

טיפול אופטימלי בתמציות קנביס מושג על ידי קביעת תכולת הטרפנים בהן והעשרה בהרכבי מונוטרפנים ומונוטרפנואידים נבחרים

Optimal Treatment with Cannabis Extracts Formulations Is Gained via Knowledge of Their Terpene Content and via Enrichment with Specifically Selected Monoterpenes and Monoterpenoids

מחברים: נעה רז¹, אהרון אייל¹, אליעד דוידסון²

¹ קבוצת בזלת, אור עקיבא, ישראל.

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

Authors: Noa Raz¹, Aharon M Eyal¹, Elyad M Davidson²

¹ Bazelet Medical Cannabis Group, Or Akiva 3065101, Israel.

² Department of Anesthesiology, CCM and Pain Relief, Hadassah Hebrew University Hospital, Jerusalem 9112001, Israel.

קישור למאמר האינטרנטי: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/20/6920>

תמצית

הבדלים בין האפקט הטיפולי של תפרחות לזה של תמציות קנביס, המכונות לעתים קרובות "שמני קנביס", מיוחסים בעיקרם להבדלים בצורת המתן ובפרמקוקינטיקה הנגזרת ממנה. עבודה מחקרית זו בוחנת את ההנחה כי הבדלים בהשפעה הטיפולית קשורים באספקט נוסף - הבדל בהרכב החומרים הפעילים הנצרך.

על מנת לבחון שאלה זו, השונו בין הרכב הקנבינואידים והטרפנים של תפרחות קנביס (19 דוגמאות) ושמני קנביס (12 דוגמאות) הנמכרים בישראל. בנוסף, השונו בין תכולת החומרים הפעילים של תפרחות קנביס ושל תמציות שהוכנו מאותן התפרחות עצמן (10 דוגמאות). נמצא כי בעוד תכולת הקנבינואידים בתמציות נשמרת, תכולת הטרפנים קטנה משמעותית, בעיקר תכולתם של הטרפנים הנדיפים - מונוטרפנים ומונוטרפנואידים (אובדן של כ-90% מהם). אובדן זה משנה את תכולת הטרפנים הכוללת, את יחס המונוטרפנים לכלל הטרפנים, ואת יחס המונוטרפנים לקנבינואידים בתמצית. חסר במונוטרפנים עלול לפגוע ביעילות הטיפולית.

אובדן הטרפנים מצביע על הטעות בשימוש הנפוץ במונחים של "whole plant" ו-"full spectrum" בכל הנוגע לתמציות/ שמנים, ובהנחה המטעה שתמציות מייצגות את הרכב התפרחות מהן הוכנו. בנוסף, אובדן הטרפנים מקטין את השונות והגיוון בין תמציות שונות, למשל כאלה שמקורן בתפרחת בעלת אופי סאטיבה או בתפרחת בעלת אופי אינדיקה.

פתרון ראוי לקושי זה הוא העשרת התמציות בטרפני קנביס נבחרים. העשרה זו תייצר הרכבים טיפוליים בטוחים, מדויקים והדירים בעלי הרכבי קנבינואידים וטרפנים מוגדרים ומבוקרים. במקרים רבים, אין טעם ב"שיחזור" הרכב הטרפנים המקורי בצמח. במקום זאת, בחירה מושכלת של הטרפנים המוספים, על בסיס מחקר יעודי, מאפשרת מגוון פורמולציות בהרכבים המותאמים לצרכים רפואיים רבים ושונים, כגון שיכוך כאב ביום לעומת שיכוך בלילה. בדומה, ניתן להתאים את הרכב הטרפנים לצרכי אוכלוסיות ייעודיות - למשל, ילדים מול מבוגרים, ונשים מול גברים. העשרת השמנים בטרפנים נבחרים מיושמת כיום בישראל.

הקדמה

למעלה מ-200 טרפנים וטרפנואידים שונים זהו בקנביס עד כה, מתוכם כ-20 הם השכיחים ביותר בקנביס, ביניהם מירצן, לימון, פינן, לינלול, טרפיוולן, קריופילין והומולן. מרבית הטרפנים בקנביס משויכים לאחת מארבעת הקבוצות הבאות - מונוטרפנים (monoterpenes), מונוטרפנואידים (monoterpenoids), ססקוויטרפנים (sesquiterpenes) וססקוויטרפנואידים (sesquiterpenoids). ראה טבלה 1. עדויות שונות מלמדות על תכונותיהם הטיפוליות של טרפנים שונים. למשל - מחקרים שונים מלמדים על מירצן כבעל השפעה משככת כאב, אנטי-דלקתית ומרגיעה, אלפא פינן כבעל השפעה נוגדת חימצון, אנטי-דלקתית ומשפרת נשימה, לינלול - כבעל השפעה מרגיעה, משככת כאב ואנטי-דכאונת, לימון - השפעה מפחיתת חרדה ודיכאון, ובטא קריופילין - השפעה משככת כאב ואנטיביוטית.

תוצאות ודיון בתוצאות

קנבינאידים וטרפנים מ-19 תפרחות שונות הנמכרות בישראל מוצגים בטבלה 2, ובתמונה 1 כריכוזי חומר פעיל וכמיון, כלומר מ"ג טרפן ב-100 מ"ג קנבינאידים.

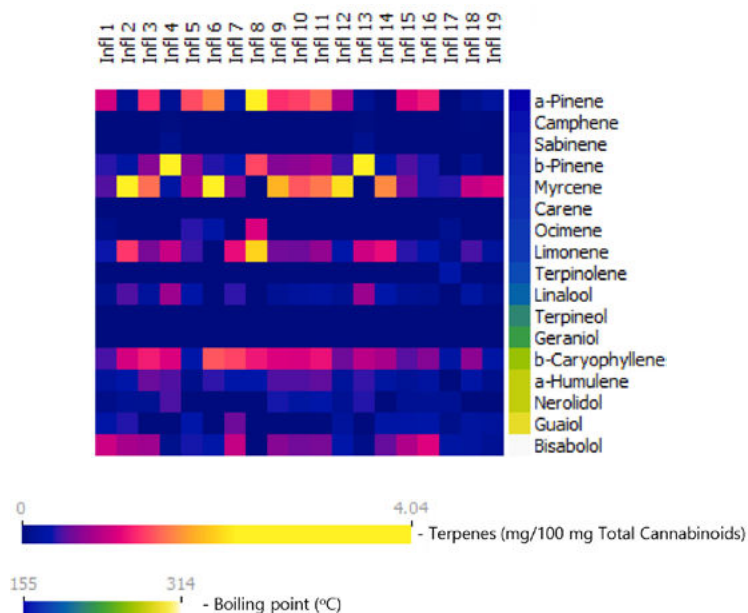


Figure 1. Terpene content in nineteen commercial cannabis inflorescences marketed in Israel, presented as milligrams of each terpene per 100 mg total cannabinoid content. Terpenes are arranged according to their boiling points. As seen, monoterpenes comprise the largest terpene group in these inflorescences. Furthermore, the diversity between inflorescences is driven, to a large extent by monoterpenes.

כפי שניתן לראות, תפרחות הקנביס עשירות במונוטרפנים ומונוטרפנואידים, המהווים יחד 46-83% מסך הטרפנים בתפרחת. המונוטרפנים השכיחים ביותר הינם מירצן, אלפא פינן, בטה פינן, ולימונן. המגיעים עד לכדי 4 מ"ג פר 100 מ"ג קנבינאידים. נתונים אלה תואמים דיווחים קודמים בספרות. בנוסף, שונות/מיון התפרחות נובעים במידה רבה מתכולת המונוטרפנים והמונוטרפנואידים בתפרחות השונות.

קנבינאידים וטרפנים מ-12 שמנים שונים הנמכרים בישראל מוצגים בטבלה 3, ובתמונה 2 כריכוזי חומר פעיל וכמיון - כלומר מ"ג טרפן ב-100 מ"ג קנבינאידים.

