

לחצי אדים, אידי ותיקון טעויות קונספטואליות לנוגעות לתכונות ולתכולה של המרכיבים הפעילים בקנאביס רפואי

Vapor Pressure, Vaping, and Corrections to Misconceptions Related to Medical Cannabis' Active Pharmaceutical Ingredients' Physical Properties and Compositions

מחברים: אהרון אייל¹, דנה ברנמן זיתוני¹, דור טל¹, דניאל שלזינגר¹, אליעד דוידסון² ונעה רז¹

¹ קבוצת בזלת, אור עקיבא, ישראל.

² היחידה לשיכון כאב, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים, ישראל.

המאמר עורך עיבוד מחודש של נתונים שפורסמו בספרות המקצועית ושל נתונים חדשים שהופקו במעבדות חברת בזלת, ופורט תובנות מפתיעות בנוגע לאופי החומרים הפעילים בתצורות המתן השונות. המידע המסופק בעל השלכות ישירות בתהליכי ייצור הקנאביס הרפואי, בקביעת הפרוטוקול הטיפולי, ובניתוח תוצאות מחקרים קליניים ופרה-קליניים קיימים.

סיכום (תרגום מלא של ה-Abstract במאמר)

תוצרי קנאביס רפואי, מכילים עשרות מרכיבים פעילים שמקורם בצמח הקנאביס. הרכבם בפועל ותכולתם היחסית תלויים מאד בשלבי הייצור השונים ובנדיפות כל אחד מהמרכיבים במהלכם.

בחינה של התיעוד המוצג לרופאים ולמטופלים מראה מידע מוטעה או אינטרפרטציה מוטעת של מידע הנוגע להתנדפות המרכיבים, כמו למשל נקודות רתיחה. יש גם בלבול בין מונחים כגון רתיחה, נידוף והתנדפות. הבהרת היבטים אילו חיונית לרופאים, לחוקרים ולמפתחי תהליכי ייצור.

מידע מקורי ומידע מהספרות נותחו כאן, תוך בחינת שינויי הרכב במהלך שלבי הייצור השונים. שינויי הרכב הנגזרים מנידוף מתחילים כבר בטמפרטורות הייבוש והקיווינג והופכים מהותיים במהלך הדה-קרבוקסילציה. הקצב היחסי של הנידוף נקבע על ידי לחצי האדים היחסיים, ומונו-טרפנים הם הראשונים לאיבוד, בהם מירסן, לימוןן, אלפא- ובטא-פינן ולינול.

המחקר מצא שבמתן על ידי אידי, הטרפנים נשאפים בנפרד מהקנבינואידים.

מוצרי קנאביס רפואי מסחריים חסרים בטרפנים, בעיקר במונו-טרפנים, בהשוואה לחומר הצמחי ששימש לייצור שלהם. ביטויים כגון "whole plant" ו-"full spectrum" מטעים, מאחר והרכבו של אף תוצר אינו באמת מייצג את הרכבו של החומר הצמחי המקורי.

קיימות השלכות חשובות לגבי ייצור קנאביס רפואי ולגבי היכולת להפיק את המירב מתרומת הטרפנים להשפעה הרפואית. המידע הכמותי המסופק במחקר זה יכול לשמש לשיפור הדיוק וההדירות ולקבלת מוצרי קנאביס רפואי עדיפים.

מבוא

בניגוד לתרופות הקונבנציונליות, מרבית מוצרי הקנאביס הרפואי מכילים מספר מרכיבים פעילים, בהם קנבינואידים אחדים וכ-20 טרפנים נפוצים, שכולם נחשבים כמשפיעים על תוצאות הטיפול הרפואי. בעוד הפעילות של הקנבינואידים הראשיים - THC ו-CBD - נלמדה בעשרות השנים האחרונות [1, 2], הבנת התפקיד של הטרפנים בקנאביס היא רק בראשיתה [10-3]. הדגש אינו רק על השפעת הטרפנים בפני עצמם (תכולתם היחסית נמוכה), אלא על מודולציה סינרגית של פעילות הקנבינואידים המכונה אפקט הפמליה ("entourage effect"). קיימת עדיין מחלוקת לגבי גודלו של אפקט זה [5, 11-16].

רבים מהרופאים והמטופלים נוטים לחשוב במונחים של זנים מועדפים לטיפול בהתוויות שונות. זה נכון גם לגבי תמציות ("שמני קנאביס") המיוצרים מזנים אילו. מונחים כגון "whole plant" ו-"full spectrum" משמשים לעיתים קרובות בתיאור שמנים אילו [17-21]. בדומה, מספר מחקרים קליניים בחנו את השפעת שמנים שאופיינו באמצעות שם הזן [5, 22, 23], במקום באמצעות הרכב השמן. מוצרים מסחריים נוספים, כולל כאלו ששמשו במחקרים קליניים רבים, אופיינו באמצעות תכולת הקנבינואידים הראשיים, ללא מידע על תכולת הטרפנים [17, 19, 20, 24]. הרגולטור הישראלי קבע את הרכבים למטופלי הקנאביס הרפואי בישראל רק באמצעות תכולת THC, CBD ו-CBN בהם.

גישה הזנים נוגדת את האמת הפשוטה - ההשפעה הרפואית נקבעת על ידי המינון של המרכיבים הפעילים בהרכב, ללא תלות במקורם. חוסר ההדירות בהרכבי מוצרי הקנאביס הרפואי מבטאת את חוסר ההדירות בתפרחות ואת השפעת תנאי הייצור [6, 20, 24, 26-28].

