همچنین او موفق شد این دو ترکیب را سنتز نماید، بطوریکه در سال ۱۹۸۵ اولین داروی سنتزی کانابینول مورد تایید FDA آمریکا گرفت و THC سنتتیک در روغن کنجد در داخل کپسول Marinol یا Dronabinol ارائه شد و در دسترس بیماران نیازمند قرار گرفت. مارینول در ابتدا فقط در درمان تهوع و استفراغ بیماران سرطانی ناشی شیمی درمانی تایید شده بود ولی در سال ۱۹۹۲ این دارو جهت درمان بی اشتهایی و کاهش وزن بیماران ایدزی تایید گرفت (Janet E. Joy et al., 1999). در سال ۱۹۹۲ گروه تحقیقاتی مچولام موفق شد مکانیزم اثر گذاری کانابینویدها را در بدن انسان شناسایی و سیستم اندوکانابینویدها را شناسایی و ارائه نماید، این سیستم در واقع چگونگی عمل کانابینویدها را در داخل بدن تشریح مینماید این سیستم درک دقیق تری از چگونگی عملکرد کانابینویدها را فراهم می نماید (International League Against Epilepsy, 2019). در ادامه این بخش جهت آشنایی بیشتر مباحثی از کانابیس دارویی بطور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت.

### ۱-۱- کانابیس

در ابتدا باید خاطر نشان نمود گیاه کانابیس که با نام بومی شاهدانه نیز آنرا می شناسیم بطور کلی در سه گروه از نژادهای خود قرار میگیرند که عبارتند از ایندیکا (Indica)، ساتیوا (Sativa) و نژادهای هیبریدی، از لقاح نژادهای ایندیکا و ساتیوا حاصل می شوند (Debra Rose Wilson, 2020). در شکل (۱) به تفاوتهای ظاهری ایندیکا و ساتیوا اشاره شده است. امروزه در اثر اصلاح نژاد و تولید نژادهای جدید، تنوع زیادی در استفاده های دارویی از این گیاه حاصل شده است که همچنان ادامه دارد (Erin Hiatt, 2021). گیاه کانابیس می تواند نر و ماده باشد و هر بذر پس از نشاء و گلدهی با احتمال برابر نر یا ماده خواهد بود، نرهای این گیاه فاقد رزین می باشند و پس از شکوفا شدن تولید کرده و در اثر وزش باد یا دستی روی گلهای ماده می نشینند و آنها را بارور و تولید بذر می کنند، با بارور شدن گلهای ماده تولید رزین در آنها متوقف شده و اثرژی گیاه صرف تولید بذر می شود، در واقع چنانچه ماده ای در محیط

نباشد گل همچنان به تولید رزین ادامه می‌دهد و ارزشهای دارویی آن ارتقاء می‌یابد. بعبارت دیگر کل ( گل پایه ماده ) باید در یک برزخ جنسی قرار گیرد تا همچنان به تولید رزین ادامه داده و به حد اکثر پتانسیل خود برسد. بنابراین ترجیح تولید کننده دارو و رزین اینست که بهیچ وجه اجازه ندهد لقاح صورت گیرد و چون بذرها معمولی (اصلاح نشده) با احتمال مساوی نر یا ماده می‌شوند، بنابراین استفاده از بذرها اصلاح شده (Feminized Seeds) در صنایع کانابیس دارویی از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. بنابراین بذر اصلاح شده نسبت به بذر معمولی از ارزش افزوده بسیار بالاتری برخوردار است و کمپانیهای بزرگی در کار تجارت بذر می‌باشند (Scott McGovern, 2019).



