



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana da Conceição Vinagre

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Carina Albuquerque e da Dra. Olga Santos e Monografia intitulada “Extraction of Medicinal Cannabis-Derived Compounds: A Systematic Review on Potential Critical Process Parameters and Material Attributes for a Quality by Design Approach”, sob a orientação da Professora Doutoranda Helena Filipa Bigares Grangeia, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana da Conceição Vinagre

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Carina Albuquerque e da Dra. Olga Santos e Monografia intitulada “Extraction of Medicinal Cannabis-Derived Compounds: A Systematic Review on Potential Critical Process Parameters and Material Attributes for a Quality by Design Approach”, sob a orientação da Professora Doutoranda Helena Filipa Bigares Grangeia, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Joana da Conceição Vinagre, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018273874, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Extraction of Medicinal Cannabis-Derived Compounds: A Systematic Review on Potential Critical Process Parameters and Material Attributes for a Quality by Design Approach” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2023.

Joana da Conceição Vinagre

(Joana da Conceição Vinagre)

Agradecimentos

Aos meus pais, os que permitiram que tudo isto fosse possível, os que nunca me deixaram desistir e me dão forças todos os dias para ser mais e melhor. **À minha irmã**, por ser a companheira de uma vida e apoio incondicional em qualquer situação.

À madrinha Yaneth, ao tio Marco e aos primos por, mesmo longe, estarem sempre presentes física e mentalmente em todas as minhas etapas da vida.

À avó Ema, por se orgulhar de mim seja qual for o estado em que me encontre.

Ao meu Pedro, por ser o meu psicólogo pessoal e a melhor e maior surpresa que a vida me reservou.

À Joana e à Laura, por serem as primeiras e maiores parceiras desta viagem, as amigas de todas as horas. Coimbra vai ter saudades nossas. **À Maria João**, pela amizade especial, pelas palavras de conforto e por ser o meu braço direito em tantas aventuras. **À Sofia, à Neuza, à Francisca e à Maria**, pela amizade e por todas as conversas, confissões e risadas. **À Marta**, por todo o apoio e por me guiar ao longo de todo este percurso. **À Helena**, que me apoiou em todos os momentos.

À Professora Dra. Helena, por toda a paciência, disponibilidade e ensinamentos.

À Dra. Carina, ao Dr. José, por me ajudarem na construção da futura farmacêutica que serei, pela amizade e por me mostrarem o valor e impacto que temos na sociedade.

À equipa da Tilray, Portugal, pela experiência incrível que me proporcionaram.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os que cruzaram caminho comigo e que tornaram este percurso tão especial, um enorme obrigada!

Coimbra, não te direi adeus, porque te levarei eternamente comigo.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas e Acrónimos	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Araújo Vicente.....	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes	10
3.1.1. Dinâmica da Equipa.....	10
3.1.2. Confiança depositada pela equipa.....	11
3.1.3. Plano de Estágio.....	11
3.2. Pontos Fracos	11
3.2.1. Falta de contacto com medicamentos manipulados.....	11
3.2.2. Lacuna no plano do MICF no aconselhamento a grávidas, mães em amamentação e bebês	12
3.3. Oportunidades	13
3.3.1. Realização de formações de saúde ocular, produtos veterinários e dermofarmácia e cosmética	13
3.3.2. Realização de procedimentos do Fecho do mês.....	13
3.3.3. Realização de uma Autoinspeção.....	14
3.4. Ameaças.....	15
3.4.1. Medicamentos Esgotados	15
3.4.2. Pedido de dispensa de MSRM sem receita por parte dos utentes.....	16
3.4.3. Dificuldade de acesso a cuidados de saúde por parte da população.....	17
4. Casos Práticos.....	17
5. Conclusão.....	21
6. Bibliografia.....	23

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas e Acrónimos	25
1. Introdução.....	26
2. Análise SWOT	27
2.1. Pontos Fortes	27
2.1.1. Indústria Farmacêutica Pioneira na área de desenvolvimento de canábis medicinal.....	27
2.1.2. Aquisição e consolidação de conhecimentos de diversos processos, técnicas e metodologias.....	28
2.1.3. Multidisciplinaridade da equipa.....	31
2.1.4. Valores e princípios da empresa.....	31

2.2. Pontos Fracos	32
2.2.1. Falta de Autonomia em Diversas Tarefas	32
2.3. Oportunidades	32
2.3.1. Participação em formações internas	32
2.3.2. Aplicação prática dos conceitos teóricos adquiridos no MICF	32
2.3.3. Excelentes instalações e condições de trabalho, rigor e monitorização detalhada dos procedimentos	33
2.4. Ameaças	33
2.4.1. Duração do Estágio	33
3. Conclusão.....	34
4. Bibliografia.....	35

Parte III - Monografia

List of abbreviations	37
Abstract	38
Resumo	39
1. Introduction	40
1.1. Biosynthesis of cannabinoids	40
1.2. Decarboxylation.....	42
1.3. Quality by Design in the Pharmaceutical Industry.....	43
2. Methods	46
3. Authors' Affiliation	48
4. Techniques for Extraction of Medicinal Cannabis-Derived Compounds	49
5. Potential CMAs.....	55
6. Potential CPPs.....	57
7. Potential CQAs.....	59
8. Future Prospects and Conclusions.....	61
References.....	65

Parte I

Relatório de Estágio Farmácia Comunitária

Farmácia Araújo Vicente

Sob orientação da Dra. Carina Albuquerque

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

DT	Diretora Técnica
FAV	Farmácia Araújo Vicente
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PMM	Preparação de Medicamentos Manipulados
SNS	Sistema Nacional da Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

Na conjuntura atual, a atividade farmacêutica revela grandes desafios e responsabilidades distintas no que concerne à prestação de cuidados de saúde, o farmacêutico tem um papel preponderante na garantia à acessibilidade ao medicamento e promoção do uso responsável do mesmo.

Aliado à distribuição geográfica das farmácias, temos a competência e a disponibilidade na prestação de serviços de saúde por parte do farmacêutico, que, habitualmente, representa a primeira possibilidade de acesso aos cuidados de saúde. Deste modo, o farmacêutico tem um papel fundamental ao ser um dos profissionais de saúde com maior proximidade à população.

A formação multidisciplinar e a capacidade de adaptação são ferramentas indispensáveis aos vários desafios com enorme repercussão social que o farmacêutico enfrenta diariamente, como são exemplo, o aumento do número de doentes com doenças crónicas e o envelhecimento.

Deste modo, torna-se fulcral na formação dos estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a realização de formação prática em Farmácia Comunitária, não só no sentido de consolidar todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, como também adquirir novas competências que dificilmente se adquirem com a formação teórica. O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária é componente integrante do plano de estudos do MICF sendo esta obrigatória pois para obtenção de título farmacêutico é necessário, de acordo com a Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, que, no durante ou no final da formação teórica e prática, se realize um estágio numa farmácia aberta ao público.¹

Neste sentido, tive oportunidade de realizar o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Araújo Vicente, entre 10 de janeiro e 28 de abril, sob a orientação da Dra. Carina Albuquerque e colaboração da restante equipa.

O presente relatório irá transmitir através de uma análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) a visão geral do estágio realizado, realçando os aspetos de maior relevância na minha aprendizagem e o seu impacto no meu futuro enquanto profissional de saúde.

2. Farmácia Araújo Vicente

A Farmácia Araújo Vicente localiza-se no centro da vila do Troviscal e tem como proprietária e diretora técnica (DT) a Dra. Luísa Basto. O horário da farmácia de 2ª a 6ª feira é das 9h às 20h, sábado das 9h às 19h e domingo das 9h às 13h. É constituída por uma equipa experiente, proativa e multidisciplinar de três elementos: duas farmacêuticas, entre as quais a DT e um técnico farmacêutico. Além disso, a Farmácia constitui parte integrante da rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), recorrendo ao *software* Sifarma 2000® e Novo Módulo de Atendimento do Sifarma® como ferramenta de gestão e atendimento, e usufruindo dos benefícios que a rede de Farmácias Portuguesas tem, como o Cartão Saúde. Os fornecedores preferenciais da Farmácia Araújo Vicente são a Plural+Udifar e a Cooprofar ou, mais pontualmente, a Alliance Healthcare. Em caso de produtos de vertente mais específica, como veterinária ou dermocosmética, as encomendas podem ser feitas diretamente a fornecedores ou laboratórios específicos.

A Farmácia Araújo Vicente oferece um diversificado conjunto de serviços desde aconselhamento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde; administração de vacinas e injetáveis; medição da tensão arterial; medição de parâmetros bioquímicos como a glicémia, colesterol, triglicéridos; preparação individualizada da medicação (PIM); preparação de alguns de medicamentos manipulados (PMM); e recolha de medicamentos através da VALORMED. Separadamente dos serviços prestados pelos elementos da equipa da farmácia, existe ainda um gabinete onde existe a possibilidade de os utentes beneficiarem de consultas de podologia, nutrição e consultoria do Instituto Esthederm®/Bioderma®.

3. Análise SWOT

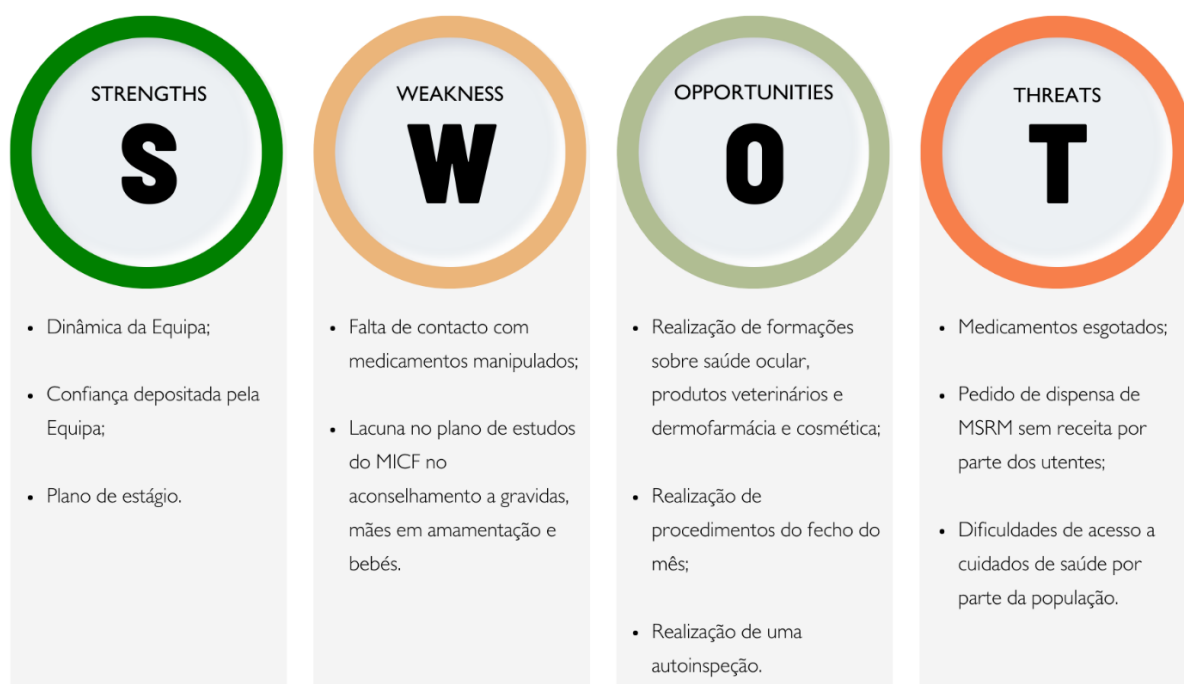


Diagrama I. Análise SWOT referente ao estágio na Farmácia Araújo Vicente.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Dinâmica da Equipa

A Farmácia Araújo Vicente é caracterizada por uma equipa dinâmica, muito qualificada e com um grande espírito de entajuda e resiliência. A cooperação entre colaboradores com o intuito de prestar o melhor aconselhamento é algo bastante notável e que demonstra o constante foco no utente. De igual forma, também a mim se mostraram sempre disponíveis para ajudar e responder de forma compreensiva a todas as questões colocadas. A boa disposição e o ambiente amigável tiveram um papel preponderante na minha rápida integração, e, são também o reflexo de que na praticidade o farmacêutico não deve somente ter um papel importante na comunidade, como também, é necessário criar um bom ambiente profissional que irá elevar o desempenho e a motivação diários e, conseqüentemente, a produtividade e qualidade na prestação de serviços à comunidade.

No decorrer do estágio, tive sempre presente a importância de ter um papel ativo na cooperação com a equipa, trabalhei em prol dos objetivos comuns, de forma a potenciar a eficaz resolução de problemas. A liberdade proporcionada na realização de tarefas permitiu-me desenvolver competências tais como, comunicação, relações interpessoais, proatividade e espírito crítico. A equipa da Farmácia Araújo Vicente foi uma enorme motivação e fonte de

segurança durante todo o estágio, sendo assim um dos principais pontos fortes do meu Estágio Curricular.

3.1.2. Confiança depositada pela equipa

Anteriormente ao estágio curricular realizado na Farmácia Araújo Vicente, tive a oportunidade de realizar um estágio de verão na mesma, o que me permitiu conhecer a dinâmica de funcionamento da farmácia, melhorando o meu desempenho. Desde o meu primeiro dia de estágio curricular na FAV, senti a confiança em mim depositada por parte da equipa que me recebeu, uma vez que, me concederam a oportunidade de realizar atendimento ao público logo nesse dia, no entanto, sempre supervisionada pelos membros da equipa. Gradualmente, fui realizando a tarefa com mais autonomia, rigor e segurança, tudo isso resultado da confiança e positividade que a equipa sempre demonstrou nas minhas capacidades e métodos de trabalho.

3.1.3. Plano de Estágio

No decurso do meu estágio tive oportunidade de aprender e realizar diversas tarefas inerentes à boa gestão e funcionamento de uma farmácia, como a realização de encomendas diárias, receção de encomendas, armazenamento de medicamentos e produtos de saúde, gestão e dispensa de reservas, registo diário de temperaturas e humidade, medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos, realização de PIMs, dinamização do espaço de atendimento ao público de acordo com a sazonalidade dos produtos, faturação mensal, verificação de validade, realização de uma autoinspeção e atendimento ao público.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Falta de contacto com medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados apresentam uma grande importância no que refere à adequação da terapêutica às necessidades específicas do utente, permitindo assim oferecer uma terapêutica personalizada ao utente e colmatar as lacunas existentes no mercado farmacêutico. Atualmente, a PMM é uma prática pouco usual e cada vez menos executada devido à diversidade de produtos existentes no mercado, este facto leva a que se recorra ao medicamento manipulado como última opção. A Farmácia Araújo Vicente não prepara com frequência medicamentos manipulados, sendo que durante o meu estágio tive oportunidade de preparar somente um medicamento manipulado, álcool 70% boricado à saturação. Quando surgem prescrições de medicamentos manipulados, é habitualmente contactada a Farmácia

Serpa Pinto, no Porto, para encomendar o medicamento manipulado, que será enviado através de um armazenista. Infelizmente, tendo em conta as circunstâncias, não tive oportunidade de aprender mais sobre a área da Farmácia Galénica, sendo uma área de destaque para o farmacêutico e onde o mesmo se diferencia dos demais profissionais de saúde era importante ter mais contacto com a mesma.

É importante destacar a responsabilidade que tem o Farmacêutico em assegurar que as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados são cumpridas, assim como a necessidade de condições específicas de segurança e assepsia para garantir a qualidade do produto final.

3.2.2. Lacuna no plano do MIF no aconselhamento a grávidas, mães em amamentação e bebés

Os bebés e as grávidas requerem especial atenção devido quer à sua vulnerabilidade, quer ao facto de se tratar de uma nova fase de vida para a mãe e que, será extremamente importante para o desenvolvimento adequado do bebé. Durante a gravidez e a amamentação, podem ser necessários suplementos nutricionais, o farmacêutico pode fornecer informações sobre quais suplementos são benéficos e seguros visto que, algumas substâncias podem ser prejudiciais para grávidas, lactantes e bebés. Por outro lado, nem todas as mães conseguem amamentar, e em algumas situações, o uso de leite em pó é necessário. Um farmacêutico pode fornecer informações sobre as opções disponíveis, os seus ingredientes, a composição nutricional e preparação adequada, de forma a escolher a fórmula mais adequada para atender às necessidades específicas do bebé, como alergias ou intolerâncias.

A elevada variedade de produtos para cuidados com bebés e grávidas, associada às expectativas cada vez mais informadas das grávidas e recém-mães, gerou algum sentimento de hesitação e insegurança por minha parte durante o aconselhamento ou esclarecimento de dúvidas. Esse cenário é ainda mais complexo devido ao constante crescimento do mercado, com informações em constante evolução e uma ampla gama de opções disponíveis. Nesse contexto, é essencial reconhecer a importância da procura por educação contínua além do conhecimento adquirido por meio da formação inicial através do MIF. Isso permitirá enquanto farmacêuticos oferecer orientações atualizadas e precisas, promovendo melhor atendimento às necessidades das grávidas e mães recentes.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Realização de formações de saúde ocular, produtos veterinários e dermofarmácia e cosmética

Na área veterinária, enfrentei momentos de insegurança no atendimento, especialmente quando me deparei com questões que estavam fora do meu domínio. A Farmácia Araújo Vicente tem diversos produtos veterinários em exposição com os quais não estava muito familiarizada, apesar da prontidão da equipa técnica para prestar esclarecimentos, senti que faltava uma base sólida e estruturada para aplicar meus conhecimentos na prática.