המחקר המתואר כאן מתמקד בשינויי ההרכב במהלך שלבי הייצור התעשייתי המקובלים בהפקת מוצרי קנאביס רפואי, כגון ייבוש וקירור, מיצוי ודה-קרבוכסילציה. בהתחשב בנדיפות של כמה מהמרכיבים הפעילים של קנאביס, בעיקר הידועים יותר המשתייכים למונו-טרפנים, המחקר עוסק במיוחד בהתנדפות של המרכיבים הפעילים, בפרמטרים הקובעים את מידת ההתנדפות, ובהשלכות על הרכבי המוצרים המופקים. כמה מאותן השלכות נוגעות גם לצריכת המרכיבים הפעילים במתן באמצעות אידוי. כמו כן נדונות מספר אינטרפרטציות מוטעות של תכונות פיזיקליות רלבנטיות.

תצפיות ומסקנות עיקריות

טרפנים נפוצים ותכולתם בתפרחות ובשמינים

תפרחות זנים המגודלים בישראל עברו אנליזה לקביעת תכולת הקנבינואידים והטרפנים בהם. טבלה 1 מציגה עבור כל טרפן את תחומי הריכוזים שלו ואת תחומי היחס בין תכולת הטרפן לסכום תכולת הקנבינואידים. טבלה 2 מספקת נתונים אילו עבור שמיני קנאביס רפואי הנמכרים בישראל. טבלה 3 מציגה את הטרפנים העקריים, המשפחה הכימית אליה הם שייכים, הנוסחה האמפירית שלהם ומספר תכונות פיזיקליות שלהם, כולל נקודת רתיחה. מבין הטרפנים הידועים יותר, מירסן, פינן, לימון, אוסימן וטרפניולן הם מונו-טרפנים, לינלול הוא מונו-טרפנואיד, בטא-קריופילן והומולן הם ססקוי-טרפנים ונרולינול וביסבולול הם ססקויטרפנואידים.

נידוף, רתיחה, נקודות רתיחה ואידוי - תיקון טעויות נפוצות

בפירסומים רבים, נפוצים מידע מוטעה רב ופרשנויות מוטעות של מידע הנוגע לנקודות הרתיחה של קנבינואידים ושל כמה מהטרפנים לדוגמה, עשרות רבות של מסמכי הדרכה ואתרי אינטרנט מדווחים שנקודת הרתיחה של THC היא 155-157 מעלות צלזיוס (מ"צ), וזו של CBD היא בין 160 ל-180 מ"צ [34]. למעשה, נקודות הרתיחה (הנורמליות) של שני הקנבינואידים גבוהות מ-400 מ"צ, כפי שפורט במאמר המלא. בדומה, נקודת הרתיחה של בטא-קריופילן, מוצגת בפירסומים רבים כ-119 או 130 מ"צ [34]. בעוד נקודת הרתיחה בפועל היא 263 מ"צ [35]. בנוסף, במספר מקרים, קיים בלבול בין המונחים רתיחה, נידוף ואידוי. היבטים אילו נידונים בקצרה במאמר זה, בהתבסס על תכונות לחצי האדים של המרכיבים המעורבים.

לחץ האדים מוגדר כלחץ החלקי של אדים בשווי משקל תרמודינמי עם פאסה נוזלית [36]. בטמפרטורה מוגדרת, לנוזלים נדיפים יותר, לחץ אדים גבוה יותר. לחץ האדים גדל עם הטמפרטורה באופן לא-ליניארי, על פי נוסחת קלזיאוס-קלפירון (Clausius-Clapeyron) [37]. איור 1 מציג את תלות לחץ האדים בטמפרטורה, עבור כמה מהטרפנים והקנבינואידים, על פי נוסחה זו. הטמפרטורה בה מגיע לחץ האדים של חומר מסוים ללחץ של אטמוספירה אחת (760 מ"מ כספית או 100 קילו-פסקאל) היא נקודת הרתיחה של אותו חומר, או נקודת הרתיחה הנורמלית. בטמפרטורה זו, לחץ האדים הופך גבוה מספיק להתגבר על לחץ האטמוספירה ולהרים את הנוזל כדי לייצר בועות, שהיא תופעת הרתיחה.

המונח אידוי (vaporization) מתייחס לכל צורה של מעבר מנוזל לגז, כולל בטמפרטורה מתחת לנקודת הרתיחה (כמו במהלך ייבוש תפרחת בטמפרטורת החדר). אידוי כזה מתחת לנקודת הרתיחה מכונה גם נידוף (evaporation). בכל טמפרטורה, חומרים בעלי נקודות רתיחה שונות, מתאיידים בקצבים שונים. הקצב היחסי של האידוי תלוי בלחצי האדים המתאימים.

לחצי אדים של מספר קנבינואידים וטרפנים חושבו עבור טמפרטורות שונות ומוצגים בטבלה 3. התוצאות מראות שהבדלים קטנים יחסית בנקודת הרתיחה בין חומרים עשויים לגרום להבדלים גדולים יחסית בלחצי האדים ומכאן להבדלים ניכרים בקצבי האידוי. לדוגמה, ב-20 מ"צ, קצב האידוי של אלפא-פינן (נקודת רתיחה 155 מ"צ) גדול פי כ-3 מקצב הנידוף של לימון (נקודת רתיחה של 176 מ"צ). לחצי האדים בטמפרטורה רלבנטית הם, אם כך, הגורם העיקרי בקביעה אילו מרכיבים פעילים מתאיידים במהלך ההכנה של תוצרי הקנאביס הרפואי.