*Sativa*

light Green  
tall and lean  
long and narrow fan leaves



*Indica*

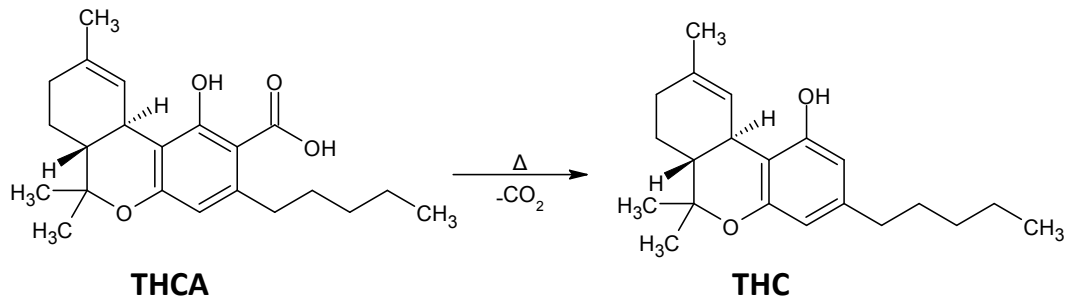
dark green  
short and dense  
short and wide fan leaves

### شکل (۱) مقایسه شکل ظاهری دو نژاد اصلی ایندیکا و ساتیوا

ضمناً باید خاطر نشان نمود که کانابیس صنعتی با کمتر از ۰/۳٪ THC همپ (Hemp) نامیده می‌شود که در صنایع غذایی (بذر و روغن خوراکی) و سلولزی (الیاف، منسوجات، کاغذ و ...) کاربرد دارد. در سالهای اخیر که ارزشهای دارویی کانابیدیول یا همان CBD شناخته شده، با اصلاح نژاد در همپ‌ها، موفق شده‌اند نسل جدیدی از همپ‌ها را که دارای درصد بالایی از کانابیدیول می‌باشند، بسازند بطوریکه بخش عمده‌ای از صنایع کانابیس دارویی به همپ‌سی بی‌دی (CBD-Hemp) اختصاص دارد (Congressional Research Service, 2019).

### ۱-۲ دی‌کربوکسیلاسیون (Decarboxilation)

باید توجه داشت که کانابینوئیدهای موجود در رزین گیاه بصورت طبیعی در قرم اسیدی خود می‌باشند و در این حالت غیر فعال می‌باشند و لازم است قبل از پروسه استخراج رزین فعال شوند، بهمین منظور دارو ساز پس از آنکه گل‌های خشک شده کانابیس را خورد نمود در دما و زمان مشخص و میتواند رزین را با حذف CO2 فعال نموده و سپس اقدام به استخراج رزین نماید (Skunkpharmresearch, 2012). شکل (۲) واکنش فعال سازی قرم اسیدی تی‌اچ‌سی (THCA) به قرم اکتیو یا فعال را نشان می‌دهد.



شکل (۲) واکنش تبدیل THCA غیر فعال به THC فعال

### ۳-۱- مقایسه مزایای بالینی CBD و THC

بطور کلی تفاوت عمده CBD با THC سایکواکتیو نبودن CBD نسبت به THC می باشد، و وجه مشترک آنها تا حدود زیادی التیام بخشی آنها در جسم و روان است (Genevieve Lafaye, 2017). جدول (۱) مزایای بالینی این دو را با یکدیگر مقایسه می نماید.

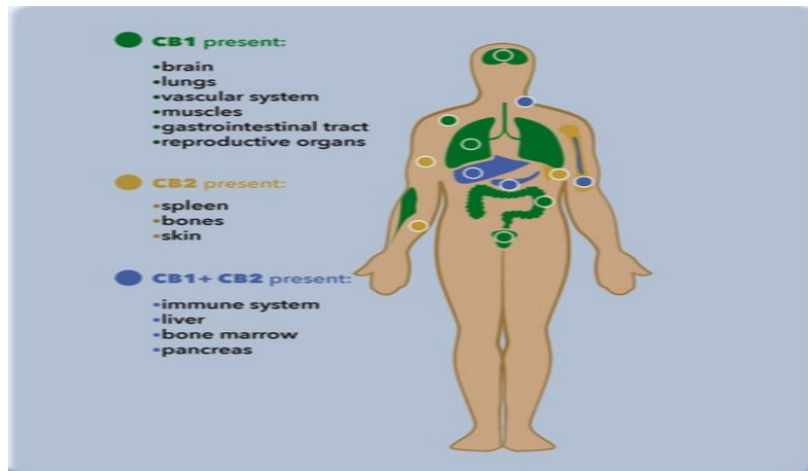
جدول (۱) مزایای بالینی CBD با THC

مزایای بالینی	
THC	CBD
اضطراب	اضطراب
گلوکوما	افسردگی
بی خوابی	التهاب
گرفتگی عضلانی	میگرن
تهوع	تهوع
درد	درد
بی اشتها	روان پریشی
بی قراری	صرع