Localizada numa área rural, a FAV tem uma grande demanda por produtos voltados principalmente para animais de estimação, como cães e gatos, além de outros animais comuns na comunidade, como vacas, porcos, cabras, ovelhas e coelhos. Percebi que, embora tenha tido unidades curriculares relacionadas com a veterinária durante o curso de MICF, a formação disponibilizada por um médico veterinário do Espaço Animal e o contato direto com a temática ao balcão foram cruciais para aprofundar meu entendimento nesse campo. Com a ajuda da equipa e com a formação em produtos veterinários, consegui ganhar confiança e desenvolver minhas aptidões no atendimento veterinário, permitindo-me aconselhar sobre desparasitantes internos e externos para cães e gatos, contraceptivos orais para gatas, suplementos vitamínicos para animais, vacinas contra hemorragia e mixomatose em coelhos, bem como leite de substituição para bovinos.

Também a saúde ocular era uma área com a qual não sentia confiança no aconselhamento, através da Edol[®] realizei uma formação que permitiu conhecer os variados produtos de oftalmologia deste laboratório, desde MSRM, a MNSRM, dispositivos médicos e suplementos alimentares, bem como os seus mecanismos de ação e as suas indicações terapêuticas.

Por último, foi-me concedida a oportunidade de participar no Curso Geral da Bioderma[®] o que considero ter sido muito vantajoso pois adquiri conhecimentos sobre todas as gamas da marca, o que me permitiu solidificar o meu aconselhamento em dermofarmácia e cosmética na FAV, uma vez que a Bioderma[®] é uma marca com bastante expressão na mesma.

3.3.2. Realização de procedimentos do Fecho do mês

No final de fevereiro e março, tive a oportunidade de observar e realizar os procedimentos de fim de mês na Farmácia Araújo Vicente. Durante esse período, aprendi de forma detalhada como organizar as receitas de acordo com os diferentes subsistemas de saúde

e como enviar a faturação às entidades relevantes, garantindo que a farmácia recebe o reembolso das comparticipações dos medicamentos dispensados ao longo do respetivo mês. Esse conhecimento acrescentou valor significativo à minha experiência de estágio, pois permitiu-me entrar em contato com uma vertente da Farmácia Comunitária mais correlacionada com a gestão da mesma.

O processo de conferência das receitas e de faturação mensal envolve verificar e organizar os documentos que comprovam a compra de medicamentos sujeitos a comparticipação por parte de respetivos organismos. Isso inclui a revisão de receitas manuais para garantir que estão devidamente assinadas, datadas e carimbadas. Para os comprovativos enviados a outros organismos, é necessário confirmar se a seleção feita no momento da dispensa está correta, ou seja, se a entidade escolhida para comparticipação corresponde à entidade correta a que o utente tem direito. Após a verificação, os documentos são separados de acordo com essas diversas entidades/organismos.

Através desta tarefa tomei conhecimento dos vários sistemas de comparticipação que existem para além do Sistema Nacional de Saúde (SNS), sendo que, cada organismo ou programa de comparticipação comparticipa de maneira distinta. Existem organismos que fornecem comparticipações em conjunto com a entidade principal, ou seja, adicionam uma comparticipação ao valor já comparticipado pela entidade principal. Nesses casos, para que o utente possa usufruir da comparticipação adicional, é necessário apresentar o cartão de beneficiário válido no momento da dispensa. No final do atendimento será emitido um documento de faturação que é assinado pelo utente e posteriormente enviado ao segundo organismo de comparticipação. Acompanhar o processo de faturação mensal foi valioso, pois, muitas vezes é necessário esclarecer dúvidas sobre comparticipações aos utentes de forma eficiente.

3.3.3. Realização de uma Autoinspeção

A realização de autoinspeções pelas farmácias é uma prática fundamental para garantir a conformidade com as regulamentações e padrões de qualidade estabelecidos para a operação segura e eficaz de estabelecimentos farmacêuticos. Essas inspeções internas desempenham um papel crítico em manter a integridade da prática farmacêutica bem como, assegurar o bem-estar dos utentes.

As farmácias estão sujeitas a regulamentações rigorosas impostas pelas autoridades de saúde e entidades reguladoras, como o INFARMED, I.P. A realização de autoinspeções permite que as farmácias avaliem a sua conformidade com essas regulamentações e identifiquem áreas

que possam necessitar de melhorias ou ajustes para estar de acordo com as normas. Deste modo, ajudam a manter padrões elevados de qualidade e segurança na prestação de cuidados de saúde. Ao avaliar processos e procedimentos internos, as farmácias podem identificar riscos potenciais e implementar medidas para prevenção de erros de dispensa, contaminações e outros problemas que possam afetar a saúde dos pacientes. As autoridades de saúde e entidades reguladoras podem realizar inspeções surpresa ou programadas às farmácias. A realização de autoinspeções ajuda as farmácias a estarem preparadas para essas inspeções, demonstrando o compromisso com a qualidade, segurança e conformidade.

Através da colaboração na realização desta autoinspeção na FAV, tive oportunidade de ajudar na identificação de problemas e melhoria de processos. Aprendi muito em vários aspetos que desconhecia a sua importância e por vezes, até existência, como por exemplo, a necessidade de existirem *dossiers* com documentação específica sobre determinada matéria, a informação que deve estar obrigatoriamente visível no local de atendimento ao público para que os utentes tenham direito a essas informações, as sinaléticas necessárias em toda a infraestrutura, entre muitos outros aspetos.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos Esgotados

Uma realidade comum em qualquer farmácia é lidar com medicamentos esgotados e em falta. Essa questão tem-se agravado ao longo do tempo, sendo que, a indústria farmacêutica enfrenta desafios em garantir uma produção adequada e oportuna para suprir a escassez de medicamentos devido ao aumento da demanda por certos medicamentos por parte dos consumidores. Isso leva a situações em que os *stocks* podem esgotar por semanas ou até meses, sem um prazo definido para resolução. Para lidar com essa incerteza, a equipa da FAV geralmente contacta com armazenistas preferenciais, laboratórios e até mesmo outras farmácias para assegurar que o utente tem a medicação necessária para continuar com a sua terapêutica.

Durante o meu período de estágio, pude perceber que essa falta de medicamentos muitas vezes levava os doentes a interromper a terapêutica por decisão própria, o que resultava em novos desafios, incluindo a falta de adesão à terapêutica. Essas situações podem causar transtornos significativos, representando uma ameaça tanto para os utentes que ficam sem acesso a determinados tratamentos, como também para a farmácia, que enfrenta dificuldades em lidar com a insatisfação da pessoa que requisita os seus serviços e que, por vezes, não compreende a situação. Foram alguns os atendimentos que resultaram em situações

desconfortáveis uma vez que o utente não conseguia entender o porquê de um medicamento que tomava habitualmente não estar disponível, sem qualquer previsão para reposição. Exemplos disso foram o caso do Lasix®, Inderal®, Rivotril®, Neurobion®, Ozempic®, que ficaram em falta nos laboratórios bastantes semanas e até meses.

Para além destas situações, existiram momentos em que os utentes optaram por procurar outras farmácias na esperança de conseguir obter todos os medicamentos necessários, incluindo aqueles que estavam em falta. Lidar com estas situações levou a uma sensação de desconforto, e em alguns casos, os utentes chegaram a culpar a farmácia ou seus colaboradores pelo problema. A satisfação de quem recorre aos serviços de uma farmácia é a prioridade, atualmente, as farmácias comunitárias enfrentam desafios em lidar com as expectativas dos utentes perante esta situação.

3.4.2. Pedido de dispensa de MSRM sem receita por parte dos utentes

Durante o meu estágio, pude perceber a importância que os utentes atribuem a certos medicamentos, muitas vezes influenciados pela opinião de familiares ou amigos, mesmo quando não há uma receita médica adequada. A dispensa e o uso inadequado de medicamentos são preocupantes não apenas a nível individual, mas também como uma questão de saúde pública, representando uma ameaça significativa para o setor farmacêutico.

Infelizmente, esta situação ocorre em parte devido à prática de algumas farmácias que cedem facilmente a solicitações de medicamentos. Isso abre caminho para a automedicação excessiva e inadequada, colocando em risco a saúde do utente e daqueles ao seu redor. Foram várias as vezes que me solicitaram antibióticos, como a Fosfomicina Monuril® e o Clavamox DT®, ou analgésicos/anti-inflamatórios mais fortes, simplesmente porque foi recomendado por um parente de confiança, ou porque, em situações anteriores, o medicamento foi adquirido e foram obtidos resultados satisfatórios.

A equipa da Farmácia Araújo Vicente demonstrou uma postura ética e conduta exemplar nesse sentido. Eles enfatizaram a seriedade desta situação e a importância do papel do farmacêutico, educaram os utentes, e mostrando que a saúde não é alcançada através do uso excessivo e inadequado de medicamentos, especialmente quando esses medicamentos não foram prescritos por um médico.

Foram vários os utentes que se mostravam firmes nas suas convicções e confiantes na sua própria informação. Isso às vezes gerava desconfiança em relação às orientações e conselhos que eu e a equipa oferecíamos. Essas situações ensinaram-me a importância da

comunicação e da postura ao balcão. Manter uma atitude correta e um discurso assertivo, empático e confiante é a chave para conquistar a confiança do utente, transmitir informações e evitar que eles se sintam descredibilizados.

3.4.3. Dificuldade de acesso a cuidados de saúde por parte da população

O Sistema Nacional de Saúde (SNS) foi estabelecido com o objetivo primordial de assegurar o direito universal à saúde para todos os cidadãos, independentemente da sua condição económica e/ou social. Ao longo destas quatro décadas, o SNS desempenhou um papel crucial na melhoria da qualidade de vida de milhões de pessoas, reduzindo desigualdades na sociedade portuguesa.

No entanto, a falta de recursos humanos quer nas Unidades de Saúde Familiar (USFs), quer em hospitais, leva a que consultas sejam adiadas/canceladas ou a que exista necessidade por parte do doente em dispensar diversas horas nas urgências para que possa ser consultado. Deste modo, muitos doentes procuram ajuda nas farmácias, onde esperam que o farmacêutico consiga prestar assistência. No entanto, em certos casos, é necessário encaminhá-los a um médico para que possam receber observação médica e, se necessário, medicação adequada, como no caso de infeções bacterianas que requerem antibióticos. Muitos também expressavam frustração com a dificuldade em obter receitas para medicação prolongada.

Ao balcão da farmácia, percebi que nem sempre as prescrições médicas correspondiam aos medicamentos em falta ao utente ou eram prescritas quantidades insuficientes, resultando em situações onde os mesmos precisavam de novas receitas num curto espaço de tempo. Essas situações colocavam-me frequentemente numa posição delicada, ao ter de explicar aos utentes sobre a necessidade de procurar novamente o médico para pedir mais prescrições.

4. Casos Práticos

Caso Prático I

Utente do sexo feminino, 81 anos, dirige-se à farmácia para solicitar chá de Pau d'arco. Questionei quem iria consumir o chá e quais as razões que levaram a utente a requerer em específico este produto. A mesma respondeu que o chá seria para ela própria tomar pois tem andado adoentada frequentemente e com algumas dores nas articulações, pelo que, uma vizinha lhe aconselhou este chá pois se tinha sentido muito melhor desde que iniciou a toma do mesmo.

Com alguma preocupação sobre este assunto, questionei à utente se estava medicada com algum fármaco antiagregante plaquetário como é o caso do ácido acetilsalicílico sendo que a mesma me disse que não tinha certezas, desta forma, tratando-se de uma utente fidelizada à farmácia fui verificar na ficha da mesma, ao que constatei que a utente estava medicada com Cartia®.

O medicamento Cartia® tem como princípio ativo o ácido acetilsalicílico (100mg), estando indicado para todas as situações vasculares em que for necessária a inibição da agregação plaquetária e a preservação da prostaciclina da parede vascular.² Deste modo, tendo o chá de Pau d'arco tem também efeitos anticoagulantes não deverá ser combinado com antiagregantes plaquetários.

Expliquei à utente que a combinação destas substâncias poderá ter consequências muito graves pois irá aumentar o risco de hemorragia, por exemplo. Daí a importância de informar o médico ou farmacêutico da toma de qualquer outro suplemento ou produto fitoterapêutico, com o intuito de evitar interações medicamentosas e potenciais efeitos colaterais. Como a utente procurava algo para fortalecer o seu sistema imunitário e também para as dores nas articulações, aconselhei o Imunoglukan® para o sistema imunitário e para evitar as dores o Moviplus® Arthro um suplemento com como glucosamina e condroitina, que são associados à saúde das articulações.

Caso Prático 2

Utente do sexo masculino, com 50 anos de idade, dirige-se à farmácia relatando desconforto e dificuldade ao evacuar, mencionando que durante esses episódios, notava manchas de sangue no papel higiénico e/ou na sanita. Comecei o aconselhamento questionando sobre a cor do sangue e se havia prurido, quais os seus hábitos de ida à casa de banho para evacuar e alimentação. Ele explicou que o sangue tinha uma tonalidade avermelhada intensa, contou que o seu novo emprego exigia que o mesmo passasse muito tempo sentado a conduzir e também mencionou que as suas práticas alimentares mudaram significativamente pois almoçava frequentemente em restaurantes, o que afetou os seus hábitos de evacuação, que agora ocorriam menos de duas vezes por semana.

Com base nessas informações sugeri o uso de um creme retal, Procto-Glyvenol®, que contem tribenosido, um anti-inflamatório com propriedades analgésicas e de cicatrização, associado à lidocaína um anestésico local.³ Recomendei a aplicação do creme duas vezes por dia, de manhã e à noite, no máximo sete dias ou até que os sintomas diminuíssem.

Aconselhei também o medicamento Daflon® 1000, um venotópico composto por uma associação de bioflavonoides, seguindo um esquema adequado para crises hemorroidárias: nos 4 primeiros dias toma 1 comprimido, 3 vezes ao dia, seguido de 3 dias com 1 comprimido, 2 vezes ao dia, adotando depois uma posologia de manutenção com 1 comprimido ao dia. Este medicamento tem a finalidade de fortalecer as paredes dos vasos sanguíneos e melhorar o tónus venoso.⁴

Não menos importante, realcei a importância aumentar a ingestão de fibras e água, enquanto reduzia o consumo de gorduras, visando prevenir a obstipação e o esforço durante a evacuação. Também enfatizei a relevância de manter uma higiene anal apropriada, incluindo a limpeza da área de forma delicada. Sugeri a prática de banhos de assento com água morna, com uma duração de 10 a 15 minutos, realizados de 2 vezes por dia. No caso de episódios agudos, expliquei que a lavagem com água fria era uma opção recomendada. Incentivei a prática regular de exercício físico.

Caso os sintomas persistissem, indiquei a importância de consultar um médico para avaliação mais aprofundada.

Caso Prático 3

Utente do sexo feminino, com 18 anos, dirigiu-se à farmácia com o desejo de encontrar produtos para lidar com a oleosidade do rosto e as borbulhas que ocasionalmente surgem na zona da testa e queixo. Ao avaliar as informações fornecidas e examinar a pele da adolescente, identifiquei que a utente possui pele mista com tendência acneica.

Iniciei a conversa enfatizando a importância da consistência ao seguir uma rotina de cuidados de pele. Recomendei que inicia-se com uma abordagem simples e expliquei as etapas fundamentais de uma rotina básica de cuidados com a pele: em primeiro lugar a limpeza, neste âmbito sugeri a utilização do gel de limpeza da Bioderma®, Sébium Gel Moussant, quer para a rotina da manhã quer para a rotina da noite, este contém sulfato de zinco e sulfato de cobre, limpa a epiderme, reduz o número de lesões e limita a secreção de sebo; em segundo lugar a hidratação, neste sentido recomendei o Hydrabio Gel-creme, um hidratante, para a rotina da manhã e para a rotina da noite o Sébium Kerato+, um creme com ativos queratolíticos, o ácido salicílico e éster de ácido málico, eficiente no pH da pele, atua na superfície e em profundidade na pele para eliminar imperfeições e marcas, preservando o conforto da pele, associados ao éster de ácido málico, um ativo de dupla função, ajuda a regular o excesso de sebo. Esse produto proporcionaria hidratação à pele enquanto ajudaria a purificá-la, corrigindo imperfeições e controlando a produção de oleosidade. E por último, na rotina da manhã é

extremamente a proteção solar, deste modo aconselhei o Photoderm Aquafluide 50+, um protetor solar fluido de rápida absorção, não comedogénico, com um FPS de 50+, de forma a proteção adequada contra os danos do sol.