אבדני טרפנים במהלך ייבוש וקירור בטמפרטורות קרובות לטמפרטורת החדר

תפרחות קנאביס, הכוללות בעת הקציר כ-80% לחות, עוברות לאחריו תהליכי ייבוש וקירור (post-harvest), במרבית המקרים, בטמפרטורה הקרובה לטמפרטורת החדר. טבלה 4 מציגה את תכולת הטרפנים של פנדורה בוקס במצב טרי ולאחר ייבוש בהשוואה לתכולת הבטא-קריופילן. תכולת המונו-טרפנים (למשל טרפניולן ומירסן) קטנה בצורה דרסטית, בעוד תכולת הססקוי-טרפנים (למשל הומולן) נותרה ללא שינוי ניכר. תוצאות אילו נמצאות בהתאמה ללחצי האדים המחושבים בטבלה 3, המראות שבטמפרטורת הסביבה, לחץ האדים של מירסן גבוה פי כ-80 מזה של בטא-קריופילן.

מכאן, שאפילו הרכב הטרפנים של תפרחת מיובשת ללא טיפול נוסף, אינו מייצג את הרכב הטרפנים של התפרחת עצמה, את היחס בין המונו-טרפנים לססקוי-טרפנים בה, או את היחס טרפנים/קנבינואידים בה. במילים אחרות, כבר תפרחת מיובשת, ללא תלות בצורת הייבוש, אינה עונה להגדרה של full spectrum או whole plant.

אבדני טרפנים בתמציות ממיצוי CO² סופר קריטי

איור 2 מציג עיבוד להשוואת הרכבי תפרחות להרכבי שמנים שהוכנו מהן באמצעות מיצוי CO₂ סופר קריטי שאחריו סולקו מים על ידי חימום ל-49 מ"צ. התוצאות מדגימות את מידת תלות אבדן הטרפן בנקודת הרתיחה של הטרפנים, בהתאם להשפעת לחצי האדים על קצב הנידוף.

אבדני טרפנים במהלך דה-קרבוקסילציה

דה-קרבוקסילציה היא חימום לצורך הפיכת הצורה החומצית הקיימת בצמח לצורה הנייטרלית, במקרה של THC, הפסיכואקטיבית מופיעה רק לאחר חימום זה, בדרך כלל בטמפרטורה של למעלה מ-100 מ"צ למשך כשעה. בהכנת שמנים, דה-קרבוקסילציה נעשית על התפרחת לפני המיצוי, או על התמצית המתקבלת.

טבלה 5 מציגה את היחס הכמותי בין טרפנים שונים לבטא-קריופילן לאחר דה-קרבוקסילציה לעומת אותו יחס לפני. התוצאות מדגימות את אבדן המונו-טרפנואידים, ועוד יותר מכך, אבדן המונו-טרפנים.

קנבינואידים וטרפנים במתן באמצעות איוד - Vaping

איוד - Vaping - היא צורת צריכה מקובלת של קנאביס, בה מוצר (בדרך כלל תפרחת גרוסה) מחומם במכשיר מתאים לטמפרטורה בתחום 160-220 מ"צ לדקות ספורות והאדים הנוצרים נשאפים. מחקר [46] השווה את מידת האידוי בחמישה מאידים מסחריים שהופעלו ב-210 מ"צ למשך 3 דקות. מידות האידוי היו 55-83% עבור THC ו-46-70% עבור CBD. נידוף הטרפנים לא דווח.

כדי להשלים היבט זה, בדקנו אידוי באמצעות מכשיר וולקנו שהופעל טמפרטורות בין 180 ל-220 מ"צ לפרקי זמן של 20 עד 180 שניות. התוצאות מדווחות בטבלה 6 ובאיור 3. תלות מידת האידוי בטמפרטורה נמצאת בהתאמה ללחצי האדים המחוברים. ב-180 מ"צ, מתאידים כ-10% ו-20% מה-THC ב-20 שניות וב-40 שניות בהתאמה, ונדרשות למעלה מ-3 דקות לאידוי קרוב לשלם. באשר לטרפנים, נמצא שהאידוי שלהם מתקרב לשלמות לפני שחלק משמעותי של ה-THC מתנדף, כך שהמשתמש במאייד מקבל את הטרפנים בנפרד מקבלת הקנבינואידים. יותר מכך, בגלל נקודת הרתיחה הגבוהה של הקנבינואידים, חלק מהאדים שלהם מתעבה לטיפות קטנות על דפנות המאייד עוד לפני שנשאף, מה שעלול לגרום לאבדנים נכרים שלהם.

מסקנות

כל מוצרי הקנאביס, אפילו תפרחות לאחר ייבוש וקירוינג, חסרים מרכיבים חשובים בהשוואה לתפרחת בעת הקציר ולכן השימוש במונחים whole plant-ו full spectrum פשוט מטעה. מאחר ודרגת האבדן של טרפנים כגון פינן, מירסן, לימון, טרפינולן, לינלול ואוסימן גדולה יותר מאחרים (בטא-קריופילן, הומולן), יש גם שינוי ביחסים בין המרכיבים הפעילים השונים ולכן גם השפעה אפשרית על האפקט הרפואי.

קצב הנידוף נקבע על ידי לחצי האדים, ואלה מצידם תלויים מאד בטמפרטורה. בחימום אצוות גדולות של תפרחות בייצור תעשייתי לא ניתן למעשה להגיע לטמפרטורה אחידה. מה שגורם להבדלים בהרכב ואי-אחידות באותה אצווה.