همانگونه که در شکل می بینیم CBD در بهبود مواردی چون اضطراب، افسردگی، التهاب، دردهای میگرنی، تهوع، درد، اختلالات روانی و صرع بسیار موثر است و THC نیز در بهبود بیماریهای مانند اضطراب، آب سیاه چشم، بی خوابی، کم اشتها، گرفتگی عضلانی، تهوع و درد بسیار موثر می باشد (Wikipedia, Endocannabinoid System).

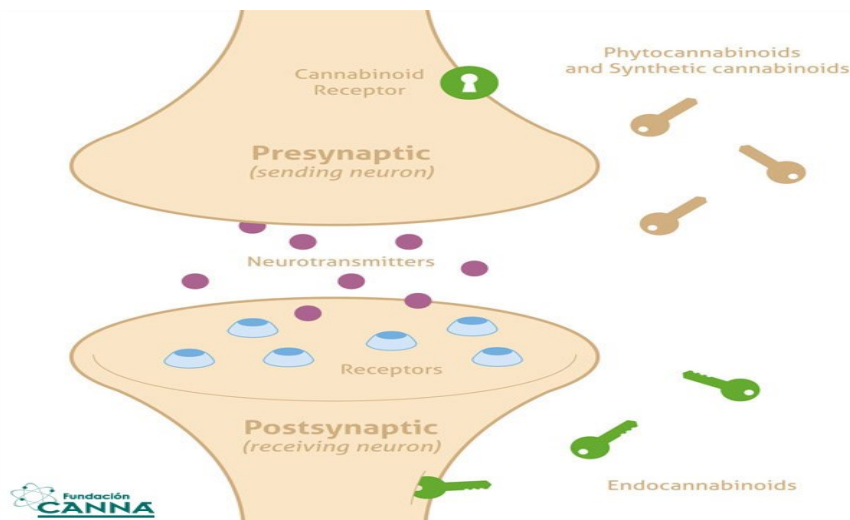
#### ۴-۱- سیستم اندوکannabinoid (ECS)

سیستم اندوکannabinoid در واقع یک سیستم بیولوژیکی متشکل از اندوکannabinoidها است که در انتقال پیام های عصبی نقش دارند، در واقع اندوکannabinoidها لیگاندهای درون زا (Endogenous Ligands) در ریسپتورهای CB1 (Receptors) و CB2 می باشند، این ریسپتورها در نقاط مختلف بدن از جمله مغز وجود دارد. عملکرد ECS در بدن انسان در واقع مدیریت حفظ تعادل فیزیولوژیکی بدن در مقابل بیماری های بی شمار است. (Matthew N. Hill, Sachin Patel, 2020). شکل (۳) پراکندگی ریسپتورهای فوق را در بدن یک شخص نشان میدهد.



شکل (۳) پراکندگی ریسپتورهای CB1 و CB2 در بدن انسان

در شکل (۴) با نگاهی نزدیکتر به ریسپتورها عملکرد آن ها روشن تر می شود.