Caso Prático 4

Utente do sexo feminino, com 45 anos, dirige-se à farmácia com queixas de dores abdominais, náuseas, vómitos e diarreia. Questionei se teria ingerido algum alimento que tivesse conhecimento que pudesse desencadear estes sintomas, ao que a utente respondeu que não, apenas se recorda de ingerir algo no dia jantar do dia anterior que apresentava um sabor estranho. Após avaliar a situação, suspeitei que se pudesse tratar de alguma infeção gastrointestinal. Pelo que alertei logo para a importância de recorrer a um médico se tiver febre, sangue nas fezes ou a desidratação for muito grave.

Numa primeira fase recomendei que a utente permanecesse em repouso absoluto, procedesse à ingestão de uma quantidade adequada de líquidos. Apesar dos vómitos deverá beber o máximo de líquido que consiga tolerar, ingerindo pequenas quantidades frequentemente, aconselhei uma das soluções disponíveis no mercado concebidas para reposição de líquidos e eletrólitos perdidos, chamadas de soluções de reidratação oral, o Dioralyte®. Por outro lado, aconselhei também o Prolif®, um produto com probióticos, *Saccharomyces boulardii*, ou seja, bactérias benéficas que ajudam a restaurar o equilíbrio da flora intestinal e a melhorar a diarreia e digestão.

Caso Prático 5

Utente do sexo feminino, com 36 anos, dirige-se à farmácia queixando-se que tem uma unha do pé com evidente tonalidade amarela. Questionei se a tonalidade amarela presente na unha tem uma grande proporção e/ou se está presente na matriz ungueal. A utente respondeu que não, tratava-se somente de uma ligeira diferença de tonalidade no canto da unha.

Tendo em conta esta descrição, aconselhei a utente a utilizar o verniz de Amorolfina 50mg/ml. Expliquei que a aplicação deveria ser feita 1 a 2 vezes ao dia por semana sendo que, antes da primeira aplicação é essencial que a superfície da unha afetada seja limada tanto quanto possível. De seguida, a superfície da unha deve ser limpa, utilizando uma compressa embebida em álcool. Sempre que se repetir a aplicação, as unhas afetadas devem de novo ser limadas e limpas com uma compressa embebida em álcool de forma a retirar eventuais resíduos de verniz. O verniz deve secar durante 3-5 minutos.⁵

Além do tratamento antifúngico, a utente também expressou interesse em fortalecer as suas unhas das mãos, uma vez que as mesmas se encontravam frágeis e finas, devido ao seu emprego que exigia contacto com muitos produtos de limpeza e água. Para essa situação, foi sugerido o uso do produto Isdin Si-Nails[®], um produto fortalecedor de unhas de aplicação diária sobre as unhas limpas, secas e sem verniz. Para aplicar basta passar o pincel humedecido por todo o contorno da unha e cutícula. Este fortalecedor de unhas contém: ácido hialurónico catiónico que permite manter hidratação da unha durante mais tempo; óleo de *Pistacia lentiscus* que estimula a síntese de proteínas associadas à queratina, aumentando a espessura das unhas; e o silício orgânico que penetra facilmente nas unhas favorecendo o crescimento e a qualidade das mesmas.⁶

Ao fornecer estes aconselhamentos, a utente foi orientada sobre como tratar as unhas, tanto em relação à infeção fúngica quanto à fragilidade das unhas.

5. Conclusão

Findados os 4 meses de Estágio Curricular na Farmácia Araújo Vicente, reconheço a grande aprendizagem, tanto profissional como pessoal que retiro desta grande experiência. Através deste estágio tive a oportunidade de verdadeiramente entender a importância de um farmacêutico comunitário, um profissional que é muito mais que um mero dispensador de medicamentos. Para os farmacêuticos desafios são estímulos associados à superação, à prestação de mais e melhores serviços à população, desafios esses que são superados muitas vezes com falta de recursos, mas com muita responsabilidade, capacidade, competência e também preocupação e dedicação à comunidade que servem. Enfrentamos desafios constantes, contudo tenho confiança de que encontrarei colegas de profissão que se manterão incansáveis na missão de fortalecer e enaltecer o nosso papel na sociedade.

Através deste estágio foi possível consolidar muito conhecimento teórico apreendido ao longo do MICF, mas não só. Em Farmácia Comunitária estamos em contato direto com a essência mais humana da profissão farmacêutica, o que nos oferece a *chance* de crescer e aprimorar a nossa sensibilidade, desenvolvi competências sobretudo de carácter emocional, comunicativo e humano que decerto me irão tornar numa melhor farmacêutica e profissional. Dediquei-me constantemente a aproveitar ao máximo este período de estágio e fui uma afortunada por ter exemplos inspiradores que me mostraram a importância de equilibrar as prioridades e de centralizar o foco nas pessoas, na sua saúde e no nosso aconselhamento.

A toda a equipa da Farmácia Araújo Vicente, o meu enorme agradecimento por todos os conhecimentos transmitidos e dedicação em dispensarem do seu tempo a transmitir os melhores valores possíveis da nossa classe que tanto dá ao SNS. As farmácias são a entrada para o SNS, com esta equipa aprendi que nem só de medicamentos se faz uma farmácia. Foram algumas as vezes que ouvi “nesta farmácia entramos doentes, mas saímos mais reconfortados e alegres” é bom saber que fazemos parte de um local onde a generalidade de quem nos visita se sente ouvido e bem acolhido. Concluo esta fase com profunda gratidão e uma forte determinação para enfrentar o futuro. Sinto-me motivada a aplicar todo o conhecimento e experiência que adquiri na construção da profissional que almejo ser, sempre com a missão de contribuir para a saúde e o bem-estar da comunidade.

6. Bibliografia

1. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013 - 2013).
2. INFARMED – **Cartia 100mg** – Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 29 de maio de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
3. INFARMED – **Procto-Glyvenol 50 mg/g + 20 mg/g Creme rectal** – Resumo das Características do Medicamento. [Consult. 29 mai. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
4. INFARMED – **Daflon 1000 mg** – Resumo das Características do Medicamento. [Consult. 29 mai. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
5. **Bluepharma Genéricos | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica** - [Consult. 29 mai. 2023]. Disponível em <https://www.bluepharmagenericos.pt/Produtos/BLGN/MedicamentoNaoSujeitoReceita/81/amorolfina>.
6. **Isdin Si-Nails Fortalecedor de unhas | ISDIN** - [Consult. 29 mai. 2023]. Disponível em <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/si-nails/fortalecedor-de-unhas>.

Parte II

Relatório de Estágio Indústria Farmacêutica

Tilray, Portugal

Sob orientação da Dra. Olga Santos

Lista de abreviaturas e acrónimos

Δ^9 - THC	Δ^9 - tetrahydrocannabinol
API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
CBD	Canabidiol
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ICP-MS	<i>Inductively coupled plasma mass spectrometry</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
GACP	<i>Good Agricultural and Collection Practice</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
QC	<i>Quality Control</i>
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

Com o intuito de oferecer uma variada experiência para o futuro profissional do estudante de Ciências Farmacêuticas, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra permite aos seus estudantes a realização de um segundo estágio curricular, para além do obrigatório em farmácia comunitária. A Indústria Farmacêutica é uma das possíveis áreas de intervenção farmacêutica, nesta são diversos os departamentos em que o farmacêutico poderá dar o seu contributo em virtude da sua ampla e completa formação.

Deste modo, optei por realizar o meu segundo estágio na Tilray Portugal, localizada em Cantanhede, distrito de Coimbra, onde exerci funções no departamento de Controlo de Qualidade (QC) com início a 2 de maio de 2023 e término a 19 de julho de 2023, sob orientação da Dra. Olga Santos.

Fundada no Canadá em 2013, a Tilray é uma das empresas líderes na produção, desenvolvimento e investigação de canábis medicinal a nível mundial.¹ Pioneiros no futuro da investigação, cultivo, processamento e distribuição de produtos farmacêuticos à base de canábis medicinal, a Tilray caracteriza-se pela hombridade e integridade em construir evidência científica de modo a sustentar a mudança do paradigma global no que diz respeito à canábis medicinal.²

No que concerne à estruturação da empresa a nível europeu, a sede principal da Tilray Europe encontra-se na Alemanha, sendo que existem membros da equipa por toda a Europa, substancialmente em Portugal, onde se encontram as instalações de cultivo e processamento da canábis medicinal. As instalações Tilray em Cantanhede, auxiliam à investigação clínica, desenvolvimento de produtos e distribuição dos mesmos.

Quanto ao Departamento de Controlo de Qualidade, este realiza funções relacionadas com a amostragem, testes e especificações, bem como todos os procedimentos que permitem a libertação dos produtos para o mercado, uma vez que todos os produtos são devidamente avaliados para que possam ser comercializados. O QC deve estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controlo de qualidade, vigiar o controlo das amostras de referência ou retenção de materiais e produtos, garantir a monitorização da estabilidade de produtos, participar na investigação de reclamações relacionadas com a qualidade do produto, entre outras operações, sendo que estas devem ser realizadas de acordo com procedimentos escritos e, quando necessário, registadas.

A opção por realizar um estágio na Tilray incidiu sobre o facto da mesma se tratar de uma indústria singular e com várias particularidades, onde perspectivava contactar com um API

extremamente regulado adjacente/acoplado às normas pelas quais a indústria farmacêutica se orienta, as *Good Manufacturing Practice* (GMP). Deste modo, após uma reflexão sobre a minha jornada nesta empresa, irei realizar uma análise SWOT onde identifico e apresento os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) que considero ter experienciado no decorrer dos 3 meses de estágio.

2. Análise SWOT



Diagrama I. Análise SWOT referente ao estágio na Tilray, Portugal.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Indústria Farmacêutica Pioneira na área de desenvolvimento de canábis medicinal

Como disse anteriormente, a Tilray trata-se de uma indústria farmacêutica pioneira global na produção, investigação e desenvolvimento de preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais. Cultiva e produz uma vasta gama de cultivares (índicas, sativas e híbridas) para satisfazer as necessidades medicinais da população mundial. É uma empresa de renome a nível internacional sem precedentes e, deste modo, considero que tive uma grande oportunidade em poder aprender mais sobre a planta *Cannabis Sativa* e os processos a que a mesma está sujeita até ao produto final numa empresa com bastante prestígio.

2.1.2. Aquisição e consolidação de conhecimentos de diversos processos, técnicas e metodologias

Estudos de estabilidade

A estabilidade de um produto pode ser afetada pelo tempo de armazenamento, pelas condições de armazenamento (temperatura e humidade), pelo sistema de fecho do produto como também a forma/material de embalagem em que se encontra. Sendo a Tilray uma indústria farmacêutica, com a adjuvante de ter a sua produção própria de matéria-prima, torna-se extremamente importante realizar estudos de estabilidade.

Os estudos de estabilidade são um requisito obrigatório, por exemplo, no processo de registo de todos os produtos medicinais, incluindo assim os Produtos à Base de Plantas Medicinais. Os testes em questão são realizados para que seja possível definir as condições de armazenamento e prazo de validade do produto, uma vez que, é necessário ter um comprovativo do prazo de validade postulado para o *dossier* de registo do produto, tal como, fornecer evidências do impacto das variações de temperatura e humidade na qualidade do produto. Deste modo, garante-se a qualidade do produto para a segurança e bem-estar do doente.

Na Tilray são realizados diversos estudos de estabilidade:

- Estudos de estabilidade iniciais ou de desenvolvimento, isto é, estudos a longo prazo (25°C/ 60%RH), estudos intermédios (30°C/ 75%RH) e estudos acelerados (40°C/ 75%RH) preferencialmente, em lotes de validação apenas de acordo com protocolos preceituados para estabelecer o reteste de um API ou o prazo de validade de um produto acabado. Estes estudos visam a obter aprovação para o registo de um novo medicamento ou fármaco no seu embalagem final. Podem ser realizados em escala piloto ou num lote de produção em escala real, sendo que o importante será ter uma amostra que permita dados suficientes para fornecer suporte ao prazo de validade proposto ou período de reteste de acordo com as condições de armazenamento rotuladas.

- Estudos de estabilidade de monitorização anuais ou “*ongoing*”, trata-se do processo de monitorização de um produto acabado que foi colocado no mercado. O estudo é conduzido, preferencialmente, no primeiro lote produzido de cada ano. Os estudos *ongoing* são também realizados após uma alteração significativa no processo de fabrico com o intuito de provar que aquela alteração não terá impacto na qualidade e estabilidade do produto final. Estes são realizados nas condições de armazenamento recomendadas durante o período estipulado de validade.

- Estudos de estabilidade “*in-use*”: O objetivo deste estudo de estabilidade é estabelecer, quando aplicável, um período de tempo durante o qual um produto multidoso pode ser usado, sendo que, a sua qualidade se mantém dentro dos padrões de especificação após abertura do recipiente.³ Segundo as *guidelines*, se possível, o teste deve ser realizado na quantidade restante final do produto no recipiente, em pontos de tempo intermediários e no final do prazo de validade *in use* proposto.

- Estudos de “*holding time*”: O armazenamento de um medicamento a granel é definido pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), com referência principal a formas farmacêuticas sólidas orais, mas também a formas farmacêuticas líquidas, como “qualquer estágio no processo de fabricação de qualquer produto farmacêutico em que o volume é armazenado antes do processamento posterior”.⁴ Estes estudos servem para provar que a matéria mantém as suas propriedades durante o período de “espera”.

Análises de rotina

Com o intuito de certificar a conformidade dos produtos, o controlo de qualidade na Tilray, Portugal é realizado recorrendo a múltiplos testes, desde o processo de manufatura até à libertação do produto final. Todos esses testes e processos encontram-se de acordo com a Farmacopeia Europeia e a Farmacopeia Alemã, de acordo com as normas referidas nas *International Organization for Standardization (ISO)*, como também, de acordo com lei portuguesa, sendo de igual modo cumpridos os requisitos para onde irá ser exportado o produto.

As análises de rotina realizadas no QC da Tilray, Portugal tem diversos propósitos, passando a explicitar alguns deles:

- Teste de Aparência (*Appearance*): Determina a aparência, cor e características físicas dos vários produtos de canábis através de uma análise visual. Deste modo, o produto terá de cumprir requisitos a nível das suas características físicas para que possa ser comercializado.

- Teste de Potência (*Potency*): Neste teste de análise são identificados e quantificados os canabinóides (Total THC e Total CBD) e substâncias relacionadas recorrendo a um teste de doseamento/teste de potência. Através do teste de doseamento é possível identificar, através dos tempos de retenção, e avaliar a concentração de canabinóides presentes numa determinada amostra, com recurso à técnica *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*.

- Perda por secagem (*Loss on Drying*): Determina o conteúdo em humidade presente em flores de cannabis secas, de acordo com a farmacopeia europeia e a farmacopeia dos US.

- **Avaliação de matéria estranha à flor (*Foreign Matter*):** Através deste método iremos avaliar se existem insetos, fungos ou outra contaminação animal com recurso ao estereoscópio ou a olho nu, sendo a especificação para matérias estranhas $\leq 2\%$ (w/w), tal como está especificado na farmacopeia europeia.

- **Aflatoxinas (*Aflatoxins*):** Uma vez que existem diversas fontes de contaminação é deveras importante ter atenção à qualidade do ar, do sistema de irrigação, fertilizantes, substratos, método de secagem bem como às boas práticas de higiene dos trabalhadores pois poderá também existir proliferação de fungos do género *Aspergillus* e *Penicilium* que produzem metabolitos tóxicos e carcinogénicos, as aflatoxinas e ocratoxinas. Assim, no QC são realizados testes onde há avaliação microbiológica de aflatoxinas (*Aflatoxins*). As aflatoxinas são a principal classe de micotoxinas, toxinas produzidas por fungos como o *Aspergillus flavus*, podem ser compostos de cor azul (B1, B2) ou verdes (G1, G2). São metabolitos que apresentam um grande risco para o consumidor pois são imunossupressores, teratogénicos, mutagénicos e carcinogénicos. Portanto, torna-se extremamente importante a deteção destas toxinas, que se realiza com recurso a uma técnica de HPLC.

- **Metais Pesados (*Elemental Impurities*):** A planta *Cannabis sativa* é uma planta “hiperacumuladora” isto é, em comparação com outras plantas, a *Cannabis sativa* tem predisposição a absorver substâncias pertencentes ao solo e água de rega. Deste modo, os metais pesados, os pesticidas e outros compostos podem ser facilmente absorvidos pela planta, dando origem a um cuidado adicional no cultivo pois qualquer substância existente durante o processo de cultivo poderá estar presente no produto final. Assim, são realizados testes de avaliação de metais pesados presentes nos produtos à base de canábis através de uma técnica com recurso ao equipamento ICP-MS.

- **Avaliação do Conteúdo em Água (*Water Content*):** Este método determina o conteúdo em água em produtos de canábis ou excipientes, com recurso ao equipamento Titulador Volumétrico Karl Fisher.

- **Avaliação da Densidade (*Density*):** Trata-se de uma análise à densidade de amostras líquidas ou viscosas, é realizada com recurso a um densímetro portátil, sendo muito importante que a análise se processe respeitando as especificações de temperatura da farmacopeia (20°C), caso contrário, não existirá validação dos resultados.

- **Identificação de substâncias:** com recurso ao *RAMAN Spectroscopy* como está descrito na Farmacopeia Europeia.