ניתן לנדף קנבינואידים במאיידים, גם כאשר אילו פועלים בכ-200 מ"צ מתחת לנקודת הרתיחה שלהם. עם זאת יש לזכור שהמאיידים מפרידים למעשה בין הטרפנים, הנשאפים תחילה, ובין הקנבינואידים.

לממצאים אילו ולניתוח שלהם שהובא כאן, יש חשיבות רבה לרופאים, רוקחים, מטפלים ומטופלי קנאביס רפואי. יש גם השלכות חשובות לייצרנים בכל מה שנוגע לייצור מוצרים אחידים, הדירים ובעלי הרכב אופטימלי.

Table 1. Ranges of Terpene Concentrations and of Terpene to Total Cannabinoid Ratios in Inflorescences of *Cannabis Sativa* L. Chemovars Grown in Israel

Group	Compound	Min (ppm)	Max (ppm)	Min (mg/g TC)	Max (mg/g TC)
Monoterpenes	α -Pinene	94	5185	0.47	21.4
	Camphene	57	207	0.30	0.55
	Sabinene	260	260	1.30	1.44
	β -Pinene	121	6700	0.81	33.5
	β -Myrcene	266	9053	2.22	35.1
	δ -3-Carene	383	383		
	Carene	142	1106	1.12	7.42
	Ocimene	121	2343	0.93	5.12
	Limonene	142	3663	1.12	18.0
	p-Cymene	1885	1885		
	γ -Terpinene	101	378	0.77	2.75
	Terpinolene	201	1192	1.34	3.64
Other terpenes	Linalool	176	2020	1.21	10.1
	RT 13.0	91	697	0.54	4.08
	RT 14.7	129	373	1.00	2.66
	RT 19.0	135	1219	1.17	6.77
	Isopulegol	1439	1439		
	β -Caryophyllene	533	6778	3.44	26.8
	α -Humulene	196	7132	1.19	10.1
	Nerolidol	105	1210	0.62	6.05
	RT 20.4	61	1681	0.47	11.2
	RT 20.5	74	332	0.62	1.84
	RT 20.7	88	785	0.86	4.36
	RT 20.8	50	247	0.38	1.65
	RT 20.9	55	732	0.69	4.07
	RT 21.0	189	1446	2.06	9.64
	RT 21.1	230	2022	2.67	13.5
	Guaiol	97	1890	0.66	10.1
	Eudesmol	93	1366	0.81	7.99
	Bisabolol	117	2768	0.78	16.2
Total terpenes		3060	23,382	28.9	130

Terpenes that are not fully identified are presented by their RT. Total THC concentrations ranged up to about 25% and those of total CBD, up to 15%. Blank cells are for cases where cannabinoid concentrations are missing.

CBD, cannabidiol; RT, retention time; TC, total cannabinoids; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol.

Table 2. Ranges of Terpene Concentrations and of Terpene to Total Cannabinoid Ratios in Commercial Medical Cannabis Oil Products in Israel

Category	Compound	Min (ppm)	Max (ppm)	Min (mg/g TC)	Max (mg/g TC)
Monoterpenes	β -Myrcene	219	380	0.76	2.11
	Limonene	71	323	0.34	1.3
Other terpenes	Linalool	165	653	0.57	2.92
	Isopulegol	228	242	0.92	1.29
	β -Caryophyllene	686	4833	2.37	19.4
	α -Humulene	249	1392	0.86	5.61
	Nerolidol	74	689	0.26	3.65
	RT 20.4	482	2448	3.07	9.83
	RT 20.8	202	424	1.59	1.70
	RT 20.9	338	716	2.66	2.88
	RT 21.0	726	2299	4.62	9.2
	RT 21.1	596	3028	3.8	12.2
	Guaiol	206	1725	1.33	5.95
	Eudesmol	127	437	1.00	1.76
	Bisabolol	301	2264	1.12	9.09
Total terpenes		2995	17,812	250,031	580,016

Terpenes that are not fully identified are presented by their RT. Total THC concentrations ranged up to about 20% and those of total CBD, up to 28%.

Table 3. Normal Boiling Points (Boiling Points at Atmospheric Pressure) and Vapor Pressure of the Various Cannabinoids and Terpenes

Category	Compound	Formula	Boiling point (°C)	Vapor pressure (Torr)			
				20°C	49°C	130°C	180°C
Cannabinoids	THC	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	425	5.24E−07	1.38E−05	1.07E−02	1.97E−01
	CBD	C ₂₁ H ₂₆ O ₂	463.9	6.31E−06	1.02E−04	2.89E−02	3.45E−01
Monoterpenes	α-Pinene	C ₁₀ H ₁₆	155	3.57E+00	1.65E+01	3.69E+02	1.44E+03
	Sabinene	C ₁₀ H ₁₆	163	1.92E+00	9.83E+00	2.72E+02	1.17E+03
	β-Pinene	C ₁₀ H ₁₆	166	2.18E+00	1.06E+01	2.66E+02	1.09E+03
	β-Myrcene	C ₁₀ H ₁₆	168	1.69E+00	8.72E+00	2.43E+02	1.05E+03
	Limonene	C ₁₀ H ₁₆	176	1.13E+00	6.12E+00	1.88E+02	8.47E+02
	Terpinolene	C ₁₀ H ₁₆	185	7.99E−01	4.44E+00	1.44E+02	6.65E+02
Monoterpenoids	Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	198	1.15E−01	9.36E−01	6.60E+01	4.27E+02
	α-Fenchol	C ₁₀ H ₁₈ O	201	7.54E−02	6.63E−01	5.48E+01	3.81E+02
	α-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	217	3.01E−02	2.92E−01	2.93E+01	2.22E+02
Sesquiterpenes	β-Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	263	2.12E−02	1.70E−01	1.17E+01	7.48E+01
	α-Humulene	C ₁₅ H ₂₄	276	1.00E−02	8.77E−02	7.19E+00	4.98E+01
	Selina-3,7(11)-diene	C ₁₅ H ₂₄	282	1.17E−02	9.71E−02	7.10E+00	4.67E+01
Sesquiterpenoid	Guaiol	C ₁₅ H ₂₆ O	290	8.99E−05	1.80E−03	7.86E−01	1.13E+01
	Eudesmol	C ₁₅ H ₂₈ O	295	4.98E−05	9.55E−04	3.86E−01	5.37E+00
	Bisabolol	C ₁₅ H ₂₆ O	314	2.24E−05	5.05E−04	2.84E−01	4.57E+00

