Uzgoj konoplje za primjenu u medicini

Rakić, Nino

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Agriculture / Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:204:966681

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository Faculty of Agriculture University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
AGRONOMSKI FAKULTET

Nino Rakić

UZGOJ KONOPLJE ZA PRIMJENU U MEDICINI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
AGRONOMSKI FAKULTET

Agroekologija - Agroekologija

Nino Rakić

UZGOJ KONOPLJE ZA PRIMJENU U MEDICINI

DIPLOMSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Milan Pospišil

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad je ocijenjen i obranjen dana _____

s ocjenom _____ pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Milan Pospišil _____

2. Prof. dr. sc. Ivica Kisić _____

3. Doc. dr. sc. Klaudija Carović-Stanko _____

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

Kratica	Značenje i prijevod
2-AG	2-arahidonil glicerol
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom (sindrom stečene imunodeficijencije)
API	Active pharmaceutical ingredient (aktivni farmaceutski sastojak - AFS)
BV	Besloten vennootschap (ekvivalent d.o.o.)
CB-1	Cannabinoid receptor type 1 (kanabinoidni receptor tip 1)
CB-2	Cannabinoid receptor type 2 (kanabinoidni receptor tip 2)
CBD	Kanabidiol
CBDA	Kanabidiolska kiselina
CBG	Cannabigerol (kanabigerol)
CBGA	Cannabigerolic acid (kanabigerolska kiselina)
CBN	Cannabinol (kanabinol)
EK	Europska komisija
EMA	European Medicines Agency (Europska agencija za lijekove)
EU	European Union (Europska unija)
FDA	The Food and Drug Administration Agency (Agencija za hranu i lijekove)
ICH	International Conference on Harmonisation (međunarodna konferencija za harmonizaciju)
ISO	International Organization for Standardization (međunarodna organizacija za standardizaciju)
LED	Light Emitting Diode (diode koje emitiraju svijetlo)
GAP	Good Agricultural Practices (dobra poljoprivredna praksa - DPP)
GMP	Good Manufacturing Practice (dobra proizvođačka praksa)
HACCP	The Hazard Analysis and Critical Control Points System (analiza opasnosti na ključnim kontrolnim točkama)
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HID	High-intensity discharge lamps (lampe s visokim intenzitetom otpuštanja)
HIV	Human immunodeficiency virus (humani imunodeficijentni virus)

HPS	High Pressure Sodium (visokotlačne natrijeve žarulje)
OMC	Office of Medicinal Cannabis (Ured za medicinsku konoplju)
MH	Metal halogene lampe
RAPD	Random Amplification of Polymorphic DNA (nasumična amplifikacija polimorfne DNK)
UN	United Nations (Ujedinjeni narodi)
WHO	World Health Organization (svjetska zdravstvena organizacija)
Δ^9THC	delta-9-tetrahidrokanabinol (THC)
THCA	Tetrahidrokanabinolska kiselina

SAŽETAK

Konoplja (*Cannabis sativa* L.) je čovjeku poznata još od davne prošlosti. Tada je predstavljala vrijedan izvor vlakna i hrane, a potom i biljni lijek koji se koristio za mnoge bolesti. Kroz povijest njezina uporaba je polagano nestajala iz konvencionalne medicine. Međutim, otkrićem delta-9-tetrahidrokanabinola 1964. godine, konoplja postaje popularna tema u znanstvenim krugovima. Od tada broj znanstvenih istraživanja na temu konoplje i njenih konstituenata (kanabinoida) ubrzano raste. Zbog određenih saznanja o njezinom terapeutskom potencijalu neke države pokrenule su program za upotrebu medicinske konoplje kako bi spriječile pacijente da nabavljaju ovaj lijek upitne kvalitete na ilegalnom tržištu. Na ovaj način pacijentima se osigurava lijek standardne kvalitete i efikasnosti. Među tim državama je i Nizozemska, koja je unutar programa za medicinsku konoplju pokrenula vlastitu proizvodnju kako bi snizila cijenu lijeka i omogućila izvoz u druge države s uspostavljenim programom. Zbog kompleksnosti, proizvodnja medicinske konoplje je strogo regulirana i podvrgnuta stalnim inspekcijama. Za proizvodnju medicinske konoplje u Nizozemskoj koja se uspješno odvija od 2003. godine zaslužna je tvrtka Bedrocan BV. S obzirom da se radi o biljci koja je poznata po svojim reakcijama na bilo kakve promjene u agroekološkim uvjetima, proizvodnja medicinske konoplje je smještena u strogo zaštićenim prostorima uz maksimalnu kontrolu svih agroekololoških uvjeta i higijene. Proces standardizacije igra vrlo bitnu ulogu u proizvodnji jer se na taj način osigurava proizvod uvijek iste kvalitete i efikasnosti (iste vrijednosti THC-a i CBD-a). Dobra proizvođačka praksa (*Good Manufacturing Practice*) predstavlja skup smjernica koje pomažu u realizaciji tog procesa. Kultivacija medicinske konoplje se može podijeliti u 8 faza: umnožavanje genetskog materijala, vegetacija, cvjetanje ili produkcija, berba, sušenje, prerada, pakiranje i distribucija. Sve faze osim distribucije i finalnog pakiranja su odgovornost tvrtke Bedrocan BV. Za distribuciju medicinske konoplje zadužen je Ured za medicinsku konoplju (*Office of Medicinal Cannabis* - OMC) koji je dio Ministarstva zdravstva, socijalne skrbi i sporta (*Ministry of Health, Welfare and Sport*) u Nizozemskoj. U Republici Hrvatskoj medicinska konoplja je od 2015. godine legalna, a dostupna u ljekarnama od lipnja 2016. godine. Uzgoj medicinske konoplje u Hrvatskoj bit će moguć ukoliko se izmjeni Zakon o suzbijanju zlouporabe opojnih droga (NN 80/13) koji je u nadležnosti Ministarstva zdravstva RH.

Ključne riječi: medicinska konoplja, delta-9-tetrahidrokanabinol, dobra proizvođačka praksa, standardizacija, Bedrocan BV

SUMMARY

Cannabis sativa L. is a plant species which has been known to man since ancient history. At that time it represented a valuable source of fibre and food, and soon after that a type of a herbal medicine. Throughout the history, use of medicinal cannabis started to disappear from the conventional medicine. But with the discovery of delta-9-tetrahydrocannabinolin the 1960's it became a popular topic in the scientific circles. From that point, the number of researches on the topic of cannabis and his constituents is growing rapidly. Because of new information regarding its therapeutic potential some countries started programs for medicinal cannabis with an intent to stop patients from buying un-controlled cannabis from the street. This way the patients are provided with a medicine of proved quality and efficacy. Among those countries was Netherlands, which decided to start a production of medicinal cannabis inside the existing programme with the intent to reduce the price of the medicine and to enable exporting to other countries that already have a programme for medicinal cannabis. Because of its complexity, the production of medicinal cannabis is strictly regulated and often inspected. The production, which started in 2003, is the responsibility of the company called Bedrocan BV. Considering that cannabis is a plant well known for its reaction to growing conditions, it's being held in closed rooms with strict control of all growing conditions and hygiene. The process of standardization is a big part of the production process because it guarantees a product of the same quality and efficacy (same content of THC and CBD). Good manufacturing practice represents a group of guidelines that are a backbone for having a successful standardization process. The production can be divided into 8 stages: Propagation of genetic material, vegetation, flowering or production, harvest, drying, processing, packaging, distribution. All stages beside distribution and final packaging are the responsibility of Bedrocan BV. Distribution is done by the Office of medicinal cannabis (OMC) that represents a part of the Ministry of Health, Welfare and Sport. In Croatia the use of medicinal cannabis is legal from 2015 and it's available in the pharmacies from July, 2016. The production will be possible if a change is made in the Law for drug abuse, that's in the jurisdiction of the Ministry of health.

Key words: Medicinal cannabis, delta-9-tetrahydrocannabinol, Good manufacturing practice (GMP), standardization, Bedrocan BV.

Sadržaj

1.	Uvod	1
1.1.	Cilj istraživanja	3
2.	Povijest uzgoja i primjene konoplje u medicini	4
3.	Korištenje medicinske konoplje u svijetu	7
3.1.	Sjedinjene Američke Države	7
3.2.	Engleska	8
3.3.	Kanada	9
3.4.	Češka	11
3.5.	Italija	11
3.6.	Izrael	12
3.7.	Hrvatska	13
3.8.	Nizozemska	15
3.8.1.	Tvrtka Bedrocan	17
4.	Standardizacija ljekovitih aktivnih sastojaka	18
5.	Dobra poljoprivredna praksa za biljne lijekove	22
6.	Dobra proizvođačka praksa i sustav upravljanja kvalitetom	23
6.1.	Dobra proizvođačka praksa	23
6.2.	Sustav upravljanja kvalitetom	25
6.2.1.	Osiguranje kvalitete i kontrola kvalitete	25
6.2.2.	Sustav za upravljanje rizikom	29
7.	Konoplja (*Cannabis sativa* L.)	30
7.1.	Taksonomija konoplje	30
7.2.	Morfološke i biološke značajke konoplje	31
7.3.	Ontogoneza (životni ciklus) medicinske konoplje	33
8.	Medicinska konoplja i njeni konstituenti	35
8.1.	Kanabinoidi	38
8.1.1.	Biosinteza kanabinoida	40
8.2.	Terpeni	43
9.	Endokanabinoidni sustav	44
10.	Terapeutska primjena medicinske konoplje	45
10.1.	Kronična bol	45
10.2.	Multipla skleroza	45

10.3. Mučnina, povraćanje i apetit 46
10.4. Karcinom 46
11. Ograničenja i rizični faktori primjene medicinske konoplje 47
11.1. Psihoza 47
11.2. Srčane bolesti 47
11.3. Trudnoća 48
11.4. Bolesti jetre 48
12. Uzgoj medicinske konoplje 49
12.1. Propagiranje genetskog materijala 50
12.2. Vegetacijski ciklus 50
12.3. Produkcijski ciklus (cvjetanje) 53
12.4. Berba i sušenje 55
12.5. Prerada, pakiranje i distribucija 56
13. Zaključak 58
14. Popis literature 60
15. Životopis 63

1. Uvod

Svijet svjedoči drastičnom porastu korištenja biljnih lijekova. Svjetska zdravstvena organizacija *World Health Organization*) procjenjuje da se danas uzgaja 21 tisuća biljnih vrsta namijenjenih za medicinsku uporabu, a od tog broja samo ih se 100 uzgaja u svrhu farmaceutske prerade (Potter, 2013.). Taj porast je uglavnom rezultat vjerovanja ljudi da su biljni lijekovi jeftini, lako dostupni i da njihovo korištenje ne uzrokuju nuspojave. Osim toga, uzrok porasta interesa za biljne lijekove je neefikasnost konvencionalnih lijekova moderne medicine u liječenju nekih kroničnih oboljenja. Danas se smatra da je upotreba biljnih lijekova veća za dva do tri puta od upotrebe konvecionalnih lijekova. S obzirom na to, od krucijalne je važnosti da pacijenti koji koriste biljne lijekove dobiju proizvod garantirane kvalitete, provjerene efikasnosti i sigurnosti. Međutim, danas većina biljnih lijekova koje se može pronaći na tržištu nije podvrgnuta procesima za odobravanje lijekova kako bi se demonstrirala njihova efikasnost i sigurnost. Stoga je neophodno uspostaviti standarde kvalitete za njihovu kontrolu, uporabu i za daljnju preradu. Ukoliko ne postoji kontrola kvalitete ne postoji ni osiguranje da je lijek koji se nalazi unutar ambalaže istih specifikacija kao što je to navedeno na ambalaži. Standardi kvalitete za neke biljke definirani su u raznim Farmakopejama (Američka, Europska, Hrvatska, ...) što u konačnici omogućuje njihovu standardizaciju, ali s obzirom da postoji velik broj biljnih vrsta vrlo je teško za svaku biljku definirati standarde kvalitete, a samim time i metode za standardizaciju.

Upotreba konoplje u medicinske svrhe ima dugu povijest, ali zbog dostupnosti alternativnih tretmana, izostanka kontrole kvalitete i socijalno-političkog pritiska početkom 20. stoljeća došlo je do drastičnog pada u njenoj upotrebi. Kao rezultat toga, sve do otkrića endokanabinoidnog sustava njezin potencijal u potpunosti je negiran. No unatoč tome, ljudi su nastavili pribavljati konoplju za vlastite medicinske potrebe na „crnom“ tj. ilegalnom tržištu. Danas je konoplja jedna od najistraživanijih biljaka na svijetu. Svima vrlo dobro poznat kanabinoid, delta-9-tetrahidrokanabinol postao je glavni fokus mnogih znanstvenih radova čime je skrenuta pozornost sa biljke konoplje na njene psihoaktivne i nepsihoaktivne komponente. Osim popularnosti u znanstvenim krugovima, zbog svoje visoke novčane vrijednosti i jednostavne proizvodnje postala je jedna od najpopularnijih proizvoda na ilegalnom tržištu psihoaktivnih droga.

Uzgoj medicinske konoplje prohibiran je u većini država svijeta, ali samo neke države poput Nizozemske, Kanade, Izraela, Češke i Engleske dozvolile su uzgoj u istraživačke i medicinske svrhe. Omogućavanjem uzgoja, različiti proizvođači medicinske konoplje diljem svijeta

razvili su vlastite interne standarde i prema tome načine proizvodnje. Neki od proizvođača poput tvrtke Bedrocan BV i GW Pharmaceuticals su u svoju proizvodnju implementirali proces standardizacije s ciljem da udio djelatnih tvari (delta-9-tetrahidrokanabinol, kanabidiol) u finalnom proizvodu (cvijet, ekstrakt, itd.) uvijek bude u prihvatljivim granicama kako bi terapeutski učinak lijeka ostao isti. Za dodatno osiguravanje standardizacije primjenjene su smjernice dobre poljoprivredne prakse (GAP), dobre proizvođačke prakse (GMP), industrijskih standarda za higijenu i sigurnost (HACCP) i sustava za upravljanje kvalitetom (ISO) u svakoj fazi proizvodnje.

1.1. Cilj istraživanja

Cilj ovog diplomskog rada je opisati uzgoj, preradu i doradu te, pakiranje i skladištenje cvijeta medicinske konoplje. U okviru uzgoja obradit će se izbor sorte, kemotipa, nabava sjemena (sadnog materijala) i pozitivni propisi u EU i Hrvatskoj koji reguliraju ta pitanja. Zatim, opisati standarde za supstrate i medije koji se koriste za uzgoj te proizvodni proces kreirajući pri tome standardan protokol za uzgoj konoplje za primjenu u medicini prema načelu dobre poljoprivredne prakse.

2. Povijest uzgoja i primjene konoplje u medicini

Konoplja (*Cannabis sativa* L.) je jednogodišnja dvodomna (vrlo rijetko jednodomna) biljka podrijetlom iz sjeverozapadnog dijela Himalaja. Kultivacija konoplje uglavnom je bila namjenjena proizvodnji vlakna i hrane, ali unatoč tome postoji veliki broj dokaza koji upućuju na činjenicu da je njezina upotreba u kineskoj medicini prisutna još od vladavine cara Chen Nunga 5000 g. pr. Kr. Još jedan od vrlo bitnih dokumenata datira 2350 godina prije Krista, zapisan na kamenu koji se nalazi na području nekadašnjeg Egipatskog carstva u blizini Memfisa. Na dokumentu je naglašena upotreba konoplje kao anti-inflamatornog i antibakterijskog biljnog lijeka. Kasnije, oko 1700. godine prije Krista njezina se upotreba u medicini spominje u velikom broju Egipatskih papirusa od Ramzesa III. Nakon Kine i Egipta medicinska vrijednost konoplje je istaknuta od strane Grka i Rimljana. Grčki liječnik Diocorides je u prvom stoljeću poslije Krista objavio *„De materia Medica*“, u kojoj je sjeme konoplje preporučeno za liječenje otalgije (bol u uhu). Od rimljana, Bausanius i Glen bili su prvi koji su isticali upotrebu konoplje za primjenu u medicini (2 st. pr. Kr.) (Farag i Kayser, 2015.).

Skiti su u području današnje južne Rusije uzgajali ruderalnu konoplju radi hrane, ali i radi izrade i izvoza užadi od nje još oko 700. g. pr. Kr. Korištenje ove višestruko primjenjive biljke nastavilo se stoljećima. Tako je merovinška kraljica Adelheid, koja je umrla 565. g., bila sahranjena u odjeći od konoplje, a kralj Karlo Veliki je oko 800. g. donio prvi zakon o konoplji. Svi podanici su bili obavezni uzgajati ovu biljku. Mnoga srednjovjekovna oružja, kao na primjer dugački luk čija tetiva je rađena od konoplje, nisu se mogla izraditi bez vrlo čvrstih i gotovo neuništivih konopljinih vlakana (Farag i Kayser, 2015.).

Stoga osim što je njezina uporaba bila bitna za industrijske svrhe (vlakno, papir, hrana) možemo zaključiti da je konoplja jedna od najstarijih dobro znanih medicinskih biljaka čiji opis postoji u gotovo svakom starom priručniku o liječenju biljem, najčešće u obliku tinkture ili čaja. Neke religije usko su povezane sa svojstvima biljke konoplje. Primjerice, jedna hinduistička legenda kaže da je indijska konoplja bila najdraža hrana/piće boga Shive zbog svojih energetskih svojstava. Kako se konoplja širila od Azije prema Zapadu, gotovo je svaka kultura došla u doticaj s ovom biljkom sa svestranom primjenom (Hazekamp, 2007.).

Upotreba herbalnih lijekova na bazi indijske konoplje javlja se u europskoj literaturi na kraju 19. stoljeća. Prvi koji je započeo proučavanje medicinskih svojstava konoplje bio je William O'Shaughnessy (1840.). Njegova prva zapažanja dotakla su se upotrebe lijekova na bazi indijske konoplje za liječenje bjesnoće, reumatskih bolesti, epilepsije i tetanusa (Waldo,

2006.). U sljedećih nekoliko desetljeća konoplja se vrlo brzo proširila na ostale Europske države i Sjedinjenje Američke Države, što je u konačnici rezultiralo uključenjem konoplje u nacionalnu farmakopeju (Russo, 2011.). Na vrhuncu popularnosti postojalo je desetak različitih medicinskih proizvoda od konoplje koji su se koristili kao sredstva za ublažavanje menstrualnih bolova, za astmu, kašljanje, nesanicu, pomoć pri porodu, migrene, upalu grla i za skidanje s opijuma (Slika 1.) (Hazekamp, 2007.).



Slika 1. Neki od primjera lijekova na bazi indijske konoplje iz prošlosti
(izvor: Hazekamp, 2013.)

Nažalost, problemi s prekooceanskim opskrbljivanjem i promjenjiva kvaliteta biljnog materijala su otežali proces pouzdane formulacije medicinske konoplje. U to vrijeme nije bilo instrumenata za kontrolu kvalitete pa stoga nije bilo moguće proizvesti standardizirani lijek. Tako su pacijenti često primali ili preniske doze, koje nisu davale učinak, ili pak previsoke

koje su dovodile do ozbiljnih nuspojava. Zbog ovakvih prepreka, početkom dvadesetog stoljeća drastično se smanjila medicinska uporaba konoplje. Njeno mjesto zauzeli su lijekovi na osnovi opijuma, poput morfija i kodeina. Nakon što je naposljetku nametnut visoki porez na sve proizvode bazirane na konoplji (izuzev proizvoda od sjemenki i vlakana) te je zabrana zakonodavstva sve više ograničavala zlouporabu indijske konoplje, medicinska upotreba postupno je nestajala iz svih zapadnih farmakopeja u razdoblju nakon 1937.godine (Hazekamp, 2007.).