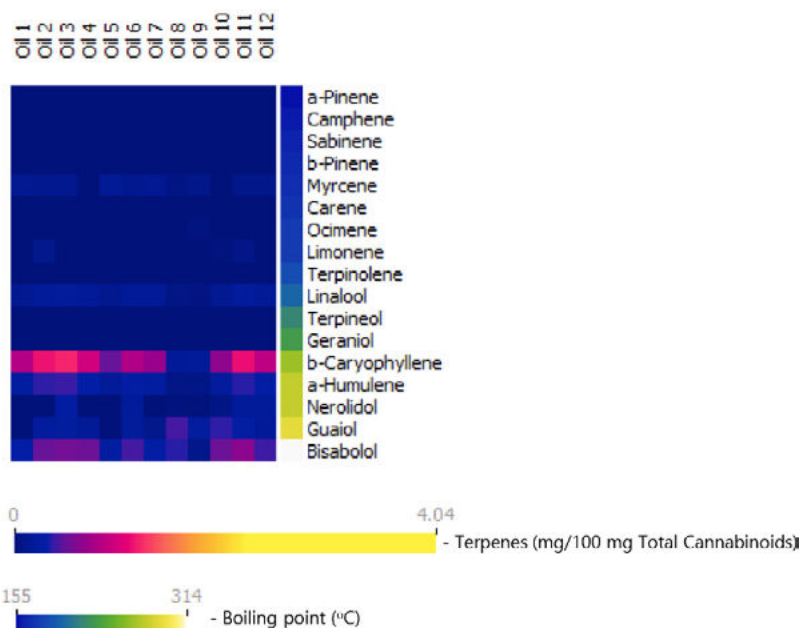


Figure 2. Terpene content in commercial olive-oil-diluted cannabis extracts (cannabis oils) marketed in Israel, presented as milligrams of each terpene per 100 mg total cannabinoid content. Terpenes are arranged according to their boiling points. As seen, monoterpenes and monoterpeneoids are majorly lost in these extracts. Monoterpene loss nearly eliminates the diversity in extracts with regard to terpene profile.

כפי שניתן לראות, ריכוז הטרפנים הכולל ויחס הטרפנים/קנבינואידים בתמציות (שמינים) קטנים משמעותית בהשוואה לאילו בתפרחות. בעוד תכולת הססקוויטרפנים והססקוויטרפנואידים בתמציות אינה שונה מהותית מתכולתם בתפרחות, תכולת המונוטרפנים והמונוטרפנואידים קטנה באופן ניכר, ומכאן שסך המונוטרפנים והמונוטרפנואידים מכלל הטרפנים יורד משמעותית (לכל היותר 22%) בשמינים. כתוצאה מאובדן המונוטרפנים והמונוטרפנואידים, המגוון הקיים בין התפרחות השונות נעלם כמעט לחלוטין בשמינים.

השוואה בין תכולת הטרפנים הממוצעת בתפרחות ובשמינים מוצגת בתמונה 3. כפי שניתן לראות, קיים הבדל מובהק בין תפרחות ושמינים בתכולת הטרפנים הכוללת. הבדל זה נובע מהבדלים בתכולת המונוטרפנים והמונוטרפנואידים. אובדן המונוטרפנים והמונוטרפנואידים בתהליכי המיצוי והדקרבוקסליזציה דווח בעבר, ונובע מהתנדפותם בתהליכי הייצור השונים.

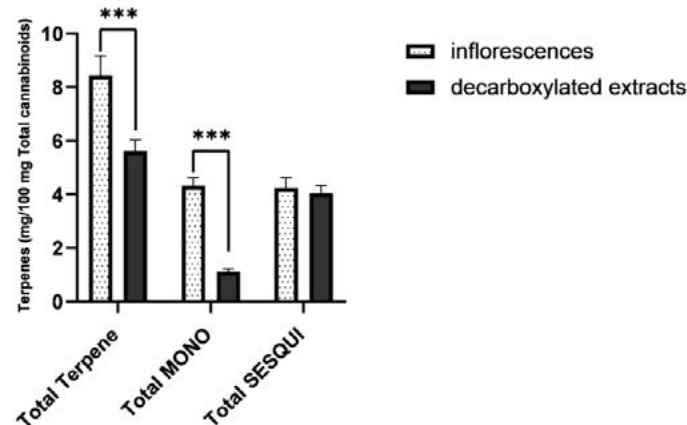


Figure 3. Averaged terpene/cannabinoid proportions of commercial cannabis inflorescences ($n = 19$) and olive-oil-diluted cannabis extracts ($n = 12$), presented as milligrams of each terpene per 100 mg total cannabinoid content. As seen, total terpene proportion in cannabis extracts is significantly reduced. This reduction derives from a significant loss of monoterpene and monoterpenoids. Total MONO = total monoterpenes and monoterpenoids. Total SESQUI = total sesquiterpenes and sesquiterpenoids. Asterisks denote significance level. *** $p < 0.001$. Error Bars denote SEM.

על מנת לבחון באופן ישיר את השינויים בתכולת הטרפנים כתלות בתהליכי עיבוד השמן (מיצוי ודקרבוקסילציה), השונו את תכולת הקנבינואידים והטרפנים בין תפרחות ובין תמציות שיוצרו מאותן התפרחות עצמן. הבדלים בתכולת הטרפנים בתמצית, בהשוואה לתפרחת המקור שלה, יכולים להיות מוסברים אך ורק על ידי תהליכי העיבוד.

התוצאות מוצגות בטבלה 4 ובתמונה 4, ותומכות בממצאים הקודמים - בתמציות אנו עדים לירידה מובהקת בתכולת הטרפנים הכוללת, הנובעת מיירידה מובהקת בתכולת המונוטרפנים והמונוטרפנואידים. אין שינוי בתכולת הססקוויטרפנים והססקוויטרפנואידים.

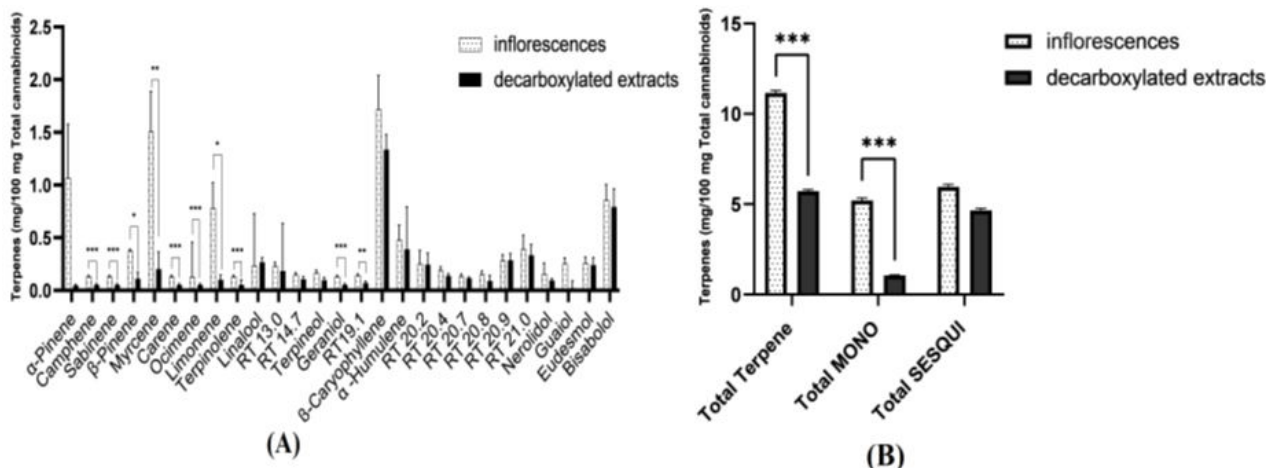


Figure 4. Averaged terpene content of ten inflorescences and of the decarboxylated extracts produced from them, presented as milligrams of each terpene per 100 mg total cannabinoids content. (A) Averaged data per each terpene. (B) Averaged data for total terpene content, total monoterpene and monoterpenoid content (total MONO), and total sesquiterpene and sesquiterpenoid content (total SESQUI) (see Supplementary data for further details). As seen, while the content of sesquiterpenes and sesquiterpenoids is largely kept in the formed extracts, monoterpenes are completely or mostly lost. Asterisks denote significance level. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Error Bars denote SEM

לאובדן הטרפנים הנדיפים בתמציות חשיבות גבוהה. ראשית, כפי שהודגם מעלה, טרפנים אלה אחראים לשונות הגבוהה ולמגוון האפשרויות בין זני הקנביס. בנוסף, כפי שהודגם במחקרים קודמים, למונוטרפנים ולמונוטרפנואידים תפקיד מרכזי באפיון התפרחת כבעלת אופי אינדיקה או סאטיבה. עקב אובדן הטרפנים הנדיפים בשמנים, אין הצדקה לשימוש במונחים כ "full spectrum, whole plant" לאפיון השמן. יותר מכך, שימוש במונחים אלה יוצר הטיה כאילו הרכב השמן מייצג את הרכב תפרחת המקור. בדומה, מחקרים או דיווחים על "שמנים זניים" מניחים הרכב דומה בין השמן ובין תפרחת המקור ויוצרים את הצפייה המוטעת כי תכונות הזן תשמרנה בשמן שהופק.