Table 4. The Content of the Most Prevalent Terpenes in the Fresh and in Dried Pandora's Box Inflorescences, Relative to Their β-Caryophyllene Content

Terpene	Formula	Fresh	Dried
β-Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	100	100
Terpinolene	C ₁₀ H ₁₆	116.0	37.2
α-Humulene	C ₁₅ H ₂₄	40.0	35.9
γ-Elemene	C ₁₅ H ₂₄	26.2	30.8
Selina-3,7(11)-diene	C ₁₅ H ₂₄	17.6	20.6
β-Myrcene	C ₁₀ H ₁₆	15.1	
Germacrene B	C ₁₅ H ₂₄	13.2	10.4
α-Cadinene	C ₁₅ H ₂₄	12.9	
Bulnesol	C ₁₅ H ₂₆ O	11.6	15.4
10-epi-γ-eudesmol	C ₁₅ H ₂₆ O		14.7
Eudesmol	C ₁₅ H ₂₆ O		10.8
Guaiol	C ₁₅ H ₂₆ O		10.5

Recalculation of Hanuš and Hod,⁵ Data in Tables 24 and 25.

Table 5. Terpenes to β-Caryophyllene Ratios [Rd=R(DAC)/R(C)] Post Decarboxylation Calculated from the Data of Shapira et al.⁷ Report

Terpene	Formula	Rd (type I)	Rd (type II)	Rd (type III)
α-Pinene	C ₁₀ H ₁₆	0.17		0.013
Sabinene	C ₁₀ H ₁₆	0.05		
β-Pinene	C ₁₀ H ₁₆			
β-Myrcene	C ₁₀ H ₁₆	0.04		0.05
Limonene	C ₁₀ H ₁₆	0.39	0.45	0.46
Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	0.43	0.58	0.47
α-Fenchol	C ₁₀ H ₁₈ O	0.40	0.38	0.41
α-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	0.50	0.47	0.43
β-Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	1	1	1
α-Humulene	C ₁₅ H ₂₄	1.04	1.08	0.95
Ledene	C ₁₅ H ₂₄	1.04	1.09	0.81
Valencene	C ₁₅ H ₂₄	1.08	1.07	0.98

Blank cells are for contents below the level of quantification.

Table 6. Concentrations and Total Amounts of THCA, THC, and Total THC Found in Ground Inflorescence Before and After Heating in a Volcano Vaporizer at Several Temperatures for Several Durations

Temperature (°C)	Time (sec)	%THC (w/w)	%THCA (w/w)	%Total THC (w/w)	Total THC (mg)	Degree of evaporation	N
Before heating 180		0.80±0.02	15.6±0.19	14.5±0.15	30.0±0.65	0%	6
	20	9.77±0.92	7.57±0.78	16.4±0.37	27.2±0.12	−9%	3
	40	13.9±0.57	1.37±0.05	15.1±0.52	23.8±1.18	−21%	3
	60	13.1±0.19	0.97±0.10	14.0±0.17	23.3±0.29	−22%	3
	90	11.6±0.31	0.33±0.03	11.9±0.29	19.7±0.43	−34%	3
	120	10.3±0.21	0.50±0.24	10.7±0.32	16.8±0.47	−44%	3
200	180	7.07±0.16	0.03±0.03	7.10±0.15	10.3±0.27	−66%	3
	20	12.7±0.35	1.87±0.64	14.4±0.23	24.2±0.52	−19%	3
	40	11.2±0.35	0.27±0.07	11.4±0.41	18.3±0.84	−39%	3
Before heating 220		2.20±0.03	7.10±0.05	8.4±0.07	16.8±0.17	0.0%	3
	20	6.52±0.05	0.13±0.11	6.6±0.08	11.0±0.34	−34.2%	3
	40	5.29±0.28	0.00±0.00	5.3±0.28	8.33±0.55	−50.3%	3

THCA, delta-9-tetrahydrocannabinolic acid.