Procedimentos de monitorização e gestão

No Laboratório do QC, também tive oportunidade de realizar diversos processos de monitorização como o *download* e avaliação da informação dos *dataloggers*, calibração de equipamentos (balanças, micropipetas, medidor de pH, dispensador de metanol), entrada de amostras e reagentes, destruição de resíduos e gestão da farmacoteca.

2.1.3. Multidisciplinaridade da equipa

Tendo em conta que o QC tem um papel ativo em diversas etapas do processo de produção, é muito importante que exista diversidade de competências e valências nos técnicos da equipa. Os diferentes perfis comportamentais, as diferentes técnicas e as distintas experiências, aliados ao propósito único de garantir que a qualidade do produto está assegurada permitem alcançar resultados fidedignos de forma mais rápida. A troca de experiências entre os profissionais permite que exista uma amplificação de conhecimento muito benéfica o que se traduz numa maior independência na execução de tarefas e resolução de problemas.

No decorrer do meu estágio, curiosamente, não trabalhei diretamente com farmacêuticos, tive sim a possibilidade de trabalhar e aprender com biotecnólogos, químicos, engenheiros químicos e bioanalistas, sendo que me permitiu adquirir conhecimentos diversificados sobre cada técnica analítica e etapas do produto.

2.1.4. Valores e princípios da empresa

Todos os produtos produzidos na Tilray são desenvolvidos com um cuidado meticuloso de forma a garantir a mais alta qualidade, consistência e pureza para os doentes de todo o mundo. Sendo o primeiro produtor de canábis medicinal com certificação GMP a fornecer produtos à base de canábis, defende um acesso seguro e de qualidade aos produtos à base de canábis medicinal, demonstrando uma política de valores íntegros e dignos onde o bem-estar do doente é a prioridade fucral.¹ Assim, todos os colaboradores são incentivados a partilhar responsabilidades na criação, implementação, monitorização e manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade. Destaco ainda as condições de trabalho e os espaços sociais oferecidos a todos os colaboradores que de certa forma a alimentam um ambiente saudável entre a equipa.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Falta de Autonomia em Diversas Tarefas

Sendo uma indústria inovadora, que trabalha com uma substância tão regulada e com métodos analíticos bastantes minuciosos, tive algumas dificuldades em adquirir autonomia para realizar de forma independente todas as análises que se efetuam no Laboratório do QC. Apesar de me terem sido explicadas todas as técnicas e funcionamento dos equipamentos de forma geral, considero que não ter tido oportunidade de adquirir autonomia no manuseamento, por exemplo, do HPLC e ICP-MS é algo menos bom na minha passagem pela Tilray.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Participação em formações internas

No decurso do meu estágio, tive a oportunidade de participar em inúmeras formações internas que permitiram a minha integração na empresa e no ambiente de indústria farmacêutica. Formações essas relativas às regras de segurança no trabalho, GMP e GACP, bem como, formações relativas ao *software* SAGE X3. Este foi implementado na Tilray com o propósito de acompanhar operações, monitorização/gestão constante do inventário e, conseqüentemente, facilitar a logística de compras, pedidos ao armazém, controlo de movimentos entre zonas da empresa. Através deste *software* é possível uma gestão logística mais segura. Todas estas formações internas foram importantes para um melhor entendimento sobre a estrutura da Tilray, e conseqüentemente melhor integração, maior produtividade e autonomia na execução de tarefas.

2.3.2. Aplicação prática dos conceitos teóricos adquiridos no MICF

Foi-me possível colocar em prática conhecimentos que adquiri em disciplinas como Química Analítica, Química Orgânica I e II, Métodos Instrumentais de Análise I e II, Tecnologia Farmacêutica I, Gestão e Garantia de Qualidade, e, no geral, todas as aulas práticas laboratoriais que me proporcionaram a responsabilidade e familiarização com o ambiente laboratorial com o qual contactei na minha estadia pelo Controlo de Qualidade da Tilray, Portugal.

2.3.3. Excelentes instalações e condições de trabalho, rigor e monitorização detalhada dos procedimentos

A Tilray, Portugal é uma empresa com excelentes instalações e condições de trabalho, reconheço que foi uma grande oportunidade realizar um estágio numa indústria farmacêutica que tanto se esmera para que todos os seus processos sejam aperfeiçoados continuamente, tendo também uma preocupação ecológica, por exemplo, com a reciclagem e reutilização de etanol no processo de extração. Realço ainda o rigor empregue no registo de entradas e saídas de amostras e reagentes do QC, no registo de todas as análises e processos executados nos respetivos *LogBooks* e também nos cadernos pessoais de cada técnico, assim como, no registo de soluções, reagentes e instrumentos a que recorreram para realizar a análise. Em suma, tudo é rastreável pois todos os passos são registados.

Todos os processos realizados são registados em devidos documentos para o efeito, isto é, formulários, *templates* e relatórios utilizados para capturar e confirmar a conclusão de tarefas bem como a entrada e saída de lotes dos diversos processos. Estando a trabalhar com um API que se trata de psicotrópico o controlo é extremamente apertado, são inúmeros os registos e documentos a preencher para que tudo esteja em conformidade. É uma indústria com um Sistema de Qualidade extremamente completo e bem implementado que permite não só diminuir riscos como também assegurar o contínuo processo de melhoramento do produto e do processo, sempre com vista a gerar confiança aos clientes.

2.4. Ameaças

2.4.1. Duração do Estágio

O estágio que realizei na Tilray, Portugal foi, sem dúvida, uma mais-valia na minha formação profissional, no entanto, considero que a duração do estágio foi insuficiente para que me fosse possível adquirir competências sólidas nesta área. A Tilray é uma indústria muito desenvolvida, a aprendizagem torna-se morosa dada a complexidade dos processos e termos técnicos da empresa, dificultando a perceção das tarefas por inteiro e captação de determinados conceitos. Deste modo, identifico esta questão como uma ameaça, consequência do meu desejo em finalizar o meu estágio com um grande entendimento, destreza e solidez nas técnicas e processos realizados.

3. Conclusão

Este estágio foi o meu primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica, foi-me possível apreender os diversos conceitos pelos quais a Indústria se rege, bem como, perceber o funcionamento geral da mesma e a complexidade e interligação que existe entre cada departamento.

Apreendi bastante sobre o cultivo, processamento e constituição bioquímica da planta *Cannabis Sativa L.*, mas, acima de tudo, adquiri bases e vivências que serão muito úteis para a minha entrada no mercado de trabalho e como futura profissional.

A minha gratidão vai para com toda a equipa Tilray, Portugal, mas em especial para todos os que compõem o Laboratório do Controlo de Qualidade, com quem contactei diariamente, e que se demonstraram sempre disponíveis para me transmitir os seus conhecimentos, reconheço o esforço realizado por parte dos técnicos para que fosse possível aprender o máximo e tirar o maior partido desta experiência.

Após esta análise SWOT, faço um balanço positivo da minha experiência enquanto estagiária da Tilray, Portugal.

4. Bibliografia

1. **About Tilray - Tilray EU** - [Consult. 23 mai. 2023]. Disponível em <https://tilraymedical.eu.com/about-tilray/>.
2. **Tilray: Pioneira Global no Futuro da Canábis Medicinal** - [Consult. 23 mai. 2023]. Disponível em <https://tilraymedical.pt/>.
3. EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS - NOTE FOR GUIDANCE ON IN-USE STABILITY TESTING OF HUMAN MEDICINAL PRODUCTS Objective. [s.d.].
4. **EMA Guidance on Stability Studies for Bulk Product Storage Support - StabilityHub** - [Consult. 23 mai. 2023]. Disponível em <https://stabilityhub.com/2021/11/03/ema-guidance-on-stability-studies-for-bulk-product-storage-support/>.

Parte III

Monografia

“Extraction of Medicinal Cannabis-Derived Compounds: A Systematic Review on Potential Critical Process Parameters and Material Attributes for a Quality by Design Approach”

Sob orientação da Professora Doutoranda Helena Bigares Grangeia

List of abbreviations

Δ^9 - THC	Δ^9 - Tetrahydrocannabinol
Δ^9 - THCA	Δ^9 - Tetrahydrocannabinolic Acid
CBC	Cannabichromene
CBD	Cannabidiol
CBDA	Cannabidiolic Acid
CBG	Cannabigerol
CMA	Critical Material Attribute
CO ₂	Dioxide Carbone
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
EU	European Union
GACP	Good Agricultural and Collection Practice
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Council for Harmonisation
MAE	Microwave-assisted Extraction
QbD	Quality by Design
SFE	Super Fluid Extraction
THCAS	THC acid synthase
UAE	Ultrasound-Assisted Extraction

Abstract

The extraction of cannabis-derived compounds from medicinal cannabis is a topic of growing interest due to the therapeutic potential of these compounds in treating various health conditions. As the demand for standardised and high-quality cannabis-derived products increases, there is a need for a systematic and science-based approach to ensure the extraction process yields consistent and reliable outcomes. This has led to adopting the Quality by Design (QbD) approach, which emphasizes a comprehensive understanding of critical process parameters (CPPs) and material attributes (CMAs) to ensure critical quality attributes (CQAs) and achieve the desired product quality.

This systematic review of 27 research articles focuses on identifying and critically analysed the potential CMAs, CPPs and CQAs for the extraction of medicinal cannabis-derived compounds, that may be used in manufacturing human drug products, including botanical raw materials, extracts, and highly purified substances of botanical origin. This analysis encompasses a wide range of aspects related to the extraction process, including the identification of different extraction techniques, solvent selection, extraction time and temperature, sample preparation techniques, and the influence of various material attributes, and their impact on the extraction process and the resulting extract.

The analysis reveals Supercritical Fluid Extraction (SFE) as the most prevalent reported technique, which is highly applicable at an industrial level. Also, in this study, some potential CMAs, such as genotype and plant material particle size, are identified. Compared with the CMAs, the potential CPPs discussed in the bibliographic corpus were identified to a more prominent dimension, such as agitation, intensity, pressure, extraction time and extraction temperature.

It is worth noting that the potential CMAs, CPPs, and CQAs identified in this review are not classified as QbD terminology in the original analysed articles. Therefore, an effort was made to present this categorisation, expecting it may contribute to future QbD approaches for extracting medicinal cannabis-derived compounds.

Keywords: medicinal cannabis, extraction, critical material attributes, critical process parameters, critical quality attributes, quality by design.

Resumo

A extração de compostos derivados da canábis para fins medicinais é um tema de interesse crescente devido ao potencial terapêutico destes compostos no tratamento de vários problemas de saúde. À medida que a procura de produtos derivados da canábis aumenta, é necessária uma abordagem sistemática e científica para garantir que o processo de extração produz resultados consistentes e fiáveis. Isto levou à adoção da abordagem Quality by Design (QbD), que enfatiza uma compreensão abrangente dos parâmetros críticos do processo (CPPs) e dos atributos do material (CMAs) para garantir atributos críticos de qualidade (CQAs) e alcançar a qualidade desejada do produto.

Esta revisão sistemática de 27 artigos de investigação centra-se na identificação dos potenciais CMAs, CPPs e CQAs para a extração de compostos derivados da canábis medicinal, que podem ser utilizados no fabrico de medicamentos para uso humano, incluindo matérias-primas botânicas, extratos e substâncias altamente purificadas de origem botânica. Esta análise abrange uma vasta gama de aspetos relacionados com o processo de extração, incluindo a identificação de diferentes técnicas de extração, seleção de solventes, tempo e temperatura de extração, técnicas de preparação de amostras e a influência de vários atributos materiais, e o seu impacto no processo de extração e no extrato resultante.

A análise revela que a extração com fluido supercrítico (SFE) é a técnica mais comum, sendo a mesma altamente aplicável a nível industrial. Para além disso, neste estudo, são identificados alguns potenciais CMAs, como o genótipo e o tamanho das partículas do material vegetal. Em comparação com os CMAs, os potenciais CPPs discutidos no corpus bibliográfico, foram identificados numa escala mais proeminente, como agitação, intensidade, pressão, tempo de extração e temperatura de extração.

É de salientar que os potenciais CMAs, CPPs e CQAs identificados nesta revisão não são classificados como terminologia de QbD nos artigos originais analisados. Por conseguinte, foi feito um esforço para apresentar esta categorização, na expectativa de que possa contribuir para futuras abordagens de QbD para a extração de compostos derivados da canábis medicinal.

Palavras-chave: canábis medicinal, extração, atributos materiais críticos, parâmetros críticos do processo, atributos críticos de qualidade, quality by design.

I. Introduction

I.1. Biosynthesis of cannabinoids

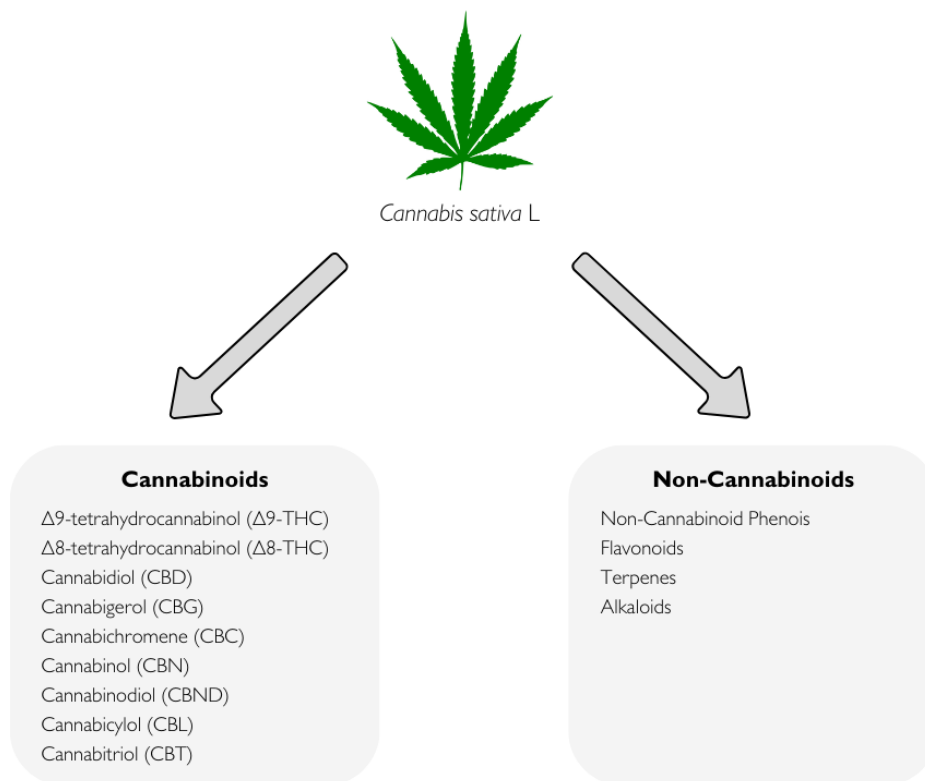


Figure I. Composition of *Cannabis sativa* L. Adapted from Hebah Muhsien *et al.*¹

The chemical composition of cannabis is a complex of compounds that give this plant its unique properties and potential therapeutic effects. Cannabis, scientifically known as *Cannabis sativa* L., contains a diverse array of chemical constituents (explained in Figure I), like cannabinoids, flavonoids, terpenoids, and alkaloids.² These compounds interact synergistically to produce a range of effects on the human body.¹⁰ Cannabinoids are a diverse class of compounds, with the most well-known and studied being delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD).¹⁰

Beyond cannabinoids and terpenes, cannabis also contains other secondary metabolites, flavonoids, and various compounds that contribute to its overall chemical complexity.³ The proportions and presence of these compounds can vary widely between different strains and cultivars, leading to diverse effects and potential medical applications. Understanding the chemical composition of cannabis is crucial for harnessing its therapeutic potential, designing effective extraction techniques, and producing standardised medicinal products.

The biosynthesis of cannabinoids refers to the natural process through which these chemical compounds are produced within the cannabis plant. Cannabinoids are naturally produced in the glandular trichomes, found in the resinous "marijuana bud" of female cannabis flowers.⁴ In contrast, male flowers, which have fewer trichomes, generally contain significantly lower levels of cannabinoids. In simple terms, cannabinoids are primarily synthesised in the resin-producing structures of female cannabis flowers. In contrast, male flowers contain lower amounts of these compounds due to their fewer glandular trichomes.⁵

The biochemical synthetic pathway responsible for producing cannabinoids involves several key steps and enzymes.⁶ The biosynthesis of cannabinoids starts with the precursor molecule, cannabigerolic acid (CBGA). CBGA is formed through the condensation of olivetolic acid and geranyl pyrophosphate, catalysed by specific enzymes. CBGA serves as the central precursor from which other cannabinoids are derived.^{7; 8} After the CBGA biosynthesis, specific enzymes become active to convert CBGA into different cannabinoid acids. For instance, THC acid synthase (THCAS) catalyzes the transformation of CBGA into tetrahydrocannabinolic acid (THCA), which is the acidic form of THC (explained in Figure 2). Similarly, cannabidiolic acid synthase (CBDAS) converts CBGA into cannabidiolic acid (CBDA), the acidic form of CBD.⁹

In fresh cannabis plants, cannabinoids exist in their acidic forms, such as THCA and CBDA, which are not known to cause intoxication.⁸ However, through a process called decarboxylation, these acidic cannabinoids can be transformed into their neutral forms, namely THC and CBD. THC is responsible for the psychoactive effects commonly associated with cannabis, while CBD is recognised for its potential therapeutic properties.¹⁰

Several factors, including genetics, environmental conditions, and plant age, can influence the expression and activity of the enzymes involved in cannabinoid biosynthesis. This is why different cannabis strains can have distinct cannabinoid profiles, with variations in the amounts of THC, CBD, and other minor cannabinoids. Understanding the biosynthesis of cannabinoids is essential for the controlled cultivation and production of cannabis plants with specific cannabinoid profiles.³ This knowledge can aid in optimizing cultivation techniques, developing breeding programs, and creating cannabis varieties that are tailored to meet specific medical, therapeutic, or industrial needs.³

In brief, the biosynthesis of cannabinoids is a complex biochemical process that involves the conversion of precursor molecules into various cannabinoids through enzymatic reactions. Further research into the specific enzymes and regulatory mechanisms involved in cannabinoid

biosynthesis holds promise for advancing our understanding of cannabis plants and unlocking their full potential for medicinal and industrial applications.

