
**STABILITY STUDY OF CANNABIS EXTRACT OIL SOLUTION 10mg THC + 10mg
CBD/ml, 60ml**

Cvetanka Dejanovikj

HAPA pharm DOO Skopje, North Macedonia, cvetanka1106@gmail.com

Marija Darkovska Serafimovska

Faculty of Medical Sciences, “Goce Delcev” University of Stip, North Macedonia,
marija.darkovska@ugd.edu.mk

Abstract: An oil solution of cannabinoids obtained from a cannabis flower extract containing 10 mg/ml Δ^9 -tetrahydrocannabinol and 10 mg/ml cannabidiol was subjected to stability and the results of a study performed under accelerated, intermediate and long-term conditions were evaluated in accordance with ICH Q1A(R2) and Q1E guidelines. The active ingredients (cannabinoids) in the oil solution were obtained by extraction using supercritical CO₂ of cannabis flowers rich in Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabis flowers rich in cannabidiol. The extract thus obtained, when added to an oil solution, has a full spectrum of components (in addition to cannabinoids, of great importance are also the terpenes). To confirm the stability of the product within the intended shelf life, the oil solution was placed on stability and the parameters indicative for this purpose were evaluated, such as the content of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, the content of cannabidiol and the content of the degradation product cannabinol. Using a regression analysis of the values obtained for the parameter content of each component individually against time for three individual batches at three storage conditions (accelerated 6 months, intermediate 12 months and long-term 24 months) and under a pooled model, with slope homogeneity confirmed by ANCOVA ($\alpha = 0.25$), in accordance with the ICH stability guidelines, the shelf life during which the oil solution of cannabinoids maintains its quality within the prescribed specification, was defined. The shelf life is defined as the time during which the lower one-sided 95% confidence limit of the mean value for content, intersects the lower 90% acceptance limit. The results showed a measurable decline in both Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol content over 24 months, with regression models for each batch individually estimating a shelf life of approximately 20 months. Pooled regression analysis supports a conservative shelf life of approximately 21 months. Cannabinol levels remained within specification limits throughout the study, across the three storage conditions. Early deviations from initial content values (greater than 5% of initial content analysis) suggest potential analytical variability or initial instability, which requires cautious interpretation of the data. The results of the study confirm that the oil solution of cannabinoids obtained from cannabis flower extract containing 10 mg/mL Δ^9 -tetrahydrocannabinol and 10 mg/mL cannabidiol shows variability related to the chemical instability of the cannabinoids. The application of statistical analysis based on regression provides a scientifically justified definition of a shelf life of 21 months for the product stored in its original packaging under the conditions specified on the packaging at temperatures up to 25°C.

Keywords: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabinol, stability of oil solution of cannabinoids

**СТУДИЈА НА СТАБИЛНОСТ НА МАСЛЕН РАСТВОР ОД ЕКСТРАКТ ОД
КАНАБИС 10mg THC + 10mg CBD/ml, 60ml**

Цветанка Дејановиќ

ХАПА фарм ДОО Скопје, Северна Македонија, cvetanka1106@gmail.com

Марија Дарковска Серафимовска

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” Штип, Северна Македонија,
marija.darkovska@ugd.edu.mk

Резиме: Маслен раствор на канабиноиди добиен од екстракт од цвет од канабис кое содржи 10 mg/ml Δ^9 -тетрахидроканабинол и 10 mg/ml канабидиол, беше поставено на стабилност и резултатите од студијата изведена на забрзани, интермедиерни и долготрајни услови, евалуирани во согласност со упатствата на ICH Q1A(R2) и Q1E. Активните состојки (канабиноиди) во маслениот раствор се добиени со екстракција со употреба на суперкритичен CO₂ на цветови од канабис богати со Δ^9 -тетрахидроканабинол и цветови од канабис богати со канабидиол. Вака добиениот екстракт додаден во маслен раствор, има целосен спектар на компоненти (покрај канабиноиди, од големо значење и терпени). За да се потврди стабилноста на производот во предвидениот рок на траење, маслениот раствор беше поставен на стабилност и евалуирани се параметрите индикативни за таа цел, како содржина на Δ^9 -тетрахидроканабинол, содржина на канабидиол и

