

## STABILITY STUDY OF DRIED CANNABIS FLOWER

**Jovana Kuzev**

Hapa Pharm DOO, Skopje North Macedonia, [jovanova.jovana@ymail.com](mailto:jovanova.jovana@ymail.com)

**Biljana Gjorgeska**

Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University of Stip, RN Macedonia

[biljana.gjorgeska@ugd.edu.mk](mailto:biljana.gjorgeska@ugd.edu.mk)

**Abstract:** Anytime someone is prescribed a medication, they expect to see details for use on the medicine's label, including the shelf life and the recommended storage conditions. This should be no different when they receive their dry cannabis flower. Every pharmaceutical product on the market shall be constituted so that, if stored as it is directed, it will meet all applicable pharmacopoeia requirements and manufacturer's specifications until its expiration date. More people than ever rely on medical cannabis to manage their health problems like chronic pain, epilepsy, multiple sclerosis, and more.

The stability programme designed with the ICHQ1 Guidelines on Stability is required to establish the shelf life of a product and for receiving a marketing authorization. According to EU-GMP, the manufacturer must have an ongoing stability programme to support the shelf-life of the product. The specific requirements for stability testing on herbal drugs like Cannabis, which is a narcotic substance, are sometimes challenging. E.g., storage needs to be done in climate chambers in specifically designed and secured facilities. In addition, specific rules have to be followed concerning transport, sample and waste handling, and documentation. (GMP journal 04.2022).

Stability testing for medical cannabis is a scientific process that evaluates how a product degrades over time under different environmental conditions, such as temperature, humidity, and light. Stability testing involves placing samples into environmental chambers to monitor how the product's quality changes over time. Each condition simulates real-world scenarios to help predict how the product will behave throughout its shelf life. The purpose of a stability study of dry medical cannabis flower is to determine how long the product retains its quality, safety, and efficacy under different storage conditions. Such studies analyze physicochemical properties, including the content of active cannabinoids (THC and CBD), moisture, and microbiological purity.

This stability study is performed on three batches of the same strength, and all batches are packed the same way. The difference between them is that they are set at different storage conditions. They are set at Long-term storage conditions ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  //  $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ) and at Intermediate storage conditions ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  //  $65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ). Samples are tested every three months, including the starting test point at 0 months, when all testing parameters are performed. All testing parameters are performed at the 12-th month, and between these testing points at 3, 6, and 9 months, only stability indicative parameters are performed.

The obtained results clearly show that this product remains with its Quality Specification requirements, and that there is no significant degradation at the active cannabinoids THC and CBD, which means that this product, packed in its original packaging, and stored under recommended conditions on the packaging it is stable for one year.

This stability study can be prolonged for one more year, according to the ICH Guideline. Additionally, a stability study can be performed on different packaging, which can include the largest and the smallest packaging, and thereby apply the Bracketing stability model, or some other model according to EU-GMP.

**Keywords:** Cannabinoids, Shelf life, Storage, Quality, Microbiological purity.

## СТУДИЈА НА СТАБИЛНОСТ НА СУВ ЦВЕТ ОД МЕДИЦИНСКИ КАНАБИС

**Јована Кузев**

ХАПА фарм ДОО Скопје, Северна Македонија, [jovanova.jovana@ymail.com](mailto:jovanova.jovana@ymail.com)

**Билјана Ѓоргеvsка**

Факултет за медицински науки, Универзитет "Гоце Делчев" Штип, Северна Македонија,

**Резиме:** Секогаш кога на пациент му е препишан лек, очекува да види детали за употребата на етикетата на лекот, вклучувајќи го рокот на траење и препорачаните услови на чување. Ова не треба да биде различно и кога ќе се добие сув цвет од медицински канабис. Секој фармацевтски производ на пазарот треба да биде конституиран така што, доколку се чува според наведените упатства, ќе ги исполни сите применливи барања на фармакопеата и спецификациите наведени од производителот до датумот на истекување на рокот на