1960-ih godina rekreativna konzumacija indijske konoplje je postala širom poznata na zapadu, što ju je aktualiziralo i u znanstvenim krugovima. U tom desetljeću dolazi do prve izolacije THC-a (delta-9-tetrahidrokanabinola) od strane Raphaela Mechoulama i Yechia Gaonia na Weizmann institutu u Rehovotu u Izraelu (1964.) (Farag i Kayser, 2015.). Usprkos novim saznanjima, u „Jedinstvenom sporazumu o opojnim drogama“ koji je prihvaćen 1961. godine na konferenciji UN-a, indijska konoplja i proizvodi od indijske konoplje su definirani kao opasni narkotici s visokim potencijalom za zlouporabu i bez priznate medicinske vrijednosti.

Od uvođenja „Jedinstvenog sporazuma o opojnim drogama[1]“ potencijalna opasnost od rekreativne konzumacije smatrala se politički puno relevantnijom od bilo kakve koristi konoplje, industrijske ili medicinske (Hazekamp, 2007.).

Nakon prve izolacije delta-9-tetrahidrokanabinola (Δ^9THC) 1960-ih najvažniji događaj u svijetu konoplje je otkriće endokanabinoidnog sustava (CB-1 i CB-2 receptora[2]) sredinom 1990-ih. Za razliku od prijašnjih saznanja gdje se smatralo da se kanabinoidi poput THC-a jednostavno otapaju u staničnim membranama mozga, narušavajući funkciju moždanih stanica, ovim otkrićem saznalo se da je većina naših tjelesnih fukcija pod utjecajem tvari sličnih kanabinoidima koji su proizvedeni u mozgu, imunološkom sustavu i ostalim organima. Ovo otkriće potaknulo je znanstvenike da receptorima endokanabinoidnog sustava pronađu i njima prirodne ligande koji bi se trebali proizvoditi negdje u ljudskom tijelu (Hazekamp, 2007.).

[1] Jedinstveni sporazum o opojnim drogama (eng. Single Convention on Narcotic Drugs) – usvojen je 1961. godine i temeljem njega svijetske agencije za kontrolu droge ujednačile su režim postupanja prema drogama, sastoji se od ukupno 50 članaka

[2] CB-1 – receptor uglavnom zastupljen u mozgu (centralnom živčanom sustavu), ali i u plućima, jetri i bubrezima

CB-2 – receptor uglavnom zastupljen u imunološkom sustavu i hematopoetskim stanicama

Velik broj novih saznanja u proteklih 50-ak godina o značaju konoplje i njenih konstituenata za ljudsko zdravlje dovelo je do toga da indijska konoplja postane visoko tehnološki usjev unutarnjeg uzgoja kako bi prilikom njene proizvodnje konačni proizvod bio pouzdanog i konzistentog sastava.

3. Korištenje medicinske konoplje u svijetu

3.1. Sjedinjene Američke Države

Trenutno regulatorno i zakonodavno stanje za proizvodnju indijske konoplje i njenih proizvoda je vrlo komplicirano i puno raznih prepreka. Primjerice u SAD-u, na federalnoj razini, indijska konoplja i svi proizvodi od nje su klasificirani kao prva kategorija droga, što bi značilo da indijska konoplja ne predstavlja nikakav potencijal za medicinsku primjenu te je bilo kakvo korištenje na području SAD-a zakonom zabranjeno. Time je indijska konoplja svrstana u prvu kategoriju droga skupa s LSD-om, heroinom, itd. Stoga, kao rezultat navedene klasifikacije sva znanstvena istraživanja vezana za indijsku konoplju drastično su smanjena, a proizvodnja svih proizvoda iz indijske konoplje od strane farmaceutskih tvrtki je znatno otežana (Mintz i sur., 2015.).

Međutim, u proteklih nekoliko godina 34 savezne države su pokrenule legislativu koja je dopustila konzumaciju indijske konoplje za medicinske (terapeutske) svrhe. Ali, neovisno o tome, proizvodnja ili promet (pa čak između država gdje je zakonom dopuštena konzumacija) ostaje ilegalan. „Paradoks“ vezan za regulaciju medicinske konoplje na federalnoj i državnoj razini rezultirao je pojavom dva distinktivna tipa tvrtki koje pokušavaju komercijalizirati uporabu medicinske konoplje i njezinih proizvoda. Prvi tip se odnosi na „tvrtke za medicinsku marihuanu“ ili „tvrtke za medicinsku konoplju“. Proizvodi tih tvrtki su uglavnom ekstrakti indijske konoplje ili pak biljni materijal (vršni cvatući dijelovi ženske biljke) koji su namjenjeni oralnoj ili pulmonalnoj konzumaciji (vaporiziranje i „pušenje“). Pacijenti za takve proizvode dobivaju recepte ili uputnice od strane doktora opće medicine te kupuju svoj lijek u za to predviđenim mjestima. Bitno je za istaknuti da za takve biljne pripravke nisu obavezna klinička istraživanja kako bi se provjerila njihova efikasnost i sigurnost kao i kod većine ostalih lijekova (Mintz i sur., 2015.).

U suprotnosti s ovima, tvrtke poput GW Pharma, Kannalife i ostale koje se bave proizvodnjom i distribucijom proizvoda od medicinske konoplje dužne su podlegnuti svoje

proizvode uobičajnim regulatornim zahtjevima Agencije za hranu i lijekove (eng. Food and Drug Administration Agency) za odobrenje lijekova (Mintz i sur., 2015.).

3.2. Engleska

Jedna od tvrtki koje se bave proizvodnjom i distribucijom proizvoda od medicinske konoplje je GW Pharma sa sjedištem u Ujedinjenom Kraljevstvu. Trenutno se u svijetu smatra vodećim proizvođačem proizvoda dobivenih iz medicinske konoplje. Njihov najpoznatiji i najrašireniji proizvod je Sativex® (Slika 2), ekstrakt biljke konoplje koji je odobren za tretiranje multiple skleroze i simptome povezane s rakom u 27 država izvan SAD-a (Španjolska, Italija, Njemačka, Ujedinjeno Kraljevstvo, Slovenija, itd.) (Mintz i sur., 2015.). Osim što se smatra vodećim svjetskim proizvođačem proizvoda dobivenih iz medicinske konoplje GW Pharma je među prvim farmaceutskim tvrtkama koje su licencirane za uzgoj konoplje (*Cannabis sativa* L.) u svrhu dobivanja proizvoda kao što je Sativex® (GW Pharmaceuticals, 2016.).

Prvi uzgoj medicinske konoplje je pokrenut 1998. godine i od tada je razmnoženo oko 1,5 milijuna biljaka. Biljke se uzgajaju u strogo zaštićenim prostorima pod kompjuterski kontroliranim uvjetima (temperatura, ventilacija, količina svjetla, itd.) i bez upotrebe pesticida. Ali iako uzgajan u strogo kontroliranim uvjetima biljni materijal medicinske konoplje je vrlo varijabilan stoga je fokus uvijek na uniformnosti biljaka (usjeva) više nego na ukupnom prinosu (Potter, 2013.). Finalni korak prije upotrebe sirovog materijala za proizvodnju Sativex® i drugih lijekova su rutinske laboratorijske analize kako bi se osigurala željena razina kvalitete. Stroga kontrola svih ekoloških uvjeta i veliki broj laboratorijskih analiza su neophodni preduvjet za kontinuiranu proizvodnju biljnog materijala farmaceutskih standarda za kvalitetu, sigurnost i efikasnost. Trenutni kapacitet za kultivaciju predviđen je za proizvodnju Sativex® [3]i za razvoj novih i uzgoj postojećih kultivara u svrhu proizvodnje drugih lijekova na bazi konoplje (GW Pharmaceuticals, 2016.). No usprkos stabilnoj i uspješnoj proizvodnji GW Pharme i internacionalnim reformama Engleska vlada negira bilo kakvu moguću medicinsku primjenu medicinske konoplje.

[3] Sativex® - dvije glavne aktivne supstance su fitokanabinoidi delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD); svaka doza sadrži 2,7 mg THC-a i 2,5 mg CBD-a



Slika 2. Sativex® - proizvod na bazi THC i CBD tvrtke GW Pharmaceuticals (izvor: http://www.medicalmarijuana.eu/wp-content/uploads/2016/04/sativexpack.png)

3.3. Kanada

Kanada je među prvim državama u svijetu (1996. godine) koje su omogućile konzumaciju konoplje za medicinske svrhe. Nekoliko godina kasnije nekolicina pacijenata dobila je i službeno dopuštenje od strane kanadske vlade za posjedovanje i korištenje medicinske konoplje. Godine 2001. Kanadska vlada, odnosno Ministarstvo zdravstva (*Health Canada*) uvelo je regulativu za proizvodnju, distribuciju i korištenje medicinske konoplje pod nazivom *Canadian Medical Marijuana Access Regulations*. Time se omogućilo pacijentima s dozvolom od Ministrarstva zdravstva Kanade da uzgajaju medicinsku konoplju za vlastite potrebe ili pak svoj lijek potraže u za to namjenjenim mjestima koja su pod kontrolom Ministarstva zdravstva. Desetak godina kasnije dolazi do velike promjene u navedenoj regulativi. Zbog velikog broja izdanih dozvola pacijentima koji su uzgajali za „vlastite potrebe“ došlo je do velike zloupotrebe i ilegalnog prometa indijskom konopljom, što je u konačnici prisililo Kanadsku vladu da odgovornost proizvodnje i distribucije medicinske konoplje prepusti za to licenciranim proizvođačima. U tom trenutku broj osoba ovlaštenih za posjedovanje medicinske konoplje se popeo na 37 tisuća, što je drastično povećanje uspoređujući s podatkom iz 2001. godine (100 osoba ovlaštenih za posjedovanje) (The Canadian press, 2014.).

Trenutno u Kanadi postoji 35 ovlaštenih proizvođača medicinske konoplje i njezinih ekstrakata. Novom regulativom je predloženo da svi pacijenti s dozvolama iz „staroga sustava“ unište svoje zalihe konoplje i sjemena, međutim zbog pritiska javnosti privremenom odlukom federalnog suda svim dosadašnjim pacijentima omogućen je daljnji uzgoj konoplje isključivo za vlastite potrebe (The Canadian press, 2014.).

Neki od najpopularnijih ovlaštenih proizvođača medicinske konoplje su Bedrocan Canada Inc., CanniMed Ltd., Tweed Inc. (slika 3), Tilray, itd. Kako bi osigurali usklađenost rada tvrtke s postojećom regulativom Ministarstvo zdravstva Kanade se obvezalo za obavljanje redovitih inspekcija. Ukoliko određena tvrtka ne zadovoljava ugovorene kriterije za proizvodnju dolazi do određenih sankcija; pismo upozorenja, zaplijena, suspenzija licence i ukinuće licence (Health Canada, 2016.).



Slika 3. Jedna od prostorija za proizvodnju medicinske konoplje u postrojenju tvrtke Tweed Inc. u Kanadi
(izvor: http://www.huffingtonpost.ca/2014/04/03/tweed-medical-marijuana-shares-stock_n_5084707.html)

3.4. Češka

Promjenom određenih aktova u zakonu iz 2001. i 2013. godine te definiranjem određenih detalja u novom zakonu koji je izglasan u kolovozu 2013. godine Češka Republika je omogućila uvoz, uzgoj, posjedovanje i konzumaciju medicinske konoplje. No za razliku od kanadskog modela proizvođači medicinske konoplje mogu biti isključivo za to licencirane tvrtke. Regulativom je i definiran način propisivanja medicinske konoplje pacijentima od strane liječnika. Dozvoljene su isključivo elektronički recepti i to za pacijente koji pate od određenih bolesti poput karcinoma, multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i psorijaze. Recepti mogu biti propisani isključivo od strane liječnika specijalista.

Za medicinsku konoplju u Češkoj Republici najveći problem predstavlja visoka cijena. Činjenica je da medicinska konoplja nije pokrivena uobičajnim zdravstvenim osiguranjem što izaziva oštre kritike od strane javnosti, doktora i nekih političara (United Nations Drug Control, 2015.).

Prošle godine vlada je izdala licencu za proizvodnju medicinske konoplje na području Češke Republike tvrtki Bedrocan BV iz Nizozemske, donedavnog distributera medicinske konoplje za Češku. Usprkos znatnim zakonskim preprekama prva isporuka „Češke“ medicinske konoplje je uspješno isporučena u ljekarne ove godine.

3.5. Italija

U Italiji je upotreba konoplje za medicinske svrhe dopuštena od 2007. godine. Sedam godina kasnije, nizom legislativa olakšan je proces propisivanja i nabave medicinske konoplje za pacijente. Od trenutka kad su uvedene nove legislative od većine regija u Italiji vlada je bila prisiljena ne ometati buduću distribuciju medicinske konoplje nego osigurati prava i sigurnost pacijenata. Stoga je strogo preporučeno da se lijekovi na bazi medicinske konoplje propisuju kad konvecionalni lijekovi ne pokazuju nikakav efekt na pacijenta, odnosno ne pružaju željeni terapeutski učinak. Za razliku od Njemačke, u Italiji dio troškova pokriva regionalni zdrastveni sustav preko zdravstvenog osiguranja pacijenta. Unatoč tome cijena medicinske konoplje je i dalje vrlo visoka, čak najviša među državama Europske Unije. S ciljem da se troškovi reduciraju, odnosno da se eliminira uvoz medicinske konoplje, Ministarstvo zdravstva (*Ministry of Health*) je pokrenulo pilot-projekt za kultivaciju medicinske konoplje i proizvodnju lijekova na bazi medicinske konoplje u Italiji (Bifulco i Pisanti, 2015.).

3.6. Izrael

Izraelska vlada je krajem 90-ih godina dopustila upotrebu i započela program za medicinsku konoplju. Do konkretiziranja programa došlo je nakon brojnih sastanaka čelnih ljudi Ministarstva zdravstva (*Ministry of Health*) s grupama pacijenata. Nekoliko godina kasnije tri su tvrtke ovlaštene za uzgoj medicinske konoplje. Jedna od tvrtki kojima je dopušten uzgoj medicinske konoplje je Tikun Olam. Prve dvije godine nakon odobrenja za uzgoj te su tvrtke bile dužne donirati proizvedenu medicinsku konoplju pacijentima s dozvolom za njenu primjenu. Godine 2009. otvara se centralizirani distribucijski centar za medicinsku konoplju - Mechkar. Mechkar je počeo kao relativno mali program s 1800 pacijenata u prvoj godini nakon osnutka. Do 2012. godine u program je bilo uključeno preko 10.000 pacijenata. Program služi za informiranje i edukaciju pacijenata o korištenju i utjecaju medicinske konoplje. Godine 2013. Ministarstvo zdravstva osniva Nacionalnu agenciju za medicinsku konoplju (*Medical Cannabis Unit*) koja je u funkciji do danas (slika 4). Od osnutka agencije dolazi do određenih promjena kod distribucije medicinske konoplje. Većina odgovornosti vezanih za distribuciju otpada na SAREL (farmaceutska tvrtka koja je dio Nacionalne agencije) (Israeli Inovation News, 2014.).

Još prije osnutka programa Izrael je poticao (financijski) sva znanstvena istraživanja vezana za medicinsku konoplju, počevši od prve izolacije THC-a Raphaela Mechoulama 1964. godine, zbog velikog broja istraživanja izraelce se smatra pionirima u istraživanju medicinske konoplje i njezinih komponenti.



Slika 4. Sustav otkupa i opskrbe medicinske konoplje u Izraelu (izvor: http://www.slideshare.net/SafeAccess/asa-2013-medical-cannabis-in-israel-v3)

3.7. Hrvatska

U Republici Hrvatskoj donedavno važeći Zakoni nisu dopuštali korištenje konoplje u medicinske svrhe što je dovelo do situacije da su pacijenti kazneno gonjeni zbog upotrebe medicinske konoplje za olakšanje osobnih zdrastvenih tegoba. Odlukom ministra zdravstva dr. sc. Siniše Varge 2015. godine osnovano je Povjerenstvo za analizu i preporuke primjene indijske konoplje/kanabinoida u medicinske svrhe, na čije je čelo imenovan dr.sc. Ognjen Brborović s Katedre za socijalnu medicinu i organizaciju zdravstvene zaštite Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Navedeno Povjerenstvo je donijelo odluku da se u redovitim vremenskim periodima (6-12 mjeseci) trebaju razmatrati novi znanstveni dokazi o pozitivnim utjecajima medicinske konoplje na čovjekovo zdravlje te ukoliko dođe do novih znanstvenih spoznaja

predložiti nadopune ili izmjene postojećih dokaza. Temeljem znanstvenih dokaza sakupljenih do svibnja 2015. godine Povjerenstvo je donijelo odluku da se medicinska konoplja može upotrebljavati za olakšavanje simptoma sljedećih oboljenja: multipla skleroza, maligne bolesti, HIV/AIDS, ostala neurološka oboljenja (Huntingtova bolest, Tourettov sindrom, epilepsija, Parkinsova bolest) (Ministarstvo zdravstva, 2015.).

Odlukom Povjerenstva preporučena je izrada magistralnih i galenskih pripravaka[4] na bazi medicinske konoplje što bi bila prijelazna faza, dok farmaceutska industrija ne registrira lijekove koji sadrže THC i druge kanabinoide. Kako bi se osigurala njihova učinkovitost i sigurna primjena, ljekoviti pripravci, ali i biljna sirovina iz koje se izrađuju, moraju udovoljavati farmaceutskim kriterijima kvalitete te biti standardizirani na udio glavnih kanabinoida.

Temeljem prakse u drugim državama razlikuju se potrebe za tri tipa ljekovite biljne sirovine prema udjelu glavnih kanabinoida: THC tip (sadržaj THC-a iznosi najmanje 10% te je najmanje 2,5 puta veći od sadržaja CBD-a), THC/CBD tip (sadržaj THC-a je manji od 10%, a sadržaj CBD-a iznosi najmanje 1%; omjer THC/CBD je u granicama od 0,25 do 2,5), CBD tip (sadržaj CBD-a iznosi najmanje 10%; omjer THC/CBD manji je od 0,25) (Ministarstvo zdravstva, 2015.).

Magistralni i galenski pripravci nisu regulirani Zakonom o lijekovima stoga nije potrebno raditi zakonske promjene. Međutim, da bi se omogućilo izdavanje medicinske konoplje na recept kao magistralni ili galenski pripravak potrebno je promijeniti neke odredbe Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept što je i učinjeno 30. rujna 2015. godine odlukom ministra zdravstva (NN 86/2013, 90/2014 i 102/2014). Također kako bi se omogućilo stavljanje medicinske konoplje u promet potrebno je da Ministarstvo zdravstva uputi zahtjev Hrvatskoj ljekarničkoj komori za uvrštavanje medicinske konoplje na listu magistralnih i galenskih pripravaka.

Prva pošiljka lijeka na bazi medicinske konoplje zaprimljena je u Imunološkom zavodu 14. lipnja 2016. godine. Lijek je distribuiran u ljekarne i mogao se nabaviti na liječnički recept. Lijek je bio dostupan u dvije formulacije: kapsule s tekućim punjenjem Tilray Cannabis sativa s 5,0 mg THC-a/ 5,0 mg CBD-a po kapsuli i kapsule s tekućim punjenjem Tilray Cannabis

[4] Magistralni pripravak – je lijek izrađen u laboratoriju ljekarne za određenog bolesnika prema receptu liječnika, prema standarnoj recepturi iz stručnih farmaceutskih priručnika ili farmakopeje

Galenski prirpavak – je lijek izrađen u laboratoriju ljekarne ili u galenskom laboratoriju prema postupku izrade u važećoj farmakopeji ili prema standarnoj recepturi

sativa s 2,5 mg THC-a/ 2,0 mg CBD-a po kapsuli (Ministarstvo zdravstva, 2015.). Dana 4. kolovoza 2016. isti je lijek povučen s tržišta zbog neispravnosti u kakvoći lijeka (variranje mase proizvoda uzrokovano oštećenjem kapsula prilikom transporta).

Nakon povlačenja kapsula Tilray Cannabis sativa s tržišta u Republici Hrvatskoj više nije moguće pronaći lijek na bazi medicinske konoplje u ljekarnama.