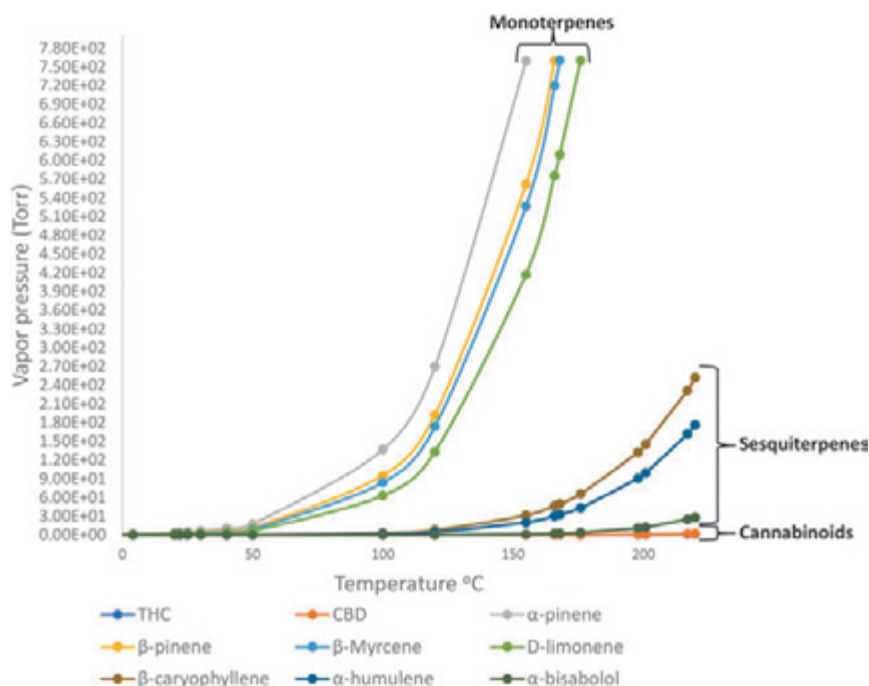


FIG. 1. Vapor pressures of some terpenes at various temperatures, based on Clausius–Clapeyron equation. The vapor pressures of monoterpenes are markedly higher than those of sesquiterpenes and greatly higher than those of cannabinoids. The critical role of vapor pressure in determining the evaporation or preservation of a compound explains the actual composition of the various cannabis products.

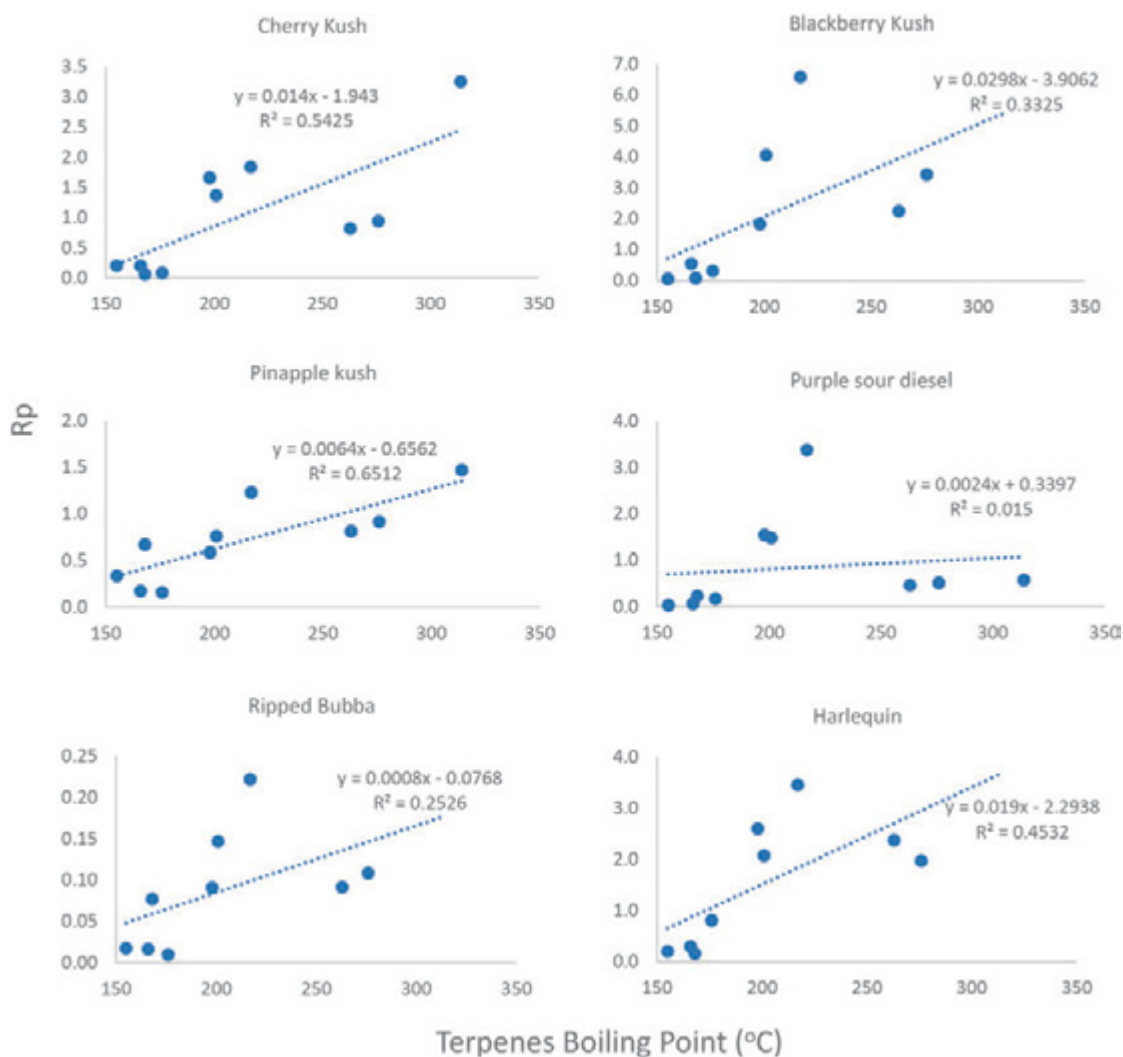


FIG. 2. Terpene/cannabinoid ratio changes between inflorescences (R_f) and extracts (R_e) ($R_p = R_e/R_f$) as a function of terpene boiling points. Data from six cannabis chemovars' study by Sexton et al.³¹