содржина на деградациониот производ канабинол. Со помош на регресиона анализа на вредностите добиени за параметарот содржина на секоја компонента поединечно во однос на времето за три поединечни серии на три услови на чување (забрзани 6 месеци, интермедиерни 12 месеци и долготрајни 24 месеци) и под збиен модел, со хомогеност на наклонот потврдена со ANCOVA ($\alpha = 0,25$), согласно ICH водичите за стабилност, дефиниран е рокот на траење во кој маслениот раствор на канабиноиди го задржува квалитетот во рамките на пропишаната спецификација. Рокот на траење е дефиниран како време во кое долната еднострана граница на доверба од 95% на средна вредност за содржина го пресекува долниот лимит на прифатливост од 90%. Резултатите покажаа мерлив пад на содржината и на Δ^9 -тетрахидроканабинол и на канабидиол во текот на 24 месеци, со модели на регресија на секоја серија поединечно со што проценетиот рок на траење е приближно 20 месеци. Збирната (pooled) регресиона анализа го поддржува конзервативниот рок на траење од приближно 21 месец. Нивоата на канабинол останаа во рамките на лимитот од спецификација во тек на целото времетраење на студијата, во трите услови на чување. Раните отстапувања од почетните вредности за содржина (повеќе од 5% од иницијална анализа за содржина) сугерираат потенцијална аналитичка варијабилност или почетна нестабилност, што бара претпазливо толкување на податоците. Резултатите од студијата потврдуваат дека маслениот раствор на канабиноиди добиен од екстракт од цвет од канабис кое содржи 10 mg/ml Δ^9 -тетрахидроканабинол и 10 mg/ml канабидиол покажува варијабилност поврзана со хемиската нестабилност на канабиноидите. Примената на статистичка анализа базирана на регресија обезбедува научно оправдано дефинирање на рок на траење од 21 месец за производот чуван во оригинална амбалажа под услови наведени на пакувањето на температура до 25°C.

Клучни зборови: Δ^9 -тетрахидроканабинол, канабидиол, канабинол, стабилност на маслен раствор на канабиноиди

1. ВОВЕД

Лековитите производи базирани на канабис добиваат сè поголемо внимание поради нивниот терапевтски потенцијал во широк спектар на индикации, вклучувајќи хронична болка, епилепсија, мултипла склероза, несоница, болка при канцер, повраќање предизвикано од примена на хемотерапија и палијативна нега. Меѓу главните фитоканабиноиди, Δ^9 -тетрахидроканабинол (THC) и канабидиол (CBD) се примарните активни состојки, кои вршат различни фармаколошки ефекти кои придонесуваат за целокупниот терапевтски профил на екстрактите од канабис (Kulevanova et al., 2023). За разлика од синтетичките лекови, препаратите од канабис се сложени мешавини од природно потекло добиени од *Cannabis sativa* L., а нивниот квалитет, безбедност и ефикасност се потпираат на добро дефинирани производствени процеси и ригорозна евалуација на стабилноста (EMA, 2006). Најчеста примена во терапија има маслото добиено со екстракција на сув цвет од медицински канабис. Во зависност од дијагнозата и дозирањето пропишано од лекар, препаратите од медицински канабис може да содржат: само THC, само CBD или пак комбинација од двата (THC и CBD) во некој сооднос.

Екстракцијата со суперкритичен јаглерод диоксид (CO_2) е широко призната како сигурен и селективен метод за производство на стандардизирани екстракти од канабис богати со THC и CBD. Оваа техника ги зачувува термосензитивните состојки, ги минимизира остатоците од растворувачи и обезбедува репродуктивност (Lazarjani et al. 2021). Добиеениот екстракт има целосен спектар (покрај канабиноиди, зачувани се и терпените кои исто имаат фармаколошко дејство). Вграден во фармацевтска дозирана форма маслен раствор, кој содржи и други липофилни растителни состојки кои можат да влијаат на стабилноста и на терапевтските ефекти (Russo, 2011; Citti et al., 2018), бара внимателно тестирање и евалуација на резултатите за проценка на рокот на траење на производот.