Kako bi se omogućio uzgoj medicinske konoplje u Republici Hrvatskoj potrebna je promjena Zakona o zlouporabi droga (NN 107/01, 87/02, 163/03, 141/04, 40/07, 149/09, 84/11, 80/13) koji je u nadležnosti Ministarstva zdravstva (Ministarstvo zdravstva, 2015.).

3.8. Nizozemska

Dok je većina država na svijetu tradicionalno zabranjivala indijsku konoplju ili bilo koju drogu pristupom kažnjavanja, Nizozemska se umjesto toga usmjerila na pristup smanjivanja štete. Temeljno načelo Nizozemske politike prema drogama većinom je formulirano sredinom sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća. Ta politika ne moralizira, već se temelji na pretpostavci da je konzumiranje droge neporeciva činjenica u društvu te da se time treba baviti što je praktičnije moguće. Najvažniji cilj ovakve politike je spriječiti ili ograničiti rizike i štetu povezanu s uporabom droga kako za samog korisnika, tako i za društvo.

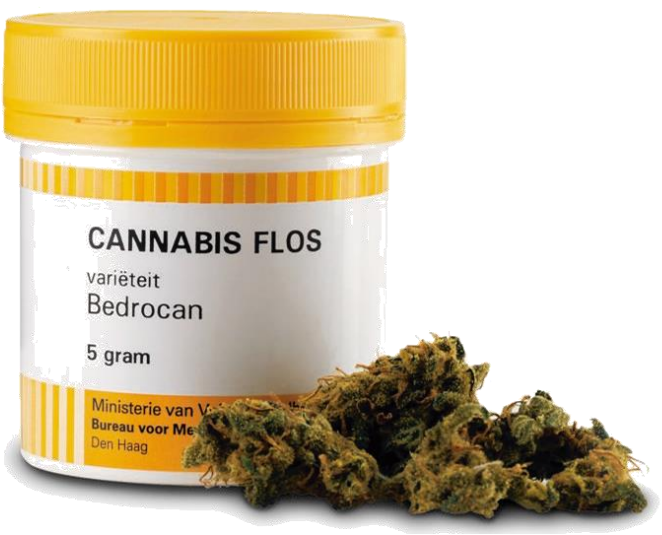
"Kamen temeljac" ove politike je zakon poznat po imenu *Opium Act* koji se temelji na dva ključna načela. Prvo načelo nalaže razlikovanje droga prema štetnosti: na jednoj strani su indijska konoplja, hašiš i psihodelične gljive, dok su s druge strane droge koje predstavljaju "neprihvatljiviji" rizik. Navedena razlika opisuje se izrazima "lake droge" i "teške droge". Drugo načelo nalaže razlikovanje prirode prekršaja, primjerice posjedovanje malih količina droga namijenjenih osobnoj uporabi naspram količine namijenjene za prodaju i distribuciju. Uporaba za osobne svrhe ne smatra se prekršajem (Hazekamp, 2007.).

Zbog liberalnog zakona prema drogama, ne iznenađuje da su Nizozemci bili među prvima koji su započeli službeni vladin program za medicinsku konoplju. Točnije, bila je to ministrica zdravstva Els Borst (1994.-2002.) koja je prva službeno uvažila činjenicu da puno pacijenata koristi konoplju za medicinske svrhe, te da ju nabavljaju u *coffeeshop*-ovima. Dakako, u *coffeeshop*-ovima pacijenti ne mogu dobiti nikakvo jamstvo kvalitete, sastava i porijekla indijske konoplje. Kako bi uključila liječnike i farmaceute, Ministrica je omogućila početak nacionalnog programa za medicinsku konoplju, a sve u svrhu da pacijentima omogući

pristup sigurnog i pouzdanog izvora visoko kvalitetne medicinske konoplje. Kao rezultat toga, 2000. godine osnovan je Ured za medicinsku konoplju (*Office of Medicinal Canabis*) kao Nacionalna agencija (Hazekamp, 2007).

Ured za medicinsku konoplju je kao dio Ministarstva zdravstva, socijalne skrbi i sporta (*Ministry of Health, Welfare and Sport*), odgovoran za proizvodnju konoplje za medicinske i istraživačke svrhe. Osnivanjem Nacionalne agencije, nizozemski program za medicinsku konoplju u potpunosti poštuje Jedinstveni sporazum o opojnim drogama (*Single Convention on Narcotic Drugs*) koji dopušta medicinsku uporabu konoplje pod strogim uvjetima. Konoplja medicinske kvalitete postala je dostupna u nizozemskim ljekarnama od rujna 2003. godine i od tada se može dobiti na liječnički recept. Osim što opskrbljuje nizozemske pacijente, Ured za medicinsku konoplju također osigurava medicinsku konoplju za znanstvena istraživanja, za razvoj lijekova na bazi medicinske konoplje u farmaceutskim tvrtkama te za izvoz u druge države koje imaju program za medicinsku konoplju, u slučaju da vlasti izdaju dozvolu za uvoz. Od samih početaka pouzdani izvor visoko kvalitetne medicinske konoplje smatran je ključnim za uspjeh nizozemskog programa za medicinsku konoplju. Zbog toga je ugovoren stručni uzgajivač za uzgoj biljaka u uvjetima visokih standarda što rezultira proizvodom pouzdanog i konzistentnog sastava. Čitav proces uzgoja, obrade i pakiranja biljnog materijala izvodi se prema industrijskim standardardima za higijenu i sigurnost, farmaceutskih zahtjeva dobre proizvođačke prakse, sustava upravljanja i dobre poljoprivredne prakse, i pod kontrolom je Ureda za medicinsku konoplju. Kvalitetu jamči redovito testiranje koje provode specijalizirani i certificirani laboratoriji.

Na temelju dostupnosti i kvalitete kliničkih podataka i znanstvene literature, OMC je izradio listu indikacija za liječenje medicinskom konopljom farmaceutske kvalitete. Medicinska konoplja kao proizvod dolazi do pacijenata u pakiranju od 5 grama (slika 5.) (Hazekamp, 2007.).



Slika 5. Pakiranje od 5 grama suhog cvijeta medicinske konoplje (*Cannabis flos*) (izvor: Hazekamp, 2013.)

3.8.1. Tvrtka Bedrocan

Bedrocan BV je tvrtka smještena na sjeveru Nizozemske, u vodećoj regiji po inovaciji u poljoprivredi koja značajno doprinosi rangiranju Nizozemske kao trećeg najvećeg poljoprivrednog izvoznika, odmah iza SAD-a i Francuske (Bedrocan BV, 2016.).

Radi se o tvrtki koja je počela s unutarnjim uzgojem poljoprivrednih kultura još 1984. godine te je postepeno akumulirala znanje o uzgoju pod umjetnim i standardiziranim uvjetima kako bi krajem devedesetih to znanje iskoristili kad su započeli s eksperimentalnim uzgojem medicinske konoplje. Nakon nekoliko uspješnih uzgoja, zatražili su privremenu dozvolu od Ministarstva zdravstva, socijalne skrbi i sporta (*Ministry of Health, Welfare and Sport*) za uzgoj medicinske konoplje. Nakon inspekcije tvrtke, proizvodnje i osoblja 2002. godine tvrtka službeno dobiva licencu za uzgoj i titulu jedinog uzgajivača medicinske konoplje u Nizozemskoj. Godinu dana kasnije službeno je sklopljen ugovor između Bedrocan BV i Nizozemske vlade za proizvodnju i distribuciju medicinske konoplje za potrebe nizozemskih ljekarni i za potrebe izvoza. Zbog rastuće potrebe za kliničkim istraživanjem medicinske konoplje i njezinih terapeutskih indikacija dolazi do suradnje Bedrocan BV s *Health Innovations Netherlands*® (Inovacije u zdrastvenom sustavu Nizozemske). Rezultat suradnje je formiranje tvrtke pod imenom Spirocan® s ciljem provođenja kliničkih istraživanja nad medicinskom konopljom i njezinom medicinskom upotrebom te u konačnici registriranjem biljke medicinske konoplje kao službenog lijeka (Bedrocan BV, 2016.).

4. Standardizacija ljekovitih aktivnih sastojaka

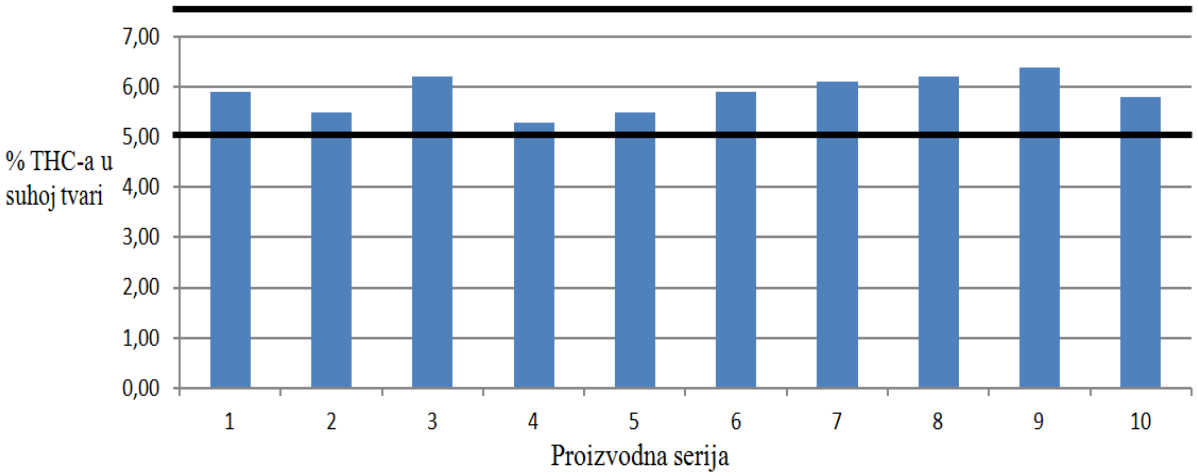
Standardizacija je definirana kao proces kojim se osigurava ujednačenost sadržaja ljekovitih aktivnih sastojaka u jedinici mjere ljekovitog preparata (Mihailović, 2011.).

Stalna kvaliteta za proizvodnju biljnih lijekova, tradicionalnih biljnih lijekova i biljnih dijetalnih suplemenata može se osigurati samo ako je polazni materijal (sirovina) i kvaliteta polaznog materijala definirana na točan i detaljan način. Kasnije, standardni postupci prerade (proces, oprema, prostor...) osiguravaju uniformnost kvalitete finalnog proizvoda, u ovom slučaju biljnih lijekova. Definirane kvalitete biljne sirovine i kasnije biljnog lijeka, omogućuje kontrolu kvalitete (Mihailović, 2011.).

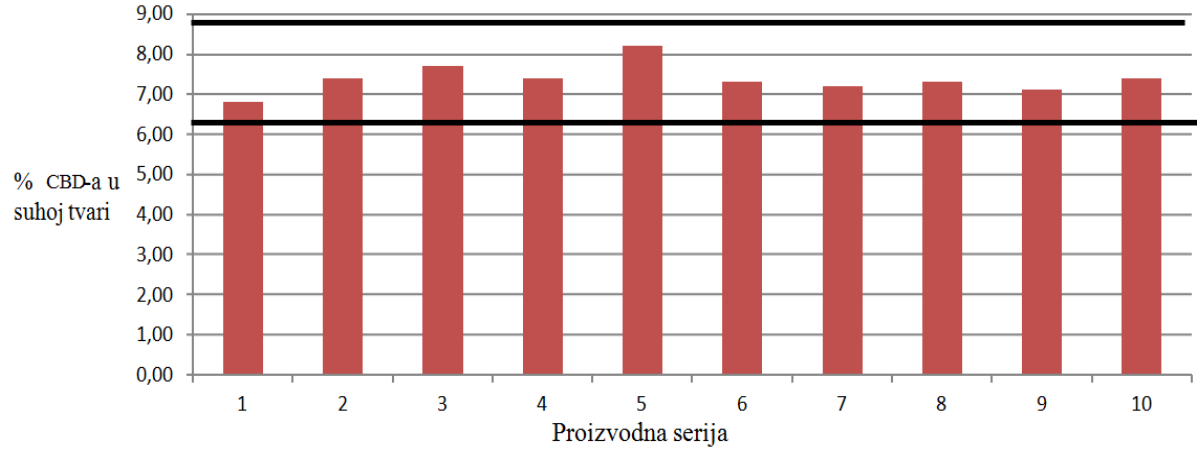
Kod lijekova standardizacija je od kritičnog značaja za pacijente i doktore koji ih propisuju, jer lijekovi koji nisu konzistentni lako mogu prouzročiti velike probleme za zdravlje pacijenata. Primjerice, može doći do negativne interakcije s drugim lijekovima, do ozbiljnih nuspojava, pogoršanja zdrastvenog stanja ili do nepružanja željenog efekta. Isto tako standardizacija je vrlo bitna kod provođenja istraživanja, jer ukoliko se radi o lijeku nekonzistentnog sastava nije moguća usporedba s rezultatima drugih istraživanja. Također, apliciranost određene studije nije moguća ukoliko je sastav istraženog lijeka drugačiji od onog koji se prepisuje i koje pacijent u konačnici koristi. Zbog navedenih razloga standardizacija je imperativ prilikom proizvodnje medicinske konoplje u Bedrocan BV. Osim što je vrlo bitna za provođenje kliničkih istraživanja još je od većeg značaja za pacijente jer jamči siguran i efikasan lijek.

Proizvodnja konoplje za primjenu u medicini temelji se na dva glavna čimbenika, standardizacija proizvoda (*Cannabis flos*) te osiguranje i kontrolu kvalitete. U Bedrocan BV standardizacija proizvoda se proteže kroz sve faze proizvodnog lanca, počevši od odabira genetskog materijala, kultivacije, berbe, sušenja i na kraju pakiranja. Svaka od navedenih faza unaprijed je definirana i sastavni je dio standarnog načina proizvodnje medicinske konoplje tvrtke Bedrocan BV. Specifikacije koje definiraju proizvod standardiziranim se uglavnom odnose na udio aktivnih tvari, a u slučaju konoplje to su kanabinoidi koji osiguravaju željene terapeutske učinke. Od kanabinoida Δ^9THC (delta-9-tetrahidrokanabinol) i CBD (kanabidiol) su trenutno jedini koji se moraju nalaziti u intervalu definiranih vrijednosti („interval tolerancije“) kako bi se proizvod mogao nazvati standardiziranim kao što je prikazano na slici 6. i 7. Vrijednosti (+/-20% od deklariranog udjela THC-a i CBD-a) koje svaka proizvodna serija treba zadovoljiti su određene od strane Nizozemskog Ministarstva zdravstva. Te specifikacije uz ostale (mikrobiološka aktivnost, prisutnost teških metala, rezidua pesticida i

ostalih kontaminacija) sažete su u certifikatu za analizu koje definira proizvođač, u ovom slučaju Bedrocan BV (slika 8. i 9.) (Bedrocan BV, 2016.).



Slika 6. Vrijednosti +/-20% od deklariranog udjela THC-a u kultivaru Bediol, (izvor: Bedrocan BV, 2015.)



Slika 7. Vrijednosti +/-20% od deklariranog udjela CBD-a u kultivaru Bediol, (izvor: Bedrocan BV, 2015.)



Ministry of Health, Welfare and Sport

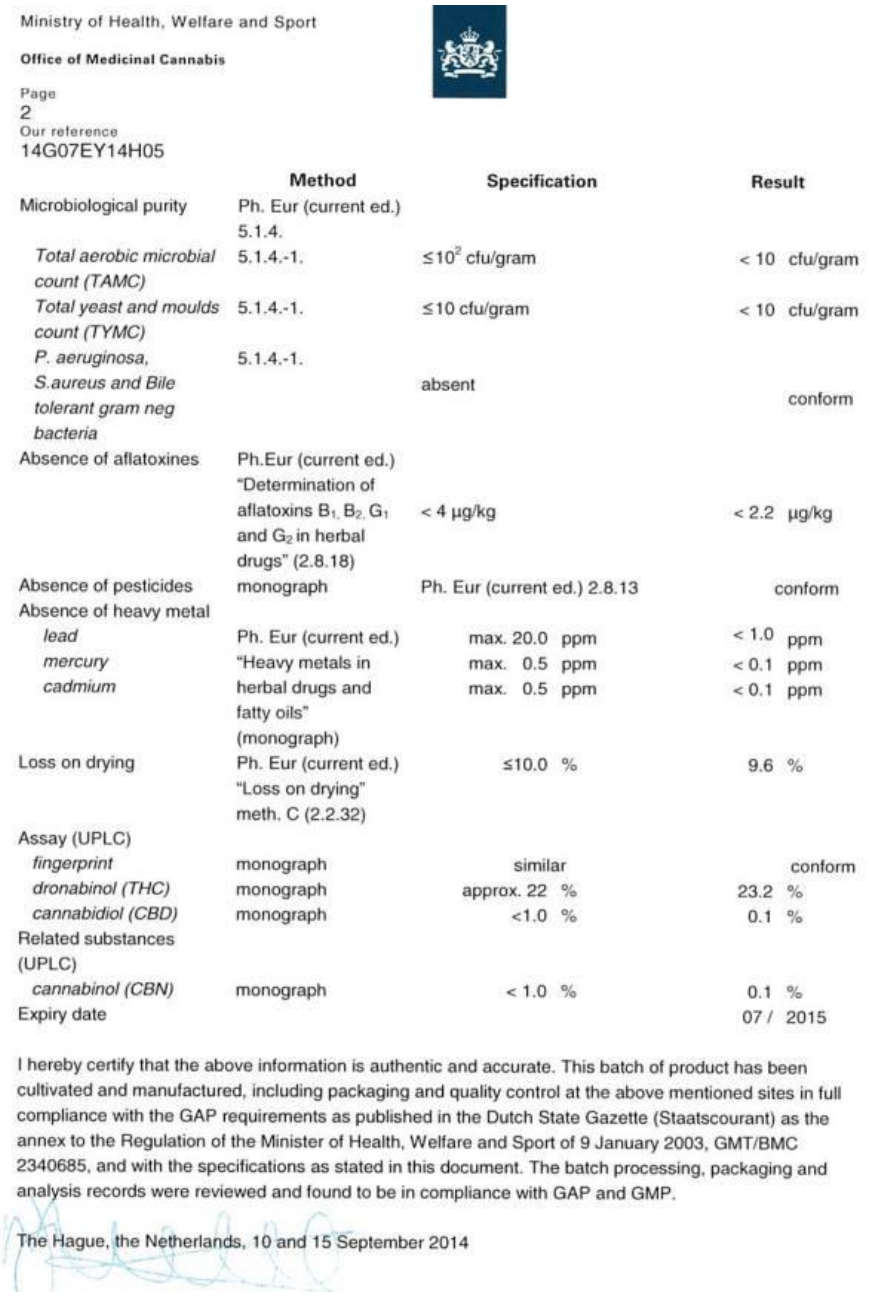
Office of Medicinal Cannabis

Release certificate

Product:	**Cannabis flos, variety Bedrocan (hemp flowers)**	
Country:	to be sold on the pharmaceutical market	
Strength:	dronabinol: approx. 22%	cannabidiol : <1.0%
Dosage form:	flowers	
Package size:	250 grams in bags	
Batch:	**14G07EY14H05**	
Order numbers:	bags: 296833	
Grower/drier:	Bedrocan BV P.O. Box 2009 NL- 9640 CA Veendam	harvest date/period: 7 July 2014
Gamma irradiation:	Synergy Health Soevereinstraat 2 NL-4879 NN Etten-Leur	date: dose: 5 August 2014 ≥ 10,0 kGy
Packager:	Fagron BV Venkelbaan 101 NL-2908 KE Capelle a/d IJssel	date: 2 and 3 September 2014
Part of analysis:	1.general analysis	2.microbiology of end product in container
Laboratories:	1. Farmalyse BV Pieter Lieftinckweg 2 NL-1505 HX Zaandam	2. Bactimm BV Middenkampweg 17 NL-6545 CH Nijmegen
Analysis number:	1. 394-1408-1046	2. 15.185
Report date:	1. 18 August 2014	2. 15 September 2014
Testing method:	Analytical monograph by BMC / Farmalyse, version 7.0, Oct. 31, 2013	
End check:	Office of Medicinal Cannabis	date: 9 September 2014

	Method	**Specification**	**Result**
Appearance	monograph	brown green clustered flowers of 1,5 to 3 cm with a characteristic smell	conform
Identity			
microscopy	monograph	mainly gland hairs visible	conform
thin layer chromatography	monograph	monograph	conform
Foreign material	monograph	stalks, insects and other	conform

Slika 8. Prva stranica Certifikata o analizi, popratnog dokumenta svakog proizvoda Bedrocan BV-a (izvor: https://www.cannabisbureau.nl/Media/Default/PDF/15H10EY15H25.pdf)



Ministry of Health, Welfare and Sport

Office of Medicinal Cannabis

Page
2
Our reference
14G07EY14H05

	Method	Specification	Result
Microbiological purity	Ph. Eur (current ed.) 5.1.4.		
Total aerobic microbial count (TAMC)	5.1.4.-1.	$\leq 10^2$ cfu/gram	< 10 cfu/gram
Total yeast and moulds count (TYMC)	5.1.4.-1.	≤10 cfu/gram	< 10 cfu/gram
P. aeruginosa, S.aureus and Bile tolerant gram neg bacteria	5.1.4.-1.	absent	conform
Absence of aflatoxines	Ph.Eur (current ed.) "Determination of aflatoxins B_1, B_2, G_1 and G_2 in herbal drugs" (2.8.18)	< 4 µg/kg	< 2.2 µg/kg
Absence of pesticides	monograph	Ph. Eur (current ed.) 2.8.13	conform
Absence of heavy metal			
lead	Ph. Eur (current ed.) "Heavy metals in herbal drugs and fatty oils" (monograph)	max. 20.0 ppm	< 1.0 ppm
mercury		max. 0.5 ppm	< 0.1 ppm
cadmium		max. 0.5 ppm	< 0.1 ppm
Loss on drying	Ph. Eur (current ed.) "Loss on drying" meth. C (2.2.32)	≤10.0 %	9.6 %
Assay (UPLC)			
fingerprint	monograph	similar	conform
dronabinol (THC)	monograph	approx. 22 %	23.2 %
cannabidiol (CBD)	monograph	<1.0 %	0.1 %
Related substances (UPLC)			
cannabinol (CBN)	monograph	< 1.0 %	0.1 %
Expiry date			07 / 2015

I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been cultivated and manufactured, including packaging and quality control at the above mentioned sites in full compliance with the GAP requirements as published in the Dutch State Gazette (Staatscourant) as the annex to the Regulation of the Minister of Health, Welfare and Sport of 9 January 2003, GMT/BMC 2340685, and with the specifications as stated in this document. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GAP and GMP.