1.2. Decarboxylation

Decarboxylation is a chemical process that removes a carboxyl group from a molecule releasing carbon dioxide. In the case of cannabinoids, decarboxylation is essential for transforming the acidic variants of cannabinoids, like THCA and CBDA, into their active and neutral forms, known as THC and CBD, respectively. This conversion significantly alters the chemical properties and effects of the cannabinoids. Decarboxylation occurs when heat is applied to cannabis or cannabis-derived products, such as smoking, vaporizing, or cooking with cannabis-infused edibles.¹⁰

In their natural state, many cannabis plants produce cannabinoids primarily in their acidic forms. These acidic cannabinoids have different properties compared to their neutral counterparts and are generally non-intoxicating. For example, THCA does not possess the psychoactive effects commonly associated with THC.¹⁰

The optimal conditions for cannabinoid decarboxylation typically involve exposing the cannabis material to a certain temperature range over a specific time period. The precise parameters can vary depending on the desired outcome, the particular cannabinoid, and the method of administration. For example, to optimize the conversion of THCA-A to THC, using a shorter reaction time and higher temperature is ideal. On the other hand, for the decarboxylation of CBDA to CBD, a longer reaction time and lower temperature are more effective.¹¹ Proper decarboxylation is crucial for achieving the desired effects when using cannabis or cannabis-derived products. Inadequate or incomplete decarboxylation may result in products with lower cannabinoid potency or a lack of desired therapeutic effects. On the other hand, excessive heat or prolonged exposure can degrade cannabinoids or lead to the formation of undesired byproducts.¹² The process is schematised in Figure 2.

It is worth mentioning that decarboxylation can happen naturally as cannabis plants mature and undergo environmental influences, although at a slower pace. However, heat is commonly applied within specific temperatures and time ranges to achieve efficient and controlled decarboxylation. This deliberate approach ensures a more predictable and desired conversion of cannabinoids into their active forms.¹¹

In summary, decarboxylation is a critical process in cannabis consumption and product formulation. It converts the inactive acidic forms of cannabinoids, such as THCA and CBDA,

into their active, neutral counterparts, THC and CBD, respectively. Proper decarboxylation techniques are essential to maximize cannabis-derived products' therapeutic effects and potency, ensuring that the desired cannabinoids are present in their active form for effective use.

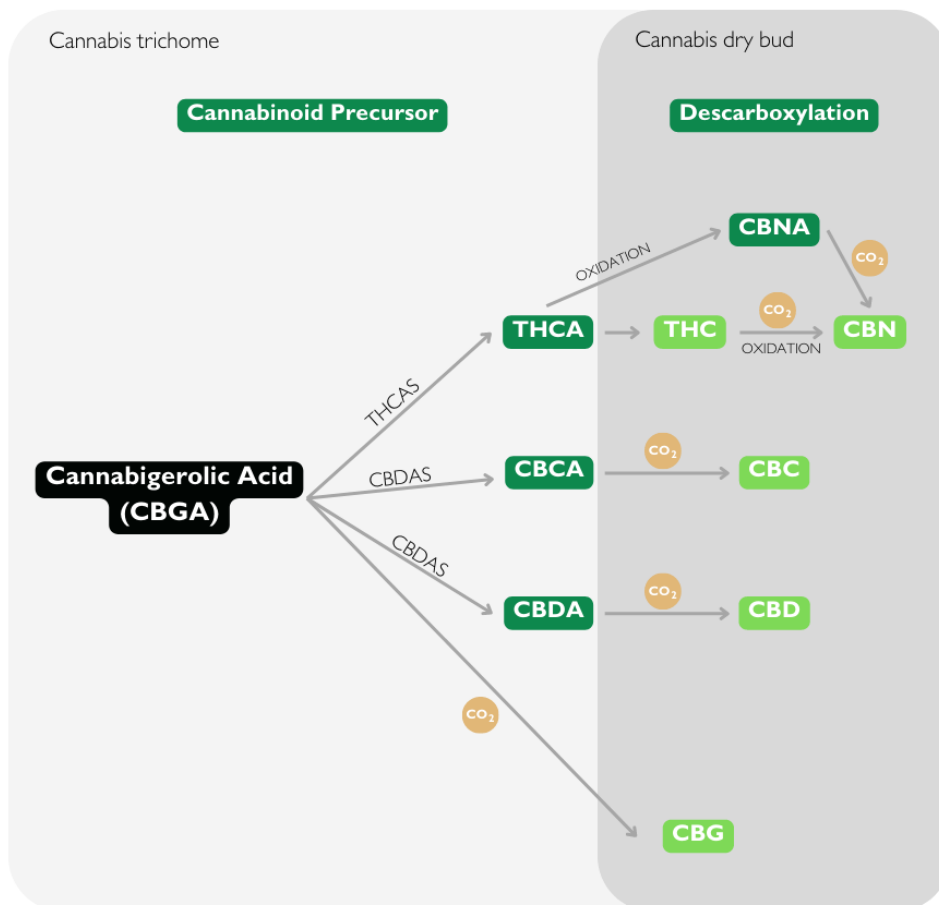


Figure 2. Biosynthesis and decarboxylation of cannabinoids. Adapted from Hebah Muhsien *et al.*¹

1.3. Quality by Design in the Pharmaceutical Industry

Quality by Design (QbD) is a systematic approach used in product development to create a product and process with pre-established specifications to ensure its quality.⁵⁷ This approach has been embraced by several industries, as well as by Pharmaceutical Industry.⁵⁸ This work, as earlier mentioned, explores the cannabis-derived compounds from medicinal cannabis extraction from a perspective of raw material development and manufacturing. In the context of medicinal cannabis extraction, QbD involves a comprehensive understanding of the CMAs, CPPs and CQAs involved in the extraction process. CMAs and CPPs are the variables that have a significant impact on the quality of the final product, while CQAs are the measurable characteristics that determine that quality of the product.⁵⁷

QbD principles can be applied to the various stages of the extraction process, including selecting the appropriate solvent, determining the extraction time and temperature, and optimizing the conditions for post-extraction processing.⁵⁷ Applying QbD principles makes it possible to identify the CPPs for the extraction process, determine their optimal values, and monitor them to ensure the target CQAs.⁵⁷

The manufacture of cannabis-derived medicinal products can benefit from the principles and concepts outlined in ICH Q8, Q9, Q10 and Q11 guidelines, Good Manufacturing Practices (GMP) Part II and Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin (GACP), while embracing the Quality by Design (QbD) approach.

ICH Q8, entitled "Pharmaceutical Development," provides a framework for the development of pharmaceutical products, emphasizing the importance of understanding the product's critical quality attributes (CQAs) and establishing a design space.¹³ This approach aligns well with the manufacturing of cannabis-derived medicinal products, as it encourages a systematic and science-based approach to formulation and process development.⁵⁷

ICH Q9, entitled "Quality Risk Management," focuses on the systematic process of identifying, assessing, and managing risks throughout the product lifecycle. By applying the principles of Q9, manufacturers of cannabis-derived medicinal products can proactively identify and mitigate potential risks associated with sourcing of raw materials, manufacturing processes, and product quality.⁵⁷ This risk-based approach ensures the safety and efficacy of the final product.¹⁴

ICH Q10, also known as the "Pharmaceutical Quality System," is a guideline developed by the International Council for Harmonisation (ICH) to establish a comprehensive quality management framework for the pharmaceutical industry.¹⁵ The main purpose of ICH Q10 is to ensure consistent production of high-quality pharmaceutical products that meet regulatory standards and patient requirements.¹⁵ It emphasizes principles such as risk management, continuous improvement, effective communication, and alignment with regulatory expectations. The guideline encourages a proactive approach to quality and a culture of continuous learning and enhancement throughout the product lifecycle.¹⁵

ICH Q11, known as "Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)," offers guidance on the development and manufacturing of drug substances.¹⁶ Although this guideline is not explicitly tailored to cannabis-derived medicinal products, it provides valuable principles that can be adapted and utilised within the cannabis industry. The document covers important aspects such as the

selection and control of starting materials, the establishment of manufacturing processes, and the control of impurities. By drawing from the concepts outlined in Q11, the cannabis industry can benefit from established best practices and apply them to the development and production of high-quality cannabis-derived products.¹⁶

GMP Part II, which focuses on the requirements for the manufacture of medicinal products, provides a regulatory framework for ensuring consistent quality, safety, and efficacy throughout the production process. Adhering to GMP standards is essential for the manufacturing of cannabis-derived medicinal products, ensuring the control of critical steps, documentation, validation, and quality control measures.¹⁷

GACP provides guidelines for the cultivation, harvesting, and collection of medicinal plants, including cannabis.¹⁸ It ensures that the plant material used in pharmaceutical products is of consistent quality, safe, and free from contamination. In the context of medicinal cannabis cultivation: GACP focuses on the cultivation process, including factors like soil quality, water supply, climate control, pest management, and proper cultivation techniques. It guarantees that the cultivation practices follow ethical and sustainable principles, addressing environmental and social factors. GACP also emphasizes the proper handling and storage of harvested plant material to maintain its quality and prevent contamination.¹⁸

Incorporating the QbD approach into the manufacturing of cannabis-derived medicinal products can further enhance product quality and process understanding. QbD emphasizes a proactive approach, integrating scientific knowledge, risk assessment, and continuous improvement throughout the product lifecycle. By employing QbD principles, manufacturers can establish a comprehensive understanding of their processes, identify CPPs, and design control strategies to consistently produce high-quality cannabis-derived medicinal products.

In brief, the application of ICH Q8, Q9, and Q11 guidelines, along with GMP Part II, GACP (explained in Figure 3) and the QbD approach, can guide the development and manufacturing of cannabis-derived medicinal products. By embracing these principles and implementing robust quality systems, manufacturers can ensure product quality, safety, and efficacy, while meeting regulatory requirements and addressing the unique considerations of the cannabis industry.

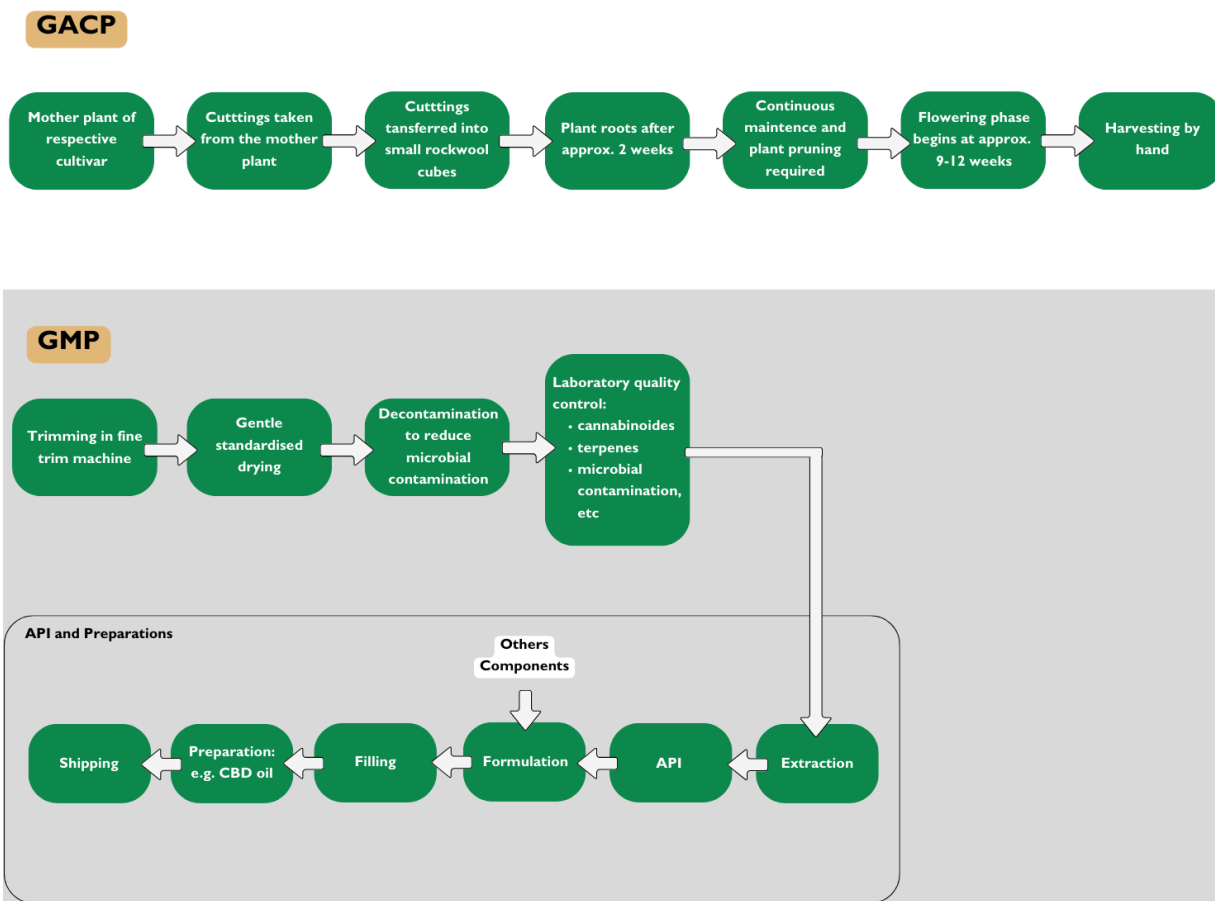


Figure 3. Overview of the various processes involved in producing extracts with compliance with GACP and GMP. API – Active Pharmaceutical Ingredient; CBD – Cannabidiol. ⁵⁹

2. Methods

In this section, the methodology used to conduct this review will be presented (illustrated in Figure 4). The search was carried out on the bibliometric platform Web of Science (Clarivate Analytics) on March 28th, 2023.

The survey was conducted by searching for specific terms ("quality" OR "control" OR "design") AND "extraction" AND ("cannabis" OR "cannabinoids" OR "cannabidiol" OR "medicinal cannabis") in the bibliometric platform Web of Science, it was selected the period between 2013 (the year of the first ICH Q11 version) and 2023. This search yielded 325 documents, which were then filtered using Web of Science's "Articles" filter, resulting in 238 documents. The filter was applied to include only original research works, research articles, featured articles, brief communications, case reports, technical notes, chronology, and full articles that were published in a journal and/or presented at a symposium or conference. This filter aimed to exclude review articles and perform a systematic review based on primary sources.

To further qualify the research articles to be included in the review, we only considered those that reported techniques of extracting medical cannabis-derived. Moreover, excluded research articles related to the clinical, microbiological, and nutrition dietetics context as well as those that only mentioned cannabinoid content for therapeutic purposes. Additionally, we excluded articles that featured samples that were not exclusively medicinal cannabis.

A sample of 27 articles was obtained after this final screening stage. This will be referred to as the bibliographic corpus for this review.