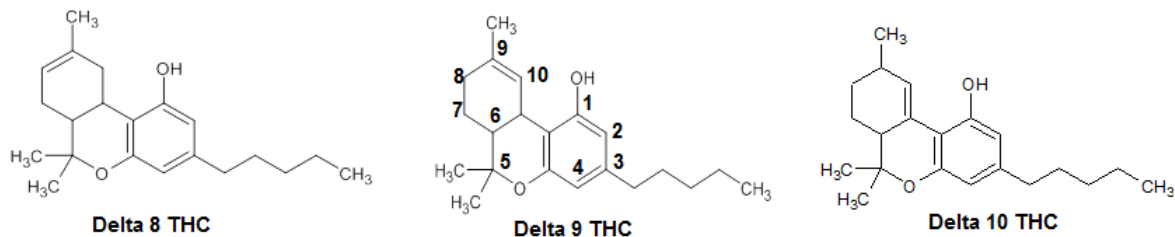
شکل (۴) نمای یک ریسپتور از نزدیک

کannabinoidها قادرند در حد فاصل بین انتهای نورن ارسال کننده پیام و ابتدای نورن دریافت کننده پیام قرار گرفته و بجای انتقال دهنده های عصبی (Neurotransmitters) بنشینند و پیام ناخوشایند را تعدیل داده و آنرا خنثی نمایند. قابل

ذکر است که بدن انسان قادر است کاناบินویدهای مورد نیاز خود را در زمان های لازم بسازد و آن ها را کاهش آلام خود بکار گیرد، اما زمانی که مثلا انسان از دردهای شدید ناشی از بیماریهای صعب العلاج رنج می برد، در این مواقع بدن قادر نیست باندازه کافی ترکیبات کانابینویدی که نقش جایگزینی انتقال دهند پیام عصبی را دارند، تولید کند. اینجاست که کانابینویدهای کانا بیس گیاهی می توانند وارد عمل شده و کمبودها را جبران نمایند و به فرد بیمار در بهبودش کمک کنند.

### ۵-۱- ایزومرهای مهم تتراهیدروکانابینول

ایزومرهای مهم دلتا ۹ تتراهیدروکانابینول یا Delta 9 THC به موقعیت پیوند دو گانه در ساختار ملکولی آن مربوط می شود. در ساختار ملکولی دلتا ۹ تتراهیدروکانابینول پیوند دو گانه در کربن ۹ قرار میگیرد در صورتیکه در دلتا ۸ و دلتا ۹ این پیوند به ترتیب روی کربن های ۸ و ۱۰ قرار گرفته است و همین جابجائی پیوند دو گانه تفاوت های عمده بالینی را رقم می زند، بطور کلی تفاوت عمده ایزومر دلتا ۹ با دلتا ۸ و دلتا ۱۰ در پتانسیل های کنندگی دو برابری دلتا ۹ می باشد ضمن اینکه ایزومرهای دلتا ۸ و دلتا ۱۰ خواص ضد التهابی، آرام بخشی و تسکینی بارزتری دارند. شکل (۵) موقعیت پیوند دو گانه را در ترکیبات دلتا ۸ تا دلتا ۱۰ (Paul Barach, 2021) نشان می دهد.



شکل (۵) مقایسه ساختاری ایزومرهای کانا بینول

جدول (۲) تفاوت های اصلی دلتا ۹ با دو ایزومر دیگر را بروشنی نشان میدهد. لازم بذکر است که مزیت های بالینی دلتا ۸ و دلتا ۱۰ نسبت به دلتا ۹ باعث شده شرکت Delta Effex داروهای غنی شده این ایزومرها را روانه بازار کند. همچنین باید خاطر نشان نمود که ایزومر دلتا ۸ بطور طبیعی در رزین گیاه تشکیل می شود در صورتیکه ایزومر دلتا ۱۰ در اثر اصلاح نژاد تشکیل می شود (Delta Effex, 2021).

جدول (۲) تفاوت های عمده ایزومرهای دلتا-۸، ۹ و ۱۰ در تی اچ سی

تتراهیدروکانابینول	CB1	سایکواکتیویته	پایداری	داروی مجاز	اثر بارز
دلتا ۸	+	۰/۵	پایدار	Delta Effex	تسکین
دلتا ۹	+	۱	ناپایدار	Marinol	سرخوشی و تسکین
دلتا ۱۰	+	۰/۵	پایدار	Delta Effex	تسکین

گردش مالی تجارت جهانی کانابیس داروئی در سال ۲۰۲۰ حدود ۱۳ میلیارد دلار برآورد شد و پیش بینی می شود در سال ۲۰۲۶ این رقم به بیش از ۳۰ میلیارد دلار برسد (Valuates Reports, 2021).