The Hague, the Netherlands, 10 and 15 September 2014

Slika 9. Druga stranica Certifikata o analizi, popratnog dokumenta svakog proizvoda Bedrocan BV-a

(izvor: https://www.cannabisbureau.nl/Media/Default/PDF/15H10EY15H25.pdf)

5. Dobra poljoprivredna praksa za biljne lijekove

Interes za tradicionalnom medicinom, osobito biljnim lijekovima se znatno povećao u protekla dva desetljeća. Globalna i nacionalna tržišta za biljne lijekove drastično rastu, a rezultat toga je velika ekonomska dobit. Na konvenciji o biološkoj raznolikosti objavljen je podatak da je globalni prinos od prodaje biljnih lijekova 2000. godine iznosio oko 60 milijuna dolara (WHO, 2003.). Danas je ta brojka znatno veća. Kao posljedica toga, sigurnost i kvaliteta biljnih lijekova su postali jedno od glavnih interesa zdrastvenih institucija diljem svijeta.

Neki od zabilježenih problema koji su se pojavili uslijed korištenja biljnih lijekova povezani su s različitim mogućim uzrocima. Primjerice, korištenje neprimjerenih biljnih vrsta za izradu lijekova, krivotvorenje, kontaminacija s raznim toksičnim i opasnim supstancama, predoziranje, neprimjereno korištenje od strane liječnika ili konzumenta, interakcija s drugim lijekovima itd. Većina uzroka izravno je povezana s lošom kvalitetom finalnog proizvoda i upotrebom startnog biljnog materijala za daljnju proizvodnju koji ne zadovoljava određeni standard (WHO, 2003.).

Sigurnost i kvaliteta biljnih materijala i finalnog proizvoda najviše ovisi o unutarnjim (genetski) i vanjskim faktorima (kultivacija, berba, prerada, transport i skladištenje). Svi oblici kontaminacije (mikrobiološka, kemijska) tijekom proizvodnog ciklusa mogu utjecati na njihovu kvalitetu i sigurnost (Scholten, 2002.).

Primjenom načela dobre poljoprivredne prakse za biljne lijekove eliminiramo i reduciramo rizike od mikrobiološke ili kemijske kontaminacije i pogoršanje kvalitete proizvoda tijekom prerade i skladištenja. Eliminiranjem i reduciranjem ovih rizika osiguravamo kvalitetu startnih biljnih materijala za daljnju upotrebu u proizvodnji biljnih lijekova (Scholten, 2002.).

U većini slučajeva prilikom proizvodnje biljnih lijekova, načela dobre poljoprivredne prakse se primjenjuju za prvi stadij proizvodnje, odnosno kultivaciju, berbu i preradu, dok se načela/smjernice dobre proizvođačke prakse primjenjuju za drugi stadij proizvodnje biljnih lijekova (ekstrakcija, pakiranje itd.) (Scholten, 2002.).

Kod proizvodnje medicinske konoplje u tvrtki Bedrocan BV takvo što nije moguće primjeniti. Razlog tome je što je produkt proizvodnog ciklusa cvijet konoplje (*Cannabis flos*). On predstavlja finalni proizvod, a ne startni materijal. To znači da je finalni proizvod odnosno cvijet konoplje već standardiziran te se u takvom obliku pakira, analizira u laboratoriju i naposljetku isporučuje ljekarnama za konzumaciju pacijentima. Danas je u svijetu uobičajen način za postizanje stalnog udjela aktivnih tvari (tj. standardiziranje) u startnom biljnom

materijalu ili finalnom proizvodu razrijeđivanje ili/i mješanje nekoliko proizvodnih serija (Scholten, 2002.).

Načela dobre poljoprivredne prakse pa čak i dobre proizvođačke prakse ne predviđaju mjere za oblik standardizacije kakvu primjenjuje Bedrocan BV. No, s obzirom da se radi o kompleksnijem proizvodu nego što su to uobičajni biljni lijekovi, posebice zbog procesa standardizacije koji je vrlo zahtjevan, načela dobre proizvođačke prakse puno su primjerenija ovakvom obliku proizvodnje nego što su to načela dobre poljoprivredne prakse za biljne lijekove.

6. Dobra proizvođačka praksa i sustav upravljanja kvalitetom

6.1. Dobra proizvođačka praksa

Dobra proizvođačka praksa podrazumijeva dio sustava osiguranja kakvoće kojim se postiže da se lijekovi dosljedno i trajno proizvode i provjeravaju prema odgovarajućim standardima kakvoće u skladu s njihovom namjenom (NN 121/2003 i 177/2004)

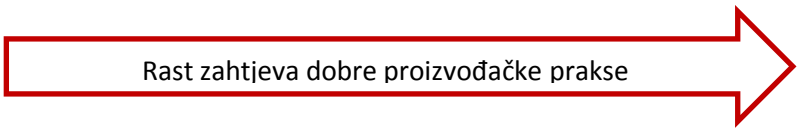
Neke od smjernica dobre proizvođačke prakse su sljedeće: kvalificirano i educirano osoblje za uspješno provođenje sustava osiguranja kvalitetom; prostori, prostorije, oprema, strojevi i pribor koji moraju biti smješteni, konstruirani i održavani kako bi omogućili obavljanje predviđenih poslova, smanjili rizik pogrešaka, omogućili ispravno čišćenje te spriječili kontaminaciju ili bilo kakav negativan utjecaj na kvalitetu proizvoda, dokumentacija koja čini sastavni dio svakog sustava osiguranja kvalitete; validacija koja se mora provoditi za sve elemente koji su od kritične važnosti za kvalitetu proizvoda bez obzira kojim poslovnim procesima pripadaju; kontrola kvalitete, prije početka procesa, tijekom i nakon završetka procesa; standardni operativni procesi koji moraju biti podrobno opisani i dobro definirani; inspekcija s ciljem osiguranja provođenja svih propisanih aktivnosti i dr. (Guide to GMP for medicinal products part 1., 2009.).

Smjernice dobre proizvođačke prakse obuhvaćaju sve faze proizvodnje; zaprimanje materijala, proizvodnja, pakiranje, obilježavanje, kontrolu kvalitete, distribuciju i skladištenje. Navedene smjernice služe samo kao preporuka proizvođačima za unaprijeđenje proizvodnje i za osiguranje kvalitete i efikasnosti finalnog proizvoda, one ne služe za definiranje uvjeta za registraciju lijekova niti za izmjenu postojećih zahtjeva nacionalnih farmakopeja.

Proizvođač je dužan definirati u kojem dijelu proizvodnog lanca započinje proizvodnja „aktivnih farmaceutskih sastojaka“[5]. Preporučljivo je da se smjernice dobre proizvođačke prakse započinju primjenjivati od tog trenutka. Kako proces proizvodnje napreduje od zaprimanja materijala pa sve do pakiranja tako je i zahtjevnost za primjenom smjernica dobre proizvođačke prakse sve veća (Tablica 1.) (Guide to good manufacturing practice for medicinal products part 2., 2009.).

Tablica 1. Porast zahtjeva dobre proizvođačke prakse ovisno o vrsti proizvodnje
(izvor: Good manufacturing practice for medicinal products part II, 2015.)

Vrsta proizvodnje	Aplikacija smjernica dobre proizvođačke prakse za proizvodnju aktivnih farmaceutskih sastojaka				
AFS ekstrahirani iz biljne mase	Kolekcija biljaka	Rezanje i početna ekstrakcija	Uvod startnog materijala u proizvodnju	Izolacija i purifikacija	Prerada i pakiranje
Biljni ekstrakti korišteni kao AFS	Kolekcija biljaka	Rezanje i početna ekstrakcija		Daljnja ekstrakcija	Prerada i pakiranje
AFS koji se sastoji od usitnjene biljne mase	Kolekcija biljaka/Kultivacija i berba biljaka	Rezanje/ Usitnjavanje			Prerada i pakiranje



Napomena: crvena slova označavaju početak primjene smjernica dobre proizvođačke prakse

U proizvodnji medicinske konoplje tvrtka Bedrocan BV navedene preporuke iz Tablice 1. teško može aplicirati. Razlog tome je što navedene vrste proizvodnje iz tablice 1. ne predviđaju standardizaciju proizvoda od samog početka uzgoja biljaka već se standardizacija predviđa za finalne faze proizvodnje odnosno prilikom finalne prerade i pakiranja proizvoda. U proizvodnom lancu tvrtke Bedrocan BV standardizacijski proces započinje odabirom genetskog materijala, taj genetski materijal možemo nazvati „startnim materijalom aktivnog

[5] Aktivni farmaceutski sastojci (AFS) - djelatni (aktivni) farmaceutski sastojak

farmaceutskog sastojka“[6]. Početak primjene smjernica dobre proizvođačke prakse se strogo preporuča prilikom uključivanja „startnog materijala AFS-a“ u proizvodnju. Iz navedenog možemo zaključiti da se smjernice dobre proizvođačke prakse u proizvodnji standardiziranog cvijeta konoplje za primjenu u medicini apliciraju od samog početka proizvodnog ciklusa.

6.2. Sustav upravljanja kvalitetom

Pojam „kvalitete lijeka“ možemo definirati kao skup karakteristika koji omogućava zadovoljavanje deklariranih ili očekivanih terapeutskih učinaka.
U proizvodnji svakog lijeka pa tako i kod konoplje sustav upravljanja kvalitetom ima veliku važnost. Njime se postiže da se lijekovi i medicinski proizvodi dosljedno i trajno proizvode i provjeravaju prema odgovarajućim normama kvalitete u skladu s njihovom namjenom. Sastavni dio takvog sustava čini temeljita implementacija svih procesa vezanih za osiguranje i kontrolu kvalitete (EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products and Veterinary Use, 2013.). Sustav upravljanja kvalitetom temelji se na određivanju svih važnih komponenti proizvodnog procesa važnih za upravljanje kvalitetom.
Potpuna implementacija takvog sustava rezultira dugoročnim promjenama koje su vidljive tek nakon uvođenja. Neke od koristi od uvođenja takvog sustava su: standardizacija postupka, mehanizmi uočavanja pogrešaka/odstupanja i njihove korekcije, bolja komunikacija i razumijevanje cijelog procesa, bolje održavanje i kalibracija opreme, potpuna i lako pregledna dokumentacija, kontinuirano praćenje rezultata.
Sastavni dijelovi sustava za upravljanje kvalitetom su osiguranje kvalitete, kontrola kvalitete i sustav za upravljanje rizikom.

6.2.1. Osiguranje kvalitete i kontrola kvalitete

Osiguranje kvalitete je dio sustava upravljanja kvalitetom fokusiran na stvaranje povjerenja u ispunjavanje osnovnih zahtjeva vezanih za kvalitetu proizvoda. Uspješnom primjenom takvog sustava osigurava se kvaliteta i efikasnost proizvedenog lijeka. Može se definirati i kao multidimenzionalan koncept koji podrazumijeva sva pitanja vezana za direktni ili indirektni utjecaj na kvalitetu lijeka. Svaki sustav za osiguranje kvalitete u proizvodnji lijekova treba

[6] Startni materijal aktivnog farmaceutskog sastojka – je sirov materijal ili djelatni (aktivni) farmaceutski sastojak koji se koristi u proizvodnji AFS kao njegov najbitniji dio

osigurati da se pri proizvodnji uzimaju u obzir smjernice dobre proizvođačke prakse, da su odgovornosti pojedinog djelatnika u menadžmentu i proizvodnji unaprijed specificirane, da se provodi kontrola pojedinih procesa i njihova validacija, da je svaki finalni proizvod ispravno obrađen i provjeren prije distribucije, da je prije distribucije lijeka/ova pošiljka autorizirana od strane odgovorne osobe, da se nakon distribucije lijek/ovi pravilno skladište kako bi se njihova kvaliteta održala u skladu s rokom trajanja (Guide to GMP for medicinal products part 1., 2009.).

Osiguranje kvalitetom se smatra dijelom sustava upravljanja kvalitetom čiji je glavni fokus *proces* dok je **kontrola kvalitete** dio sustava upravljanja kvalitetom čiji je glavni fokus *proizvod*.

Kontrola kvalitete predstavlja dio sustava upravljanja kvalitetom koji se odnosi na uzorkovanje, specifikacije i ispitivanja, kao i na organiziranje, dokumentiranje i propisivanje postupaka koji osiguravaju provođenje svih neophodnih i relevantnih metoda ispitivanja kvaliteta polaznih supstanci i gotovih lijekova prije njihove upotrebe, odnosno puštanja u promet.

Kontrola kvalitete bi trebala biti uključena u sve odluke koje mogu utjecati na kvalitetu proizvoda, odnosno da nije ograničena isključivo na laboratorijske operacije (testiranja, uzorkovanja, itd.). Neki od glavnih zahtjeva za uspješan sustav kontrole kvalitete su odgovarajuća oprema, educirano osoblje, odobrene procedure za uzorkovanje, ispitivanje i analizu, validirane metode ispitivanja, detaljna dokumentacija, dovoljan broj referentnih uzoraka. itd.

S obzirom da monografija *Cannabis sativa* L. trenutno nije dio europske farmakopeje (European Pharmacopoeia, 8th edition, 2014) pa tako ni hrvatske farmakopeje dolazi do problema pri nalaženju standardiziranih metoda za analizu. Primjerice, kod ostalih droga poput LSD-a, kokaina i opioida standardizirane metode za analizu su razvijene i validirane od određenog broja laboratorija kako bi se uklonile moguće razlike u analitičkim metodama, a time i u rezultatima ispitivanja. U monografiji svakog biljnog lijeka definirani su standardi kvalitete i metode analize, ukoliko određeni biljni lijek nije u monografiji proizvođač je dužan sam definirati metode analize i standarde kvalitete, a s obzirom da se analiziraju isti ili slični parametri svaki proizvođač biljnog lijeka je odgovaran za identifikaciju vlastitih prihvatljivih vrijednosti. Te vrijednosti se dobivaju putem višegodišnjeg ispitivanja i u konačnici predstavljaju interne standarde proizvođača (Slika 10. i 11.).



Specification sheet

(version: November 2014)

Product: **Cannabis flos,** ssp. sativa**, variety Bedrocan** (hemp flowers)
Market: to be sold on the pharmaceutical market
Strength: dronabinol: approx. 22% cannabidiol: <1.0%
Dosage form: flowers
Package size: 5 grams in containers, 250 grams in bags

	Method	Specification
Appearance	Monograph[1]	Brown green clustered flowers of 1,5 to 3 cm with a characteristic smell
Identity		
microscopy	Monograph	Mainly gland hairs visible
thin layer chromatography	Monograph	Monograph
Foreign material	Monograph	Stalks, insects and other vermin are absent
Fineness	Monograph	• no leaves shooting out more then 20% of the length of the flowers • stalks are cut away directly under the bottom flowers of the inflorescence
Absence of pesticides	Monograph	Ph. Eur (current ed.) 2.8.13
Microbiological purity	Ph. Eur (current ed.) 5.1.4.	
Total aerobic microbial count (TAMC)	5.1.4.-1.	≤ 10^2 cfu/gram
Total yeast and moulds count (TYMC)	5.1.4.-1.	≤ 10 cfu/gram

[1] Analytical monograph by BMC / Farmalyse, version 7.1 of November, 2014

Slika 10. Lista specifikacije kultivara Bedrocan (Cannabis flos, ssp. sativa, var. Bedrocan) - prva stranica

(izvor: https://www.cannabisbureau.nl/Media/Default/PDF/Specificationsheets_40952.pdf)



	Method	Specification	
P. aeruginosa, S. aureus and Bile tolerant gram neg bacteria	5.1.4.-1.	Absent	
Absence of heavy metals			
lead	Ph. Eur (current ed.) "Heavy metals in herbal drugs and fatty oils" (monograph)	max. 20.0	ppm
mercury		max. 0.5	ppm
cadmium		max. 0.5	ppm
arsenic (indicative)		-	
nickel (indicative)		-	
zinc (indicative)		-	
Absence of aflatoxines	Ph. Eur (current ed.) "Determination of aflatoxins B_1, B_2, G_1 and G_2 in herbal drugs" (2.8.18)	<4	µg/kg
Loss on drying	Ph. Eur (current ed.) "Loss on drying" meth. C (2.2.32)	≤10.0	%
Assay (UPLC)			
fingerprint	Monograph	similar	
dronabinol (THC)	Monograph	approx. 22	%
cannabidiol (CBD)	Monograph	<1.0	%
Related substances (UPLC)			
cannabinol (CBN)	Monograph	<1.0	%

Slika 11. Lista specifikacija kultivara Bedrocan

(Cannabis flos, ssp. sativa, var. Bedrocan) – druga stranica

(izvor: https://www.cannabisbureau.nl/Media/Default/PDF/Specificationsheets_40952.pdf)

6.2.2. Sustav za upravljanje rizikom

Principi sustava za upravljanje rizikom se učinkovito koriste u mnogim područjima poslovanja uključujući financije, osiguranje, zaštitu na radu, javno zdravstvo, itd. Iako postoji nekoliko primjera upotrebe sustava za upravljanje rizikom, u farmaceutskim industrijama puni potencijal takvih sustava se tek treba u potpunosti iskoristiti. S obzirom da je važnost sustava kvalitete prepoznata u farmaceutskoj industriji, također postaje sve jasnije da upravljanje rizikom predstavlja vrijednu komponentu učinkovitog sustava upravljanja kvalitetom (ICH Guideline on quality risk managament, 2015.).