Тестирањето на стабилноста на хербалните лекови е од суштинско значење за да се осигури дека активните состојки остануваат во специфицираните граници во текот на целиот рок на траење на производот. Според упатствата на водичите Q1A(R2) и Q1E од ICH, регресионата анализа на добиените вредности за содржината на активните и деградационите продукти со текот на времето обезбедува робусна статистичка рамка за одредување на рокот на траење. За канабиноидите, проценката на стабилноста е особено важна поради нивната позната подложност на оксидативна и термичка деградација. THC лесно се деградира во канабинол (CBN), процес забрзан со изложеност на светлина, кислород и топлина, додека CBD претрпува оксидативни трансформации кои можат да ја намалат јачината (Wang et al., 2016; Citti et al., 2018). Следењето на примарните активни состојки (THC, CBD) како и деградациониот производ CBN, обезбедува сеопфатен профил индикативен за стабилноста на производот.

Во овој труд се евалуирани податоците од стабилност на маслен раствор од екстракт од канабис што содржи 10 mg/ml THC и 10 mg/ml CBD, спакуван во оригинална амбалажа во волумен од 60ml, поставен на три

услови на чување – забрзани, интермедиерни и долготрајни. Користејќи статистичка регресиона анализа, дефиниран е рокот на траење во согласност со упатствата на ICH.

2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За да се спроведе студијата за стабилност за финалниот производ “Маслен раствор од екстракт од канабис 10 mg THC + 10 mg CBD/ml, 60 ml”, се избрани примероци од три последователни серии како предмет на евалуација, кои се произведени во производните погони на РХ фарма/Хапа Фарм, со соодветно валидирани производни процеси користејќи соодветно квалификувана опрема. Примероците за стабилност од сериите, се чувани во квалификувани комори за стабилност на точно определена температура и релативна влажност, согласно условите за чување кои ги бара секоја од студиите на стабилност (забрзани услови, интермедиерни услови и долготрајни услови за чување). Анализите се извршени од страна на надворешна договорна квалификувана лабораторија, со соодветно валидирани методи за анализа.

3. РЕЗУЛТАТИ

Анализите на примероците се извршени согласно спецификација за квалитет на производот, прикажана во табела 1, согласно претходно одобрен план и фреквенција на тестирање.