употреба. Се повеќе луѓе се потпираат на медицинскиот канабис за справување со своите здравствени проблеми како што се хроничната болка, епилепсија, мултиплекс склероза и друго. Програмата за стабилност дизајнирана со ICHQ1 упатствата за стабилност е потребна за да се утврди рокот на траење на производот, како и за добивање дозвола за ставање во промет. Според EU-GMP, производителот мора да има тековна програма за стабилност, со која ќе го потврди рокот на траење на самиот производ. Специфичните барања за тестирање на стабилноста на хербалните лекови како што е канабисот, кој претставува наркотична супстанција, понекогаш се предизвик. На пример, складирањето треба да се направи во климатски комори во специјално дизајнирани и обезбедени објекти. Покрај тоа, потребно е да се следат и некои специфични правила во врска со транспортот, ракувањето со примероците и отпадот, како и документацијата (GMP journal 04.2022).

Тестирањето на стабилноста на медицинскиот канабис е научен процес кој проценува како активноста на активната компонента се намалува со текот на времето под влијание на различни услови на животната средина како што се температура, влажност и светлина. Тестовите за стабилност вклучуваат ставање на примероците во комори за животна средина со цел да може да се следи како квалитетот на производот се менува со тек на времето. Секоја состојба симулира сценарија од реалниот свет за да помогне во предвидување како производот ќе се однесува во текот на неговиот рок на траење. Целта на студијата на стабилност на сув цвет од медицински канабис е да се утврди колку долго производот го задржува својот квалитет, безбедност и ефикасност складиран под различни услови. Овие студии ги анализираат физичко-хемиските својства, вклучувајќи ја содржината на активни канабиноиди (THC и CBD), влажност и микробиолошка чистота.

Оваа студија на стабилност е спроведена на три серии со иста јачина, сите три серии се спакувани на ист начин. Разликата помеѓу нив е тоа што се поставени на различни услови на складирање. Поставени се на Долгорочни услови на складирање ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  //  $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ) и на Интермедиерни услови на складирање ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  //  $65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ). Примероците се тестираат на секои три месеци, вклучувајќи ја почетната точка на тестирање на 0 месеци, кога се анализираат сите параметри. Сите параметри се тестираат и на 12-тиот месец, а во периодот помеѓу на 3, 6 и 9-ти месец се тестираат само индикативните параметри за стабилност.

Добиените резултати покажуваат дека овој производ ги исполнува барањата на спецификацијата за квалитет и дека нема сигнификантна деградација на активните канабиноиди THC и CBD, што укажува на тоа дека производот спакуван во оригинално пакување и складиран под препорачаните услови на чување назначени на пакувањето е стабилен во временска рамка од една година.

Оваа студија на стабилност може да се пролонгира во временски период од уште една година според упатствата во ICH водичите. Дополнително може да се изведе и студија на стабилност на различно пакување на производот во кое ќе може да се вклучат најголемото и најмалото пакување, а со самото тоа да се примени Бракетинг моделот на стабилност, или некој друг модел според EU-GMP.

**Клучни зборови:** Канабиноиди, Рок на траење, Складирање, Квалитет, Микробиолошка чистота.

## 1.ВОВЕД

*Cannabis sativa L.* може да се смета како едно од најконтроверзните растенија во денешното општество. Претставува една од најширокораспространетите супстанции кои се злоупотребуваат поради неговите опојни ефекти што произлегуваат од психотропната активност на транс- $\Delta^9$ -тетрахидроканабинол ( $\Delta^9$ -THC или едноставно THC). Канабисот е познат векови наназад низ целиот свет по своите неспорно лековити дејства. Денес неговата примена во клиничката пракса се пронаоѓа во третман на мултиплекс склероза, епилепсија, невропатска болка, артритис, гадење и повраќање предизвикано од хемотерапија, стимулација на апетит кај ХИВ/СИДА, депресија, анксиозни нарушувања, нарушувања на спиењето, психоза, глауком и Туретов синдром. (Citti, C., Braghiroli, D., Vandelli, M. A., & Cannazza, G. (2018)).