## ۲- نتایج بخش و تجربی

در ارتباط با نیل به اهداف تعیین شده یعنی ساخت کپسول و پماد کانابینول گیاهی مراحل مختلف کار به ترتیب زیر طراحی و به مورد اجرا گذاشته شد.

- سفارش بذر
- نشاء بذر و شروع رشد
- رشد کانابیس تا مرحله درو و خشکاندن گل ها
- آنالیز رزین
- دی کربوکسیلاسیون گل
- ساخت دارو

### ۲-۱- سفارش بذر

بذر سفارشی از یکی از معتبر ترین شرکت های فروش بذر یعنی بانک بذر پاسیفیک (Pacific Seed Bank) صورت گرفت (<https://www.pacificseedbank.com>) و بذر اصلاح شده دریافتی در اواسط فروردین ماه نشاء گردید. بذرها هیچگونه تفاوت ظاهری مشخصی با بذر شاهدانه نداشتند.

### ۲-۲- نشاء بذر

با توجه به شرایط آب و هوایی تهران، نشاء سه عدد بذر سفارشی فمینیایز شده (Feminized) در اواسط فروردین ماه صورت گرفت. جهت کاشت نشاء در گلدان، ابتدا بذرها را در آب دی کلره در بشر قرار می دهیم، بذرها پس از قرار گرفتن در داخل آب در مدت ۲۴ تا ۴۸ در سطح پوسته شکافی با ضمینه سپید ایجاد می شود، بذرها را با ملایمت و دقت کافی در میان دستمال کاغذی مرطوب چند تا خورده قرار میدهم، زمانیکه جوانه ریشه باندازه حدود یک سانتی متر رسید آنرا به داخل گلدان نشاء منتقل می کنیم. نور مستقیم خورشید بهترین منبع انرژی برای رشد گیاه محسوب می شود. پس از مشاهده جوانه برگها در بند سوم بهتر است آنرا را به باغچه یا گلدان بزرگ تر انتقال دهیم.

### ۲-۳- رشد کانابیس تا مرحله درو و خشکاندن گل ها

پرورش گیاه کانابیس بسیار سهل و آسان است به شرطی که برخی نکات را رعایت کرده و به موقع انجام دهیم مهمترین نکات عبارت خواهند بود از خاک مرغوب، آب کافی، نور خورشید و دمای مناسب (بین ۲۰ تا ۳۰ درجه سانتی گراد). بسته به نوع نژاد زمان گلدهی معمولاً از اوائل مرداد ماه شروع و تا اواخر مهر ادامه خواهد داشت.

## ۴-۲- دی کربوکسلاسیون (Decaroxilation)

حذف CO<sub>2</sub> و فعال سازی رزین اسیدی در شرایط دمایی ۱۲۲ درجه سانتیگراد و در مدت ۳۰ دقیقه صورت گرفت<sup>(۱۱)</sup>. بمنظور استخراج رزین فعال شده، ابتدا ۱۰۰ میلی گرم از نمونه فعال شده (در شرایط دمایی ۱۲۲ درجه سلسیوس و به مدت ۳۰ دقیقه) در ۲۰ میلی لیتر متانول به مدت ۱۰ دقیقه مورد سونیفیکاسیون (sonification) قرار گرفت. پس از فیلتراسیون ۳۳ میلی گرم رزین بدست آمد (میزان رزین در گل ۳۳٪) که در ۲۰ میلی لیتر متانول حل شده و به دستگاه GC-MS تزریق شد (غلظت ۰/۰۰۲٪).

## ۵-۲- آنالیز دستگاهی رزین

جهت آنالیز نمونه دستگاه GC-MS Spectrometer با مشخصات زیر مورد استفاده قرار گرفت (Matthew W Giese et al., 2015).

Electronic ionization GC-MS spectra were recorded on a Agilent spectrometer (GC 7890B, GC-MSD 5977B) with a capillary column (HP-5MS UI, 0.25  $\mu$ , 30m\_0.250mm) using temperature programming (100–200 °C, 10 °C/min, 200 °C, 10 min, 200–280 °C, 20 °C/min) with an He flow rate of 1 mL/min.