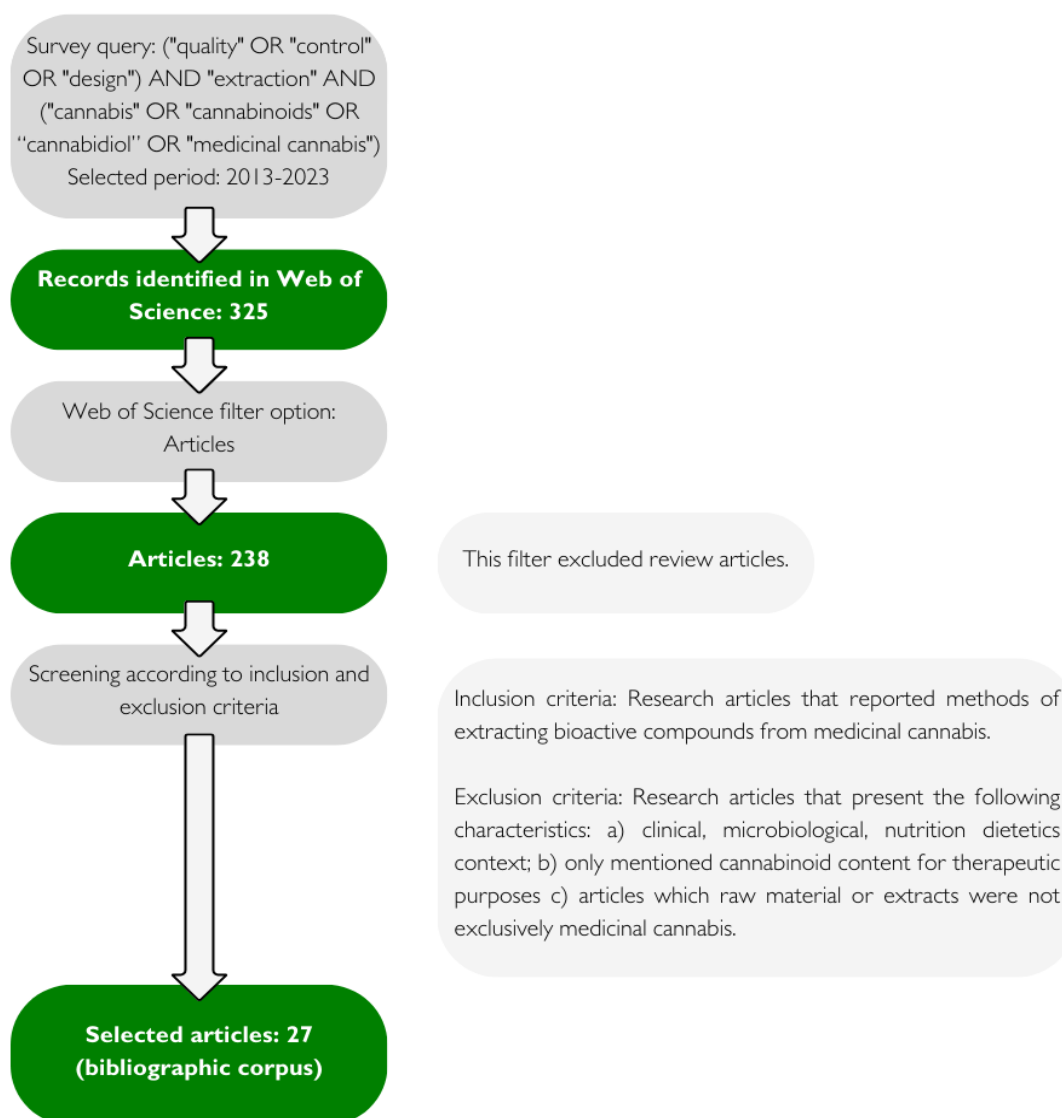


Figure 4. Scheme for the survey methodology.

3. Authors' Affiliation

Table I. Statistics for authors' affiliation.

	Number of Articles	References
<i>Academia</i>	41% (n=11)	19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29
<i>Academia and Research Institutions</i>	30% (n=8)	30; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37
<i>Academia, Research Institutions and Industry</i>	11% (n=3)	38; 39; 40
<i>Academia and Regulatory Authority</i>	11% (n=3)	41; 42; 43
<i>Academia, Pharmacy and Hospital</i>	4% (n=1)	44
<i>Academia and Industry</i>	4% (n=1)	45

The affiliation of authors was categorised into academia and collaborations for each article. Collaborations were further classified into academia/research institutions, academia/research institutions/industry, academia/regulatory authority, academia/pharmacy/hospital, and academia /industry. The distribution of authors' affiliations can be seen in Table I. It's important to note that all the percentages shown throughout this review are calculated based on the total number of articles in the bibliography (n=27).

The most prominent category comprises articles involving exclusively academia. Additionally, the number of articles from collaborations between academia and research institutions is significant. In this bibliographic corpus, it is curious that the industry doesn't seem actively involved in publishing literature on extracting medicinal cannabis-derived compounds, however, this trend may be related with industrial confidentiality issues. Companies may be cautious about openly share their QbD approach and specific extraction protocols due to concerns about protecting their intellectual property and maintaining a competitive edge. In this sense, it is also worth noting that as interest in cannabis-based products grows, many smaller companies and start-ups have entered the market. Established pharmaceutical companies may be cautious about engaging in research collaborations and scientific publishing that could inadvertently benefit competitors' products. This may limit the availability of published literature on the topic.

On the other hand, pharmaceutical companies allocate their research budgets based on potential return on investment. While there is growing interest in cannabis-derived medicinal products, the costs associated with research, clinical trials and regulatory approvals can outweigh the perceived financial benefits. Collaboration on scientific articles often requires coordination between various stakeholders, including researchers, legal teams and regulatory

authorities. This complexity of cannabis collaborations may discourage some pharmaceutical companies from participating.

The articles composing the bibliographic corpus of this review rarely address the topic of QbD, which suggests the lack of scientific literature on applying the QbD approach specifically to the extraction of medicinal cannabis-derived compounds. This can be attributed to several factors: for example, most scientific research on medicinal cannabis has focused primarily on pharmacological effects, clinical applications, and therapeutic efficacy. This prevalence was verified through the exclusion criteria of the methodology: around 80 articles about the clinical field were excluded from a sample of 238. It is important to note that the search equation was created to obtaining only and exclusively articles that discussed the extraction of medicinal cannabis derived compounds from a product and process development and manufacturing perspective. Although, it was possible to observe that the number of articles that discuss pharmacological subjects is still preponderant in relation to the literature targeted by this review.

The QbD approach applied to the extraction of medicinal cannabis-derived compounds suggests the potential for further research. As such, it may take some time before researchers and industry practitioners fully explore and document the application of QbD principles in this context.

4. Techniques for Extraction of Medicinal Cannabis-Derived Compounds

The extraction of medicinal cannabis-derived compounds is a subject of study in this review, resulting in a diverse set of extraction techniques. This bibliographic corpus allows to investigate and analyse various extraction techniques used to isolate medicinal cannabis-derived compounds. Ranging from traditional techniques such as decoction and maceration to modern techniques such as ultrasonic and supercritical fluid extraction, these studies aim to discover the most efficient, selective, and environmentally friendly approaches for obtaining derived compounds. By critically evaluating the advantages, disadvantages, and specific applications of each technique, this section aims to present systematised information and to reveal trends in extraction processes, offering insights that could contribute to optimizing protocols for obtaining derived compounds from medicinal cannabis.

In this section, the types of extraction involved in the bibliographic corpus were analysed. As a result, 10 types of extraction techniques of medicinal cannabis-derived

compounds were obtained, which are explained in Table 2. The most prevalent extraction technique is supercritical fluid extraction (SFE), followed by ultrasound-assisted extraction (UAE) and maceration extraction. The microwave-assisted extraction technique also has some expression at the level of the bibliographic corpus.

Supercritical Fluid Extraction (SFE) has gained significant attention in the pharmaceutical industry as a promising technique for extracting derived compounds from medicinal cannabis.^{20; 26; 29} This advanced technique uses supercritical fluids, such as carbon dioxide (CO₂), which are maintained at a temperature and pressure above their critical points, resulting in a state that combines the properties of both liquids and gases. Supercritical CO₂ can be regulated to selectively extract specific compounds by adjusting temperature and pressure, allowing the isolation of desired cannabinoids, terpenes, and other medicinal cannabis-derived compounds.^{20; 26}

The supercritical state of CO₂ allows it to penetrate deep into the plant material and extract compounds more efficiently compared to traditional techniques. SFE is carried out at lower temperatures than some other extraction techniques, preserving heat-sensitive cannabis-derived compounds, so due to the mild extraction conditions, SFE minimizes the degradation of sensitive compounds, leading to better quality extracts.^{20; 37 ;41;} SFE utilizes supercritical CO₂ as the extraction medium, eliminating the need for organic solvents, which on the one hand can be beneficial for producing cleaner extracts with reduced solvent residues, but also by not requiring the use of toxic solvents, makes this extraction technique more environmentally friendly and compatible with sustainable practices.^{20; 26}

However, SFE requires specialised equipment capable of handling high pressures and temperatures, which can be very expensive to install and maintain, resulting in a challenge associated with supercritical fluid extraction. On the other hand, extraction parameters have to be carefully optimised to obtain the desired yields and selectivity of compounds. However, it is important to highlight that supercritical CO₂ has a limited affinity for polar compounds, potentially leading to incomplete extraction of specific bioactive molecules.⁴⁶

In the pharmaceutical industry, SFE offers the potential to produce high-quality standardised extracts with precise control over the composition of bioactive compounds.³⁰ As regulation and demand for standardised medicinal cannabis products increase, supercritical fluid extraction holds promise for meeting stringent quality and safety requirements. However, its adoption may depend on the pharmaceutical manufacturers' specific needs, resources, and objectives.

In the pharmaceutical industry, maceration extraction does not suggest being significant since it is a traditional technique and challenging to reproduce on a large scale.^{36,45} Although, the representativeness of the technique in the bibliographic corpus demonstrates once again the lack of literature related to the extraction of medicinal cannabis-derived compounds by the pharmaceutical industry. Maceration is simple and effective for small-scale applications, but it presents limitations when it comes to large-scale industrial extraction of cannabinoids from medicinal cannabis as it requires a prolonged soaking period to obtain optimal extraction, which can be impractical and time-consuming at an industrial scale.²⁵ On the other hand, longer extraction times can compromise the efficiency of production processes. Maceration often requires a relatively large volume of solvent in proportion to the amount of plant material, which can lead to high solvent consumption and increased waste disposal challenges.²⁵ Large-scale industrial processes often rely on automation and precision to ensure consistency and efficiency, which may not be possible with the manual nature of maceration.²⁵ It is also important to note that industrial-scale operations require adherence to strict quality and safety standards, which can be difficult to fulfill using maceration due to potential variations in extraction results and solvent residues.

Given these limitations, the pharmaceutical and cannabis industries are increasingly turning to more advanced extraction techniques, such as supercritical fluid extraction³⁰, ethanol extraction, and ultrasonic-assisted extraction, which offer greater control, efficiency, and reproducibility on a larger scale. These techniques address the challenges associated with maceration and enable the production of standardised, high-quality cannabinoid extracts that meet the demands of the growing medicinal cannabis market.

Table 2. Types of Extraction Techniques of medicinal cannabis-derived compounds in the bibliographic corpus.

Extraction Techniques	Description	Advantages and Disadvantages	References
Supercritical Fluid Extraction (SFE)	SFE stands as a sophisticated technique for extracting bioactive compounds from solid or liquid materials, employing a supercritical fluid, often carbon dioxide (CO ₂), as the solvent. When in its supercritical state, CO ₂ displays characteristics of both a gas and a liquid, rendering it a potent solvent for extracting diverse compounds. This encompasses cannabinoids and other bioactive elements from medicinal cannabis.	SFE offers several advantages, for example, by adjusting the temperature and pressure, SFE can selectively target specific compounds, allowing for the extraction of desired Tec compounds. In the case of Supercritical CO ₂ extraction, CO ₂ is safe, readily available, and non-flammable, making SFE a more environmentally friendly option compared to some organic solvents, is non-toxic and leaves virtually no residue in the extracted material, making it suitable for producing high-quality extracts. SFE is performed at lower temperatures compared to other extraction techniques, minimizing the degradation of heat-sensitive compounds.	20; 21; 23; 26; 29; 30; 35; 36; 37; 41; 43;46
Ultrasound-assisted Extraction (UAE)	Ultrasound is a process that utilizes high-frequency sound waves, commonly referred to as ultrasound, to induce mechanical vibrations within a solvent or sample. These vibrations effectively disrupt cell walls, aiding in the extraction of bioactive compounds from plant materials. This technique is alternatively termed "sonication."	UAE offers enhanced extraction efficiency, reduced extraction temperature, and potential reduction in solvent usage. ⁴⁷ However, it requires specialised equipment, careful parameter optimization, and energy to generate waves, which can impact operational costs. Intense cavitation can lead to localised heating, potentially affecting the integrity of thermally sensitive compounds. While UAE has several advantages, its implementation should consider the specific characteristics of the plant material and the desired compounds.	23; 27; 29; 35; 38; 45
Maceration Extraction	Maceration involves soaking the plant material in a solvent over an extended period. Unlike other extraction techniques that may involve agitation or mechanical disruption, maceration relies on the gradual diffusion of compounds from the plant material into the solvent through passive soaking.	Maceration offers simplicity and affordability, making it suitable for certain applications. However, its slow extraction speed, limited efficiency, and lack of standardization can be disadvantages. Maceration is best suited for situations where the preservation of delicate compounds and simplicity are prioritised over high extraction efficiency.	24; 25; 32; 33; 35; 44

Microwave Assisted Extraction (MAE)

Microwave-assisted extraction (MAE) utilizes microwave radiation to heat the sample and the solvent simultaneously. Microwave radiation heats the polar molecules within the sample, causing them to vibrate and generate heat. This internal heat helps to accelerate the extraction process by promoting the diffusion of bioactive compounds from the plant material into the solvent. MAE is a thermal technique that relies on the heating effect of microwave radiation.

MAE significantly reduces extraction time compared to traditional techniques and can be adjusted to target specific compounds. The efficient heat transfer and increased solubility can reduce the amount of solvent required for extraction, making it a more environmentally friendly option. The shorter extraction time can help minimize the degradation of heat-sensitive compounds, preserving the quality of the extracted materials. However, it requires careful control of microwave power and positioning. Not all plant materials are suitable for MAE, achieving uniform extraction across the entire sample can be challenging due to the heterogeneous nature of plant materials.

21; 23; 31; 38

Soxhlet

Soxhlet extraction is a specialised extraction technique commonly used to extract compounds from solid samples using a continuous cycle of solvent circulation. It is particularly effective for extracting compounds that are not easily soluble in the solvent or when high levels of purity are desired.

Soxhlet extraction is advantageous because it maintains the sample in contact with fresh solvent, facilitating the continuous extraction process. However, it can be time-consuming and may require multiple cycles to achieve optimal extraction. It is particularly useful for extracting compounds with low solubility, as continuous cycling helps increase the overall extraction efficiency. While Soxhlet extraction can yield high-quality extracts, it requires specialised equipment and is more labor-intensive compared to other extraction techniques.

23; 35

Organic Solvent Extraction

Organic solvent extraction involves the use of a suitable organic solvent, such as ethanol, methanol, or hexane, to dissolve and extract bioactive compounds from the plant material. The solvent is chosen based on its ability to selectively dissolve the target compounds. This technique aims to efficiently extract compounds from the plant material by utilizing the solvent's solubility properties.

Organic solvent extraction is efficient and versatile, allowing for the extraction of a wide range of compounds. However, it comes with concerns related to safety, environmental impact, and solvent residues. Proper solvent selection, equipment, and regulatory compliance are essential to mitigate these disadvantages and ensure the safety and quality of the extracted compounds.

34; 39

Percolation

Percolation extraction is a traditional technique of extracting bioactive compounds from solid materials, such as herbs, botanicals, or plant matter, using a liquid solvent. This technique involves passing the solvent through the solid material in a controlled manner to dissolve and extract the desired compounds. Percolation extraction has a long history in traditional herbal medicine and is still used in certain applications today. It is often employed in herbal medicine, natural product extraction, and herbal extracts.

Percolation extraction offers advantages such as the flow rate of the solvent can be adjusted to ensure thorough extraction and prevent channeling (uneven flow through the material). However, it may have limitations in extracting heat-sensitive or volatile compounds compared to modern extraction techniques. It's worth noting that the percolation process requires careful monitoring to achieve consistent and reproducible results, especially when targeting specific bioactive compounds

32

Solid-phase extraction (SPE) is a widely used sample preparation technique in analytical chemistry that allows for the selective extraction, purification, and concentration of specific compounds from complex mixtures. This technique is particularly useful for preparing samples for analysis by techniques such as chromatography, mass spectrometry, or spectroscopy.

Solid Phase Extraction (SPE)

Cold ethanol extraction is a technique of extracting bioactive compounds from plant materials, including medicinal cannabis, using ethanol (ethyl alcohol) as the solvent. In this process, ethanol is used at low temperatures, typically below freezing point, to extract desired compounds from the plant material. The low temperature minimizes the degradation of heat-sensitive compounds, preserving the integrity of cannabinoids, terpenes, and other valuable constituents. Ethanol is generally recognised as safe for consumption. It is less toxic compared to some other solvents and can extract a wide range of compounds, resulting in a full-spectrum extract that may better represent the natural composition of the plant. However, extraction at very low temperatures might result in slower extraction rates compared to other techniques.

Cold Ethanol Extraction

Decoction is a traditional technique of extracting bioactive compounds, flavors, and nutrients from plant materials, such as medicinal herbs or botanicals, by simmering them in water over an extended period. This process is commonly used in herbal medicine, traditional remedies, and culinary practices to create teas, infusions, or preparations that harness the beneficial properties of the plant material. It is a simple and accessible technique for extracting bioactive compounds from plant materials. While it offers advantages in terms of simplicity and traditional usage, its limitations in terms of selectivity, efficiency, and potential degradation make it less suitable for extracting specific compounds. Modern extraction techniques have evolved to address these limitations and provide more controlled and efficient ways of extracting target compounds from medicinal plants.