THC се врзува за канабиноидните рецептори CB1 и CB2, кои се составен дел од ендогениот канабиноиден систем. Иако THC покажува послаб афинитет на врзување со CB2 рецепторите, покажува силен афинитет кон CB1 рецепторите. Утврдено е дека CB1 рецепторите првенствено се експресираат во централниот нервен систем, додека CB2 рецепторите се наоѓаат во периферниот нервен систем, имунолошките клетки и разни органи. По интеракција на THC со CB1 рецепторот предизвикува хиполокомоција, хипотермија и аналгезиска реакција. (Ng, T., Gupta, V., & Keshock, M. C. (2023)).

THC е многу липофилен и се акумулира во масното ткиво и слезината, што може да послужи како депо, односно место за складирање во масното ткиво и органите како што се срцето, црниот дроб и слезината. Се метаболизира во црниот дроб каде се претвора во 11-хидрокси-THC, за кој се смета дека има психоактивна активност, или 11-нор-9-карбокси-THC. Земен орално THC обично достигнува пик на концентрација во

циркулацијата во рок од 1-2 часа, со нивоа во крвна плазма пониска добиена од онаа кога се внесува со пушење. Лесно ја преминува крвно-мозочната бариера и може да се најде во големи количини во мозокот. Спротивно на тоа CBD не влијае на моторните и когнитивните функции. Показува ниско ниво на активност за CB1 и CB2 рецепторите и работи како инверзен антагонист за човековиот CB2 рецептор, придонесувајќи за неговите антиинфламаторни ефекти. (Pagano, C., Navarra, G., Coppola, L., Avilia, G., Bifulco, M., & Laezza, C. (2022))

Еден од клучните фактори што може да влијае на целокупниот квалитет, медицинска ефикасност и вредноста на производите од канабис е нивото на влажност при складирање на собраниот и исушен цвет. Надминувањето на препорачаните вредности го изложува собраниот цвет на можен раст на мувли и габи, додека намалените вредности од друга страна може да придонесат за голема сувост, а со тоа и значително губење на критичните компоненти, како што се канабиноидите и другите испарливи состојки, односно терпени. Студиите покажуваат дека THC прогресивно се распаѓа со тек на времето до CBN, за кој се верува дека е само производ на хемиска деградација, а не природно/биохемиски присутна компонента. Разградувањето на THC, кога е изложен на светлина и воздух, до CBN се одвива преку реакција на оксидација. (Sainz Martinez, A., Lanaridi, O., Stigel, K., Halbwirth, H., Schnürch, M., & Bica-Schröder, K. (2023).)

Студиите за стабилност на фармацевтските производи кои обезбедуваат одржување на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на производот во целиот рок на траење се сметаат за предуслов за прифаќање и одобрување на кој било фармацевтски производ. Стабилноста на фармацевтскиот производ може да се дефинира како способност на одредена формулација во специфичен систем со затворање да остане во рамките на своите физички, хемиски, микробиолошки, токсиколошки, заштитни и информативни спецификации. (Pokharana, M., Vaishnav, R., Goyal, A., & Shrivastava, A. (2018)).

За да се обезбеди безбедноста, ефикасноста и квалитетот на медицинскиот канабис, неопходно е да се спроведе студија на стабилност која ќе ги оцени промените во неговиот хемиски состав и физички карактеристики под различни услови на складирање. Овие студии се од суштинско значење за утврдување на рокот на траење, условите за чување и одржување на фармацевтската конзистенција на производот.

Информациите за стабилност на активната супстанција се составен дел од системскиот пристап кон евалуацијата на стабилноста (ICH Q1 2003).