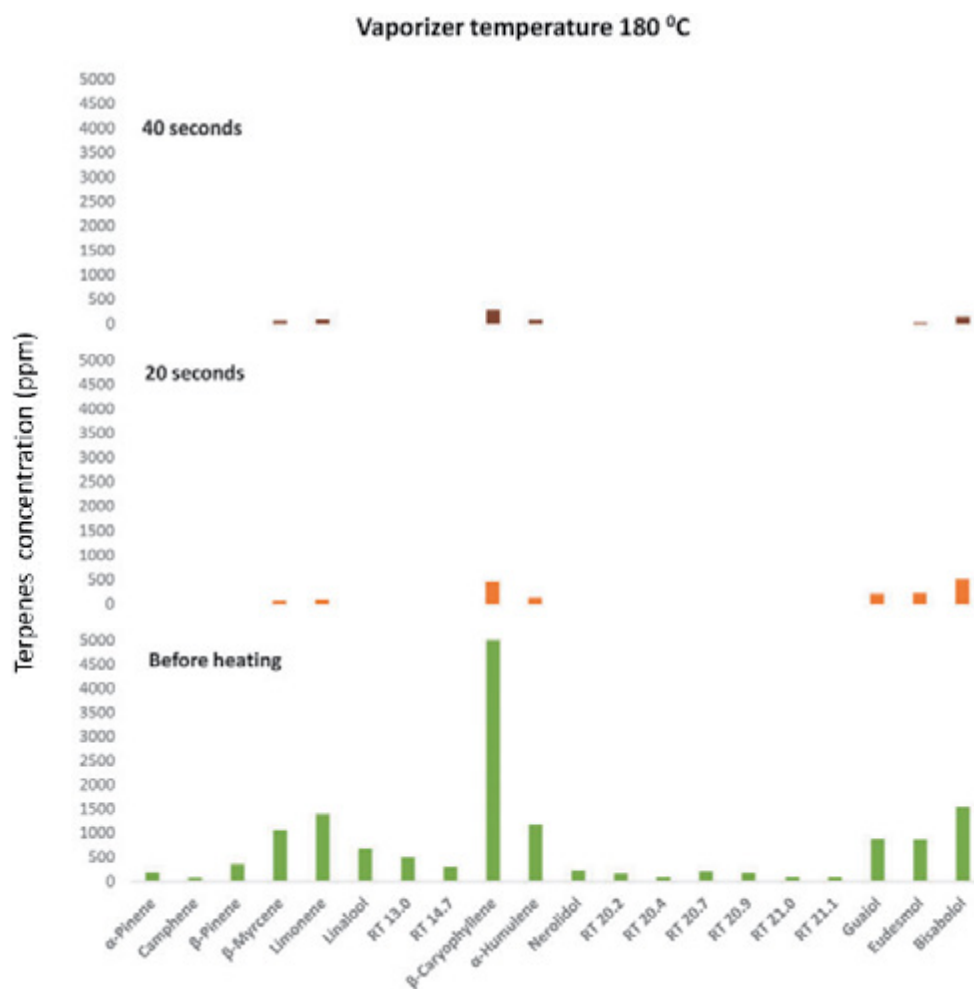


FIG. 3. Terpene's concentration measured in *Cannabis sativa* L. inflorescence before and after treatment in a Volcano vaporizer at 180°C for 20 and 40 sec. As seen, monoterpenes almost completely evaporate following 20 sec of vaping.