Табела 1. Спецификација за квалитет за финален производ

Име на производ: МАСЛЕН РАСТВОР ОД ЕКСТРАКТ ОД КАНАБИС 10mg THC + 10mg CBD/ml, 60ml		
АНАЛИТИЧКИ ПАРАМЕТАР	РЕФЕРЕНЦА / МЕТОД ЗА АНАЛИЗА	БАРАЊА/ ЛИМИТИ
ОПИС	Визуелна контрола	Бистар до малку заматен вискозен маслен раствор со жолта до светло кафева боја и карактеристичен мирис.
ИДЕНТИФИКАЦИЈА: ▪ THC ▪ CBD	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC))	Позитивен на Δ9- trans-Tetrahydrocannabinol (Δ9-THC)
		Позитивен на Cannabidiol (CBD)
ПРОСЕЧНО ПОЛНЕЊЕ	USP <755>	Min. 60ml маслен раствор / темно пластично шише
МИНИМАЛНО ПОЛНЕЊЕ	USP <755>	Min 90% од декларираното полнење
РЕЛАТИВНА ГУСТИНА	Ph. Eur. 2.2.5	0.9 - 1.1
pH	Ph. Eur. 2.2.4 and 2.2.5	3.0 - 7.0
СОДРЖИНА НА АКТИВНИ КОМПОНЕНТИ Δ9-THC и CBD	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC)	<u>Release спецификација:</u> 95 % - 110 % од декларирана содржина <u>Shelf-life спецификација:</u> 90 % - 110 % од декларирана содржина
СРОДНИ И ДЕГРАД. СУПСТАЦИИ	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC)	CBN: max. 10 mg/ml или max. 1.0 % (w/v)
ВОДА	Ph. Eur. 2.5.12	не повеќе од 0.5%
МИКРОБИОЛОШКИ КВАЛИТЕТ	Ph. Eur. 5.1.4-1 General tests: Ph. Eur. 2.6.12 Ph. Eur. 2.6.13 Ph. Eur. 2.6.31	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Вкупен број на аеробни бактерии (ТАМС) $\leq 10^3$ CFU/g (ml) ▪ Вкупен број на квасци и мувли (ТУМС) $\leq 10^2$ CFU / g (ml) ▪ Не повеќе од 10^2 CFU на грам-негативни бактерии толерантни на жолчка / 1 g (ml) ▪ Отсуство на Salmonella / 10 g (ml) ▪ Отсуство на Escherichia coli / 1 g (ml) ▪ Отсуство на Staphylococcus aureus / 1 g (ml)
ПАКУВАЊЕ	/	60 ml раствор за орална употреба во темно пластично (PET) шише со самолеплива етикета и пластично капаче со заштита од деца во картонска кутија со упатство за употреба

(Извор: Дејановиќ Ц., 2025)

Како параметри кои се индикативни за стабилноста на финалниот производ и за кои е обрнато посебно внимание при евалуација на резултатите, се: содржината на активните компоненти THC и CBD како и содржината на деградациониот производ – CBN (добиените резултати се прикажани во табела 2).

Табела 2. Резултати од параметрите индикативни за стабилност за трите серии во трите услови на чување.

Име на производ		МАС.ЛЕН РАСТВОР ОД ЕКСТРАКТ ОД КАНАБИС 10mg THC + 10mg CBD/ml, 60ml								
Број на серија/ Тип на студија на стабилност	Месеци		0	3	6	9	12	18	24	
	Параметри индик. за стабилност									
Серија 1	З	Содржина на THC (%)	105.20%	99.48%	91.35%	n.a.				
		Содржина на CBD (%)	101.89%	101.71%	98.44%					
		CBN (%)	0.037 %	0.044 %	0.048 %					
	И	Содржина на THC (%)	105.20%	98.94%	96.05%	95.24%	93.36%	n.a.		
		Содржина на CBD (%)	101.89%	98.96%	99.41%	97.19%	97.64%			
		Содржина на CBN (%)	0.037%	0.039%	0.042%	0.043%	0.046%			
	Д	Содржина на THC (%)	105.20%	102.71%	98.61 %	97.83 %	97.04%	92.68%	90.69%	
		Содржина на CBD (%)	101.89%	102.24%	100.24%	97.66%	98.53%	96.94%	97.03%	
		CBN (%)	0.037%	0.039%	0.041%	0.041%	0.042%	0.046%	0.050%	
Серија 2	З	Содржина на THC (%)	103.91%	97.38%	89.95%	n.a.				
		Содржина на CBD (%)	101.67%	100.39%	97.02%					
		CBN (%)	0.034%	0.041%	0.045%					
	И	Содржина на THC (%)	103.91%	100.00%	95.62%	93.81%	90.56%	n.a.		
		Содржина на CBD (%)	101.67%	100.59%	99.19%	96.58%	96.08%			
		CBN (%)	0.034%	0.037%	0.040%	0.042%	0.044%			
	Д	Содржина на THC (%)	103.91%	100.44%	94.74%	97.40%	95.74%	93.59%	92.44%	
		Содржина на CBD (%)	101.67%	100.42%	97.25%	98.01%	97.52%	98.14%	99.56%	
		CBN (%)	0.034%	0.036%	0.038%	0.039%	0.042%	0.044%	0.050%	
Серија 3	З	Содржина на THC (%)	103.59%	96.42%	89.67%	n.a.				
		Содржина на CBD (%)	101.77%	99.45%	97.64%					
		CBN (%)	0.034%	0.040%	0.046%					
	И	Содржина на THC (%)	103.59%	98.93%	93.37%	95.21%	92.19%	n.a.		
		Содржина на CBD (%)	101.77%	99.93%	96.92%	97.93%	96.89%			
		CBN (%)	0.034%	0.037%	0.039%	0.041%	0.044%			
	Д	Содржина на THC (%)	103.59%	99.83%	95.96 %	98.30%	93.74%	94.67%	92.36%	
		Содржина на CBD (%)	101.77%	99.6 %	98.23 %	99.03%	95.50%	99.17%	99.94%	
		CBN (%)	0.034%	0.036%	0.038%	0.040%	0.039%	0.045%	0.050%	