Студиите за стабилност треба да се спроведат на планиран начин, следејќи упатства издадени за тестирање од ICH, C3O и/или други агенции. Важноста на различните методи што се следат за тестирање на стабилноста на фармацевтските производи, упатствата издадени за тестирање на стабилноста и други аспекти поврзани со стабилноста се од исклучителна важност при спроведување на студиите за стабилност. (Pokharana, M., Vaishnav, R., Goyal, A., & Shrivastava, A. (2018))

За долгорочни студии, фреквенцијата на тестирање треба да биде доволна за да се утврди профилот на стабилност на лековитата супстанција. За активните супстанции со продолжен период на тестирање од најмалку 12 месеци, фреквенцијата на тестирање при услови на долгорочно складирање нормално треба да се изведува на секои три месеци во текот на првата година, на секои 6 месеци во текот на втората година и потоа годишно во текот на продолжениот период на повторно тестирање (ICH Q1 2003).

Концептот на различни критериуми за прифаќање за пуштање во промет, наспроти спецификацијата за рокот на траење се однесува на воспоставување на порестриктивни критериуми за пуштање во промет на лековите отколку што се применуваат на рокот на траење. Примери каде што ова може да биде применливо вклучуваат нивоа на анализа и нечистотии (производ на разградување). Во Јапонија и Соединетите Американски држави, овој концепт може да биде применлив само за внатрешни критериуми, а не и за регулаторни критериуми за пуштање во промет. Така, во овие региони, регулаторните критериуми за прифатливост се исти од пуштањето во текот на целиот рок на траење, сепак подносителот на барањето може да има построги внатрешни ограничувања во моментот на пуштање во промет за да му обезбеди зголемена сигурност на подносителот на барањето дека производот ќе остане во рамките на регулаторниот критериум за прифатливост во текот на целиот негов рок на траење. Во Европската Унија постои регулаторен услов за различни спецификации за пуштање во промет и за рокот на траење каде што се различни. (ICH Topic Q 6 A Specifications)

Кога долгорочните студии и забрзаните студии на стабилност покажуваат мала или никаква промена со текот на времето и мала или никаква варијабилност, тогаш може да се каже дека активната супстанција или производот ќе остане во рамките на критериумите за прифатливост за време на предложениот рок на траење (ICH Guideline Q1E Evaluation of Stability data 2003).

## 2.МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За спроведување на студијата на стабилност на сув цвет од медицински канабис употребени се три серии на 5g пакување, спакувани во иста амбалажа, со ист процес на пакување произведени во производните капацитети на Хапа Фарм, со соодветно валидирани производни порцеси и квалификувана опрема. Примероците за стабилност се чувани и анализирани од страна на надворешна акредитирана и квалификувана лабораторија.

## 3.РЕЗУЛТАТИ

Пред започнување на Студијата на стабилност соодветно беше изготвен план во кој беа утврдени фреквенцијата и точките на тестирање. Соодветно на тоа беше изработена и Спецификација за квалитет прикажана во табела 1, според која предвидените тестирања беа следени.

Табела 1. Спецификација за квалитет на Сув цвет од медицински канабис - Финален производ