מאחר והרכב הטרפנים משתנה כתלות בתהליכים חקלאיים (תנאי הגידול) ובתהליכי הייצור, קשה להגיע להדירות בהרכבן של תמציות שונות מאותו המקור הצמחי, אלא אם הרכב הטרפנים (והקנבינואידים) בתמצית נדגם ומתוקן באופן ישיר. ראוי לציין ש-Cannador® ו-Sativex® תמציות הקנביס הנחקרות ביותר, מוגדרות על ידי תכולת ה-THC וה-CBD שלהן, ללא נתונים על שאר המרכיבים הפעילים.

אובדן הטרפנים עשוי להצביע על בעייתיות בהרכב השמנים הזניים, אך גם מלמד על אופן הפתרון.

דיווחים שונים מציעים לאסוף את הטרפנים המתנדפים בתהליכי עיבוד השמן, ולהחזירם לתמצית/לשמן המופק, כדי לפצות על אובדן הטרפנים בשמנים. פתרון זה רחוק מלהיות ישים במערך תעשייתי. אלטרנטיבה פשוטה בהרבה הינה הוספת טרפנים זהים, הממוצים ממקורות צמחיים שונים וזמינים בדרגות ניקיון גבוהות. הטרפנים הקיימים בקנביס אינם ייחודים לו ויכולים להיות ממוצים ממקורות צמחיים נוספים (מירצן - כשות, פינג' - אורן, לינלול - לוונדר). הללו זמינים לתעשייה בדרגות ניקיון גבוהות וניתן להוסיפם לתמצית בתהליכי הייצור. לשיטה זו מספר יתרונות.

ראשית, דיוק והדירות. התמצית המתקבלת עוברת אנליזה לזיהוי וכימות הטרפנים (והקנבינואידים) בתום תהליכי המיצוי והדקרבוקסילציה. כמות מחושבת של טרפנים (וקנבינואידים) מוספת לתמצית, עד להגעה להרכב ולתכולה הרצויים. באופן זה, הרכב ותכולת הטרפנים בכל תמצית הינם אחידים ומדויקים, ללא תלות בצמח המקור או בתהליכי העיבוד.

יתרון חשוב עוד יותר הינו כי הרכב הטרפנים הנבחר אינו מוגבל להרכבם בתפרחת המקור. חשוב לזכור כי הרכב הטרפנים בצמח לא נועד לטיפול בצרכינו הרפואיים. תפקידם של הטרפנים בצמח נועד לשרת את הצמח, בפרט - הגנה מפני מזיקים. על ידי העשרת התמצית/שמן בהרכב טרפנים נבחר, בעל תכונות טיפוליות מוגדרות, ניתן להגיע להרכב טיפולי מיטבי, פר צורך מוגדר. לדוגמא, העדר ההבחנה בין הרכב הטרפנים בשמנים שמוצו מזני אינדיקה ובשמנים שמוצו מזני סאטיבה יכול להפטר ע"י הוספת הטרפנים המאפיינים זנים אלה. אבל זהו רק הצעד הראשון. טרפנים שנמצאו במחקרים שונים כבעלי השפעה מרגיעה ומרדימה יכולים להיות מוספים לשמנים המיועדים לשימוש בלילה, וטרפנים המסייעים למשל לשיפור הקשב והערנות - לשמנים המיועדים לשימוש ביום. בנוסף, ניתן לייצר הרכבי טרפנים המותאמים לצרכים רפואיים שונים, למשל טרפנים בעלי השפעה משככת כאב, או טרפנים מפחיתי חרדה. בדומה, ניתן להתאים את הרכב הטרפנים לצרכי אוכלוסיות ייעודיות - למשל, ילדים מול מבוגרים, נשים מול גברים. העשרת השמנים בטרפנים נבחרים ישימה בהליכי הפקת שמן הקנביס ומיושמת כיום בישראל.

Table 1. Terpenes' classification.

Terpene Class	Terpenes	Boiling Points (°C)
Monoterpenes (C ₁₀ H ₁₆)	α-Pinene	155
	Camphene	159
	Sabinene	163
	β-Pinene	166
	Myrcene	168
	Carene	171
	Ocimene	175
	Limonene	176
	Terpinolene	185
Monoterpenoids (C ₁₀ H ₁₆ O)	Linalool	198
	Terpineol	217
	Geraniol	230
Sesquiterpenes (C ₁₅ H ₂₄)	β-Caryophyllene	263
	Humulene	276
Sesquiterpenoids (C ₁₅ H ₂₆ O)	Nerolidol	276
	Guaiol	290
	Bisabolol	314

Table 2. Cannabinoid and terpene compositions in commercial medical cannabis inflorescences in Israel. Data is presented as absolute percentage ¹ and in the form of milligrams of each terpene per 100 mg total cannabinoid content (*in italic*).