ЛЕГЕНДА: З – студија на стабилност во забрзани услови; И – студија на стабилност во интермедиерни услови; Д – долготрајна студија на стабилност; n.a. – не е апликативно

(Извор: Дејановиќ Ц., 2025)

Поради појавата на сигнификантни промени во однос на иницијалната анализа, за параметрите содржина на THC и CBD извршена е регресиона анализа на добиените вредности од анализата во однос на времето, според упатствата на ICH Q1E (ICH, 2003b). Беа земени предвид и анализи на поединечни серии и збирна анализа (каде што е применливо), со проценка на хомогеноста на наклонот преку ANCOVA ($\alpha = 0.25$). Рокот на траење беше дефиниран како временска точка во која долната еднострана граница на доверба (LCL) од 95% на средната вредност на анализата се сече со долниот критериум за прифатливост (LSL - 90% од декларирани содржина).

➤ **Статистичка анализа за содржина на THC**

Табела 3. Резултати од линеарна регресиона анализа со збирен (pooled) модел за THC

Збирен Наклон/ (месеци)	Индивидуални пресеци		Преостанати степени на слобода	t-critical (one-sided 95%)	Збирен MSE	R ² (pooled)
-0.4692	Batch 1	102.65%	17	1.74	3.75	0.8185
	Batch 2	101.72%				
	Batch 3	101.75%				

(Извор: Дејановиќ Ц., 2025)

Табела 4. Пресметан рок на траење по серија користејќи линеарна регресиона анализа со збирен модел (pooled), според THC

Серија	Рок на траење (збирен модел)/LSL=90.0% (месеци)
Серија 1	23.21
Серија 2	21.46
Серија 3	21.52

(Извор: Дејановиќ Ц., 2025)

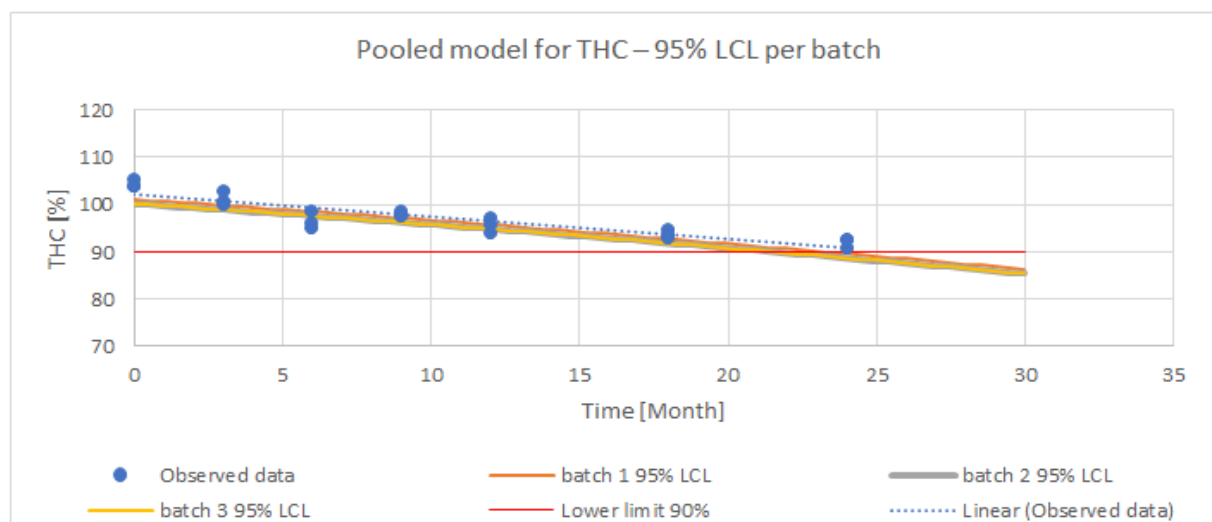
➤ Статистичка анализа за содржина на CBD