## ۶-۲- تهیه نمونه

ابتدا ۱۰۰ میلی گرم از نمونه فعال شده در ۲۰ میلی لیتر متانول به مدت ۱۰ دقیقه مورد سونیفیکاسیون (sonification) قرار گرفت. پس فیلتراسیون ۳۳ میلی گرم رزین بدست آمد (میزان رزین در گل را ۳۳٪) که در ۲۰ میلی لیتر متانول حل شده و تزریق به دستگاه در غلظت ۰/۰۰۲٪ بود. شکل (۶) نتیجه آنالیز دستگاهی را نشان میدهد. همانگونه که ملاحظه می شود طیف درونابینول (Dronabinol) یا کانابینول سنتز شده، با طیف جرمی نمونه مطابقت دارد و Base Peak در هر دو ۲۹۹ می باشد. با توجه به طیف GC درصد کانابینول ۸۹/۷۱٪ و بقیه ترکیبات موجود در رزین ۱۰/۲۹٪ بدست آمد. بنابراین درصد THC در گل ۲۹/۶۰٪ است.

## ۷-۲- ساخت دارو

مقدار معینی از گل فعال شده در الکل اتیلیک ۹۹/۹۸ درصد، در دمای ۴۰ درجه سلسیوس قرار گرفت بطوری که سطح الکل مصرفی سطح تمام گل خرد شده را پوشش داد. پس از ۲۴ ساعت مخلوط را فیلتر نموده و حلال تبخیر شد تا وزن رزین استخراج شده بدست آید. سپس با افزودن حجم معینی از روغن نارگیل تازه گرفته شده، رزین را در آن حل می نمائیم. به این ترتیب براحتی می توان غلظت مشخصی از کانابینوئیدها را بدست آورد (Zeyead Gharib, 2020). همچنین برای تهیه پماد کافیس در دمای ۶۰ درجه به محلول فوق به میزان روغن نارگیل مصرفی، موم زنبور عسل به محلول اضافه کرده و سپس در ظرف پماد قرار می گیرد (Stonerscookbook, 2019).