Compound Name	Inf 1	Inf 2	Inf 3	Inf 4	Inf 5	Inf 6	Inf 7	Inf 8	Inf 9	Inf 10	Inf 11	Inf 12	Inf 13	Inf 14	Inf 15	Inf 16	Inf 17	Inf 18	Inf 19
THCA	10.7	14.5	18.8	21.4	22.8	24.4	17.9	13.1	20.8	21.9	19.4	19.2	19.7	16.5	14.5	16.1	20.4	7.0	0.6
THC	3.5	1.6	1.7	1.3	0.7	1.0	1.3	1.0	1.7	0.6	1.9	1.3	0.8	1.1	0.6	3.8	0.9	0.9	0
Total THC	12.9	14.3	18.2	20.1	20.7	22.4	17.1	12.5	20.0	19.8	18.9	18.1	18.1	15.6	13.3	17.9	18.8	7.0	0.5
CBDA																	0.1	12	16.8
CBD																		1.1	0.7
Total CBD	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	11.6	15.4
Total quantified Cannabinoids	12.9	14.3	18.2	20.1	20.7	22.4	17.1	12.5	20.0	19.8	18.9	18.1	18.1	15.6	13.3	17.9	18.9	18.7	15.9
α-Pinene	0.18 <i>1.39</i>	0.03 <i>0.19</i>	0.31 <i>1.71</i>	0.03 <i>0.17</i>	0.41 <i>1.94</i>	0.52 <i>2.31</i>	0.05 <i>0.30</i>	0.48 <i>3.87</i>	0.36 <i>1.76</i>	0.37 <i>1.86</i>	0.40 <i>2.12</i>	0.20 <i>1.10</i>	0.03 <i>0.17</i>		0.20 <i>1.46</i>	0.29 <i>1.61</i>		0.03 <i>0.15</i>	0.04 <i>0.28</i>
Camphene				0.01 <i>0.05</i>									0.01 <i>0.05</i>					0.01 <i>0.03</i>	
Sabinene				0.03 <i>0.13</i>									0.03 <i>0.14</i>						
β-Pinene	0.07 <i>0.52</i>	0.04 <i>0.31</i>	0.16 <i>0.87</i>	0.03 <i>3.33</i>	0.19 <i>0.89</i>	0.11 <i>0.5</i>	0.07 <i>0.38</i>	0.24 <i>1.91</i>	0.18 <i>0.87</i>	0.18 <i>0.91</i>	0.20 <i>1.04</i>	0.10 <i>0.56</i>	0.31 <i>3.31</i>	0.05 <i>0.35</i>	0.08 <i>0.62</i>	0.09 <i>0.48</i>		0.04 <i>0.21</i>	
Myrcene	0.08 <i>0.64</i>	0.49 <i>3.44</i>	0.39 <i>2.13</i>	0.07 <i>0.32</i>	0.23 <i>1.08</i>	0.91 <i>4.04</i>	0.15 <i>0.87</i>		0.54 <i>2.66</i>	0.39 <i>2.00</i>	0.42 <i>2.21</i>	0.55 <i>3.06</i>		0.36 <i>2.33</i>	0.10 <i>0.78</i>	0.09 <i>0.49</i>	0.10 <i>0.51</i>	0.25 <i>1.35</i>	0.23 <i>1.47</i>
Carene																			
Ocimene	0.01 <i>0.09</i>				0.11 <i>0.51</i>	0.08 <i>0.36</i>		0.18 <i>1.42</i>										0.03 <i>0.15</i>	
Limonene	0.06 <i>0.47</i>	0.25 <i>1.76</i>	0.14 <i>0.78</i>	0.26 <i>1.30</i>	0.12 <i>0.57</i>		0.26 <i>1.53</i>	0.37 <i>2.93</i>	0.15 <i>0.76</i>	0.15 <i>0.75</i>	0.18 <i>0.95</i>	0.08 <i>0.45</i>	0.24 <i>1.34</i>	0.24 <i>1.54</i>	0.07 <i>0.52</i>	0.08 <i>0.44</i>	0.02 <i>0.11</i>	0.11 <i>0.61</i>	0.04 <i>0.25</i>
Terpinolene																			
Linalool	0.02 <i>0.14</i>	0.09 <i>0.61</i>	0.04 <i>0.23</i>	0.20 <i>1.00</i>	0.08 <i>0.36</i>		0.09 <i>0.53</i>		0.04 <i>0.17</i>	0.05 <i>0.25</i>	0.06 <i>0.29</i>	0.03 <i>0.16</i>	0.18 <i>1.00</i>	0.07 <i>0.44</i>	0.02 <i>0.18</i>	0.03 <i>0.15</i>		0.06 <i>0.32</i>	0.02 <i>0.12</i>
Terpineol																			
Geraniol																			
β-Caryophyllene	0.08 <i>0.60</i>	0.20 <i>1.37</i>	0.30 <i>1.62</i>	0.29 <i>1.42</i>	0.09 <i>0.42</i>	0.45 <i>1.99</i>	0.32 <i>1.87</i>	0.20 <i>1.61</i>	0.29 <i>1.44</i>	0.28 <i>1.42</i>	0.30 <i>1.57</i>	0.13 <i>0.74</i>	0.22 <i>1.21</i>	0.17 <i>1.09</i>	0.09 <i>0.64</i>	0.15 <i>0.86</i>	0.06 <i>0.33</i>	0.17 <i>0.93</i>	0.05 <i>0.34</i>
Humulene	0.03 <i>0.24</i>	0.05 <i>0.37</i>	0.13 <i>0.72</i>	0.13 <i>0.62</i>	0.03 <i>0.13</i>	0.12 <i>0.53</i>	0.08 <i>0.45</i>	0.06 <i>0.44</i>	0.12 <i>0.61</i>	0.12 <i>0.62</i>	0.13 <i>0.69</i>	0.05 <i>0.25</i>	0.10 <i>0.54</i>	0.05 <i>0.30</i>	0.03 <i>0.21</i>	0.05 <i>0.29</i>		0.07 <i>0.36</i>	0.02 <i>0.13</i>
Nerolidol	0.01 <i>0.10</i>	0.03 <i>0.19</i>	0.03 <i>0.16</i>	0.12 <i>0.60</i>					0.10 <i>0.47</i>	0.06 <i>0.31</i>	0.08 <i>0.42</i>	0.03 <i>0.19</i>	0.09 <i>0.51</i>		0.02 <i>0.18</i>	0.04 <i>0.20</i>	0.03 <i>0.18</i>		
Guaiol	0.05 <i>0.37</i>	0.07 <i>0.49</i>			0.10 <i>0.45</i>		0.13 <i>0.74</i>					0.04 <i>0.24</i>		0.05 <i>0.34</i>	0.05 <i>0.36</i>	0.07 <i>0.40</i>	0.02 <i>0.12</i>	0.05 <i>0.28</i>	0.04 <i>0.24</i>
Bisabolol	0.17 <i>1.34</i>	0.15 <i>1.05</i>	0.19 <i>1.02</i>	0.03 <i>0.13</i>	0.10 <i>0.48</i>	0.08 <i>0.38</i>	0.22 <i>1.27</i>		0.18 <i>0.88</i>	0.15 <i>0.76</i>	0.15 <i>0.79</i>	0.08 <i>0.42</i>	0.02 <i>0.09</i>	0.11 <i>0.70</i>	0.15 <i>1.15</i>	0.26 <i>1.47</i>	0.06 <i>0.32</i>	0.05 <i>0.29</i>	0.03 <i>0.18</i>
Total MONO ²	0.42 <i>3.25</i>	0.9 <i>6.31</i>	1.04 <i>5.72</i>	1.27 <i>6.31</i>	1.14 <i>5.35</i>	1.62 <i>7.22</i>	0.62 <i>3.61</i>	1.27 <i>10.13</i>	1.27 <i>6.22</i>	1.14 <i>5.77</i>	1.26 <i>6.60</i>	0.96 <i>5.33</i>	1.09 <i>6.02</i>	0.72 <i>4.66</i>	0.47 <i>3.57</i>	0.58 <i>3.17</i>	0.15 <i>0.8</i>	0.5 <i>2.67</i>	0.33 <i>2.13</i>
Total SESQUI ³	0.34 <i>2.65</i>	0.5 <i>3.47</i>	0.65 <i>3.52</i>	0.56 <i>2.78</i>	0.32 <i>1.48</i>	0.65 <i>2.90</i>	0.75 <i>4.32</i>	0.26 <i>2.05</i>	0.69 <i>3.40</i>	0.61 <i>3.11</i>	0.66 <i>3.47</i>	0.33 <i>1.83</i>	0.43 <i>2.36</i>	0.38 <i>2.44</i>	0.34 <i>2.54</i>	0.57 <i>3.22</i>	0.17 <i>0.96</i>	0.34 <i>1.86</i>	0.14 <i>0.89</i>
Total terpene content	0.76 <i>5.9</i>	1.40 <i>9.79</i>	1.68 <i>9.24</i>	1.83 <i>9.09</i>	1.43 <i>6.83</i>	2.27 <i>10.11</i>	1.36 <i>7.93</i>	1.52 <i>12.19</i>	1.94 <i>9.63</i>	1.75 <i>8.87</i>	1.91 <i>10.07</i>	1.30 <i>7.16</i>	1.51 <i>8.37</i>	1.11 <i>7.09</i>	0.82 <i>6.11</i>	1.14 <i>6.39</i>	0.32 <i>2.10</i>	0.83 <i>4.53</i>	0.47 <i>3.02</i>
MONO ¹ out of total terpene content (%)	55.1	64.5	61.9	69.5	78.3	71.4	45.5	83.1	64.7	65.0	65.5	74.4	71.9	65.6	58.4	49.6	54.5	58.9	70.5

¹ % represents percent weight/weight. ² MONO relates to the sum of monoterpenes and monoterpenoids. ³ SESQUI relates to the sum of sesquiterpenes and sesquiterpenoids. Inf = inflorescence, THC = tetrahydrocannabinol, THCA = tetrahydrocannabinolic acid, CBD = cannabidiol, CBDA = cannabidiol acid. Total cannabinoid content was calculated as if all of the cannabinoids were in their decarboxylated form. Blank cells indicate terpene levels which are under reporting limit. α-terpinene, p-cymene, γ-terpinene, iso-pulegol, eucalyptol, borneol and caryophyllene oxide were also assessed and were found to be under quantification limit.

Table 3. Cannabinoid and terpene compositions in commercial cannabis oil products in Israel. Data is presented as absolute percentage ¹ and in the form of milligrams of each terpene per 100 mg total cannabinoid content (*in italic*).