Decoction

5. Potential CMAs

Critical Material Attribute (CMA) refers to a significant physical, chemical, biological, or microbiological property of a raw material or starting material used in drug development and manufacturing. CMAs are attributes that have a direct impact on the quality, safety, and efficacy of the final drug product.⁵⁷ Identifying and understanding CMAs is essential in the QbD approach as they help in establishing the criticality of certain material properties in relation to CQAs and guide the development of control strategies to ensure consistent and high-quality drug products.

Table 3. CMAs and their prevalence in the bibliographic corpus.

<i>Potential CMA</i>	<i>Number of Articles</i>	<i>References</i>
<i>Plant material particle size</i>	n=2	19; 39
<i>Cannabis genotype</i>	n=2	24; 33

This section analyses the potential CMAs identified in the bibliographic corpus. There are not many references to the attributes of the raw materials as compared to process (extraction) parameters.

One of the most prevalent potential CMA assessed in the bibliographic corpus was the particle size of the cannabis plant material. This can significantly influence the efficiency and effectiveness of the extraction process, as well as the quality of the resulting extract. Smaller particles result in a higher surface area to volume ratio, which can improve the contact between the solvent and the plant material.^{19,39} This higher surface area facilitates better penetration and extraction of cannabis-derived compounds so the solvent accesses more cellular structures and compartments, leading to better extraction efficiency. This is particularly important for the extraction of compounds from inside plant cells.^{19,39} On the other hand, consistent particle size distribution contributes to uniform extraction because irregular particle sizes can lead to incomplete extraction and variations in compound yield. Therefore, particle size can influence the composition of the extract. For example, smaller particles may release more lipophilic compounds due to greater exposure to solvents, while larger particles may release different compounds.^{19,39}

The profiles of secondary metabolites and the overall quality of cannabis plant biomass or products are influenced by four key factors: the cannabis genotype, environmental factors during growth, techniques of harvesting, and processes after harvesting.⁴⁹ Due to these factors,

post-harvest activities are viewed by some as essential for the industry, warranting careful technological assessment and innovation.³⁹ In response, technologies for post-harvesting cannabis have been devised to lower operational expenses, enhance solvent recovery and oil yields, and uphold the quality of secondary metabolites.^{48; 49; 50}

Different cannabis strains have different genotypes, that can exhibit variations in the chemical profile and content of cannabis-derived compounds, which can influence the extraction process and the resulting extract composition.^{24,33} For example, in the case of UAE, the structural differences in plant materials of different strains can influence how ultrasonic waves interact with them, affecting extraction efficiency. Certain strains might release compounds more readily due to their cellular structure, potentially resulting in different yields. In another way, in MAE, the dielectric properties of plant materials from different strains can lead to variations in microwave absorption and heating efficiency. Microwave heating can impact the ease with which compounds are released from different strains, affecting the final extract composition. In relation to the SFE, differences in cannabinoid and terpenoid profiles influence their solubility in supercritical CO₂, leading to variations in extraction efficiency. SFE can be tailored to selectively extract certain compounds based on their solubility, allowing customization of extract profiles.

As explained above, potential CMAs are not frequently referenced along the articles in the bibliographic corpus, so additional information was taken from the reference literature in order to add more information to this topic. Quality and condition of the cannabis plant material including factors such as freshness, storage conditions and the presence of contaminants can impact the extraction process and the purity of the extracted compounds.⁴² The stage of plant maturity at the time of extraction can affect the concentration and profile of cannabis-derived compounds, potentially influencing the extraction efficiency and final product quality. Decarboxylation, given specific storage conditions, could play a central role in driving alterations within the chemical profile.^{51;52} Conversely, CBN is commonly observed as a degradation byproduct of Δ^9 -THC, as its creation might take place over the course of the product's shelf-life. The distinctive pharmacological characteristics of CBN set it apart from Δ^9 -THC and CBD, underscoring the significance of tracking the generation of this cannabinoid throughout stability assessments. Furthermore, the ratios of THCA/THC and CBDA/CBD could serve as suitable markers of stability.^{51; 52}

6. Potential CPPs

A Critical Process Parameter (CPP) is a factor or condition within the manufacturing process that has a profound effect on the quality, safety, and effectiveness of the final drug product. It is crucial to closely observe and regulate CPPs to achieve the desired quality and performance of the product.⁵⁷

Identifying and understanding CPPs is a crucial step in the QbD approach as they help in establishing the criticality of specific process parameters and guide the development of control strategies to maintain the process within predefined limits. By controlling CPPs, manufacturers can ensure consistency and reproducibility in the manufacturing process, leading to reliable and high-quality pharmaceutical products. Monitoring and controlling CPPs allow for a more robust and efficient manufacturing process, controlling the variability and reducing potential product defects.

Table 4. Potential CPPs and their prevalence in the bibliographic corpus.

<i>Potential CPP</i>	<i>Number of Articles</i>	<i>References</i>
<i>Agitation/Intensity/Pressure</i>	n=11	19; 20; 29; 30; 32; 36; 37; 41; 43; 44; 45
<i>Extraction Temperature</i>	n=9	20; 21; 23; 30; 36; 38; 39; 41; 43
<i>Extraction time</i>	n=8	19; 20; 23; 29; 30; 31; 37; 38
<i>Solvent selection</i>	n=4	25; 27; 28; 33; 39
<i>Solvent Concentration</i>	n=5	29; 31; 36; 41; 43
<i>Sample-to-Solvent ratio</i>	n=2	31; 38
<i>Amount of extraction material</i>	n=2	20; 32

This section identifies and analyses the potential CPPs that are present in the bibliographic corpus. As it is possible to observe through Table 4, agitation/intensity/pressure has a very preponderant role in the investigations carried out in the articles in question. These previous parameters have varying effects on different extraction techniques for medicinal cannabis-derived compounds, impacting mass transfer, solubility, penetration, and overall extraction efficiency. The optimal parameters for each technique will depend on factors such as the type of compounds being extracted, the nature of the plant material, and the desired extract characteristics. Table 5. shows the impact of agitation/intensity/pressure on the four most prevalent extraction techniques, according to the bibliographic corpus.

Table 5. Impact of agitation/intensity/pressure on the four most prevalent extraction methods found in the bibliographic corpus.

	<i>Agitation</i>	<i>Intensity</i>	<i>Pressure</i>
<i>Organic Solvent Extraction</i>	Agitation promotes better solvent contact with the plant material, enhancing mass transfer and improving extraction efficiency.	Agitation intensity can increase the rate of compound dissolution by creating turbulence and disrupting the boundary layer around the particles.	Pressure can influence solvent penetration and solubility. Higher pressure might enhance extraction but could also cause structural damage to plant material.
<i>Ultrasound-Assisted Extraction</i>	Ultrasonic waves create cavitation bubbles that implode near the plant surface, creating microjets and enhancing mass transfer. ⁵³	Higher ultrasonic intensity can increase cavitation, resulting in more effective disruption of cell walls and higher extraction yields. ⁵⁴	Ultrasonic pressure waves help in creating cavitation bubbles but aren't directly controlled like pressure in supercritical fluid extraction.
<i>Microwave-Assisted Extraction</i>	Microwave energy generates internal heating within the sample, causing it to expand and contract, facilitating the release of compounds. ^{31; 38}	Higher microwave power can lead to more rapid heating and potentially more efficient extraction.	Microwave extraction doesn't involve direct control of pressure in the same way as some other techniques.
<i>Supercritical Fluid Extraction</i>	SFE doesn't rely on mechanical agitation; supercritical CO ₂ acts as both a solvent and a dynamic fluid, penetrating the matrix.	The fluid's density and viscosity under supercritical conditions contribute to efficient mass transfer without direct mechanical agitation	Pressure is a crucial factor in SFE, determining the solvating power of supercritical CO ₂ and influencing the overall extraction efficiency. ³⁰

Temperature control is of paramount importance in the extraction of medicinal cannabis-derived compounds due to the decarboxylation process. This process is crucial for unlocking the full therapeutic potential of cannabinoids, as the neutral forms are responsible for the well-known medicinal effects associated with cannabis consumption.¹¹ The decarboxylation process occurs more rapidly at elevated temperatures.¹¹ Proper temperature control ensures that this conversion occurs efficiently, allowing a higher proportion of acidic cannabinoids (THCA, CBDA) to be transformed into their active counterparts (THC, CBD) to obtain specific cannabinoid profiles desired for different therapeutic purposes, thus ensuring consistency in the cannabinoid content of the final extract.^{20; 30; 41; 43} Consistency is crucial for reliable dosing and predictable therapeutic results in medicinal products. Although higher temperatures are required for decarboxylation, excessive heat can degrade sensitive compounds or lead to the formation of undesirable by-products. Careful temperature selection avoids the loss of other valuable cannabis-derived compounds. Uncontrolled temperatures can result in undesired reactions, affecting the overall quality of the extract and potentially introducing impurities.^{20; 30; 38; 39; 41; 43} Many regulations dictate specific temperature ranges for the extraction and decarboxylation of cannabinoids in medicinal products. Meeting these requirements ensures compliance with quality standards and regulatory guidelines. The temperature at which the extraction process takes place can significantly affect the efficiency

and selectivity of extraction, as well as the chemical composition of the final extract, for example, could be the cause for losses of terpenic compounds and degradation of THC in cannabidiol (CBD) prolonged.⁴⁵

The duration of the extraction process can impact the yield and quality of the extracted cannabis-derived compounds. Optimizing the extraction time is crucial to achieving desired results. The impact of the time of extraction is strongly dependent on the type of extraction being carried out. There are types of extractions where the longer the extraction time the higher the yield. Conversely, there are other types of extraction where a high extraction time may lead to degradation of cannabis-derived compounds.^{20; 29; 31} For example, longer extraction times allow the solvent to penetrate the plant matrix more effectively, resulting in a more thorough extraction of its contents. It is suggested that extending the extraction duration or using larger amounts of solvent enhances the efficiency of the extraction process and improves the extraction yield.²⁷

The choice of solvent, whether it is a polar or non-polar solvent, can affect the selectivity and efficiency of the extraction process. Polar solvents can increase the permeability of the cell wall, which ultimately enhances the extraction process. In simpler terms, polar solvents make it easier for the cell wall to allow the extraction of desired compounds, improving the overall efficiency of the extraction.²⁷ Some studies state that the greater amount of methanol favors the extraction of phenols, due to the change in the alcohol-water-mixture polarity. On the other hand, flavonoid extraction decreases with increasing methanol concentration.²⁷ The ratio of solvent volume to the amount of cannabis material being extracted can influence the extraction efficiency and the concentration of medicinal cannabis-derived compounds in the final extract.

For medicines manufactured under GMP, it is essential to define acceptable levels of residual solvents. However, some solvents used in extractions can be expensive and pose risks due to their toxicity, environmental impact, and flammability. Therefore, for large-scale extractions, alternative solvent choices that are safer and more environmentally friendly are preferred.^{27; 37}

7. Potential CQAs

According to ICH Q8, a Critical Quality Attribute (CQA) refers to a specific characteristic or property of a drug product that directly impacts its quality, safety, and

efficacy.¹³ CQAs are attributes that are essential in ensuring that the drug product meets its intended performance and therapeutic requirements. In this review context, CQAs are considered intrinsic characteristics that directly influence the identity, potency, and efficacy of the extracted compounds, ultimately dictating the overall quality of the final product.^{13; 57}

By closely monitoring and controlling CQAs, manufacturers can ensure that the final extract product consistently meets the required specifications and performs as intended, thereby providing reliable and effective treatments for patients.⁵⁷ Therefore, the identification of CQAs assumes paramount importance.

In the context of cannabis extraction, the concentration or content of specific cannabis-derived compounds, such as cannabinoids or terpenes, can be considered a CQA.²¹ For instance, if a particular cannabis-based medicinal product is intended to have a certain level of a specific cannabinoid for its therapeutic effects, then the concentration of that cannabinoid becomes a critical-attribute. Deviations from the desired range can impact the product's potency and effectiveness. Therefore, monitoring and controlling the presence of cannabis-derived compounds within specified ranges during the extraction process would be essential to ensure consistent product quality, effectiveness, and patient safety.³⁹

Another critical attribute identified in this review is the preservation of the compound integrity. Heat-sensitive cannabis-derived compounds like terpenes can degrade under harsh processing conditions, leading to the loss of aroma and potential therapeutic benefits.^{27; 38} Maintaining the structural integrity of these delicate compounds demands a suitable temperature and pressure control during extraction, minimizing degradation and preserving their holistic effects.^{27; 38} The composition of the extracts, including the relative amounts of different cannabinoids and other cannabis-derived compounds, is a critical quality attribute that must be carefully monitored and controlled to ensure that the final product is consistent and meets the desired specifications.²¹

The potency and consistency of medicinal cannabis-derived compounds concentration are central CQAs that underpin the efficacy of cannabis products. Achieving uniform potency across batches demands precision in extraction and processing, preventing over- or under-dosing of therapeutic compounds.²¹ This consistency is integral for accurate dosing and reproducible therapeutic effects. The potency of the extracted compounds is a critical quality attribute that must be carefully monitored and controlled to ensure that the final product is consistent and meets the desired potency specifications.³⁹ The appearance and color of the final product are critical quality attributes that can impact consumer acceptance and satisfaction.^{33; 39; 45}

The extraction yield is yet another critical attribute. Maximizing yield without sacrificing quality requires a delicate balance, as excessive extraction can lead to the co-extraction of undesirable compounds. Striking this equilibrium necessitates a profound understanding of the cannabis matrix, solvent interactions, and extraction kinetics.^{27; 39} However, Optimizing the extraction yield is critical to the development of medicinal cannabis products, as increasing extract yield can reduce the overall production cost.³⁸

In brief, the process of extracting medicinal cannabis-derived compounds encompasses factors like the integrity of compounds, levels of contaminants, potency, and uniformity. By holistically attending to these critical quality attributes, the extraction process can yield products with consistent therapeutic effectiveness, safety, and excellence. This guarantees that the inherent advantages of medicinal cannabis are fully accomplished.

8. Future Prospects and Conclusions

At the international level, there is currently no standardised procedure for extracting medicinal cannabis-derived compounds. The techniques used for extraction can differ based on various factors, including the specific compounds targeted, the intended purpose of the extract, and the regulations applicable in different regions or countries. As a result, there is no universally agreed-upon approach for the extraction process in the medicinal cannabis industry. However, various extraction techniques are commonly employed in the industry, including solvent-based techniques (such as ethanol or supercritical CO₂ extraction). Each technique has its advantages and considerations in terms of efficiency, selectivity, and safety.

While there may not be a standardised procedure for extraction, regulations and guidelines in different countries often specify quality control measures, safety requirements, and standards for the final product. These regulations aim to ensure the safety, efficacy, and quality of medicinal cannabis extracts. It's important to note that regulations and industry practices may evolve over time, and specific requirements can vary across jurisdictions. It is advisable to consult the relevant regulatory authorities and follow good manufacturing practices (GMP) guidelines specific to our region when conducting extraction processes for medicinal cannabis.

The recent announcement from the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) reveals that the ultimate versions of the Ph. Eur. Monographs for Cannabis flower and Cannabidiol (CBD), isolated from the Cannabis sativa L. plant, will be

included in European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) Supplement 11.5 (January 2024), with an effective date of 1 July 2024.⁵⁵

It is anticipated that the Ph. Eur. Monograph for Cannabis Flower will replace the existing national European Union (EU) monographs. Nevertheless, the final editions of these two monographs are not currently accessible to the public. Only the preliminary drafts of the Ph. Eur. monographs for Cannabis flower and Cannabidiol have been released so far, and it is anticipated that modifications have been incorporated into the final versions based on the feedback received. As a result, the specific distinctions between the national Cannabis Flower monographs (like DAB, Ph. Helv., etc.) and the ultimate Ph. Eur. monograph remain uncertain. For example, about CBD, the EDQM announcement now specifies that CBD is derived from the *Cannabis sativa* L. plant, whereas the draft indicated that CBD is obtained from natural sources. Furthermore, the German DAB Monograph employs Identity assessment through thin layer chromatography (TLC), while the draft Ph. Eur. Cannabis flos monograph proposed the use of high-performance thin layer chromatography (HPTLC) and introduced specific acceptance limits for the three chemotypes. Additionally, there were significant variations in the suggested limits for heavy metals. Consequently, the release of the final Ph. Eur. monographs will allow to gain insight into the detailed differences and the extent of achieved harmonization.⁵⁶

The absence of standardised extraction procedures can lead to inconsistencies in product quality and potency. This lack of consistency can affect the reliability and predictability of medicinal cannabis products, making it difficult to establish appropriate dosing and achieve desired therapeutic outcomes. Without standardised procedures, there may be variations in the quality, purity, and composition of the extracted compounds. This can impact product safety, particularly when it comes to residual solvents or contaminants in the final product, with harmonised guidelines that would establish safety standards and quality control measures for the cultivation, processing, and distribution of medicinal cannabis this would minimize the risk of contamination, ensure product consistency, and protect the health and well-being of patients.