Табела 5. Резултати од линеарна регресиона анализа со индивидуален модел за CBD и пресметан рок на траење по серија

Број на серија	n (точки во студијата на стабилност)	Пресек	Наклон (месеци)	R ²	MSE	df	t-critical (95%, one-sided)	Рок на траење со LSL=90.0% (месеци)
Серија 1	7	101.63	-0.2344	0.7811	1.32	5	2.015	36.55
Серија 2	7	99.67	-0.0711	0.1323	2.85	5	2.015	47.73
Серија 3	7	99.55	-0.05	0.0493	4.14	5	2.015	46.05

(Извор: Дејановиќ Ц., 2025)

Слика 1. Грeфички приказ на регресија на стабилноста на THC со 95% долна еднострана граница на доверба и спецификациски граници (90–110%)



(Извор: Дејановиќ Ц., 2025)

4. ДИСКУСИЈА

Содржината на THC, како и содржина на CBD и CBN претставуваат клучните параметри преку кои може да се увиди стабилноста на финалниот производ кој е предмет на овој труд.

Иако сите резултати од анализи се во рамките на спецификациската долна граница од 90%, сепак забележана е појава на значајни промени во однос на почетната, иницијална анализа кај THC кај сите серии во сите три услови на чување. Стабилноста на THC во финалниот производ е проценета преку линеарна регресиона анализа на содржината на THC во функција од времето, во согласност со ICH Q1A(R2) и Q1E водичите. Сите три серии покажаа линеарен тренд на постепено намалување на концентрацијата со негативни наклони меѓу -0.40 и -0.59 % по месец. Тестот за хомогеност на наклоните (ANCOVA, $\alpha = 0.25$) не покажа статистички значајни разлики меѓу сериите, што овозможи користење на заеднички (pooled) модел (на наклон), за пресметка на рокот на траење.

Стабилноста на CBD во финалниот производ е проценета преку регресиона анализа на резултатите од три серии во рамките на 24-месечната долготрајна студија на стабилност. Резултатите покажаа постепен, релативно благ пад на содржината на CBD во текот на времето. Наклоните на регресиите се негативни, со

вредности од -0.234 до -0.05 % по месец, што укажува на бавна деградација. Пресметаниот рок на траење за поединечните серии, според содржината на CBD, изнесува 36 месеци (серија 1), 47.7 месеци (серија 2) и 46 месеци (серија 3). Овие резултати укажуваат дека CBD е стабилна активна супстанција во маслената формулација, за разлика од THC.

За време на долготрајната студија на стабилност, како и при студиите во забрзани и интермедиерни услови на чување, содржината на деградациониот производ CBN остана ниска и не покажа никакво значително зголемување со текот на времето.