| Аналитички параметар                            | Метод                                                                                     | Барања/ Лимит на толеранција                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Изглед на цвет од канабис                       | Визуелна идентификација/ Visual Identification<br>(Ph. Eur. Cannabis <del>dos</del> 3028) | Темно кафеви до зелено/жолти групирани соцветија со карактеристичен мирис/                                                                                                                  |
| Страни материи /Foreign matter                  | Ph. Eur. 2.8.2<br>(Ph. Eur. Cannabis <del>dos</del> 3028)                                 | ≤ 2 %; без присуство на семки и листови подолги од 1cm во должина                                                                                                                           |
| Идентификација                                  |                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| Метод А (макроскопски)                          | Ph. Eur. Cannabis <del>dos</del> 3028                                                     | Одговара                                                                                                                                                                                    |
| Губиток при сушење                              | Ph. Eur. 2.2.32 (40 °C, 24 h, 1.5-2.5 <del>kPa</del> )                                    | ≤ 12.0 %                                                                                                                                                                                    |
| Содржина / Assay (%)                            |                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| Total THC (Δ9-Tetrahydrocannabinol)             | Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC)<br>(Ph. Eur. Cannabis <del>dos</del> 3028)                         | THC 20% ± 10 %*<br>*сума од кисела форма и декарбоксилирана форма, изразена на сув цвет<br>Сума од кислата форма и декарбоксилираната форма изразена на анхидрична основа                   |
| Total CBD (Cannabidiol)                         |                                                                                           | ≤ 1.0 %*<br>*сума од кисела форма и декарбоксилирана форма, изразена на сув цвет<br>Сума од кислата форма и декарбоксилираната форма изразена на анхидрична основа                          |
| Total CBN ( <del>Cannabinol</del> )             |                                                                                           | ≤ 1.0 % ( <del>Cannabinol</del> )<br>*сума од кисела форма и декарбоксилирана форма, изразена на сув цвет<br>Сума од кислата форма и декарбоксилираната форма изразена на анхидрична основа |
| Тешки метали                                    |                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| Pb – Олово                                      | Ph. Eur. 2.4.27                                                                           | Pb ≤ 0.5 ppm                                                                                                                                                                                |
| Hg - Жива                                       |                                                                                           | Hg ≤ 0.1 ppm                                                                                                                                                                                |
| Cd – Кадмиум                                    |                                                                                           | Cd ≤ 0.3 ppm                                                                                                                                                                                |
| As - Арсен                                      |                                                                                           | As ≤ 0.2 ppm                                                                                                                                                                                |
| Пестициди                                       | (LC/MS/MS and GC/MS/MS)<br>Ph. Eur. 2.8.13                                                | Не треба да бидат детектирани                                                                                                                                                               |
| Микробиолошки квалитет                          |                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| Вкупен број на аеробни бактерии t (TAMC) /g     | Ph. Eur. 5.1.8 C<br>Ph. Eur. 2.6.12.<br>Ph. Eur. 2.6.13; 2.6.31                           | Вкупен број на аеробни бактерии (TAMC): ≤10 <sup>5</sup> CFU/g                                                                                                                              |
| Вкупен број на квасци и мувли (TYMC) / g        |                                                                                           | Вкупен број на квасци и мувли (TYMC): ≤10 <sup>4</sup> CFU/g                                                                                                                                |
| <del>Aspergillus species</del>                  |                                                                                           | <del>Aspergillus species: Absent/g</del>                                                                                                                                                    |
| Грам негативни бактерии толерантни на жолчка/1g |                                                                                           | Грам негативни бактерии толерантни на жолчка/1g: ≤10 <sup>4</sup> CFU/g                                                                                                                     |
| Escherichia coli /1 g                           |                                                                                           | Escherichia coli: Absent /g                                                                                                                                                                 |
| Salmonella spp /25 g                            |                                                                                           | Salmonella spp: Absent/25 g                                                                                                                                                                 |
| <del>Aflatoxin B1</del>                         |                                                                                           | ≤ 2 µg/kg ( <del>aflatoxin B1</del> )                                                                                                                                                       |
| Total <del>Aflatoxins</del> (B1, B2, G1 and G2) |                                                                                           | ≤ 4 µg/kg total <del>aflatoxins</del> (B1,B2,G1 and G2)                                                                                                                                     |

(Извор: Кузев Ј., 2025)

Во текот на студијата на стабилност освен на почетокот и на крајот, односно по завршување на 12-тиот месец кога се анализирани сите параметри, за време на предвидените термини за тестирање испитувани се само индикативните параметри за стабилност, а тоа се THC и CBD, како и губитокот при сушење и микробиолошкиот квалитет на производот. Добиените резултати се прикажани во табела 2.