Učinkovitim korištenjem sustava za upravljanje rizikom pružaju se proaktivne mjere za identifikaciju i kontrolu svih mogućih utjecaja na kvalitetu proizvoda tijekom proizvodnje i prerade lijeka, u konačnici takvim pristupom osigurava se visoka kvaliteta gotovog lijeka za pacijente. Osim toga, implementacijom takvog sustava olakšava se donošenje odluka kad dođe do nekakvog problema s kvalitetom proizvoda jer upotrebom principa sustava za upravljenje rizikom svaka odluka vezana za kvalitetu lijeka je utemeljena na podrobnim analizama čime se pruža dovoljno podataka za donošenje ispravne odluke.

Uobičajeno se sustav upravljanja rizikom ostvaruje pomoću analize rizika (identifikacija i ocjenjivanje rizika), mjera za povećanje sigurnosti (smanjenje i izbjegavanje rizika, savladavanje rizika i ulaženje u rizik), nadzora nad rizicima (izgradnja informacijskog sustava prilagođenog rizicima) (ICH Guideline on quality risk managament, 2015.).

7. Konoplja (*Cannabis sativa* L.)

7.1. Taksonomija konoplje

Prema trenutnoj botaničkoj klasifikaciji konoplja (*Cannabis sativa* L.) pripada porodici Cannabinaceae (Cannabaceae ili Cannabidaceae). Kanabinoidi su karakteristični samo za *Cannabis sativa* L. U tablici 2 prikazana je klasifikacija konoplje (Lehmann i Brenneisen, 1995.).

Tablica 2. Klasifikacija *Cannabis sativa* L. (Lehmann i Brenneisen, 1995.)
(izvor: Cannabis; Extracting the medicine, Hazekamp, 2007.)

Pododjeljak	Kritosjemenjače
Razred	Dvosupnice
Podrazred	Hamamelidae
Red	Ružolike
Porodica	Konopljovke
Rod	*Cannabis*
Vrsta	*Cannabis sativa* L.

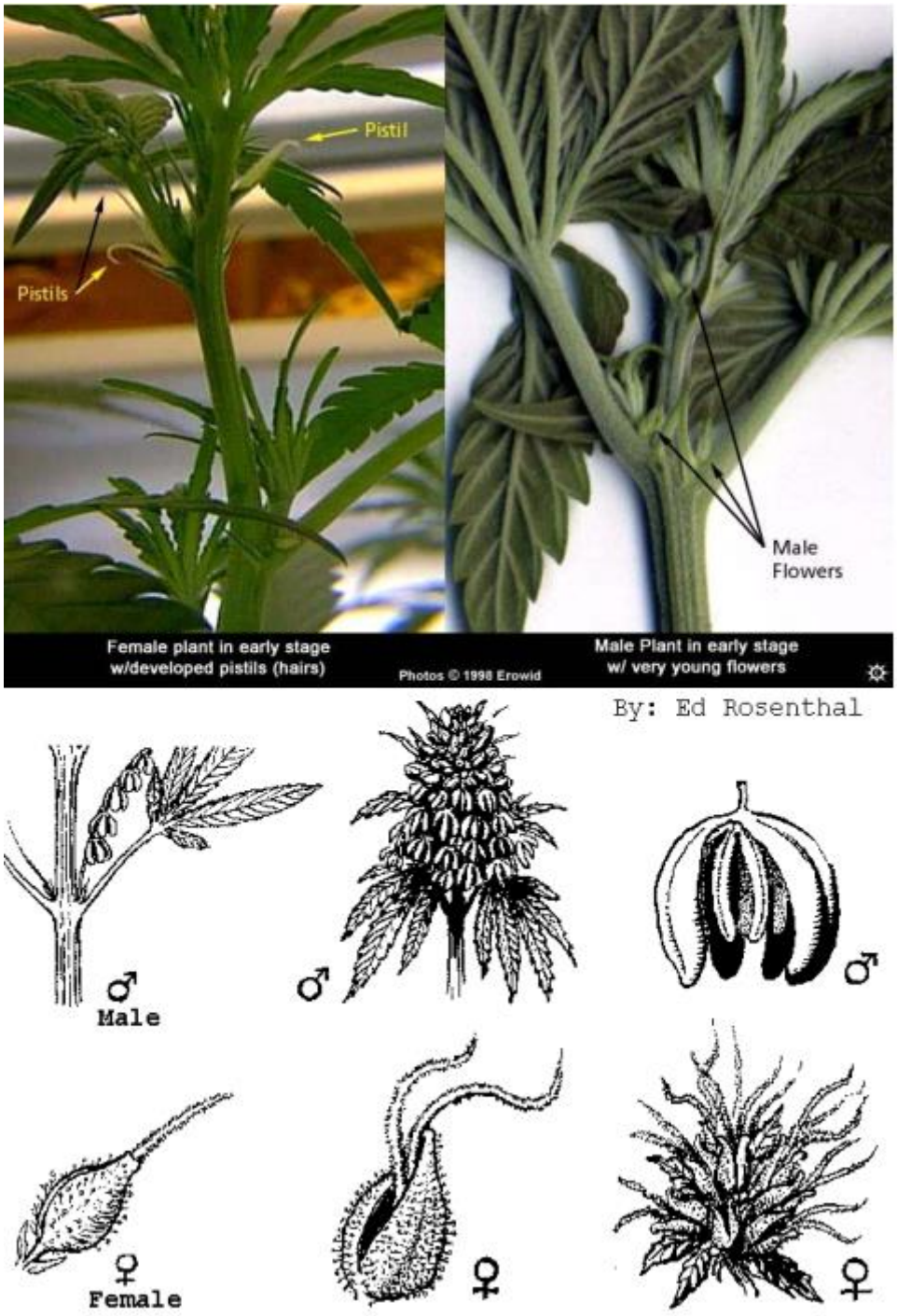
Kao rezultat stoljetnog uzgoja, selekcije i križanja, danas u svijetu postoji velik broj sorata ili kultivara konoplje. Prema Snoijeru (2001.) opisano je preko 700 različitih kultivara konoplje, no danas se smatra da je ta brojka puno veća. Do sada je predloženo nekoliko klasifikacija konoplje. Prema Schultes i sur. 1974., postoje tri vrste konoplje: *Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lam. i *Cannabis ruderalis* Janisch. Small i Cronquist, 1976. smatraju da postoji samo jedna vrsta konoplje, ali s dvije podvrste. *Cannabis sativa* L. spp. *sativa* i Cannabis sativa spp. *indica*. No unatoč predloženim klasifikacijama globalno je uvaženo da je konoplja monotipična biljka koja ima samo jednu vrstu *Cannabis sativa* L. (Beutler i Der Marderosian, 1978.).

Kako bi se riješile buduće rasprave, pa makar na biokemijski način, prvu klasifikaciju konoplje na kemijskoj bazi utemeljio je Grlic 1968. godine. Fetterman (1971.) je prvi opisao razliku između dva glavna fenotipa konoplje, fenotip za drogu i fenotip za vlakno, odnosno industrijsku preradu. Svoju klasifikaciju je bazirao na razlici u udjelu kanabinoida u dva navedena fenotipa. Iako nakon brojnih kemotaksonomskih klasifikacija i dalje nije moguće sa sigurnošću reći koji kemotip ima koji udio kanabinoida ovakva metoda će zasigurno poslužiti

za buduće pokušaje klasifikacije. Konačna validacija odnosno potvrda klasifikacije konoplje još uvijek čeka na buduća kemotaksonomska i genetska istraživanja (Hazekamp, 2008/2009).
Za forenzičke i zakonodavne svrhe vrlo je bitno da se razlikuju dva tipa konoplje, onaj za proizvodnju droge ili lijeka i tip za industrijske svrhe. U Republici Hrvatskoj konoplju sa zakonodavnog stajališta dijelimo na industrijsku konoplju i indijsku konoplju. Glavna i najbitnija razlika između ova dva tipa je udio psihoaktivnog delta-9-tetrahidrokanabinola (Δ9-THC). Ukoliko taj udio prelazi 0,2% THC-a u suhoj tvari onda se konoplja smatra tipom za proizvodnju droge/lijeka, ukoliko ne prelazi navedenu granicu onda se takva konoplja smatra industrijskom. Konoplja koja se koristi za medicinsku upotrebu u većini slučajeva ima visok udio biološki aktivnog THC-a. Iako se industrijska konoplja ne upotrebljava za medicinske ili rekreativne svrhe, njezino sjeme nudi niz esencijalnih nezasićenih masnih kiselina, visoki udio lako probavljivih biljnih proteina, uključujući sve esencijalne aminokiseline, velik postotak prehrambenih vlakana i širok raspon vitamina i minerala (Hazekamp, 2008/2009).

7. 2. Morfološke i biološke značajke konoplje

Konoplja je jednogodišnja, većinom dvodomna biljka (ženski i muški reproduktivni organi nalaze se na odvojenim biljkama) (slika 12). Sorte namjenjene za industrijsku proizvodnju selekcionirane su s ciljem da budu jednodomne kako bi se osigurali što uniformniji usjevi.
Korijen konoplje je vretenast te u određenim uvjetima može prodrijeti do 2 metra dubine. Aktivni dio korijena nalazi se na dubini od 10 do 40 cm. U odnosu na nadzemnu masu korijenov sustav biljke je slabo razvijen, osobito u prvim fazama (od nicanja pa do cvatnje) kada mu je upojna moć vrlo slaba (Pospišil, 2013.).
Listovi konoplje su prstasti, s različitim brojem režnjeva (slika 13.). Oblik i veličina listova kao i broj režnjeva direktno ovisi o genetskom podrijetlu biljke (Hazekamp, 2008/2009). Na mladim biljkama prvi par listova najčešće ima samo jedan režanj, drugi par listova tri režnja, a treći par pet režnjeva. Kod većine biljaka podrijetlom iz centralne Azije broj režnjeva ne prelazi broj pet, dok kod drugih vrsta taj broj može doći i do trinaest.



Slika 12. Muški i ženski reproduktivni organi konoplje u ranim fazama razvoja (izvor: Hazekamp, 2007.)



Slika 13. Listovi biljke *Cannabis sativa* (fenotip sativa) i *Cannabis sativa* (fenotip indica) (izvor: http://www.thcfinder.com/uploads/files/indica-and-sativa-info-article-thcfinder.jpg)

Ostala morfološka svojstva poput visine, debljine, broja nodija i dužine internodija samo su neki od pokazatelja kvalitete konoplje. Ovisno o fenotipu i o uvjetima uzgoja, konoplja može izrasti od 50 cm pa sve do 5 m. Naravno da postoje velike sličnosti konoplje za industrijsku preradu i konoplje za medicinsku upotrebu no takve sličnosti zbog različitog načina uzgoja uglavnom se svode na oblik i boju listova i u rijetkim slučajevima visinu i debljinu stabiljke.
Stabljika konoplje u početku je zeljasta, nakon 3-4 tjedna vegetacije odrveni, uglavnom je svijetlo zelene do tamno zelene boje. Broj nodija i dužina internodija najviše ovisi o količini svjetla i gustoći sklopa u kojoj se konoplja uzgaja. Konoplja se razmožava generativno i vegetativno. Generativno se razmnožava iz sjemena nakon što muški cvijet polenom uz pomoć vjetra opraši ženski cvijet. Vegetativni oblik razmožavanja (uzimanje lisnih reznica) uobičajno se koristi u proizvodnji medicinske konoplje kako bi se osigurala genetska uniformnost.

7.3. Ontogoneza (životni ciklus) medicinske konoplje

- Klijanje – sjeme u većini slučajeva klija u roku od 3 do 7 dana, iako postoje iznimke gdje klijanje traje i 10-14 dana. U ovoj fazi ne dolazi do značajne biosinteze kanabinoida stoga je medicinski potencijal vrlo nizak.
- Juvenilni stadij – tijekom prva 2 mjeseca razvoja biljka počinje pokazivati fotoperiodičke reakcije, odnosno metabolički odgovor biljke na dužinu dana i noći tj.

period osvjetljenja. U ovom je stadiju još uvijek vrlo teško spoznati koje biljke su muške, a koje ženske. Međutim Mandolino i sur. (1999.) tvrde da je moguće prepoznavanje spola uz pomoć RAPD analize za identifikaciju za muški spol specifičnih DNA markera. Medicinski potencijal za ovu fazu je i dalje nizak.

- Generativna faza (cvjetanje) - kada se biljku konoplje izloži danu kratkog trajanja svjetla (tj. jednakom broju sati svjetla i mraka/12 sati svjetla i 12 sati mraka) ona započinje svoju reproduktivnu fazu, a tada započinje i biosinteza kanabinoida. Razvoj muških i ženskih spolnih organa jako varira: nakon što muški cvijet sazrije, potrebna mu je snaga vjetra kako bi polen došao na ženske cvjetove, vrlo brzo nakon što dođe do oprašivanja, muška biljka umire. Polen se može zamrznuti i koristiti sljedeće 3 godine. Sjeme u ženskim cvjetovima sazrijeva nakon 3 do 10 tjedana, a odrasla ženska biljka može proizvesti i do jednog kilograma sjemena (Farag i Kayser, 2015.). Ukoliko ne dođe do oplodnje period razvitka cvijetova se produžuje, odnosno neoplođene biljke razvijaju veću količinu cvijetova što je u konačnici cilj u proizvodnji medicinske konoplje zbog povećanja ukupnog prinosa usjeva.

Ženske biljke predstavljaju veću važnost za proizvodnju medicinske konoplje nego muške biljke koje se isključivo koriste kod križanja u svrhu produciranja novih kultivara. Cvijet ženske biljke je najvažniji proizvod za farmaceutsku proizvodnju. Kao što je već navedeno ukoliko ne dolazi do oplodnje, ženske biljke nastavljaju sa razvijanjem cvjetova. U konačnici ona proizvede nekoliko grupa gusto raspoređenih invidualnih sjedećih (bez peteljke) cvjetova, a velika većina tih grupa cvjetova nalazi se na vrhu glavne stabljike dok su ostale grupe raspoređene na bočnim granama. Oblik pa čak i boja cvjetova, a i listova ovisi o podrijetlu biljke (Slika 14.) (Hazekamp, 2007.).



Slika 14. Prikaz jedne od brojnih kultivara indijske konoplje s ljubičastim cvjetovima (izvor: http://www.graine-de-cannabis.org/images/strains/shaman.jpg)

8. Medicinska konoplja i njene sastavnice

Moglo bi se reći da je konoplja jedna od najviše istraživanih biljaka u proteklih 60-ak godina. Do sada je objavljeno više od 10 000 znanstvenih radova u kojima se raspravlja o medicinskoj upotrebi konoplje kao i o njenoj zloupotrebi. Identificirano je već više od 500 kemijskih komponenti ili sastojaka u konoplji i njezinim proizvodima diljem svijeta. Najpoznatiji su kanabinoidi, uključujući „ozloglašeni“ THC. Međutim, prisutne su i mnoge druge skupine kemijskih tvari, poput terpena, flavonoida i alkaloida. Još se uvijek (povremeno) otkrije neka nova komponenta. Budući da terapeutske vrijednosti mnogih komponenti nikada nisu bile pravilno opisane, neki znanstvenici konoplju smatraju “zapostavljenom farmakološkom riznicom” (Hazekamp, 2007.).

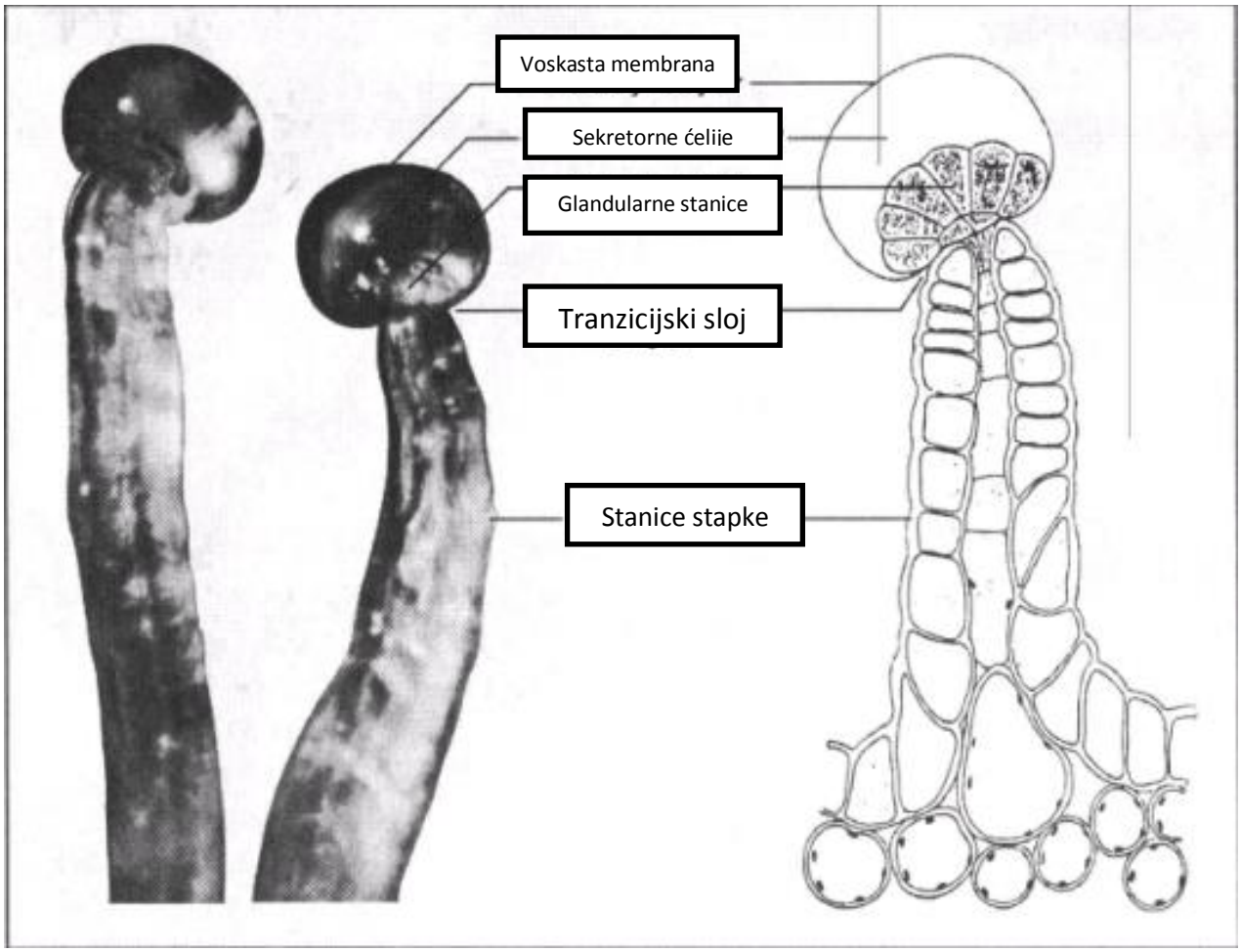
Najzanimljiviji sastojci za medicinsku uporabu konoplje nalaze se u izlučevinama sitnih žljezdanih dlaka kojih ima po čitavoj biljci tzv. trihomi. Trihomi proizvode ljepljivu smolu koja se nakuplja u malim ‘’kuglicama’’ na vrhovima svih trihoma, a toliko su mali da su vidljivi tek pod mikroskopom (slika 15. i 16.). Može ih se naći i na muškim i na ženskim biljkama, međutim najzastupljeniji su u ženskim cvjetovima konoplje. Te žlijezdane dlačice, koje se sastoje od nekoliko desetaka stanica, luče aromatičnu-terpenoidnu smolu s visokim udjelom kanabinoida koji se skupljaju ispod tanke voskaste membrane koje okružuju glavne žlijezdane stanice. Izlučena smola je u velikoj mjeri odvojena od žlijezdanih stanica, time se smola i ostali enzimi vezani na membranu izoliraju od atmosferskih utjecaja, što ih u konačnici štiti od oksidativne razgradnje i enzimatskih promjena (Hazekamp, 2007.).