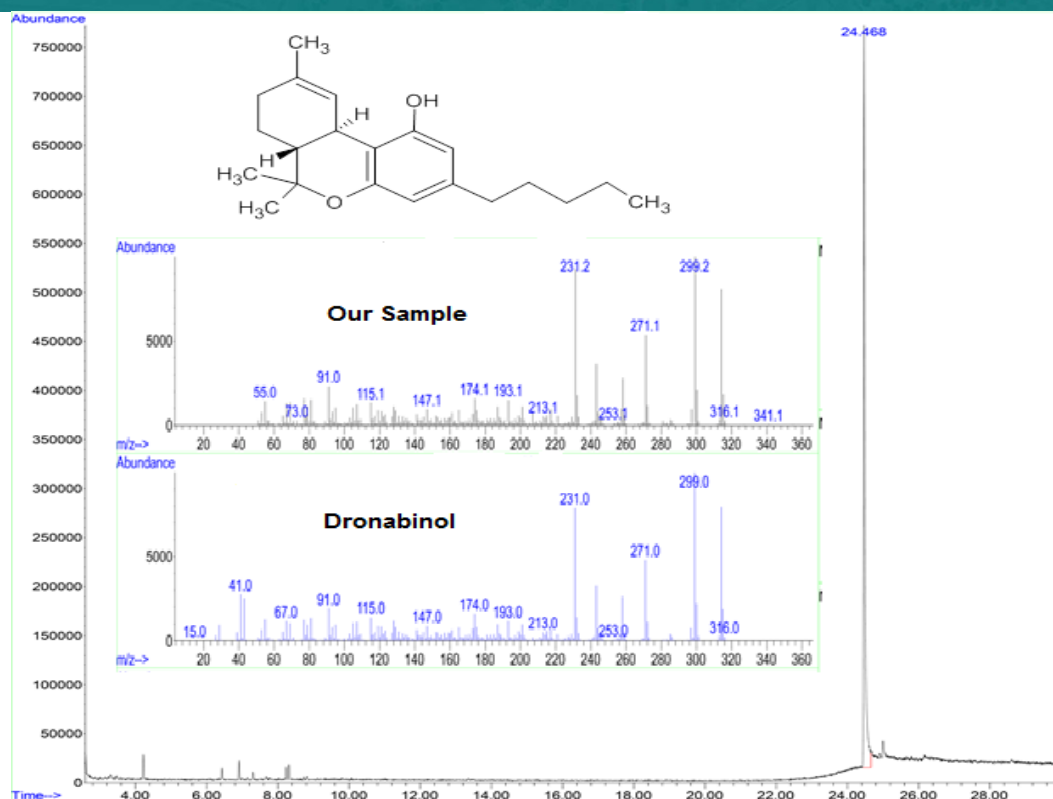
## ۳- نتایج و بحث

بعد از نشاء بذر و رشد گیاه در نهایت گل پرورش یافته و آماده درو در شکل زیر مشاهده می شود.



شکل (۵) گل آماده درو، حاصل از بذر سفارشی

شکل (۶) نتیجه آنالیز نمونه فعال شده در شرایط دمایی ۱۲۲ درجه سلسیوس و به مدت ۳۰ دقیقه و استخراج شده در حلال متانول را نشان میدهد. همانگونه که در شکل قابل ملاحظه است طیف درونابینول (Dronabinol) موجود در بانک دستگاه یا اجزاء شکست کانابینول سنتز شده مطابقت دارد و پیک مولکولی در هر دو در  $m/z$  ۳۱۶ ظاهر شده است. با توجه به طیف GC درصد خلوص کانابینول ۸۹/۷٪ و بقیه ترکیبات موجود در رزین ۱۰/۳٪ بدست آمد. بنابراین درصد THC در گل ۲۹/۶٪ است.



شکل (۶) طیف GC-MS نمونه استخراج شده در متانل

با توجه به راندمان ۳۳ درصد رزین و ۲۹/۶۰ درصد THC یا کانابینول خالص در آن، می توان به کیفیت محصولات بدست آمده پماد و کپسول پی برد. آنالیز دستگاهی GC-Mass نشان داد که نمونه فاقد کانابیدیول یا CBD می باشد و حدود ۹۰ درصد رزین شامل ترکیب گیاهی کانابینول می باشد. همچنین طیف جرمی نمونه به روشنی ساختار ملکولی این ترکیب را تأیید می نماید.

شکل (۷) کپسول و پماد ساخته شده را نشان میدهد.



شکل (۷) کپسول و پماد کانابینول ساخته شده

**۴- نتیجه گیری**

با بررسی داروهای کانابینوسی مورد تأیید سازمان غذا و داروی امریکا یعنی مارینول، اپیدیولکس و ساتیوکس به این نتیجه میرسیم که در داروهای فوق جای خالی داروی کانابینول طبیعی کاملاً احساس می شود. این دارو نسبت به داروی شیمیایی کانابینول می تواند مزیت های غیر قابل انکاری داشته باشد گه از آن جمله میتوان به ایمن تر بودن، عوارض کمتر و تاثیر بیشتر آن اشاره نمود. با این وجود هزینه ساخت آن نسبت به نمونه شیمیایی بیشتر می باشد. در خاتمه نتایج بالینی و تسکینی محصولات دارویی عرضه شده که توسط نویسنده اصلی این مقاله تجربه شده است به اختصار بیان می شود.

**پماد کانابینول:**

- مسکن درد مفاصل
- ضربدیدگی
- رفع ضایعات پوستی
- مسکن نسبی درد عصبی در پاها

**کپسول کانابینول (دز ۲۰۰ میلی گرمی قبل از شام):**

- بهبود اشتها
- بهبود خواب
- تحمل پذیری بیشتر داروهای شیمیایی
- آرامبخش
- کاهش درد

**پیشنهاد:**

بنظر می رسد با توجه به اهمیت و جایگاه منحصر بفرد و رو به رشد کانابینوس دارویی در جهان و سرمایه گذاری های کشورهای پیشرفته در این زمینه، بومی سازی صنایع دارویی و غذائی و سلولزی کانابینوس در کشورهای اسلامی می تواند از اهمیت استراتژیک و انسانی بالائی برخوردار باشد و باعث رشد اقتصادی، ارتقاء بهداشت و همبستگی بیشتر این کشورها گردد.