Compound Name	Oil 1	Oil 2	Oil 3	Oil 4	Oil 5	Oil 6	Oil 7	Oil 8	Oil 9	Oil 10	Oil 11	Oil 12
THCA			0.2	0.2		0.2					0.3	0.2
THC	5.3	20.0	15.4	10.1	3.0	10.9	5.1	1.4	1.1	1.0	21.3	21.9
Total THC	5.3	20.0	15.6	10.3	3.0	11.1	5.1	1.4	1.1	1.0	21.6	22.2
CBDA												
CBD	10.4	4.4	3.3	2.2	15.0	10.8	10.4	28.0	28.1	20.3	4.5	3.3
Total CBD	10.4	4.4	3.3	2.2	15.0	10.8	10.4	28.0	28.1	20.3	4.5	3.3
Total quantified cannabinoids	15.7	24.4	18.9	12.5	18.0	21.9	15.5	29.4	29.2	21.3	26.1	25.7
α -Pinene												
Camphene												
Sabinene												
β -Pinene												
Myrcene	0.03 <i>0.18</i>	0.04 <i>0.15</i>	0.03 <i>0.16</i>		0.04 <i>0.21</i>	0.04 <i>0.17</i>	0.03 <i>0.20</i>	0.02 <i>0.08</i>	0.04 <i>0.12</i>		0.03 <i>0.13</i>	0.03 <i>0.12</i>
Carene												
Ocimene									0.01 <i>0.04</i>			
Limonene		0.03 <i>0.13</i>								0.01 <i>0.03</i>	0.03 <i>0.10</i>	
Terpinolene												
Linalool	0.03 <i>0.18</i>	0.07 <i>0.27</i>	0.06 <i>0.29</i>	0.03 <i>0.23</i>	0.03 <i>0.14</i>	0.05 <i>0.23</i>	0.03 <i>0.21</i>	0.03 <i>0.09</i>	0.02 <i>0.06</i>	0.04 <i>0.17</i>	0.08 <i>0.31</i>	0.06 <i>0.21</i>
Terpineol												
Geraniol												
β -Caryophyllene	0.19 <i>1.20</i>	0.41 <i>1.67</i>	0.33 <i>1.77</i>	0.18 <i>1.41</i>	0.13 <i>0.72</i>	0.26 <i>1.19</i>	0.16 <i>1.01</i>	0.07 <i>0.24</i>	0.07 <i>0.24</i>	0.20 <i>0.96</i>	0.43 <i>1.65</i>	0.33 <i>1.28</i>
α -Humulene	0.05 <i>0.35</i>	0.13 <i>0.53</i>	0.11 <i>0.56</i>	0.06 <i>0.46</i>	0.04 <i>0.24</i>	0.08 <i>0.38</i>	0.05 <i>0.34</i>	0.02 <i>0.09</i>	0.03 <i>0.09</i>	0.06 <i>0.31</i>	0.14 <i>0.52</i>	0.11 <i>0.41</i>
Nerolidol			0.07 <i>0.36</i>			0.06 <i>0.27</i>		0.01 <i>0.04</i>	0.01 <i>0.03</i>	0.02 <i>0.09</i>	0.07 <i>0.26</i>	0.07 <i>0.26</i>
Guaiol		0.07 <i>0.30</i>	0.06 <i>0.32</i>	0.03 <i>0.23</i>		0.06 <i>0.27</i>	0.02 <i>0.13</i>	0.17 <i>0.59</i>	0.09 <i>0.32</i>	0.11 <i>0.54</i>	0.10 <i>0.38</i>	0.06 <i>0.23</i>
Bisabolol	0.06 <i>0.41</i>	0.18 <i>0.74</i>	0.15 <i>0.79</i>	0.09 <i>0.76</i>	0.06 <i>0.34</i>	0.13 <i>0.60</i>	0.06 <i>0.39</i>	0.15 <i>0.52</i>	0.03 <i>0.11</i>	0.16 <i>0.75</i>	0.24 <i>0.93</i>	0.15 <i>0.57</i>
Total MONO ²	0.06 <i>0.36</i>	0.14 <i>0.55</i>	0.09 <i>0.45</i>	0.03 <i>0.23</i>	0.07 <i>0.35</i>	0.09 <i>0.40</i>	0.06 <i>0.41</i>	0.05 <i>0.17</i>	0.07 <i>0.25</i>	0.05 <i>0.27</i>	0.14 <i>0.44</i>	0.09 <i>0.33</i>
Total SESQUI ³	0.3 <i>1.96</i>	0.79 <i>3.24</i>	0.72 <i>3.80</i>	0.36 <i>2.86</i>	0.23 <i>1.30</i>	0.59 <i>2.71</i>	0.29 <i>1.87</i>	0.42 <i>1.48</i>	0.23 <i>0.79</i>	0.55 <i>2.65</i>	0.98 <i>3.74</i>	0.72 <i>2.75</i>
Total Terpene content	0.36 <i>2.32</i>	0.93 <i>3.79</i>	0.81 <i>4.25</i>	0.39 <i>3.09</i>	0.30 <i>1.65</i>	0.68 <i>3.11</i>	0.35 <i>2.28</i>	0.47 <i>1.65</i>	0.30 <i>1.04</i>	0.60 <i>2.92</i>	1.12 <i>4.18</i>	0.81 <i>3.08</i>
MONO ¹ out of total terpene content (%)	16.7	15.0	11.1	7.7	23.3	13.3	16.7	10.6	24.1	8.3	12.5	11.1

¹ % represents percent weight/weight. ² MONO relates to the sum of monoterpenes and monoterpenoids. ³ SESQUI relates to the sum of sesquiterpenes and sesquiterpenoids. THC = tetrahydrocannabinol, THCA = tetrahydrocannabinolic acid, CBD = cannabidiol, CBDA = cannabidiol acid. Total cannabinoid content was calculated as if all of the cannabinoids were in their decarboxylated form. Blank cells indicate terpene levels which are under reporting limit. α -terpinene, p-cymene, γ -terpinene, iso-pulegol, eucalyptol, borneol and caryophyllene oxide were also assessed and were found to be under quantification limit.

Table 4. Cannabinoid and terpene compositions in various inflorescences and in decarboxylated extracts produced from them. Data is presented as absolute percentage ¹ and in the form of milligrams of each terpene per 100 mg total cannabinoid content (*in italic*).