Slika 15. Nakupine trihoma na listovima koji su srasli s cvjetovima
(izvor: Potter, 2013.)

Smola koju izlučuju trihomi sadrži velik broj konstituenata, od kojih većina može imati ili ima vrlo važnu ulogu u raznim biološkim aktivnostima koje se zbivaju u biljci konoplje. Među njima su terpenoidi, kanabinoidi i flavonoidi. Funkcija tih izlučevina trihoma još uvijek nije potpuno razjašnjena, iako smola ima velik utjecaj na obranu od insekata i gljivičnih

infekcija. Međutim, usjevi konoplje i dalje su vrlo osjetljivi na napade velikog broja različitih insekata, pogotovo u uzgoju u zaštićenim prostorima (plastenici, staklenici). Zbog psihoaktivnog djelovanja smole konoplje, najveći „neprijatelj“ konoplje je postao čovjek. U konačnici to je i potaklo domestikaciju konoplje, čime se znatno povećala njezina zastupljenost diljem svijeta. U posljednih nekoliko godina spoznalo se da neki od dosada „relativno nebitnih“ kanabinoida poput kanabigerolske kiseline (CBGA) i tetrahidrokanabinolske kiseline (THCA) imaju određenu ulogu u apoptozi (proces u kojem stanica aktivno uz utrošak energije i sintezu određenih proteina pokreće vlastitu smrt kao sastavni dio fizioloških procesa ili kao odgovor na određena patološka stanja) živih stanica u biljkama i insektima, iz čega možemo zaključiti da su kanabinoidi od velikog značaja za zaštitu biljke od vanjskih utjecaja, slično kao kod nekih sekundarnih metabolita ostalih biljnih vrsta (Sirikantaramas i sur., 2005.).



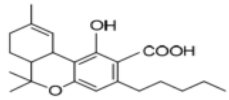
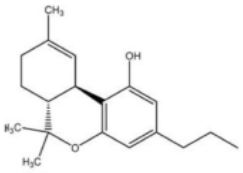
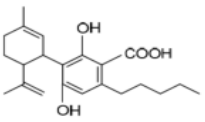
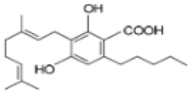
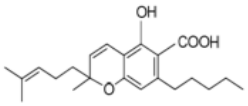
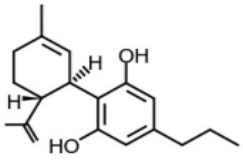
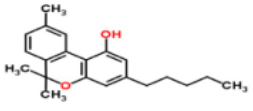
Slika 16. Mikroskopski prikaz trihoma

(izvor: Hazekamp, 2007.)

8.1. Kanabinoidi

Kanabinoidi se smatraju najvažnijim biološki aktivnim spojevima u biljci konoplje. Uvijek se smatralo da je THC glavna aktivna tvar raznih preparata na bazi konoplje, međutim raznim analizama u proteklih dvadesetak godina otkriveno i opisano oko 66 drugih kanabinoida. Neki najpoznatiji kanabinoidi prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Popis najpoznatijih kanabinoida, njihova struktura, fiziološki učinak i indikacija (izvor: Mintz i sur., 2015.)

Ime	Skraćenica	Struktura	Efekt	Indikacije
Δ-9 tetrahydrocannabinol	THC		Psihoaktivan, blagi anelgetik, stimulator apetita, neuroprotektivan, smanjuje neuroupalu, stimulira neurogenezu	Bol, Mučnina, Karcinom
Δ-9-tetrahydrocannabivarin	THCV		Nije psihoaktivan, antiepileptik, protu-upalan	Epilepsija, bolesti centralnog živčanog sustava
Cannabidiol	CBD		Nije psihoaktivan, ublažava grčenje, upalu, anksioznost i mučninu	Šizofrenija, epilepsija, karcinom
Cannabigerol	CBG		Nije psihoaktivan, smanjuje intraokularni tlak, protu-upalan, neuroprotektivan, antiemetik	Multipla skleroza, Glaukoma, crijevne bolesti
Cannabichromene	CBC		Nije psihoaktivan, protu-upalan, anelgetik	Bol i karcinom
Cannabidivarin	CBDV		Nije psihoaktivan, antiepileptik, protu-upalan	Epilepsija
Cannabinol	CBN		Slabo psihoaktivan, imunosupresiv, antiepileptik	Epilepsija

Mechoulam i sur., (1967.) su definirali kanabinoide kao grupu spojeva s 21 ugljikovim atomom koji su tipični za *C. sativa* uključujući njihove karboksilne kiseline, analogne spojeve i produkte transformacije. S obzirom da je ovakva farmakološka definicija relativno ograničena, potreba za širom i deskriptivnijom definicijom je od velike važnosti radi boljeg razumijevanja kanabinoida (Hazekamp, 2008/2009.).

S kemijskog aspekta fitokanabinoide smatramo terpenofenolskim spojevima, koji se vrlo često nalaze u prirodi. Kanabinoidi se nakupljaju u žlijezdanim dlačicama biljke konoplje, gdje čine oko 80% svih subkutikularnih izlučevina. U pravilu svi dijelovi biljke sadrže određene količine kanabinoida, osim sjemena. Tragovi kanabinoida na sjemenu najčešće su rezultat kontaminacije smolom s cvjetova. Zapravo kvalitativne razlike u spektru kanabinoida među različitim dijelovima biljke nema, postoji samo kvantitativna razlika. Najveća koncentracija kanabinoida (u postotcima u suhoj tvari biljnog materijala) se može pronaći u smoli na površini cvjetova biljke. Na listovima ta koncentracija je niska, na stabljici još niža, dok na korijenu nisu nikad zabilježeni nikakvi tragovi kanabinoida. Ukoliko bi uspoređivali biljke konoplje koje su uzgajane u zaštićenim prostorima (staklenik, plastenik i dr.) i biljke koje su uzgajane na otvorenom, u pravilu biljke iz unutarnjeg uzgoja uvijek imaju veću koncentraciju kanabinoida. Kad su uzgajane kao visoko tehnološki usjev u umjetnim uvjetima (najčešće optimizirani za uzgoj konoplje) koncetracija kanabinoida se penje i do 25-30%, u velikoj većini slučajeva taj postotak se odnosi na delta-9-tetrahidrokanabinol (THC). Ovakav primjer gdje je koncentracija samo jednog od mnogih drugih sekundarnih metabolita vrlo visoka rijetko se susreće u carstvu biljaka. Vrlo je interesantno da THC, kao psihoaktivni spoj ne sadrži atome dušika te ga iz tog razloga ne možemo smatrati alkaloidom, što je vrlo neuobičajno za psihoaktivne spojeve (Hazekamp, 2007.).

Osim dosad identificiranih stotinjak kanabinoida ostali konstituenti prisutni u biljci prikazani su u tablici 4.

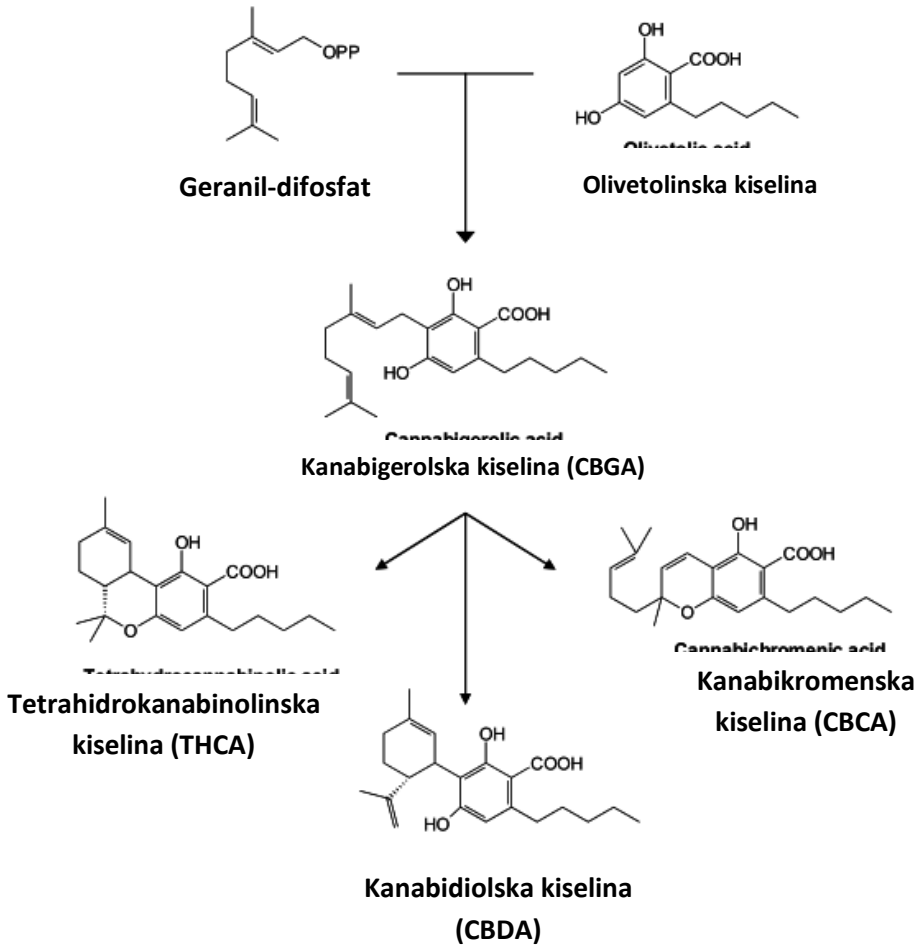
Tablica 4. Udio svih konstituenata u konoplji osim kanabinoida
(izvor: Hazekamp, 2007.)

Naziv	**Broj**
Terpenoidi	120
Ugljikovodici	50
Šećeri i slične tvari	34
Dušični spojevi	27
Ne-kanabinoidni fenoli	25
Masne kiseline	22
Jednostavne kiseline	21
Flavonoidi	21
Aminokiseline	18
Jednostavni ketoni	13
Jednostavni esteri	13
Jednostavni aldehidi	12
Proteini, glikoproteini i enzimi	11
Steroidi	11
Elementi	9
Jednostavni alkoholi	7
Pigmenti	2
Vitamini	1

8.1.1. Biosinteza kanabinoida

Glavne faze u biosintezi kanabinoida prikazane su na slici 17. Prema prikazanoj biosintezi kanabinoidi se u biljci javljaju isključivo kao kiseline (THCA, CBDA, CBGA, itd.) gdje se kao supstituent javlja karboksilna skupina (-COOH). Prema tome u biljci konoplje ne postoje neutralni oblici kanabinoida (THC, CBD, CBG, itd.) nego isključivo kiseline kanabinoida. Međutim, karboksilna skupina je vrlo nestabilna te se zbog toga vrlo lako pretvara u CO_2 pod utjecajem određene količine topline ili svjetla što rezultira pretvorbom kiselih oblika kanabinoida u neutralne. Na ovaj način se primjerice THCA uz toplinu pretvara u psihoaktivni THC, upravo to je razlog zašto se sve (rekreativne) forme konzumiranja konoplje

temelje na upotrebi nekog oblika topline (pušenje, vaporiziranje, čaj ili jestivi proizvodi poput kolača) (Tablica 5.) (Hazekamp, 2007.).



Slika 17. Prikaz biosinteze kanabinoida
(izvor: Hazekamp, 2007.)

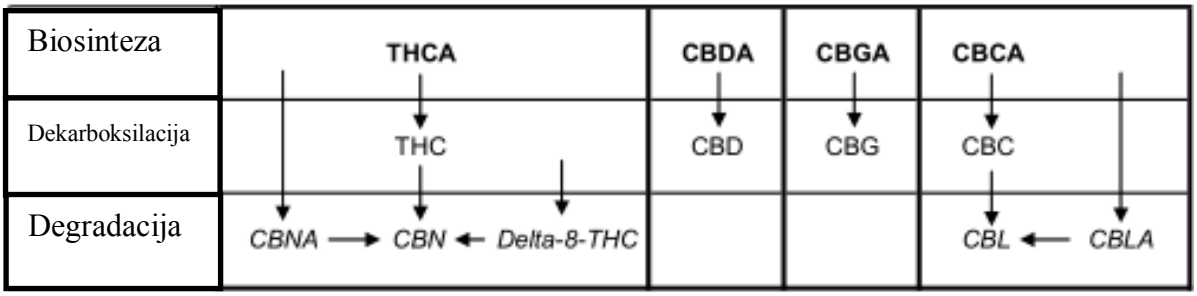
Kao što je već navedeno postoji preko 60 poznatih kanabinoida, neki od njih su THC, CBD, CBG, CBN, itd., isto tako navedeno je da postoji velika razlika u kvantiteti kanabinoida te da ona ovisi o velikom broju faktora. Ono što je vrlo bitno za uzgoj medicinske konoplje je da postoji dobro poznavanje biološke aktivnosti kanabinoida i njihovog međusobnog odnosa.

Uz navedeno vrlo je bitno poznavanje osnovne klasifikacije kanabinoida. Prema najjednostavnijoj podjeli kanabinoidi su svrstani u tri skupine:

1. Kanabinoidi proizvedeni od strane metabolizma biljke (kiseli oblik kanabinoida),
2. Kanabinoidi prisutni u biljci kao rezultat dekarboksilacije kiselih kanabinoida (neutralni kanabinoidi),
3. Kanabinoidi koji se javljaju kao rezultat degradacije (oksidacija, izomeracija, UV-svijetlo).

Upravo ta grupa kanabinoida koja se javlja zbog degradacije posebno je interesantna jer je njhova pojava uvjetovana nepredvidivim i promjenjivim uvjetima koji se javljaju kroz čitav proizvodni lanac počevši od kultivacije, prerade, skladištenja i u konačnici korištenja proizvoda od strane pacijenata (Hazekamp, 2007.).

Tablica 5. Prikaz pretvorbe kanabinoida pod utjecajem vanjskih faktora
(izvor: Hazekamp, 2007.)



8.2. Terpeni

Do sada je poznato preko sto terpenoida prisutnih u biljci konoplje, uključujući 58 monoterpenoida, 38 seksviterpenoida, jedan diterpenoid, dva triterpenoida i još nekoliko drugih terpenoida. Terpene možemo analizirati nakon destilacije parom ili plinskom kromatografijom. Dok kanabinoidi nemaju nikakav miris, određeni terpeni (mono i seskvi) daju konoplji specifičan miris. Primjerice, seskviterpenoid β-kariofilen-epoksid je glavni terpenoid s kojim se trenira policijske pse za prepoznavanje konoplje. Većinu tih terpenoida možemo naći u prirodi, ali samo su dva specifična isključivo za biljku konoplje, monoterpenoid m-menta-1,8(9)-dien-5-ol i beta-kariofilen-epoksid (Slika 18) (Hazekamp, 2007.).



beta-kariofilen-epoksid m-menta-1,8(9)-dien-5-ol

Slika 18. Prikaz dva terpena prisutna isključivo u biljci konoplje (*Cannabis sativa* L.) (izvor: Hazekamp, 2007.)

Terpeni koji se nalaze u konoplji imaju širok raspon djelovanja koji bi mogao biti uključen u moduliranju nekih od neželjenih učinaka THC-a, na primjer mogli bi umanjiti gubitke kratkotrajnog pamćenja ili anksioznost koji nastaju kao posljedica korištenja indijske konoplje. Terpeni također mogu proizvesti vlastite farmakološke učinke; neki od njih su moćni antibiotici, dok drugi, na primjer, imaju analgetička ili protuupalna svojstva (Hazekamp, 2008/2009).

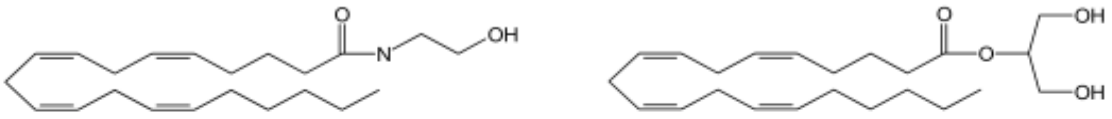
Budući da postoji toliko mnogo terpena, postoji i mnogo različitih kombinacija u kojima oni mogu biti prisutni u biljci konoplje. I baš kao i kod kanabinoida, svaki specifičan sastav može dovesti do jedinstvenog ljekovitog učinka. Terpeni lako isparavaju (što je razlog zašto ih

možemo osjetiti) i inhaliraju se tijekom pušenja ili vaporiziranja. Nažalost, postoji vrlo malo studija o mogućoj interakciji terpena i kanabinoida. Ipak, općenito se vjeruje da različiti tipovi konoplje imaju jedinstveni sastav kanabinoida i terpena (Hazekamp, 2008/2009.).

9. Endokanabinoidni sustav

Kanabinoidni receptori mogu se naći po cijelom tijelu, ali više dolaze do izražaja u nekim organima. CB-1 receptor pretežno je prisutan u središnjem živčanom sustavu (mozak i leđna moždina), posebno u onim područjima mozga koja reguliraju funkcije koje obično povezujemo s korištenjem konoplje, poput spavanja, apetita, percepcije vremena i boli, memorije, itd. Prestimuliranost CB-1 receptora dovodi do osjećaja opijenosti, također poznatog kao osjećaj "napušenosti" (*high*" ili *stoned*). CB-2 receptor je prisutan uglavnom na stanicama našeg imunološkog sustava gdje može utjecati na bol, upalu i oštećenje tkiva (Hazekamp, 2007.).

Otkriće kanabinoidnih receptora potaknulo je znanstvenike da receptorima nađu njihove prirodne ligande koji bi se trebali proizvoditi negdje u ljudskom tijelu. Konačno se mogao izolirati i zaseban spoj koji se jako vezao na CB-1 receptor. Taj spoj (arahidonska kiselina etanolamid) dobio je ime anandamid, prema sanskritskoj riječi za "vječno blaženstvo". Nekoliko godina kasnije izoliran je sličan spoj s afinitetom za oba kanabinoidna receptora; identificiran kao 2-arahidonil glicerol, skraćeno 2-AG (Gold, 2013). Strukture ovih dvaju spojeva prikazane su na slici 19. (Hazekamp, 2007.).



anandamid 2-arahidonil glicerol

Slika 19. Prikaz kemijskih struktura endokanabinoidnih receptora
(izvor: Hazekamp, 2007.)

U novije je vrijeme izoliran i sintetiziran široki spektar spojeva koji pokazuju endokanabinoidnu aktivnost. Kanabinoidni receptori i njihovi prirodni ligandi zajedno čine ono što se naziva endokanabinoidni sustav. Ovaj kanabinoidni signalizacijski sustav prisutan

je u gotovo svim zamislivim oblicima živog svijeta, u rasponu od ljudi do mačaka i ptica, riba, pa čak i do primitivnih morskih stvorenja. Ovo otkriće pokazuje evolucijsku važnost takvog sustava za osnovno preživljavanje (osnovni opstanak) i funkcioniranje vrsta. Potrebno je napomenuti da se ne mogu svi učinci kanabinoida objasniti mehanizmom samo - vezanja receptora te se smatra da su barem neka djelovanja uzrokovana drugim mehanizmima (Hazekamp, 2008/2009.).