Имајќи предвид дека станува збор за производ кој во себе содржи еднаква количина на две активни супстанции, THC и CBD, при дефинирањето на рокот на траење на финалниот производ како целина, се водиме според понестабилната активна компонента, за да бидеме сигурни дека производот ќе го задржи својот квалитет до истекот на дадениот рок на траење. Согласно направената евалуација, посебно за секој параметар од спецификација може да се заклучи дека содржината на THC претставува параметарот кој го диктира рокот на траење на производот. Како рок на траење на производот, односно времето кога долната еднострана 95% граница на доверба го сече долниот лимит на спецификација ($LSL = 90\%$), е земена најниската пресметана вредност по серија, според моделот со заеднички наклон а посебни пресеци, а тоа е 21 месец доколку се чува во оригинално пакување и на собна температура до 25°C .

5. ЗАКЛУЧОК

Евалуацијата на податоците од студијата за стабилност на финалниот производ “Маслен раствор од екстракт од канабис 10mg THC + 10mg CBD/ml, 60ml” потврди дека двете активни компоненти покажуваат мерлива деградација под препорачаните услови за складирање согласно ICH водичот, додека деградациониот продукт CBN остана во специфицираните граници во текот на 24-месечниот период на времетраење на студијата. Статистичката анализа базирана на регресија даде конзистентни резултати на трите поединечните серии, со пресметан конзервативен рок на траење од 21 месец. Долготрајната студија на стабилност, дополнително е поддржана и со студии на стабилност во забрзани и интермедиерни услови на чување. Накратко, студијата покажува дека на финалниот производ “Маслен раствор од екстракт од канабис 10mg THC + 10mg CBD/ml, 60ml” може да му се додели рок на траење од 21 месец доколку се чува во оригинално пакување на температура до 25°C . Ова претставува научно и регулаторно оправдан временски период во кој производот го одржува квалитетот и е усогласен со специфицираните лимити предвидени во спецификацијата за квалитет.

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Citti, C., Braghiroli, D., Vandelli, M. A., & Cannazza, G. (2018). Pharmaceutical and biomedical analysis of cannabinoids: A critical review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147, 565–579. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.003>
- European Medicines Agency (EMA). (2006). *Guideline on quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products*. London, European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu>
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2003a). *Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products*. Geneva: ICH. <https://www.ich.org>
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2003b). *Q1E: Evaluation of stability data*. Geneva: ICH. <https://www.ich.org>
- Kulevanova, S., Stefkov, G., Karapandzova, M., Karanfilova, C.I. (2023). *Pharmacognosy: Natural medicinal and aromatic materials* (pp. 246–248). University “Ss. Cyril and Methodius” Skopje, Faculty of Pharmacy.
- Lazarjani, M. P., Young, O., Kebede, L., et al. (2021). Processing and extraction methods of medicinal cannabis: A narrative review. *Journal of Cannabis Research*, 3, Article 32. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>
- Ng, T., Gupta, V., & Keshock, M. C. (2023). Tetrahydrocannabinol (THC). In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563174/>
- Pagano, C., Navarra, G., Coppola, L., Avilia, G., Bifulco, M., & Laezza, C. (2022). Cannabinoids: Therapeutic use in clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), Article 3186. <https://doi.org/10.3390/ijms23063344>
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid–terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>
- Sainz Martinez, A., Lanaridi, O., Stagel, K., Halbwirth, H., Schnürch, M., & Bica-Schröder, K. (2023). Extraction techniques for bioactive compounds of cannabis. *Natural Product Reports*, 40(3), 676–717. <https://doi.org/10.1039/D2NP00059H>

- Wang, M., Wang, Y. H., Avula, B., Radwan, M. M., Wanas, A. S., van Antwerp, J., Parcher, F. J., ElSohly, M. A., & Khan, I. A. (2016). Decarboxylation study of acidic cannabinoids: A novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 262–271. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0020>
- Yangsud, J., Ahkharachinoreh, P., Santanasasuwan, S., Suksaeree, J., Songsak, T., Maha, A., Madaka, F., & Monton, C. (2021). Effect of vegetable oil types on the stability of cannabinoids in cannabis sublingual drops. *Journal of Current Science and Technology*, 11(1), 15–23. <https://doi.org/10.14456/jcst.2021.4>