	Inf 1	Ext 1	Inf 2	Ext 2	Inf 3	Ext 3	Inf 4	Ext 4	Inf 5	Ext 5	Inf 6	Ext 6	Inf 7	Ext 7	Inf 8	Ext 8	Inf 9	Ext 9	Inf 10	Ext 10
THCA	7.8	1.6	12.9	0.6	13.7	5.3	12.8	2.8	10.3	2.6	13.9	4.8	16.8	0.9	17.1	2.2	16.7	0.9	20.3	0.6
THC	1.2	58.4	1.6	61	1	54.2	0.6	57.3	1.1	59	0.7	56.1	0.8	62.3	0.6	57.2	0.6	69.9	0.7	62.4
Total THC	8	59.8	12.9	61.5	13	58.8	11.8	59.8	10.1	61.3	12.9	60.3	15.5	63	15.5	59.1	15.3	70.4	18.5	62.9
CBDA																				
CBD																				
Total CBD	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Total quantified cannabinoids	8	59.8	12.9	61.5	13	58.8	11.8	59.8	10.1	61.3	12.9	60.3	15.5	63.0	15.5	59.1	15.3	70.4	18.5	62.9
α-Pinene	0.1 <i>1.25</i>		0.15 <i>1.12</i>				0.07 <i>0.57</i>		0.02 <i>0.16</i>		0.18 <i>1.4</i>		0.03 <i>0.15</i>		0.02 <i>0.14</i>		0.83 <i>5.43</i>		0.07 <i>0.36</i>	
Camphene																				
Sabinene																				
β-Pinene	0.04 <i>0.51</i>		0.06 <i>0.47</i>		0.02 <i>0.1</i>		0.02 <i>0.16</i>		0.03 <i>0.26</i>		0.07 <i>0.5</i>		0.04 <i>0.24</i>		0.04 <i>0.27</i>	0.03 <i>0.04</i>	0.19 <i>1.21</i>		0.13 <i>0.64</i>	
Myrcene	0.03 <i>0.38</i>		0.06 <i>0.44</i>		0.03 <i>0.2</i>		0.06 <i>0.53</i>	0.01 <i>0.02</i>	0.14 <i>1.37</i>	0.02 <i>0.03</i>	0.08 <i>0.6</i>	0.03 <i>0.05</i>	0.37 <i>2.3</i>		0.62 <i>4.1</i>	0.03 <i>0.04</i>	0.30 <i>1.94</i>	0.04 <i>0.05</i>	0.39 <i>2.1</i>	
Carene																				
Ocimene											0.01 <i>0.1</i>									
Limonene	0.03 <i>0.36</i>		0.05 <i>0.38</i>		0.04 <i>0.3</i>	0.03 <i>0.06</i>		0.02 <i>0.04</i>	0.11 <i>1.13</i>	0.03 <i>0.06</i>	0.06 <i>0.5</i>	0.05 <i>0.09</i>	0.11 <i>0.7</i>		0.14 <i>0.93</i>	0.02 <i>0.03</i>	0.10 <i>0.66</i>	0.05 <i>0.07</i>	0.52 <i>2.78</i>	0.10 <i>0.14</i>
Terpinolene																0.05 <i>0.08</i>				
Linalool		0.12 <i>0.2</i>		0.15 <i>0.25</i>	0.02 <i>0.2</i>	0.12 <i>0.21</i>	0.02 <i>0.15</i>	0.1 <i>0.16</i>	0.06 <i>0.55</i>	0.32 <i>0.52</i>	0.02 <i>0.1</i>	0.1 <i>0.17</i>	0.06 <i>0.39</i>	0.14 <i>0.21</i>	0.05 <i>0.35</i>	0.12 <i>0.21</i>	0.04 <i>0.24</i>	0.12 <i>0.16</i>	0.16 <i>0.84</i>	0.35 <i>0.56</i>
RT 13.0 *	0.03 <i>0.33</i>	0.22 <i>0.37</i>	0.04 <i>0.34</i>	0.2 <i>0.33</i>	0.03 <i>0.2</i>	0.12 <i>0.21</i>		0.03 <i>0.06</i>	0.04 <i>0.38</i>	0.22 <i>0.37</i>	0.04 <i>0.3</i>	0.19 <i>0.31</i>	0.04 <i>0.28</i>							
RT 14.7 *	0.01 <i>0.18</i>		0.02 <i>0.19</i>	0.11 <i>0.18</i>		0.06 <i>0.1</i>			0.03 <i>0.26</i>	0.16 <i>0.26</i>	0.02 <i>0.2</i>	0.1 <i>0.17</i>								
Terpineol		0.06 <i>0.1</i>		0.05 <i>0.08</i>								0.06 <i>0.1</i>	0.02 <i>0.15</i>	0.07 <i>0.10</i>	0.02 <i>0.14</i>	0.06 <i>0.10</i>	0.02 <i>0.15</i>	0.01 <i>0.01</i>	0.07 <i>0.4</i>	0.19 <i>0.31</i>
Geraniol																				
RT19.1 *				0.03 <i>0.06</i>		0.07 <i>0.12</i>		0.04 <i>0.07</i>		0.02 <i>0.04</i>		0.02 <i>0.03</i>	0.04 <i>0.26</i>	0.09 <i>0.13</i>		0.04 <i>0.07</i>				
β-Caryophyllene	0.06 <i>0.77</i>	0.57 <i>0.98</i>	0.11 <i>0.82</i>	0.67 <i>1.09</i>	0.14 <i>1.1</i>	0.64 <i>1.09</i>	0.13 <i>1.04</i>	0.6 <i>1</i>	0.13 <i>1.27</i>	0.68 <i>1.11</i>	0.08 <i>0.6</i>	0.37 <i>0.61</i>	0.45 <i>3.0</i>	0.96 <i>1.48</i>	0.44 <i>2.88</i>	0.99 <i>1.66</i>	0.40 <i>2.62</i>	1.26 <i>1.71</i>	0.57 <i>3.0</i>	1.08 <i>1.73</i>
α-Humulene	0.02 <i>0.26</i>	0.17 <i>0.28</i>	0.04 <i>0.28</i>	0.2 <i>0.33</i>	0.03 <i>0.2</i>	0.17 <i>0.29</i>	0.04 <i>0.3</i>	0.19 <i>0.31</i>	0.04 <i>0.36</i>	0.2 <i>0.33</i>	0.03 <i>0.2</i>	0.13 <i>0.22</i>	0.14 <i>0.90</i>	0.32 <i>0.85</i>	0.13 <i>0.85</i>	0.30 <i>0.51</i>	0.08 <i>0.51</i>	0.26 <i>0.36</i>	0.14 <i>0.78</i>	0.27 <i>0.43</i>
RT 20.2 *		0.09 <i>0.15</i>		0.1 <i>0.16</i>		0.1 <i>0.3</i>		0.02 <i>0.04</i>		0.04 <i>0.07</i>	0.01 <i>0.1</i>	0.04 <i>0.07</i>	0.22 <i>1.4</i>	0.49 <i>0.75</i>				0.05 <i>0.07</i>		0.03 <i>0.08</i>
RT 20.4 *		0.07 <i>0.11</i>		0.12 <i>0.2</i>	0.04 <i>0.3</i>	0.1 <i>0.3</i>	0.01 <i>0.1</i>	0.06 <i>0.1</i>	0.01 <i>0.13</i>	0.08 <i>0.13</i>		0.02 <i>0.03</i>	0.04 <i>0.25</i>	0.08 <i>0.13</i>			0.04 <i>0.24</i>	0.12 <i>0.17</i>	0.07 <i>0.40</i>	0.17 <i>0.27</i>
RT 20.7 *	0.01 <i>0.15</i>	0.08 <i>0.14</i>	0.02 <i>0.16</i>	0.1 <i>0.16</i>		0.06 <i>0.1</i>	0.02 <i>0.14</i>	0.09 <i>0.15</i>	0.01 <i>0.09</i>	0.06 <i>0.09</i>		0.07 <i>0.12</i>			0.02 <i>0.16</i>	0.06 <i>0.1</i>	0.02 <i>0.13</i>	0.06 <i>0.08</i>	0.01 <i>0.10</i>	0.06 <i>0.09</i>
RT 20.8 *		0.03 <i>0.06</i>		0.04 <i>0.06</i>		0.07 <i>0.12</i>	0.01 <i>0.08</i>	0.05 <i>0.08</i>	0.01 <i>0.09</i>	0.05 <i>0.08</i>	0.01 <i>0.01</i>	0.02 <i>0.04</i>	0.03 <i>0.21</i>		0.02 <i>0.16</i>	0.12 <i>0.20</i>	0.01 <i>0.07</i>	0.06 <i>0.09</i>	0.02 <i>0.10</i>	0.06 <i>0.09</i>
RT 20.9 *	0.02 <i>0.31</i>	0.23 <i>0.38</i>	0.04 <i>0.34</i>	0.26 <i>0.42</i>	0.04 <i>0.3</i>	0.18 <i>0.3</i>	0.06 <i>0.48</i>	0.34 <i>0.57</i>	0.06 <i>0.6</i>	0.36 <i>0.58</i>	0.04 <i>0.3</i>	0.16 <i>0.2</i>	0.05 <i>0.32</i>		0.05 <i>0.33</i>			0.18 <i>0.24</i>	0.02 <i>0.14</i>	
RT 21.0 *	0.02 <i>0.29</i>	0.19 <i>0.32</i>	0.04 <i>0.29</i>	0.24 <i>0.39</i>	0.03 <i>0.3</i>	0.12 <i>0.21</i>	0.06 <i>0.48</i>	0.35 <i>0.59</i>	0.05 <i>0.52</i>	0.31 <i>0.51</i>	0.04 <i>0.3</i>	0.15 <i>0.25</i>	0.23 <i>1.49</i>							
Nerolidol		0.05 <i>0.09</i>		0.08 <i>0.12</i>				0.02 <i>0.03</i>	0.02 <i>0.19</i>	0.12 <i>0.2</i>	0.01 <i>0.1</i>	0.06 <i>0.1</i>			0.03 <i>0.23</i>		0.04 <i>0.24</i>			
Guaiol	0.03 <i>0.38</i>	0.24 <i>0.42</i>	0.05 <i>0.37</i>	0.27 <i>0.44</i>	0.02 <i>0.2</i>	0.16 <i>0.27</i>			0.06 <i>0.57</i>	0.36 <i>0.58</i>	0.05 <i>0.4</i>	0.26 <i>0.43</i>								
Eudesmol *	0.03 <i>0.41</i>	0.3 <i>0.51</i>	0.05 <i>0.4</i>	0.26 <i>0.43</i>	0.04 <i>0.3</i>	0.16 <i>0.27</i>	0.01 <i>0.08</i>	0.03 <i>0.04</i>	0.06 <i>0.61</i>	0.38 <i>0.62</i>	0.05 <i>0.4</i>	0.26 <i>0.43</i>	0.02 <i>0.14</i>		0.02 <i>0.11</i>		0.02 <i>0.16</i>	0.07 <i>0.10</i>	0.01 <i>0.06</i>	
Bisabolol	0.12 <i>1.5</i>	0.84 <i>1.42</i>	0.18 <i>1.38</i>	0.96 <i>1.57</i>	0.11 <i>0.8</i>	0.65 <i>1.11</i>	0.08 <i>0.63</i>	0.4 <i>0.67</i>	0.12 <i>1.24</i>	0.78 <i>1.27</i>	0.17 <i>1.3</i>	0.88 <i>1.47</i>	0.10 <i>0.63</i>	0.25 <i>0.38</i>	0.07 <i>0.45</i>	0.21 <i>0.34</i>	0.03 <i>0.20</i>	0.12 <i>0.16</i>	0.07 <i>0.37</i>	0.15 <i>0.24</i>
Total Terpene content	0.55 <i>7.18</i>	3.26 <i>5.43</i>	0.9 <i>7.1</i>	3.84 <i>6.2</i>	0.58 <i>4.5</i>	2.81 <i>5.1</i>	0.59 <i>4.74</i>	2.36 <i>3.93</i>	1.0 <i>9.78</i>	4.2 <i>6.85</i>	1.1 <i>7.4</i>	2.97 <i>4.94</i>	2.0 <i>12.7</i>	2.39 <i>3.72</i>	1.67 <i>11.06</i>	2.11 <i>3.35</i>	2.12 <i>13.66</i>	2.4 <i>3.66</i>	2.25 <i>12.0</i>	2.46 <i>3.63</i>
Monoterpenes out of total terpenes content (%)	43	12	42	14	23	14	29	9	42	18	50	19	34	13	53	16	69	9	59	20