In another way, inconsistent extraction techniques hinder scientific research and development efforts. Without standardised procedures, it becomes challenging to compare results across studies and establish a comprehensive understanding of the therapeutic potential and safety profiles of different cannabis extracts.

Inconsistencies in product quality and safety may decrease consumer confidence hinder wider acceptance and integration of medicinal cannabis treatments and can impact the

reputation of the cannabis industry. It's possible to conclude that the lack of standardised extraction procedures can create challenges for both producers and consumers. A consistent regulatory framework would allow researchers to conduct studies more effectively, leading to a better understanding of the potential therapeutic benefits and risks associated with cannabis-based treatments. This would provide reassurance to consumers and healthcare professionals regarding the reliability and efficacy of these products and would facilitate research and development efforts in the field of medicinal cannabis.

Harmonised guidelines would facilitate international trade and exchange of medicinal cannabis products, promoting accessibility to medicinal cannabis treatments globally and improving patient access to medicinal cannabis products. The harmonization of guidelines for medicinal cannabis production can offer several benefits and would ensure a consistent level of quality and safety across medicinal cannabis products.

However, it's important to consider that the regulation of medicinal cannabis is a complex and evolving field, and different jurisdictions may have unique considerations and priorities. Achieving complete harmonization may be challenging, but efforts to align guidelines and promote collaboration among regulatory bodies can contribute to enhancing the overall quality, safety, and accessibility of medicinal cannabis products worldwide.

The potential CPPs and CMAs identified were not clearly referred to in the articles of the bibliographic corpus, so an effort was made to "translate" them into QbD language. By systematizing the potential CMAs, it was possible to conclude that their low prevalence in the bibliographic corpus demonstrates a need for research in this area. Despite the lack of literature, it was possible to identify cannabis genotype and plant material particle size as CMAs. As mentioned above, the most prevalent potential CPPs were agitation, intensity, pressure, extraction temperature, and extraction time. The presence of potential CPPs is more evident than potential CMAs, demonstrating concern about the extraction process's impact parameters. However, there is also needs of extra concern about the challenge of plant quality/genotyping.

Systematic analysis of potential CPPs and CMAs within the process of extracting medicinal cannabis-derived compounds revealed key factors that have a significant impact on the quality, efficacy and safety of the resulting extracts. Through an exhaustive examination of various extraction techniques, solvent selection, temperature, time and other variables, this analysis highlights the intrinsic interplay between these parameters and their effects on the final product.

The identification of optimal CPPs and CMAs is critical to the development of a robust and reproducible extraction process that consistently delivers high-quality cannabis extracts. The review highlights the importance of precision and control in managing these parameters to ensure the desired profile of cannabis-derived compounds while minimising undesirable by-products or variations in potency. Effective techniques on a laboratory scale might face challenges when translated to industrial settings. Factors such as throughput, equipment scalability, and resource efficiency must be carefully addressed to maintain consistent product quality while meeting market demands.

Furthermore, this systematic analysis emphasises the need for a holistic approach to the extraction process. Understanding the interdependencies between CPPs and CMAs, and their influence on CQAs, enables formulating a comprehensive QbD strategy. By employing this strategy, the cannabis industry can move towards standardised, efficient, and compliant extraction processes, aligning with regulatory requirements and meeting the growing demand for cannabis-derived medicinal products.

In conclusion, this systematic review aimed to contribute to the state-of-the-art of science-driven optimization of medicinal cannabis extraction process, promoting and encouraging the use of the QbD approach.

References

1. MUHSIEN, Hebah *et al.* - A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. 2022). doi: 10.3390/molecules27030604.
2. GONÇALVES, Joana *et al.* - Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. **Medicines**. 6:1 (2019) 31. doi: 10.3390/medicines6010031.
3. PATTNAIK, Falguni *et al.* - Cannabis: Chemistry, extraction and therapeutic applications. **Chemosphere**. ISSN 18791298. 289:2022). doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.133012.
4. AIZPURUA-OLAIZOLA, Oier *et al.* - Identification and quantification of cannabinoids in Cannabis sativa L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. ISSN 16182650. 406:29 (2014) 7549–7560. doi: 10.1007/s00216-014-8177-x.
5. LIVINGSTON, Samuel J. *et al.* - Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. **Plant Journal**. ISSN 1365313X. 101:1 (2020) 37–56. doi: 10.1111/tpj.14516.
6. TAHIR, M. Nazir *et al.* - The biosynthesis of the cannabinoids. **Journal of Cannabis Research**. ISSN 25225782. 3:1 (2021). doi: 10.1186/s42238-021-00062-4.
7. SIRIKANTARAMAS, Supaart *et al.* - The gene controlling marijuana psychoactivity. Molecular cloning and heterologous expression of Δ 1-tetrahydrocannabinolic acid synthase from Cannabis sativa L. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 00219258. 279:38 (2004) 39767–39774. doi: 10.1074/jbc.M403693200.
8. TAURA, Futoshi *et al.* - Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type Cannabis sativa. **FEBS Letters**. ISSN 00145793. 581:16 (2007) 2929–2934. doi: 10.1016/j.febslet.2007.05.043.
9. LUO, Xiaozhou *et al.* - Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. **Nature**. ISSN 14764687. 567:7746 (2019) 123–126. doi: 10.1038/s41586-019-0978-9.
10. MORENO-SANZ, Guillermo - Can You Pass the Acid Test? Critical Review and Novel Therapeutic Perspectives of Δ 9-Tetrahydrocannabinolic Acid A. **Cannabis and Cannabinoid Research**. ISSN 23788763. 1:1 (2016) 124–130. doi: 10.1089/can.2016.0008.

11. FILER, Crist N. - Acidic Cannabinoid Decarboxylation. **Cannabis and Cannabinoid Research**. ISSN 23788763. 7:3 (2022) 262–273. doi: 10.1089/can.2021.0072.
12. MILAY, Looz *et al.* - Metabolic Profiling of Cannabis Secondary Metabolites for Evaluation of Optimal Postharvest Storage Conditions. **Frontiers in Plant Science**. ISSN 1664462X. 11:2020). doi: 10.3389/fpls.2020.583605.
13. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development** Disponível em www.ema.europa.eu/contact.
14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Committee for Medicinal Products for Human Use ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management** Disponível em www.ema.europa.eu/contact.
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY EVALUATION OF MEDICINES FOR HUMAN USE - **Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system Step 5 Transmission to CHMP Date for coming into effect** Disponível em www.ema.europa.eu/contact.
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities)** Disponível em www.ema.europa.eu.
17. EUROPEAN COMMISSION HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL - **Medicinal products-quality, safety and efficacy The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials Status of the document: Revision**
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY EVALUATION OF MEDICINES FOR HUMAN USE - **GUIDELINE ON GOOD AGRICULTURAL AND COLLECTION PRACTICE (GACP) FOR STARTING MATERIALS OF HERBAL ORIGIN ADOPTION BY HMPC FOR RELEASE FOR CONSULTATION END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)** Disponível em <http://www.emea.eu.int>.
19. KOBUS, Zbigniew *et al.* - Optimization of the Ultrasound-Assisted Extraction of Bioactive Compounds from Cannabis sativa L. Leaves and Inflorescences Using Response

Surface Methodology. **Applied Sciences (Switzerland)**. ISSN 20763417. 12:13 (2022). doi: 10.3390/app12136747.

20. QAMAR, Sadia *et al.* - Fractional Factorial Design Study for the Extraction of Cannabinoids from CBD-Dominant Cannabis Flowers by Supercritical Carbon Dioxide. **Processes**. ISSN 22279717. 10:1 (2022). doi: 10.3390/pr10010093.

21. YANG, Yi *et al.* - Bioactive chemical composition of cannabis extracts and cannabinoid receptors. **Molecules**. ISSN 14203049. 25:15 (2020). doi: 10.3390/molecules25153466.

22. LI, Wen *et al.* - A novel efficient liquid–liquid solvent extraction process for cannabinoid mimic recovery. **Separation and Purification Technology**. ISSN 18733794. 309:2023). doi: 10.1016/j.seppur.2022.123011.

23. LEWIS-BAKKER, Melissa M. *et al.* - Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. **Cannabis and Cannabinoid Research**. ISSN 23788763. 4:3 (2019) 183–194. doi: 10.1089/can.2018.0067.

24. CAS, Michele Dei *et al.* - Phytocannabinoids profile in medicinal cannabis oils: The impact of plant varieties and preparation methods. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 11:2020). doi: 10.3389/fphar.2020.570616.

25. PELLATI, Federica *et al.* - New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L. (hemp). **Molecules**. ISSN 14203049. 23:10 (2018). doi: 10.3390/molecules23102639.

26. QAMAR, Sadia *et al.* - Fractional Factorial Design Study for the Extraction of Cannabinoids from CBD-Dominant Cannabis Flowers by Supercritical Carbon Dioxide. **Processes**. ISSN 22279717. 10:1 (2022). doi: 10.3390/pr10010093.

27. AGARWAL, Charu *et al.* - Ultrasound-Assisted Extraction of Cannabinoids from Cannabis Sativa L. Optimized by Response Surface Methodology. **Journal of Food Science**. ISSN 17503841. 83:3 (2018) 700–710. doi: 10.1111/1750-3841.14075.

28. BARATTA, Francesca *et al.* - Development of standard operating protocols for the optimization of cannabis-based formulations for medical purposes. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 10:JUN (2019). doi: 10.3389/fphar.2019.00701.

29. OMAR, Jone *et al.* - Optimisation and characterisation of marihuana extracts obtained by supercritical fluid extraction and focused ultrasound extraction and retention time locking GC-MS. **Journal of Separation Science**. ISSN 16159306. 36:8 (2013) 1397–1404. doi: 10.1002/jssc.201201103.

30. PATTNAIK, Falguni *et al.* - Valorization of Wild-Type Cannabis indica by Supercritical CO₂ Extraction and Insights into the Utilization of Raffinate Biomass. **Molecules**. ISSN 14203049. 28:1 (2023). doi: 10.3390/molecules28010207.
31. DRINIĆ, Zorica *et al.* - Microwave-assisted extraction of cannabinoids and antioxidants from Cannabis sativa aerial parts and process modeling. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**. ISSN 10974660. 95:3 (2020) 831–839. doi: 10.1002/jctb.6273.
32. WILSON, Jason; SIMPSON, Travis; SPELMAN, Kevin - Total cannabidiol (CBD) concentrations and yields from traditional extraction methods: Percolation vs. maceration. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 13:2022). doi: 10.3389/fphar.2022.886993.
33. AGUIRRE, Matías E. *et al.* - Galenic formulations of Cannabis sativa: comparison of the chemical properties of extracts obtained by simple protocols using lipidic vehicles. **Natural Product Research**. ISSN 14786427. 2023). doi: 10.1080/14786419.2023.2184357.
34. RICHINS, Richard D. *et al.* - Accumulation of bioactive metabolites in cultivated medical Cannabis. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 13:7 (2018). doi: 10.1371/journal.pone.0201119.
35. ROŽANC, Jan *et al.* - Different cannabis sativa extraction methods result in different biological activities against a colon cancer cell line and healthy colon cells. **Plants**. ISSN 22237747. 10:3 (2021) 1–16. doi: 10.3390/plants10030566.
36. FERNÁNDEZ, Santiago *et al.* - A comparative study of supercritical fluid and ethanol extracts of cannabis inflorescences: Chemical profile and biological activity. **Journal of Supercritical Fluids**. ISSN 08968446. 179:2021). doi: 10.1016/j.supflu.2021.105385.
37. ROCHFORT, Simone *et al.* - Utilisation of Design of Experiments Approach to Optimise Supercritical Fluid Extraction of Medicinal Cannabis. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 10:1 (2020). doi: 10.1038/s41598-020-66119-1.
38. ADDO, Philip Wiredu *et al.* - Microwave- and Ultrasound-Assisted Extraction of Cannabinoids and Terpenes from Cannabis Using Response Surface Methodology. **Molecules**. ISSN 14203049. 27:24 (2022). doi: 10.3390/molecules27248803.
39. SAGILI, Sai Uday Kumar Reddy *et al.* - Effects of Particle Size, Solvent Type, and Extraction Temperature on the Extraction of Crude Cannabis Oil, Cannabinoids, and Terpenes. **ACS Food Science & Technology**. ISSN 2692-1944. 2023). doi: 10.1021/acsfoodscitech.3c00129.

40. ADDO, Philip Wiredu *et al.* - Cold Ethanol Extraction of Cannabinoids and Terpenes from Cannabis Using Response Surface Methodology: Optimization and Comparative Study. **Molecules**. ISSN 14203049. 27:24 (2022). doi: 10.3390/molecules27248780.
41. GALLO-MOLINA, Ada C. *et al.* - Extraction, isolation and purification of tetrahydrocannabinol from the Cannabis sativa L. plant using supercritical fluid extraction and solid phase extraction. **Journal of Supercritical Fluids**. ISSN 08968446. 146:2019) 208–216. doi: 10.1016/j.supflu.2019.01.020.
42. SOUZA, Maíra Ribeiro DE *et al.* - DoE-assisted development and validation of a stability-indicating HPLC-DAD method for simultaneous determination of five cannabinoids in Cannabis sativa L. based on analytical quality by design (AQbD) concept. **Phytochemical Analysis**. ISSN 10991565. 33:7 (2022) 999–1017. doi: 10.1002/pca.3154.
43. GALLO-MOLINA, Ada C. *et al.* - Extraction, isolation and purification of tetrahydrocannabinol from the Cannabis sativa L. plant using supercritical fluid extraction and solid phase extraction. **Journal of Supercritical Fluids**. ISSN 08968446. 146:2019) 208–216. doi: 10.1016/j.supflu.2019.01.020.
44. RAMELLA, Alberto *et al.* - Impact of lipid sources on quality traits of medical cannabis-based oil preparations. **Molecules**. ISSN 14203049. 25:13 (2020). doi: 10.3390/molecules25132986.
45. CASIRAGHI, Antonella *et al.* - Ultrasound-Assisted Extraction of Cannabinoids from Cannabis Sativa for Medicinal Purpose. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 14:12 (2022). doi: 10.3390/pharmaceutics14122718.
46. KHAW, Kooi Yeong *et al.* - Solvent supercritical fluid technologies to extract bioactive compounds from natural sources: A review. **Molecules**. ISSN 14203049. 22:7 (2017). doi: 10.3390/molecules22071186.
47. MORADI, Negin *et al.* - Impact of ultrasound on oil yield and content of functional food ingredients at the oil extraction from sunflower. **Separation Science and Technology (Philadelphia)**. ISSN 15205754. 53:2 (2018) 261–276. doi: 10.1080/01496395.2017.1384016.
48. MORELLO, Victorio *et al.* - Light Quality Impacts Vertical Growth Rate, Phytochemical Yield and Cannabinoid Production Efficiency in Cannabis sativa. **Plants**. ISSN 22237747. 11:21 (2022). doi: 10.3390/plants11212982.

49. ADDO, Philip Wiredu *et al.* - Cannabis chemistry, post-harvest processing methods and secondary metabolite profiling: A review. **Industrial Crops and Products**. ISSN 09266690. 170:2021). doi: 10.1016/j.indcrop.2021.113743.
50. PUSIAK, Ryan JP; COX, Chelsea; HARRIS, Cory S. - Growing pains: An overview of cannabis quality control and quality assurance in Canada. **International Journal of Drug Policy**. ISSN 18734758. 93:2021). doi: 10.1016/j.drugpo.2021.103111.
51. PESCHEL, Wieland - Quality control of traditional Cannabis tinctures: Pattern, markers, and stability. **Scientia Pharmaceutica**. ISSN 22180532. 84:3 (2016) 567–584. doi: 10.3390/scipharm84030567.
52. SARMA, Nandakumara D. *et al.* - Cannabis Inflorescence for Medical Purposes: USP Considerations for Quality Attributes. **Journal of Natural Products**. ISSN 15206025. 83:4 (2020) 1334–1351. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01200.
53. JI, Jian Bing *et al.* - Improvement of leaching process of Geniposide with ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**. ISSN 13504177. 13:5 (2006) 455–462. doi: 10.1016/j.ultsonch.2005.08.003.
54. VILKHU, Kamaljit *et al.* - Applications and opportunities for ultrasound assisted extraction in the food industry - A review. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**. ISSN 14668564. 9:2 (2008) 161–169. doi: 10.1016/j.ifset.2007.04.014.
55. DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES, European; OF EUROPE, Council - **Press release - EDQM - Outcome of the 176th session of the European Pharmacopoeia Commission, June 2023** Disponível em www.edqm.eu.
56. **Ph. Eur. Monographs for Cannabis Flower and CBD adopted - ECA Academy** - [Consult. 24 ago. 2023]. Disponível em <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/ph-eur-monographs-for-cannabis-flower-and-cbd-adopted>.
57. LAWRENCE X. YU *et al.* - **Understanding Pharmaceutical Quality by Design**, atual. 2014. [Consult. 24 ago. 2023].
58. GRANGEIA, Helena Bigares *et al.* - Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. ISSN 18733441. 147:2020) 19–37. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.12.007.
59. **Production - Aurora Europe** - [Consult. 6 mai. 2023]. Disponível em <https://www.auroramedicine.com/medical-cannabis/production/>.