**Табела 2. Добиени резултати од индикативните параметри на стабилност за трите серии поставени на Долгорочни и Интермедиерни услови на чување**

| СТУДИЈА НА СТАБИЛНОСТ               | СЕРИЈА                | АНАЛИЗИРАНИ ПАРАМЕТРИ  | МЕСЕЦИ                  |                         |                         |                         |                         |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                     |                       |                        | 0                       | 3                       | 6                       | 9                       | 12                      |
| ДОЛГОРОЧНИ УСЛОВИ НА СКАЛАДИРАЊЕ    | MC-THC-05-07082024-05 | THC/CBD (%)            | THC: 28.01<br>CBD: 0.03 | THC: 27.65<br>CBD: 0.05 | THC: 29.17<br>CBD: 0.04 | THC: 27.07<br>CBD: 0.05 | THC: 26.34<br>CBD: 0.06 |
|                                     |                       | Губиток при сушење (%) | 11.31%                  | 10.85 %                 | 11.85 %                 | 10.64%                  | 10.55 %                 |
|                                     |                       | Микробиолошки квалитет | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                |
|                                     | MC-THC-05-07082024-06 | THC/CBD                | THC: 29.18<br>CBD: 0.06 | THC: 28.07<br>CBD: 0.05 | THC: 28.15<br>CBD: 0.04 | THC: 28.03<br>CBD: 0.06 | THC: 26.12<br>CBD: 0.05 |
|                                     |                       | Губиток при сушење (%) | 11.31%                  | 10.85 %                 | 10.64 %                 | 10.52 %                 | 10.73 %                 |
|                                     |                       | Микробиолошки квалитет | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                |
|                                     | MC-THC-05-07082024-07 | THC/CBD                | THC: 28.01<br>CBD: 0.03 | THC: 28.07<br>CBD: 0.05 | THC: 29.15<br>CBD: 0.05 | THC: 27.85<br>CBD: 0.04 | THC: 27.46<br>CBD: 0.04 |
|                                     |                       | Губиток при сушење (%) | 10.31%                  | 10.85 %                 | 10.45%                  | 10.52%                  | 10.18%                  |
|                                     |                       | Микробиолошки квалитет | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                |
| ИНТЕРМЕДИЕРНИ УСЛОВИ НА СКАЛАДИРАЊЕ | MC-THC-05-07082024-05 | THC/CBD                | THC: 29.11<br>CBD: 0.02 | THC: 28.14<br>CBD: 0.02 | THC: 28.65<br>CBD: 0.05 | THC: 27.89<br>CBD: 0.04 | THC: 27.17<br>CBD: 0.03 |
|                                     |                       | Губиток при сушење (%) | 10.21%                  | 10.15 %                 | 10.47%                  | 10.79%                  | 10.36%                  |
|                                     |                       | Микробиолошки квалитет | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                |
|                                     | MC-THC-05-07082024-06 | THC/CBD                | THC: 29.61<br>CBD: 0.06 | THC: 29.18<br>CBD: 0.05 | THC: 28.13<br>CBD: 0.05 | THC: 28.12<br>CBD: 0.04 | THC: 27.19<br>CBD: 0.05 |
|                                     |                       | Губиток при сушење (%) | 10.31%                  | 10.85 %                 | 10.16%                  | 10.56%                  | 10.89%                  |
|                                     |                       | Микробиолошки квалитет | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                |
|                                     | MC-THC-05-07082024-07 | THC/CBD                | THC: 29.24<br>CBD: 0.04 | THC: 29.64<br>CBD: 0.03 | THC: 27.87<br>CBD: 0.04 | THC: 28.59<br>CBD: 0.05 | THC: 27.15<br>CBD: 0.05 |
|                                     |                       | Губиток при сушење (%) | 10.31%                  | 10.85 %                 | 10.65%                  | 10.87%                  | 10.93%                  |
|                                     |                       | Микробиолошки квалитет | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                | ОДГОВАРА                |

Од добиените резултати може да се заклучи дека производот влегува во рамките на Спецификацијата за квалитет на истиот. Концентрацијата на активните компоненти не е намалена за време на 12-те месеци, период во кој што е следена и анализирана истата. Процентот на влага во цветот не надминува повеќе од 12%, што е многу значајно бидејќи висок процент на влага може да доведе до појава на мувли, а со тоа да се наруши микробиологијата на производот.