¹ % represents percent weight/weight. Inf = inflorescence, THC = tetrahydrocannabinol, THCA = tetrahydrocannabinolic acid, CBD = cannabidiol, CBDA = cannabidiol acid. Total cannabinoid content was calculated as if all of the cannabinoids were in their decarboxylated form. Blank cells indicate terpene levels which are under reporting limit. α-terpinene, p-cymene, γ-terpinene, iso-pulegol, eucalyptol, borneol and caryophyllene oxide were also assessed and were found to be under quantification limit. * Due to lack in analytical standards, content was estimated by calculating terpene's area from α-humulene response factor. Retention Time (RT) of identified terpenes (min): α-Pinene (6.5); Camphene (7); Sabinene (7.3); Myrcene (7.4); β-Pinene (7.5); Carene (8.3); α-Terpinene (8.5); Ocimene (8.7); p-Cymene (8.9); Limonene (8.8); γ-Terpinene (9.7); Eucalyptol (9.2); Terpinolene (10.6); Linalool (11.5); Iso-Pulegol (13.2); Borneol (14); Terpineol (14.2); Geraniol (15.5); β-Caryophyllene (18.9); α-Humulene (19.6); Nerolidol (21.2); Guaiol (22.2); Caryophyllene oxide (22.3); Eudesmol (22.8); Bisabolol (23.3).

- Ministry of Health The Israeli Medical Cannabis Agency (IMCA). [Available online](#) (accessed on 1 July 2022).
- Namdar, D.; Mazuz, M.; Ion, A.; Koltai, H. 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. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Hanuš, L.O. The Study of Chemical Differences of Hashish from Different Sources Seized in Israel. 2014. [Available online](#) (accessed on 1 July 2022).
- Eyal, A.M.; Berneman Zeitouni, D.; Tal, D.; Schlesinger, D.; Davidson, E.M.; Raz, N. Vapor Pressure, Vaping, and Corrections to Misconceptions Related to Medical Cannabis' Active Pharmaceutical Ingredients' Physical Properties and Compositions. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2022**. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Haroutounian, S.; Arendt-Nielsen, L.; Belton, J.; Blyth, F.M.; Degenhardt, L.; Di Forti, M.; Eccleston, C.; Finn, D.P.; Finnerup, N.B.; Fisher, E.; et al. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: Research Agenda on the Use of Cannabinoids, Cannabis, and Cannabis-Based Medicines for Pain Management. *Pain* **2021**, *162*, S117–S124. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Wang, L.; Hong, P.J.; May, C.; Rehman, Y.; Oparin, Y.; Hong, C.J.; Hong, B.Y.; AminiLari, M.; Gallo, L.; Kaushal, A.; et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* **2021**, *374*. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- McKee, K.A.; Hmidan, A.; Crocker, C.E.; Lam, R.W.; Meyer, J.H.; Crockford, D.; Trépanier, A.; Aitchison, K.J.; Tibbo, P.G. Potential therapeutic benefits of cannabinoid products in adult psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J. Psychiatr. Res.* **2021**, *140*, 267–281. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Koppel, B.S.; Brust, J.C.; Fife, T.; Bronstein, J.; Youssof, S.; Gronseth, G.; Gloss, D. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2014**, *82*, 1556–1563. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Fisher, E.; Moore, R.A.; Fogarty, A.E.; Finn, D.P.; Finnerup, N.B.; Gilron, I.; Haroutounian, S.; Krane, E.; Rice, A.S.; Rowbotham, M.; et al. Cannabinoids, Cannabis, and Cannabis-Based Medicine for Pain Management: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Pain* **2021**, *162*, S45–S66. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Hanuš, L.O.; Hod, Y. Terpenes/Terpenoids in Cannabis: Are They Important? *Med. Cannabis Cannabinoids* **2020**, *3*, 61–73. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Lewis, M.A.; Russo, E.B.; Smith, K.M. Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta Med.* **2018**, *84*, 225–233. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Shapira, A.; Berman, P.; Futoran, K.; Guberman, O.; Meiri, D. Tandem Mass Spectrometric Quantification of 93 Terpenoids in Cannabis Using Static Headspace Injections. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 11425–11432. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Fischedick, J.T. Identification of Terpenoid Chemotypes Among High (–)-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Producing Cannabis sativa L. Cultivars. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2017**, *2*, 34–47. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Aviram, J.; Lewitus, G.M.; Vysotski, Y.; Yellin, B.; Berman, P.; Shapira, A.; Meiri, D. Prolonged Medical Cannabis Treatment is Associated With Quality of Life Improvement and Reduction of Analgesic Medication Consumption in Chronic Pain Patients. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 1199. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Russo, E.B. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *163*, 1344–1364. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Namdar, D.; Voet, H.; Ajampura, V.; Nadarajan, S.; Mayzlish-Gati, E.; Mazuz, M.; Shalev, N.; Koltai, H. Terpenoids and Phytocannabinoids Co-Produced in Cannabis Sativa Strains Show Specific Interaction for EIL Cytotoxic Activity. *Molecules* **2019**, *24*, 3031. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Nuutinen, T. Medicinal properties of terpenes found in Cannabis sativa and Humulus lupulus. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 198–228. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- LaVigne, J.E.; Hecksel, R.; Keresztes, A.; Streicher, J.M. Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 8232. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Kamal, B.S.; Kamal, F.; Lantela, D.E. Cannabis and the Anxiety of Fragmentation—A Systems Approach for Finding an Anxiolytic Cannabis Chemotype. *Front. Neurosci.* **2018**, *12*, 730. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- McPartland, J.M.; Russo, E.B. Cannabis and Cannabis Extracts: Greater than the Sum of Their Parts? *J. Cannabis Ther.* **2012**, *1*, 103–132. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Russo, E.B.; Marcu, J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. In *Advances in Pharmacology*; Kendall, D., Alexander, S.P.H., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2017; Volume 80, pp. 67–134. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Sharma, C.; Al Kaabi, J.M.; Nurulain, S.M.; Goyal, S.N.; Kamal, M.A.; Ojha, S. Polypharmacological Properties and Therapeutic Potential of β -Caryophyllene: A Dietary Phytocannabinoid of Pharmaceutical Promise. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, *22*, 3237–3264. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Goto, T.; Takahashi, N.; Hirai, S.; Kawada, T. Various Terpenoids Derived from Herbal and Dietary Plants Function as PPAR Modulators and Regulate Carbohydrate and Lipid Metabolism. *PPAR Res.* **2010**, *2010*. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Meotti, F.C.; De Andrade, E.L.; Calixto, J.B. TRP Modulation by Natural Compounds. *Mamm. Transient Recept. Potential Cation Channels* **2014**, *223*, 1177–1238. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Ben-Shabat, S.; Frider, E.; Sheskin, T.; Tamiri, T.; Rhee, M.-H.; Vogel, Z.; Bisogno, T.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V.; Mechoulam, R. An entourage effect: Inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *353*, 23–31. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Casano, S.; Grassi, G.; Martini, V.; Michelozzi, M. Variations in Terpene Profiles of Different Strains of Cannabis sativa L. *Acta Hort.* **2011**, *925*, 115–121. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Hazekamp, A.; Tejkalová, K.; Papadimitriou, S. Cannabis: From Cultivar to Chemovar II—A Metabolomics Approach to Cannabis Classification. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2016**, *1*, 202–215. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Koltai, H.; Namdar, D. Cannabis Phytomolecule 'Entourage': From Domestication to Medical Use. *Trends Plant Sci.* **2020**, *25*, 976–984. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Ferber, S.G.; Namdar, D.; Hen-Shoval, D.; Eger, G.; Koltai, H.; Shoval, G.; Shbiro, L.; Weller, A. The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Curr. Neuropharmacol.* **2019**, *18*, 87–96. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Gallily, R.; Yekhtin, Z.; Hanuš, L.O. The Anti-Inflammatory Properties of Terpenoids from Cannabis. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2018**, *3*, 282–290. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Jugl, S.; Sajdeya, R.; Morris, E.J.; Goodin, A.J.; Brown, J.D. Much Ado about Dosing: The Needs and Challenges of Defining a Standardized Cannabis Unit. *Med. Cannabis Cannabinoids* **2021**, *4*, 121–124. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Milay, L.; Berman, P.; Shapira, A.; Guberman, O.; Meiri, D. Metabolic Profiling of Cannabis Secondary Metabolites for Evaluation of Optimal Postharvest Storage Conditions. *Front. Plant Sci.* **2020**, *11*. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- Ternelli, M.; Brighenti, V.; Anceschi, L.; Poto, M.; Bertelli, D.; Licata, M.; Pellati, F. Innovative methods for the preparation of medical Cannabis oils with a high content of both cannabinoids and terpenes. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2020**, *186*. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
- De Petrocellis, L.; Ligresti, A.; Moriello, A.S.; Allarà, M.; Bisogno, T.; Petrosino, S.; Stott, C.G.; Di Marzo, V. Effects of Cannabinoids and Cannabinoid-Enriched Cannabis Extracts on TRP Channels and Endocannabinoid Metabolic Enzymes. *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *163*, 1479–1494. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