10. Terapeutska primjena medicinske konoplje

10.1. Kronična bol

Čini se da je jaka kronična bol glavni razlog zbog kojeg pacijenti koriste medicinsku konoplju (Slika 20). Postoje mnoge vrste boli, a ne reagiraju sve isto na medicinsku konoplju. Izgleda da su terapijski učinci kanabinoida najviše izraženi kod neuropatske boli, što znači da ta bol potječe od oštećenja ili bolesti koje zahvaća osjetne živce. To je slučaj, primjerice, kod multiple skleroze, gdje živce pacijenta napada vlastiti imunološki sustav ili kod fibromialgije, gdje živci postaju preosjetljivi na najmanji podražaj te čak i blagi dodir registriraju kao bol. Suprotno ovome, studije koje su mjerile djelovanje na akutnu bol (npr. postoperativnu bol) često pokazuju da nema učinka. Najvjerojatnije se ova razlika može objasniti različitom ulogom endokanabinoida kod oba oblika boli (Hazekamp, 2013.).

10.2. Multipla skleroza

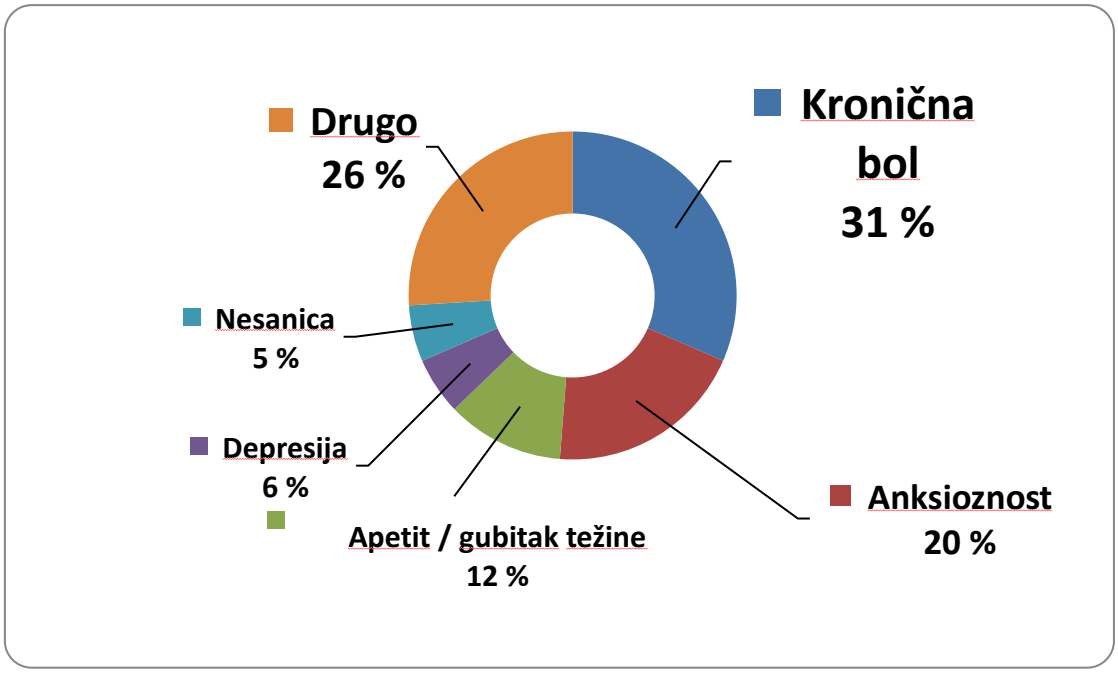
Mnogo pacijenata diljem svijeta koristi medicinsku konoplju kako bi umanjili bol i mišićne spazme ili grčeve povezane s multiplom sklerozom ili oštećenjem kralježnične moždine. Većina kliničkih ispitivanja s lijekovima baziranim na kanabinoidima bila su fokusirana na multiplu sklerozu. Standardna terapija često ne pruža adekvatno olakšanje i može biti ograničena zbog nuspojava uzrokovanih korištenim lijekovima. Kao posljedica, pacijenti koji boluju od multiple skleroze često eksperimentiraju s mnogim alternativnim terapijama, uključujući i konoplju, kako bi si poboljšali kvalitetu života. Danas postoji mnogo znanstvenih dokaza da medicinska konoplja i kanabinoidi imaju povoljan utjecaj na bol povezanu s bolešću, simptome vezane za mokraćni mjehur, tremor i spasticitet. Korištenje medicinske konoplje također povoljno djeluje i na spavanje, čineći san dubljim i duljim (Hazekamp, 2013.).

10.3. Mučnina, povraćanje i apetit

Medicinska konoplja može imati jake učinke na mučninu i povraćanje uzrokovane kemoterapijom i zračenjem koji se koriste u liječenju raka, hepatitisa C i HIV infekcije ili AIDS-a. Već je 1986. godine Američki ured za hranu i lijekove (Food and Drug Administration Agency) odobrio THC - pod nazivom Marinol, kao stimulator apetita u slučaju anoreksije povezane s gubitkom težine kod pacijenata koji imaju HIV/AIDS. Osim toga, Marinol je odobren kao antiemetik za pacijente s rakom koji prolaze kroz kemoterapiju. Rezultati nekih studija pokazuju da dodatak THC-a neposredno prije i poslije kemoterapije može pružiti više dobrobiti nego korištenje samo konvencionalnih lijekova (Hazekamp, 2013.).

10.4. Karcinom

Kao što je ranije spomenuto, kanabinoidi pokazuju palijativne učinke kod oboljelih od karcinoma, tako što smanjuju mučninu, povraćanje i bol, stimuliraju apetit i poboljšavaju kvalitetu spavanja. Osim toga, laboratorijska ispitivanja na laboratorijskim životinjama i izoliranim stanicama raka pokazala su, sposobnost kanabinoida da u određenim uvjetima i na razne načine inhibiraju razvoj stanica raka. Rezultat ovakvih nalaza je pojava sve većeg broja amaterskih videa i izvješća na internetu u kojima se tvrdi da konoplja može izliječiti rak. Iako su u tijeku istraživanja diljem svijeta, trenutno nema čvrstih dokaza kliničkih ispitivanja koji bi podržali takve tvrdnje. Potrebno je ipak naglasiti da potencijalni učinci terpena na rak, samostalno ili u kombinaciji s kanabinoidima, još uvijek nisu ispitani u laboratorijskim pokusima. Ustvari, kombinirani učinci kanabinoida i terpena često se navode kao glavna razlika između "holističkog" biljnog preparata konoplje i farmaceutskih proizvoda temeljenih na pojedinačnim kanabinoidima (Hazekamp, 2013.).



Slika 20. Najčešće indikacije za koje se upotrebljava medicinska konoplja u Nizozemskoj (Istraživanje provedeno na uzorku od 953 pacijenta u Kraljevini Nizozemskoj) (izvor: Hazekamp i sur., 2010.)

11. Ograničenja i rizični faktori primjene medicinske konoplje

Kao i svaki drugi lijek, medicinska konoplja nije potpuno bezopasna. U daljnjem tekstu ukratko su objašnjeni najvažniji rizični faktori primjene medicinske konoplje.

11.1. Psihoza

U rijetkim slučajevima medicinska konoplja može izazvati stanje psihoze u onih osoba koje za nju imaju genetsku predispoziciju. Zbog toga pacijenti s (obiteljskom) poviješću psihotičnih poremećaja, naročito shizofrenijom i bipolarnim poremećajem, moraju biti pod pažljivim psihijatrijskim nadzorom kada koriste medicinsku konoplju (Hazekamp, 2013.).

11.2. Srčane bolesti

Kanabinoidi mogu imati jaki, ali privremeni učinak na srčani ritam i krvni tlak. Pacijenti s poviješću srčanih bolesti ili oni koji uzimaju bilo koju vrstu lijeka za srce, moraju biti pod pažljivim nadzorom liječnika kada koriste medicinsku konoplju.

11.3. Trudnoća

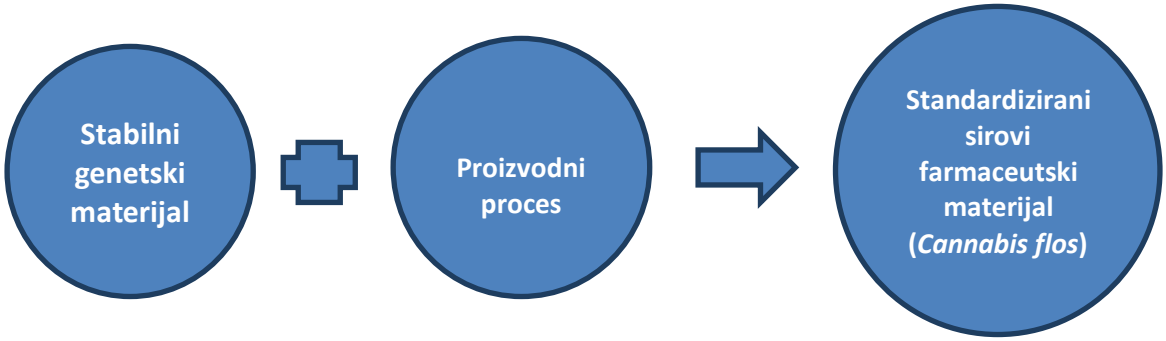
Postoje indikacije da korištenje medicinske konoplje tijekom trudnoće može utjecati na razvoj nerođenog djeteta. Zbog određenih sastojaka, uključujući i THC koji se izlučuju u majčinom mlijeku, korištenje medicinske konoplje ne preporuča se tijekom dojenja.

11.4. Bolesti jetre

Nakon korištenja konoplje, jetra je glavni organ uključen u mijenjanje kanabinoida, kao dio njene funkcije uklanjanje vanjskih tvari iz tijela (metabolizam). Stoga učinci medicinske konoplje mogu biti značajno različiti kod pacijenata s bolešću jetre (Hazekamp, 2013.).

12. Uzgoj medicinske konoplje

Jasno definirani sastav osnovni je uvjet za lijekove budući da sprječava neočekivana iznenađenja u pogledu njihovih učinaka, potentnosti ili nekontaminiranosti. Za biljni lijek poput konoplje standardizacija je proces koji se proteže kroz cijeli proizvodni ciklus, a započinje strogom kontrolom i nadzorom uvjeta pod kojima se vrši uzgoj. Pravilno implementiranim procesom standardizacije ispunjavaju se svi farmaceutski zahtjevi za efikasnost, kvalitetu i sigurnost medicinske konoplje. Ostvarenje takvog sustava proizvodnje moguće je isključivo u zaštićenom prostoru. Time se ne misli na staklenike i plastenike nego potpuno zatvorene prostore gdje su svi uvjeti za uzgoj konoplje pod strogom kontrolom. To se odnosi na temperaturu zraka, vlažnost zraka, količinu svjetlosti, režim navodnjavanja i prihrane, pa čak i zastupljenost ugljikovog (IV) dioksida. Svaki od navedenih uvjeta ima utjecaj na promjenu kanabinoidnog i terpenoidnog profila te u konačnici i na ukupni prinos.
Na slici 21. prikazana je proizvodnja standardizirane medicinske konoplje u nizozemskoj tvrtki Bedrocan BV.



Slika 21. Prikaz standardizaranog procesa proizvodnje medicinske konoplje u tvrtki Bedrocan BV

(izvor: Bedrocan BV)

12.1. Propagiranje genetskog materijala

Kako bi se osigurala genetska uniformnost u proizvodnji medicinske konoplje, biljke se razmnožavaju vegetativno i to uzimanjem reznica listova. Generativno razmnožavanje se isključivo upotrebljava samo prilikom razvoja novih kultivara. Prvo se odabiru majčinske biljke koje su dovoljno razvijene kako bi iz njih bilo moguće dobiti što više kvalitetnih mladica. Biljke iz kojih se uzimaju reznice duže su u vegetaciji od ostalih biljaka, odnosno od samog početka uzgoja takve biljke su preodređene za kloniranje. To se najviše odnosi na vrijeme koje će provesti u vegetaciji, mjesto na kojem se nalaze u prostoriji za uzgoj (pod svijetlom najvećeg intenziteta) i na gustoću sklopa. Ovisno o kojem se kultivaru radi, reznice mogu biti različite dužine i debljine. Prilikom uzimanja reznica istog kultivara, reznice trebaju biti iste dužine i debljine jer uzimanjem različitih reznica drastično se smanjuje uniformnost usjeva. Nakon uzimanja reznica, iste tretiramo prahom za ukorijenjivanje i postavljamo ih u supstrat za uzgoj (male kocke kamene vune). Zatim se mladice postavljaju ispod svijetla slabijeg intenziteta, što je osobito bitno za određene kultivare. Svijetlo jakog intenziteta negativno dijeluje na razvoj mladica, te najčešće rezultira opeklinama na listovima ili usporenim i zakržljalim rastom. Kao i odrasle biljke u vegetacijskom ciklusu, mladice su izložene svijetlu 18 sati dnevno. Nakon što su smještene u supstrat ručno se zalijevaju vodom obogaćenom hranjivima sljedeća 2 do 3 tjedna što ovisi o kultivaru. Toliko je potrebno da mladice razviju dovoljno veliku korijensku masu.

12.2. Vegetacijski ciklus

Kada mladice razviju dovoljno veliku korijensku masu spremne su za presađivanje i uzgoj u hidroponima. Tip hidroponskog uzgoja koji se koristi je kapajući ili "drip" sustav, jedan od najzastupljenijih hidroponskih sustava u svijetu. Koristi se i u proizvodnji plodovitog povrća. Otopina hranjivih soli dovodi se pumpom do svake biljke posebno, s malom kapaljkom (cjevčica). Koristi se otvoreni tip hidroponskog sustava jer se višak hranjive otopine ne vraća u spremnik za ponovnu uporabu. Hranjiva otopina koja se koristi sastoji se od svih potrebnih aniona, kationa i određene je pH vrijednosti primjerene za uzgoj medicinske konoplje (pH = 5,9-6,1). Esencijalni makroelementi su tri kationa (kalij, kalcij i magnezij) i tri aniona (dušik, dihidrogen fosfat i sulfat), a od mikroelemenata 5 kationa (željezo, mangan, cink, bakar, nikal) i 3 aniona (klor, molibdenov oksid, borna kiselina). Elektroprovodljivost je unutar 1,1 i

1,3 µS/cm, a ukoliko dođe do prevelike koncetracije iona u otopini vrši se „flush“, odnosno ispiranje čistom vodom kako bi smanjili koncetraciju iona.



Slika 22. Biljke u prostoriji za vegetaciju, postrojenje Bedrocan BV u Kanadi, (izvor: Bedrocan BV)

Uvjeti za uzgoj medicinske konoplje u vegetacijskoj fazi strogo su kontrolirani (slika 22.). Temperatura i vlažnost zraka su detektirani sa senzorima koji šalju informacije u centralni sustav radi što efikasnije kontrole. Vlažnost zraka je u vegetacijskoj fazi oko 60 %, dok je temperatura zraka uvijek između 23 °C i 31 °C. Za izvor svjetla mogu se koristiti različiti tipovi lampi (HID, MH, HPS ili LED) s različitim spektrima svjetlosti. Za konoplju najbitniji su plavi i crveni spektar svijetlosti. S obzirom da su intenzitet, količina i spektar svjetlosti jedno od najbitnijih uvjeta za proizvodnju visoko kvalitetne i standardizirane medicinske konoplje pod stalnom su kontrolom. Za to se koriste posebni uređaji za mjerenje intenziteta svjetlosti (fotometri), jedinica u kojoj se izražava je µmol m^2/s. Režim svjetla u fazi vegetacije je 18 sati svjetla i 6 sati mraka, taj režim se mijenja kada biljke prebacujemo u prostorije za produkciju tj. cvjetanje. Ventilacijski sustavi su također od velike važnosti za uzgoj medicinske konoplje jer osiguravaju primjerenu kakvoću i strujanje zraka kako bi biljke

uvijek dobivale prijeko potreban ugljikov (IV) dioksid za fotosintezu. Prilikom uzgoja medicinske konoplje u navedenim uvjetima (visoka temperatura i vlažnost zraka) pojavljuje se nekoliko vrsta štetnika. Najzastupljeniji štetnik koji može prouzročiti najveću štetu na usjevima je duhanov trips (*Thrips tabaci*). Napada oko 150 biljnih vrsta među kojima je i medicinska konoplja. Štete koje čini na usjevu nisu velike, ali zbog nanošenja stresa biljkama može poremetiti uniformnost usjeva. Osim tripsa pojavljuju se štitasti moljci ili bijele mušice (*Trialeurodus vaporariorum*) i lisne uši (*Aphidoidea*). U uzgoju u zaštićenim prostorima tvrtke Bedrocan BV prisutnost štetnika svedena je na minimum. Primjena bilo kakvih oblika pesticida je strogo zabranjena jer se radi o proizvodnji lijeka, stoga se upotrebljavaju biološki predatori. Uporaba bioloških predatora izrazito je efikasna metoda s obzirom da se u Bedrocanu nikad nisu susreli s većim problema sa štetnicima što bi moglo ugroziti kvalitetu finalnog proizvoda. S obzirom da štetnici nisu jedina prijetnja usjevu nego to mogu biti i neke bolesti i plijesni, kontrola higijene predstavlja sastavni dio proizvodnje. Stoga prilikom ulaska u postrojenje vrlo je važno pridržavati se određenih pravila (odjevanje zaštitnog odijela, rukavica, kapica za kosu i jednokratnih navlaka za cipele). To su mjere koje su vrlo važne za sprječavanje širenja bolesti poput virusa mozaika duhana koji je vrlo čest kod uzgoja medicinske konoplje i ostalih biljaka uslijed loše kontrole higijene u postrojenju.

Tijekom vegetacijske faze biljke se podvrgavaju nekim metodama uzgoja kako bi se maksimalizirao prinos i osigurala visoka kvaliteta finalnog proizvoda. Te su metode uključujući i raspored biljaka tijekom uzgoja sastavni dio procesa standardizacije u tvrtki Bedrocan BV.

Ovisno o kultivaru ("sativa" dominantni kultivari provode kraći period u vegetaciji nego "indica" dominantni kultivari), biljke provode određeni period u vegetativnoj fazi dok ne steknu zadovoljavajuću vegetativnu masu nakon čega se premještaju u prostorije za produkciju tj. cvjetanje.

12.3. Produkcijski ciklus (cvjetanje)

Ciklus cvjetanja se inducira premještajem biljaka u prostorije za produkciju gdje se izlažu drugačijem svjetlosnom režimu (12 sati svjetla i 12 sati mraka – fotoperiodizam[7]) nego što je to u prostorijama za vegetaciju (slika 23.). Prva pojava pistila[8] ženskih cvijetova javlja se u roku od 7 do 14 dana. Tijekom ovog ciklusa biljkama je potreban veći intenzitet i količina svijetla, drugačiji spektar svjetlosti i drugačiji omjer hranjiva (povećana potreba za kalijem i fosforom). Temperatura zraka je uglavnom u istim vrijednostima kao što je to u vegetacijskoj fazi, dok je vlažnost zraka nešto niža, oko 30%. Previsoka vlažnost zraka može uzrokovati nastanak plijesni na cvjetovima, u tom slučaju pljesnivi dio cvijeta se odstranjuje nakon berbe. U svakoj prostoriji koja je previđena za produkciju smješta se uvijek isti broj biljaka .



Slika 23. Biljke medicinske konoplje u prostoriji za produkciju – početak ciklusa cvjetanja (snimio: N. Rakić, 2015.)

U prostorijama za produkciju kontrola higijene nešto je stroža s obzirom da dolazi do direktnog utjecaja na proizvod (*Cannabis flos*). Nastoji se što manje ulaziti i izlaziti iz navedenih prostorija kako bi se spriječila potencijalna kontaminacija proizvoda i promjena mikroklime.

[7] Fotoperiodizam – metabolički odgovor biljaka na dužinu dana tj. period osvjetljenosti
[8] Pistili – bijele dlačice koje se javljaju na cvijetu konoplje kad biljka započinje s fazom cvjetanja, boja dlačica mijenja se s obzirom na zrelost biljke (iz bijele u smeđkastu boju)

Biološka zaštita je ista kao i u vegetacijskom ciklusu, iako je prisutnost štetnika nešto manja. Ovisno o kultivaru, biljke provode određeni period u ciklusu cvjetanja ("indica" dominantni kultivari provode manje vremena u cvjetanju nego "sativa" dominantni kultivari). Pri kraju cvjetanja dolazi do drastičnog pada u biosintezi kanabinoida u cvjetovima, u tom trenutku trihomi i pistili poprimaju smeđkastu boju što je jedan od znakova da su biljke spremne za berbu (slika 24.). Odgađanje berbe uzrokuje degradaciju kanabinoida, a time i terapeutski učinak lijeka.