References

1. ElSohly MA, Chandra S, Radwan M, et al. A comprehensive review of Cannabis Potency in the United States in the last decade. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6:603–606.
2. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S163–S171.
3. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, et al. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:757–764.
4. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, et al. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33:1357–1392.
5. Hanuš LO, Hod Y. Terpenes/terpenoids in Cannabis: are they important? *Med Cannabis Cannabinoids*. 2020;3:25–60.
6. Ternelli M, Brighenti V, Anceschi L, et al. Innovative methods for the preparation of medical Cannabis oils with a high content of both cannabinoids and terpenes. *J Pharm Biomed Anal*. 2020;186:113296.
7. Shapira A, Berman P, Futoran K, et al. Tandem mass spectrometric quantification of 93 terpenoids in Cannabis using static headspace injections. *Anal Chem*. 2019;91:11425–11432.
8. Russo EB, Marcu J. Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. *Adv Pharmacol*. 2017;80:67–134.
9. Russo EB. The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: no "Strain," no gain. *Front Plant Sci*. 2019;9:1–8.
10. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163:1344–1364.
11. Namdar D, Voet H, Ajjampura V, et al. Terpenoids and phytocannabinoids co-produced in *Cannabis sativa* strains show specific interaction for cell cytotoxic activity. *Molecules*. 2019;24:3031.
12. Kamal BS, Kamal F, Lantela DE. Cannabis and the anxiety of fragmentation—a systems approach for finding an anxiolytic Cannabis chemotype. *Front Neurosci*. 2018;12:730.
13. Nuutinen T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. *Eur J Med Chem*. 2018;157:198–228.
14. Santiago M, Sachdev S, Arnold JC, et al. Absence of entourage: terpenoids commonly found in *Cannabis sativa* do not modulate the functional activity of D 9-THC at human CB 1 and CB 2 receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019;4:165–176.
15. Koltai H, Namdar D. Cannabis phytomolecule "Entourage": from domestication to medical use. *Trends Plant Sci*. 2020;25:976–984.
16. LaVigne JE, Hecksel R, Keresztes A, et al. *Cannabis sativa* terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. *Sci Rep*. 2021;11:1–15.
17. Aran A, Harel M, Cassuto H, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*. 2021;12:1–11.
18. Marinotti O, Sarill M. Differentiating full-spectrum hemp extracts from CBD isolates: implications for policy, safety and science. *J Diet Suppl*. 2020;17:517–526.
19. Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, et al. The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis. *Inflamm Res*. 2020;69:549–558.
20. Nahler G, Jones TM, Russo EB. Cannabidiol and contributions of major hemp phytocompounds to the "Entourage Effect"; possible mechanisms. *Altern Complement Integr Med*. 2019;5:1–16.
21. Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, et al. The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866:165771.
22. Gallily R, Yekhtin Z. Avidel Cannabis extracts and cannabidiol are as efficient as Copaxone in suppressing EAE in SJL/J mice. *Inflammopharmacology*. 2019;27:167–173.
23. Baron EP, Lucas P, Eades J, et al. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain*. 2018;19:37.
24. Potter DJ. A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Test Anal*. 2014;6:31–38.
25. Landschaft Y, Albo B, Mechoulam R, et al. Medical Cannabis, 3rd ed. Israeli Medical Cannabis Agency, Ministry of health: Israel, 2019. https://www.health.gov.il/hozer/mmk154_2016.pdf
26. Vitetta L, Sikali JF. Comment on: patient-reported outcomes in those consuming medical cannabis: a prospective longitudinal observational study in patients with chronic pain. *Can J Anesth*. 2021;68:633–644.
27. Namdar D, Mazuz M, Ion A, et al. Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in *Cannabis sativa* derived from inflorescence position along the stem and extraction methods. *Ind Crops Prod*. 2018;113:376–382.
28. Lazarjani MP, Young O, Kebede L, et al. Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. *J Cannabis Res*. 2021;3:32.
29. Guideline ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Geneva, Switzerland, 2019.
30. Europe Council of Commission. EP, Healthcare. ED for the Q of M & European pharmacopoeia. Strasbourg, France: Council of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, 2010.
31. Sexton M, Shelton K, Haley P, et al. Evaluation of cannabinoid and terpenoid content: cannabis flower compared to supercritical CO₂ concentrate. *Planta Med*. 2018;84:E3.
32. Milay L, Berman P, Shapira A, et al. Metabolic profiling of cannabis secondary metabolites for evaluation of optimal postharvest storage conditions. *Front Plant Sci*. 2020;11:1–15.
33. Casano S, Grassi G, Martini V, et al. Variations in terpene profiles of different strains of *Cannabis sativa* L. *Acta Hort*. 2011;925:115–122.
34. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and Cannabis extracts: greater than the sum of their parts? *Cannabis Ther HIV/AIDS*. 2012;1:103–132.
35. Sharma C, Al Kaabi JM, Nurulain SM, et al. Polypharmacological properties and therapeutic potential of β -caryophyllene: a dietary phytocannabinoid of pharmaceutical promise. *Curr Pharm Des*. 2016;22:3237–3264.
36. Fulem M, Vlastimil R. Vapor pressure of organic compounds. Measurement and Correlation, Chemistry, 2008.
37. Salzman WR. Clapeyron and Clausius-Clapeyron equations. Tucson: Chem Thermodyn Univ Arizona, 2001.
38. Lovestead TM, Bruno TJ. Determination of cannabinoid vapor pressures to aid in vapor phase detection of intoxication. *Forensic Chem*. 2017;5:79–85.
39. McClements DJ. Enhancing efficacy, performance, and reliability of Cannabis edibles: insights from lipid bioavailability studies. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020;11:45–70.
40. Umnahanant P, Zafar A, Kankala V, et al. Vapor pressure and vaporization enthalpy studies of (+)-longifolene, (–)-isolongifolene and B-myrcene by correlation gas chromatography. *J Chem Thermodyn*. 2019;131:583–591.
41. Ross SA, Elsohly MA. The volatile oil composition of fresh and air-dried buds of *Cannabis sativa*. *J Nat Prod*. 1996;59:49–51.
42. Jerushalmi S, Maymon M, Dombrovsky A, et al. Effects of cold plasma, gamma and e-beam irradiations on reduction of fungal colony forming unit levels in medical cannabis inflorescences. *J Cannabis Res*. 2020;2:0–11.
43. Jerushalmi S, Maymon M, Dombrovsky A, et al. Effects of steam sterilization on reduction of fungal colony forming units, cannabinoids and terpene levels in medical cannabis inflorescences. *Sci Rep*. 2021;11:1–13.
44. Moreno-Sanz G, Vera CF, Sánchez-Carnerero C, et al. Biological activity of *Cannabis sativa* L. extracts critically depends on solvent polarity and decarboxylation. *Separations*. 2020;7:1–16.
45. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids*. 2013;1:1–11.
46. Lanz C, Mattsson J, Soydaner U, et al. Medicinal Cannabis: in vitro validation of vaporizers for the smoke-free inhalation of Cannabis. *PLoS One*. 2016;11:e0147286.

למידע נוסף ולשיטותי פעולה מחקריים:

מרכז המידע המקצועי והתמיכה הקלינית של קבוצת בזלת

טלפון: 0722-74-78-74 | דוא"ל: medical@bazelet-n.com

■ המוקד מיועד עבור חוקרים, רופאים, רוקחים וצוותים רפואיים.

■ מרכז ההדרכה והיעוץ הרוקחי למטופלים: 072-22-11-500.