35. Wang, M.; Wang, Y.-H.; Avula, B.; Radwan, M.M.; Wanas, A.; Van Antwerp, J.; Parcher, J.F.; ElSohly, M.A.; Khan, I.A. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2016**, *1*, 262–271. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. McPartland, J.M.; Macdonald, C.; Young, M.; Grant, P.; Ferkert, D.P.; Glass, M. Affinity and Efficacy Studies of Tetrahydrocannabinolic Acid A at Cannabinoid Receptor Types One and Two. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2017**, *2*, 87–95. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Citti, C.; Pacchetti, B.; Vandelli, M.A.; Forni, F.; Cannazza, G. Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA). *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *149*, 532–540. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
38. Sexton, M.; Shelton, K.; Haley, P.; West, M. Evaluation of Cannabinoid and Terpenoid Content: Cannabis Flower Compared to Supercritical CO2 Concentrate. *Planta Med.* **2018**, *84*, 234–241. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. 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. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
40. Maayah, Z.H.; Takahara, S.; Ferdaoussi, M.; Dyck, J.R.B. 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. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Maayah, Z.H.; Takahara, S.; Ferdaoussi, M.; Dyck, J.R. 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*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Nahler, G.; Jones, T.M.; Russo, E.B. Cannabidiol and Contributions of Major Hemp Phytocompounds to the “Entourage Effect”; Possible Mechanisms. *Altern. Complement. Integr. Med.* **2019**, *5*, 1–16. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Gallily, R.; Yekhtin, Z. Avidekel Cannabis extracts and cannabidiol are as efficient as Copaxone in suppressing EAE in SJL/J mice. *Inflammopharmacology* **2019**, *27*, 167–173. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Baron, E.P.; Lucas, P.; Eades, J.; Hogue, O. 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. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Aran, A.; Harel, M.; Cassuto, H.; Polyansky, L.; Schnapp, A.; Wattad, N.; Shmueli, D.; Golan, D.; Castellanos, F.X. Cannabinoid treatment for autism: A proof-of-concept randomized trial. *Mol. Autism* **2021**, *12*, 6. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
46. Lazarjani, M.P.; Young, O.; Kebede, L.; Seyfoddin, A. Processing and extraction methods of medicinal cannabis: A narrative review. *J. Cannabis Res.* **2021**, *3*, 1–15. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
47. Sommano, S.R.; Chittasupho, C.; Ruksiriwanich, W.; Jantrawut, P. The Cannabis Terpenes. *Molecules* **2020**, *25*, 5792. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
48. Potter, D.J. 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. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
49. Russo, E.B. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front. Plant Sci.* **2019**, *9*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Boncan, D.A.T.; Tsang, S.S.; Li, C.; Lee, I.H.; Lam, H.-M.; Chan, T.-F.; Hui, J.H. Terpenes and Terpenoids in Plants: Interactions with Environment and Insects. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7382. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
51. Huang, A.C.; Osbourn, A. Plant terpenes that mediate below-ground interactions: Prospects for bioengineering terpenoids for plant protection. *Pest Manag. Sci.* **2019**, *75*, 2368–2377. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Eyal, A.M.; Raz, N. Terpene-Enriched Cannabinoid Composition. WO 2017/158539. [Available online](#) (accessed on 1 July 2022).
53. Raz, N.; Eyal, A.M. Terpene-Enriched Cannabinoid Product for Women Health. WO 2019/003163. [Available online](#) (accessed on 1 July 2022).
54. Raz, N.; Eyal, A.M. Terpene-Enriched Cannabinoid Compositions and Uses Thereof in the Treatment of Infectious Conditions. WO 2019/220324. [Available online](#) (accessed on 1 July 2022).
55. Raz, N.; Berneman Zeitouni, D.; Heller, I.; Eyal, A.M. Terpene-Enriched Cannabinoid Composition and Method of Treatment for Treating Conditions And/or Symptoms Associated With Autism Spectrum Disorder. WO 2020/157639. [Available online](#) (accessed on 1 July 2022).
56. Guideline, I.C.H. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *ICH Harmon. Guidel. Bioanal. Method Valid. M* **2019**, *10*, 2018. [[Google Scholar](#)]
57. European Pharmacopoeia Commission. Strasbourg: Council OF Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. *Eur. Treaty Ser.* **2010**. [[Google Scholar](#)]
58. The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia: The National Formulary*; The United States Pharmacopeial Convention: Rockville, MD, USA, 2018. [[Google Scholar](#)]

למידע נוסף ולשיתופי 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 והייעוץ הרוקחי למטופלים: 072-22-11-500.