#### 4.ДИСКУСИЈА

По одминување на 12-ет месечната студија на стабилност може да се воочи дека иако има благ пад на содржината на THC сепак останува во рамките пропишани во спецификација на производот. Спакуван на

пропишаниот начин сувиот цвет од медицински канабис по извршените анализи може да се констатира дека нема зголемување или намалување на процентот на влага во самиот производ што е многу важно од аспект на микробиолошки раст во случај на висок процент на влага. Од друга страна пак намалувањето на влагата во производ може да даде цвет кој е многу сув и некомерцијален, со изгубена боја и карактеристики кои се надвор од спецификацијата за квалитет на производот. Микробиологијата од самиот почеток до крај ги задоволува барањата за квалитет, растителните препарат се посепцифични во однос на прашкастите и течните активни компоненти од аспект на тоа што начинот и условите на производство, односно нивно добивање се различни. Условите на производство и одгледување потешко се контролираат во однос на лабораториските добиени активни компоненти.

Како еден од значајните фактори кој неминовно треба да биде назначен е и начинот на узорцирање на примероците. Соодветно и правилно узорцирање кај растителен материјал е вистински предизвик и бара соодветна стручност и подготвеност, најчесто од страна на одговорните лица од контрола на квалитет. Узорцирањето кај студиите на стабилност е претходно испланирана и исклакулирана, со цел добивање на репрезентативен примерок.

### 5.3 АЗЛУЧОК

Студијата на стабилност на сув цвет од медицински канабис е спроведена согласно валидираниот протокол за стабилности во согласност со релевантните упатства на ICH(Q1A(R2)) за проценка на стабилноста на активни супстанции и готови производи, како и применливите GMP барања. Не е забележана значителна деградација на THC над очекуваната природна декарбоксилација во дефинираните услови на складирање. Ниту еден од следените критични квалитативни атрибути не покажува тренд што би довел до надминување на спецификацијата во рамките на испитуваниот период.

### 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>
- ICH Topic Q 6 A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000
- ICH Guideline Q1E: Evaluation of Stability data, 2003
- María Teresa García-Valverde 1,\*, Carolina Sánchez-Carnerero Callado 1, Maríadel Carmen Díaz-Liñán 1, Verónica Sánchez de Medina 1, Jesús Hidalgo-García 1, Xavier Nadal 1, Lumír Hanuš 2, Carlos Ferreiro-Vera (2022) Effect of temperature in the degradation of cannabinoids: From a brief residence in the gas chromatography inlet port to a longer period in thermal treatments <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9664148/#s8>
- Ng, T., Gupta, V., & Keshock, M. C. (2023). Tetrahydrocannabinol (THC). In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563174/>
- Oregon Liquor Control Commission, “Sampling and Testing Metric Guide,” October 30, 2018.
- 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://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3344>
- Pokharana, M., Vaishnav, R., Goyal, A., & Shrivastava, A. (2018). Stability testing guidelines of pharmaceutical products. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(2), 169–175.
- Sainz Martinez, A., Lanaridi, O., Stägel, 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>
- Sexton, M., & Ziskind, J. (2013). Sampling Cannabis for Analytical Purposes. Steep Hill Laboratory. 2013.
- Veit, M. (2022). Quality Requirements for Medicinal Cannabis and Respective Products in the European Union – Status Quo. *Planta Med.* 2022. DOI 10.1055/a-1808-9708. ISSN 0032-0943