### References:

Congressional Research Service, (2019). Defining Hemp: A Fact Sheet.  
<https://fas.org/sgp/crs/misc/R44742.pdf>

Debra Rose Wilson, (2020). What's the difference between indica and sativa?  
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/indica-vs-sativa>

Delta Effex, 2021. Delta 8 vs. Delta 10: Learn The Key Differences.  
<https://www.vaporvanity.com/delta-8-vs-delta-10/>

Erin Hiatt, (2021). 8 New Marijuana Strains to Grow in 2021.  
<https://potguide.com/blog/article/8-marijuana-strains-grow-2021/>

Freeberg T. M., (2019). From simple rules of individual proximity, complex and coordinated collective movement [Supplemental material]. *Journal of Comparative Psychology*, 133(2), 141–142. <https://doi.org/10.1037/com0000181>

Genevieve Lafaye, (2017). Cannabis, Cannabinoids and Health.  
[file:///C:/Users/Rahim/Downloads/Cannabis\\_cannabinoids\\_and\\_health.pdf](file:///C:/Users/Rahim/Downloads/Cannabis_cannabinoids_and_health.pdf)

Grady, J. S., Her, M., Moreno, G., Perez, C., & Yelinek, J., (2019). Emotions in storybooks: A comparison of storybooks that represent ethnic and racial groups in the United States. *Psychology of Popular Media Culture*, 8(3), 207–217. <https://doi.org/10.1037/ppm0000185>

International League Against Epilepsy, (2019). The discovery of the endocannabinoid system: Centuries in the making,  
<https://www.newswise.com/articles/the-discovery-of-the-endocannabinoid-system-centuries-in-the-making>

Janet E. Joy, Stanley J. Watson, Jr., and John A. Benson, Jr., (1999). Marijuana and Medicine, ISBN 978-0-309-07155-0. <http://nap.edu/6376>

Li HL, Lin H., (1974). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot.* 1974;28(4):437-47.

Matthew N. Hill, Sachin Patel, (2020). Endocannabinoids.  
<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/endocannabinoids/pdf>

Matthew W Giese et al., (2015). Development and Validation of a Reliable and Robust Method for the Analysis of Cannabinoids and Terpenes in Cannabis *Journal of AOAC International* Vol. 98, No. 6, 2015.

Paul Barach, 2021. Delta-8, Delta-9 & Delta-10 THC: What's the Difference?.  
<https://potguide.com/blog/article/delta-8-delta-9-delta-10-thc/> .

Procon.org., (2021). Historical Time Line. <https://medicalmarijuana.procon.org/historical-timeline/>

Scott McGovern, (2019). An Introduction to the Big Business of Cannabis Seeds

<https://www.greenentrepreneur.com/article/332346>

Skunkpharmresearch, (2012). Decarboxylation. <https://skunkpharmresearch.com/decarboxylation/>

Stonerscookbook, (2019). How to make cannabis capsules. <https://stonerscookbook.ca/how-to-make-cannabis-capsules/>

Valuates Reports, (2021). Medical Cannabis Market Size is USD 30520 Million by 2026 at CAGR of 13.0% . <https://www.prnewswire.com/in/news-releases/medical-cannabis-market-size-is-usd-30520-million-by-2026-at-cagr-of-13-0-valuates-reports-824415280.html>.

Wikipedia, Endocannabinoid System. [https://en.wikipedia.org/wiki/Endocannabinoid\\_system](https://en.wikipedia.org/wiki/Endocannabinoid_system)

Zeyad Gharib, (2020). [Manufacturing methods, compositions, and medical applications of orally administered cannabis pharmaceuticals using representative/total/complete cannabis extractions \(cannabis infused pills\)](#). US0188461A1

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاریهای صمیمانه گروه شیمی دانشگاه امام حسین<sup>(ع)</sup> تقدیر و تشکر بعمل می آید