Slika 24. Biljke medicinske konoplje u prostoriji za produkciju – završna faza ciklusa cvjetanja,
(snimio: N. Rakić, 2015.)

12.4. Berba i sušenje

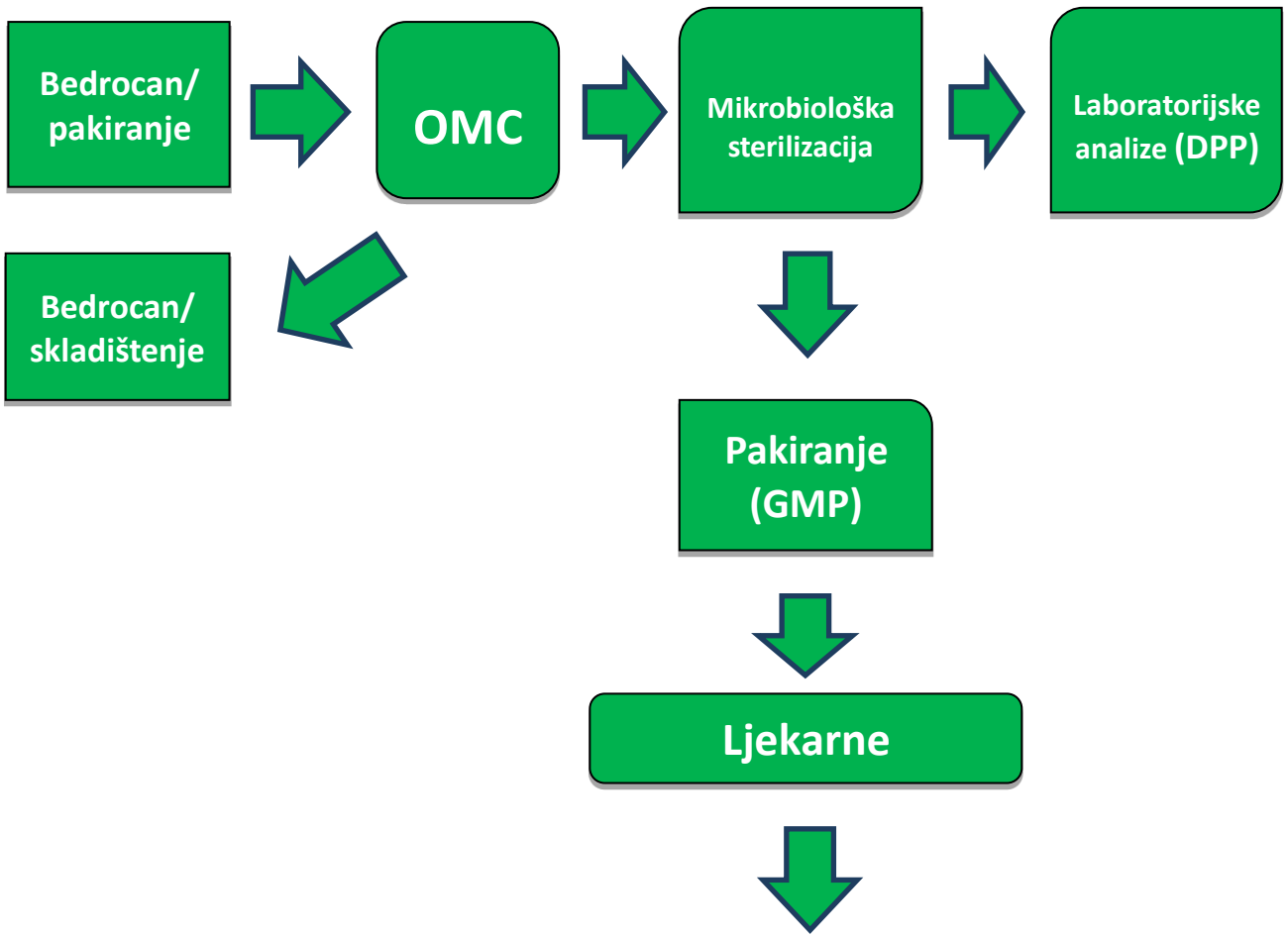
Berbu medicinske konoplje je potrebno provesti u što kraćem roku kako bi se izbjegla bilo kakva degradacija proizvoda. Biljke se sjeku na donjem dijelu stabljike nakon čega se važu i transportiraju u prostoriju za sušenje. Svaka je biljka numerirana kako bi se omogućilo praćenje proizvoda od početka proizvodnog ciklusa pa sve do pakiranja i distribucije. U prostoriji za sušenje biljke se postavljaju naopačke na za to predviđena mjesta (slika 25.). Vrlo je bitno da se sušenje odvija na temperaturi od 15-16 °C u zamračenim prostorijama s stalnim protokom zraka niske relativne vlažnosti. U takvim uvjetima biljke provode 7 dana nakon čega slijedi prerada. U idealnim uvjetima prinos suhih cvjetova iznosi oko 400 g/m^2, ovisno o kultivaru. Osušeni proizvod sadrži oko 8% vlage. Nakon svake berbe prostorija u kojoj se nalazila proizvodna serija detaljno se čisti i dezinficira.



Slika 25. Biljke medicinske konoplje nakon berbe u prostoriji za sušenje
(snimio: N. Rakić, 2015.)

12.5. Prerada, pakiranje i distribucija

Nakon procesa sušenja slijedi prerada biljaka. Prerada se provodi u tri faze u posebnim prostorijama sa strogom kontrolom higijene. Kroz navedene tri faze biljci se postepeno odstranjuju svi listovi i grančice (tzv. trimanje). Nakon toga finalni proizvod - osušeni cvijet (*Cannabis flos*) se pakira u pakiranja od 250 grama. Ostatak biljnog materijala nakon prerade sakuplja se i u određenim vremenskim intervalima kompostira. Kompostiranje se vrši dok materijal ne poprimi oblik u kojem ga više nije moguće zloupotrijebiti.



Slika 26. Distribucija medicinske konoplje u Nizozemskoj
(izvor: Bedrocan BV)

Za distribuciju medicinske konoplje odgovoran je Ured za medicinsku konoplju (*Office of Medicinal Cannabis*) Kraljevine Nizozemske. Oni zaprimaju navedena pakiranja i transportiraju ih do tvrtke koja je zadužena za mikrobiološku sterilizaciju finalnog proizvoda. Mikrobiološka sterilizacija se vrši gama-zračenjem što ne utječe na kemijski sastav i terapeutski učinak (Hazekamp, 2013.).

Nakon sterilizacije proizvod se podvrgava laboratorijskim analizama kako bi se utvrdila sigurnost proizvoda. Ukoliko je proizvod željene kvalitete on se dalje transportira do tvrtke koja vrši finalno pakiranje u bočice od 5 grama suhog cvijeta. U takvom obliku proizvod se dostavlja u ljekarne gdje ga pacijenti mogu podići uz prikaz recepta od doktora.

13. Zaključak

Konoplja ima dugu povijest kao tip rekreativne droge i kao dio tradicionalne medicine. Danas mnogi ljudi u svijetu koriste medicinsku konoplju kako bi ublažili ili uklonili simptome različitih bolesti. U proteklom stoljeću biljka konoplje bila je tema mnogobrojnih rasprava, primarno zbog njezinog utjecaja na društvo. O medicinskom efektu konoplje nije bilo nikakvih rasprava s obzirom da se bilo kakvo korištenje biljke ili uzgoj smatrao ilegalnim. Time su sva istraživanja vezana za terapeutski potencijal konoplje drastično otežana. Danas, nakon desetljeća fokusiranja na negativne utjecaje konoplje na zdravlje i društvo, znanstvenici polako uvažavaju činjenicu da konoplja posjeduje izniman terapeutski potencijal. Kao rezultat toga, velik broj farmaceutskih tvrtki razvija nove lijekove na bazi izoliranih konstituenata konoplje, njihovih sintetiziranih analoga i derivata. Dodatna istraživanja koja bi omogućila dokaze o pozitivnom i negativnom utjecaju konoplje na ljudsko zdravlje ključna su za buduća klinička istraživanja koja bi ju u konačnici definirala kao lijek. Međutim za razliku od bilo kojeg drugog lijeka danas, istraživanje konoplje je prepuno mogućih problema i to s praktičnog, legalnog pa čak i političkog stajališta. Iako broj istraživanja na sintetskim kanabinoidima i endokanabinoidnom sustavu ubrzano rastu, istraživanja na medicinskoj konoplji i dalje su vrlo limitirana. Većina znanstvenika koji se bave istraživanjem konoplje smatraju da je jako mali broj biljaka u svijetu bilo podvrgnuto tolikom broju istraživanja kao što je konoplja. Interesantno je da unatoč velikom broju istraživanja o njezinom utjecaju, još je puno toga i dalje nepoznato.

Danas se na tržištu može pronaći nekoliko različitih tipova lijekova na bazi kanabinoida, od ekstrakata pa sve to sintentskih kanabinoida. Međutim, proizvod tvrtke Bedrocan BV se u mnogočemu razlikuje od ostalih proizvoda na tržištu zbog oblika u kojem se nalazi. Radi se o biljnom obliku medicinske konoplje, odnosno o dijelu biljke (cvijetu) koji se u tom obliku distribuira u ljekarne i u tom ga obliku pacijenti konzumiraju radi ublažavanja simptoma nekih bolesti. Zbog posebnosti takvog proizvoda, proizvodnja je puno kompleksnija od proizvodnje sirovog materijala konoplje za npr. izradu ekstrakata. U takvoj proizvodnji standardizacija je preduvjet za kvalitetu, sigurnost i efikasnost proizvoda i predstavlja sastavni dio proizvodnog ciklusa. Odabir genetskog materijala i striktna kontrola svih uvjeta u proizvodnji medicinske konoplje kroz svaku proizvodnu fazu smatra se glavnim čimbenikom procesa standardizacije. Trenutno ovakav oblik standardizacije, u tvrtki Bedrocan BV smatra se potrebnim samo u proizvodnji cvijeta konoplje koji u takvom obliku konzumiraju pacijenti. No, za primjerice proizvodnju ekstrakata od konoplje kao što je to npr. ulje medicinske

konoplje, standardizacijom biljnog materijala koja bi se koristila za ekstrakciju povećala bi se kvaliteta proizvoda i olakšala daljnja ekstrakcija. Svakako u svakoj uspješnoj proizvodnji medicinske konoplje, bilo to za ekstrakciju ili za direktnu distribuciju u ljekarne; standardizacija, kontrola i osiguranje kvalitete predstavljaju sastavne dijelove bez kojih proizvodnja ne bi bila moguća.

Za uspješan program za medicinsku konoplju, komunikacija s pacijentima je od krucijalne važnosti. Primjerice u Nizozemskom programu za medicinsku konoplju, želje i potrebe pacijenata su na prvom mjestu. Razvoj svih kultivara od strane Bedrocan BV rezultat je potrebe pacijenata za određenim terapeutskim efektom. Također i količina proizvedene medicinske konoplje ovisi o potrebama pacijenata, proizvodi se onoliko koliko je potrebno za pacijente u Nizozemskoj, a ostatak se po ugovoru izvozi u druge države.

U Republici Hrvatskoj postoji pravna osnova za uvoz lijekova na bazi kanabinoida. Prije uvoza potrebno je odobravanje lijeka i dodjeljivanje dozvole za uvoz. Kod uvoza većine lijekova na bazi kanabinoida cijena će predstavljat velik problem za pacijente. To se moglo primjetiti ove godine prilikom pokušaja da se pacijentima omogući određeni preparat (kapsule s uljem indijske konoplje) koji je uvezen iz Kanade. Zainteresiranost pacijenata je bila minimalna upravo zbog cijene koja je za mjesečnu dozu iznosila od 1500 do 3000 kn. Naposljetku je i sama kvaliteta preparata bila upitna te je stoga pošiljka povučena iz naših ljekarni. Biljni pripravak *Cannabis flos* koji proizvodi nizozemska tvrtka Bedrocan BV mogao bi biti privremeno, a možda i trajno rješenje za potrebe pacijenata u Republici Hrvatskoj. Kako bi se pripravak mogao uvesti u Hrvatsku i distribuirati u ljekarne potrebno je njegovo dodavanje na listu magistralnih i galenskih pripravaka. Cijena pripravka ne bi se puno razlikovala od cijene u drugim državama u koje se uvozi (10 - 12 eura po gramu pripravka).

Svijet medicine krojen je po strogim pravilima. Svaki lijek prije dopuštenja za korištenje određenoj populaciji pacijenata podvrgnut je temeljitim ispitivanjima njegove kvalitete i sigurnosti. Medicinska konoplja nije u skladu s navedenom paradigmom na više načina. Unosi se na nekonvecionalne načine: pušenjem, vaporiziranjem, čajem ili kolačićima i promovirana je od strane pacijenata, a ne znanstvenika i istraživača. Povrh toga konzumira se u obliku koji dodatno otežava moguća klinička istraživanja i dokazivanje konoplje kao lijeka. Danas je najvažnije za medicinsku konoplju i za pacijente koji ju koriste razlikovanje rekreativnog tipa od medicinskog tipa na zakonskoj i društvenoj razini.

14. Popis literature

1. Bedrocan BV. <http://www.bedrocan.nl/english/company.html> Pristupljeno: 25. srpanj 2016.
2. Beutler, J., Der Marderosian, A. (1978). Crossbreeding between Cannabis sativa and C. ruderalis, with analysis of cannabionoid content. Econ. Bot., 378-394.
3. Bifulco, M., Pisanti, S. (2015). Medicinal use of cannabis in Europe. EMBO reports, 130-132.
4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products and Veterinary Use Vol. 4. Ch.1. <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2012-06_en.pdf> Pristupljeno: 3. lipanj 2016.
5. EU Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary use. <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf > Pristupljeno: 4. kolovoz 2016.
6. European Pharmacopoeia 8th edition (2014). EDQM Council of Europe .
7. Farag, S., Kayser, O. (2015). Cultivation and breeding of Cannabis sativa L. for preparation of Standarized Extracts for medicinal purposes. U: A. Mathe, Medicinal and aromatic plant of the world, str. 165-186. Dordrecht: Springer Science + Bussines Media.
8. Gold, M. (2013). Istraživanje ljekovitih svojstava Cannabis indica L. Diplomski rad. Poljoprivredni fakultet Osijek
9. GW Pharmaceuticals. <http://www.gwpharm.com/cultivation.aspx> Pristupljeno: 25. srpanj 2016.
10. Guide to GMP for medicinal products. part 1. (15. 1. 2009.). Geneva, Switzerland: Pharmaceutical inspection convention.
11. Guide to good manufacturing practice for medicinal products, part 2. (15. 1. 2009.). Geneva, Switzerland: Pharmaceutical inspection convention.
12. Hazekamp, A. (2007). Cannabis; Extracting the medicine. Leiden: Proefschrift Universiteit Leiden.
13. Hazekamp, A. (2008/2009). Medicinal use of Cannabis; a review. Leiden: Leiden University.
14. Hazekamp, A. (2013). An introduction to Medicinal Cannabis. Leiden: Arno Hazekamp.
15. Health Canada. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/info/list-eng.php> Pristupljeno: 2. kolovoz 2016.

16. ICH Guideline on quality risk managament. (listopad, 2015). London, United Kingdom: European Medicines Agency.

17. Israeli Inovation News. <http://nocamels.com/2014/01/how-israel-became-a-medical-marijuana-powerhouse/> - Pristupljeno: 2. kolovoz 2016.

18. Lehmann, T., Brenneisen, R. (1995). High performance liquid-chromatographic profiling of cannabis products. J.Liq.Chrom, 689-700.

19. Mandolino, G., Carboni, A., Forapani, S., Faeti, V., Ranalli, P. (1999). Identification of DNA markers linked to the male sex in dioecious hemp (Cannabis sativa). Theor Appl Genet, 86-92.

20. Mechoulam R, Gaoni Y (1967) Recent advances in the chemistry of hashish. Fortsch. Chem. Org. Naturst. 25:175-213

21. Mihailović, M. (2011). Biljni lekovi - Zahtevi za kontrolu kvalitete i dobra proizvođačka praksa. Lek.Sirov., 17-31.

22. Ministarstvo zdravlja. <https://zdravlje.gov.hr/istaknute-teme/primjena-indijske-konoplje-u-lijecenju/zakljucci-povjerenstva/1990> Pristupljeno: 15. kolovoz 2016.

23. Mintz, C. S., Nison, E., Fabrizio, A. (2015). Cannabis - Derived Pharmaceuticals. Journal of Commercial Biotechnology, 16-31.

24. Pospišil, M. (2013). Ratarstvo II. dio - industrijsko bilje. Zrinski d.d., Čakovec

25. Potter, D. J. (2013). A review of the cultivation and processing of cannabis (Cannabis sativa L.) for production of prescription medicines in the UK. Drug testing and analysis.

26. Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove, Narodne novine br. 121/2003 i 177/2004. <http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/288316.html> Pristupljeno: 13. kolovoz 2016.

27. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept, Narodne novine br. 86/2013, 90/2013 i 102/2014. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015 10 107 2092.html> Pristupljeno 17. studenog 2016.

28. Russo, E. (2011). Taming TCH: potential cannabis synergy and phytocannabionoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol, 1344-1364.

29. Scholten, W. K. (2002). The New European Union Good Agricultural and Collection Practice Rules: Are good practices good enough if they do not result in batch-to-batch consistency. Drug information journal, vol. 37, 321-327.

30. Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE (1974) Cannabis, an example of taxonomic neglect. Bot. Mus. Leafl. Harv. Univ. 23: 337-367

31. Sirikantaramas, S., Taura, F., Tanaka, Y., Ishikawa, Y., Morimoto, S., Shoyama, Y. (2005). Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes. Plant Cell Physiol., vol. 46, 1578-1582.

32. Snoijer, W. (2001). A checklist of some Cannabaceae cultivars, Part 1. Cannabis . Leiden/Amsterdam: Centre for drug research, The Netherlands.

33. Small, E. and Cronquist, A., 1976. A Practical and Natural Taxonomy for Cannabis, Taxon, 25, (4), 405-435.

34. The Canadian press. <http://cponline.thecanadianpress.com/graphics/2014/medical-marijuana-timeline/> Pristupljeno: 30. lipanj 2016.

35. United Nations Drug Control. <http://www.undrugcontrol.info/en/issues/decriminalization/item/6522-cannabis-policy-in-the-czech-republic> - Pristupljeno: 2. kolovoz 2016.

36. Zakona o suzbijanju zlouporabe opojnih droga, Narodne novine br. 107/01, 87/02, 163/03, 141/04, 40/07, 149/09, 84/11, 80/13; <http://www.zakon.hr/z/293/Zakon-o-suzbijanju-zlouporabe-droga> Pristupljeno: 15. kolovoz 2016.

37. Waldo, A. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. Rev Bras Psiquiatr, 153-157.

38. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. (2003). Geneva, Switzerland: World Health Organization.

15. Životopis

Nino Rakić rođen je 2. 11. 1991. godine u Puli. Srednješkolsko obrazovanje stekao je u Gimnaziji Pula. Godine 2010. upisao je preddiplomski studij Agroekologija na Agronomskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Preddiplomski studij Agroekologija završio je 2013. godine. Tijekom diplomskog studija Agroekologija proveo je ukupno 6 mjeseci na stručnoj praksi u Nizozemskoj tvrtki Bedrocan gdje je usavršio znanje engleskog jezika i stekao iskustvo u menadžmentu i poljoprivredno/farmaceutskoj proizvodnji.