

---

## VALIDATION OF PRODUCTION AND PROCESSING OF CANNABIS FOR MEDICINAL PURPOSES

**Natasha Simeonovska**

HAPA pharm DOOEL Skopje, North Macedonia, [npetkoska@yahoo.com](mailto:npetkoska@yahoo.com)

**Marjan Dzevaroski**

Faculty of Medical Sciences, “Goce Delcev” University of Stip, North Macedonia,  
[marjan.dzevaroski@ugd.edu.mk](mailto:marjan.dzevaroski@ugd.edu.mk)

**Abstract:** Cannabis is a historic, multidimensional and sometimes controversial plant. Its versatility and utility has fueled all kinds of industries and products, especially medicinal applications.

Medicinal cannabis is a therapy that has gained much national attention in recent years. Controversies surrounding the legal, ethical and social implications associated with use; safe application, packaging and dispensing; positive and negative health outcomes attributed to the use of cannabis, as well as therapeutic indications based on limited clinical data, are part of the complexity associated with this treatment. In North Macedonia, the production and application of cannabis for medicinal use was approved in year 2016.

Cannabis consists of more than 120 components, the most well-known and with therapeutic application are the cannabinoids. Cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC) are the two most well-known and researched cannabinoids. THC is responsible for the psychoactivity, which many people associate with cannabis, while CBD is a non-intoxicating, non-euphoric component that can be found in oils, gums, drinks and other products for consumption and medicinal purposes.

The production and processing of cannabis for medicinal purposes in North Macedonia, as well as in Europe, are subject to the rules and principles of Good Manufacturing Practice (GMP). For its production and processing, it is necessary to apply the guidelines according to Annex 7 Production of herbal medicines (EudraLex, 2009).

The purpose of this study is the validation and evaluation of the production processes, i.e. the processing of cannabis flower for medicinal purposes from the harvesting process to its packaging in a bulk product, which will determine and establish norms and parameters, that are further considered as repeatable and established for any subsequent production, and processing of cannabis for medicinal purposes. These processes include: harvesting, trimming, drying and bulk packing, as well as analysis of the bulk product.

For the realization of the study, three validation batches of the production and processing processes were carried out, in the production premises of the HAPA pharm subsidiary, located in the village Spanchevo, Cheshinovo - Obleshevo.

The results of the performed validation showed that the production and processing processes were achieved, according to the previously set theoretical expectations and yields, established according to the Technological File. The whole compact flowers were obtained, from which the "sugar leaves" were removed by the trimming process, then dried in the stipulated period of time, at a temperature of 35 - 40°C, properly packed in 1000 g bulk bags. The results of the performed analyzes are in accordance with the product specification, without OOS deviations.

The process of production and processing of cannabis flower for medicinal purposes is a complex work for which additional and new approaches and changes can be worked on in the long term, on the already established basis, in order to further improve and simplify the process, and with one goal, to obtain a quality, efficient and safe product, both for direct application and for further processing.

**Keywords:** herb; bulk product; *Cannabis sativa flos*; yield; process parameters; cannabinoids.

## ВАЛИДАЦИЈА НА ПРОИЗВОДСТВО И ОБРАБОТКА НА КАНАБИС ЗА МЕДИЦИНСКИ ЦЕЛИ

**Наташа Симеоновска**

ХАПА фарм ДООЕЛ Скопје, Северна Македонија, [npetkoska@yahoo.com](mailto:npetkoska@yahoo.com)

**Марјан Дзепароски**

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” Штип, Северна Македонија,  
[marjan.dzevaroski@ugd.edu.mk](mailto:marjan.dzevaroski@ugd.edu.mk)

**Резиме:** Канабисот е историско, мултидимензионално, а понекогаш и контроверзно растение. Неговата разновидност и корисност ги поттикна сите видови индустрии и производи, особено медицинската примена.

Канабисот за медицински цели е терапија која привлече големо национално внимание во последните години. Контровезии околу правните, етичките и општествените импликации поврзани со употреба, безбедна примена, пакување и издавање, позитивни и негативни здравствени исходи кои се припишуваат на примена на канабис, како и терапевтски индикации засновани на ограничени клинички податоци, претставуваат дел од сложеноста поврзани со овој третман. Во Северна Македонија, производството и примената на канабис за медицинска употреба е одобрено во 2016 година.

Канабисот се состои од повеќе од 120 компоненти, најпознати и со терапевтска примена се канабиноидите. Канабидиол (CBD) и тетрахидроканабинол (THC), се двата најпознати и најистражувани канабиноиди. THC е одговорен за психоактивноста со која што многу луѓе го поврзуваат канабисот, додека CBD е неопojна, несеуфорична компонента, која може да се сретне во форма на масло, гуми за цваќање, пијалоци и други производи за консумирање и за медицински цели.

Производството и обработката на канабис за медицински цели во Северна Македонија, како и во Европа подлежат на правилата и начелата на Добра Производна Пракса (GMP). За негово производство и обработката, неопходно е да се применуваат насоките согласно Анекс 7 Производство на хербални лекови (EudraLex, 2009).

Целта на овој труд е валидација и евалуација на процесите на производство, односно обработка на цвет од канабис за медицински цели од процесот на берба, па се до негово пакување во балк производ, со што ќе се утврдат и воспостават нормативи и параметри, кои понатаму се сметаат за повторливи и воспоставени, за секое наредно производство и обработка на канабис за медицински цели. Овие процеси опфаќаат: берба, тримирање, сушење и пакување во балк, како и анализа на добиениот балк производ.

За реализација на трудот извршени се три валидациони серии на процесите на производство и обработка, во производните погони во подружницата на ХАПА фарм, лоцирана во с. Спанчево, Чешиново - Облешево.

Резултатите од извршената валидација покажаа дека производните процеси на обработка се постигнати, согласно претходно поставените теоретски очекувања и приноси, воспоставени согласно Технолошкото досие. Добиеени се цели компактни цветови, од кои се отстранети “шеќерните ливчиња” со процесот на тримирање, потоа исушени во предвидениот временски период на температура од 35 – 40 °C, соодветно спакувани во балк кеси од 1000 g. Резултатите од извршените анализи се согласно спецификацијата за производ, без OOS девијации.

Процесот на производство и обработка на цветот канабис за медицински цели е комплексна работа за која може да се работи на дополнителни и нови пристапи и промени долгорочно, на веќе воспоставената основа, со цел дополнително да се подобри и поедностави процесот, а со една цел, да се добие квалитетен, ефикасен и безбеден производ, како за директна примена, така и за понатамошна обработка.

**Клучни зборови:** херба; балк производ; *Cannabis sativa flos*; принос; процесни параметри; канабиноиди.

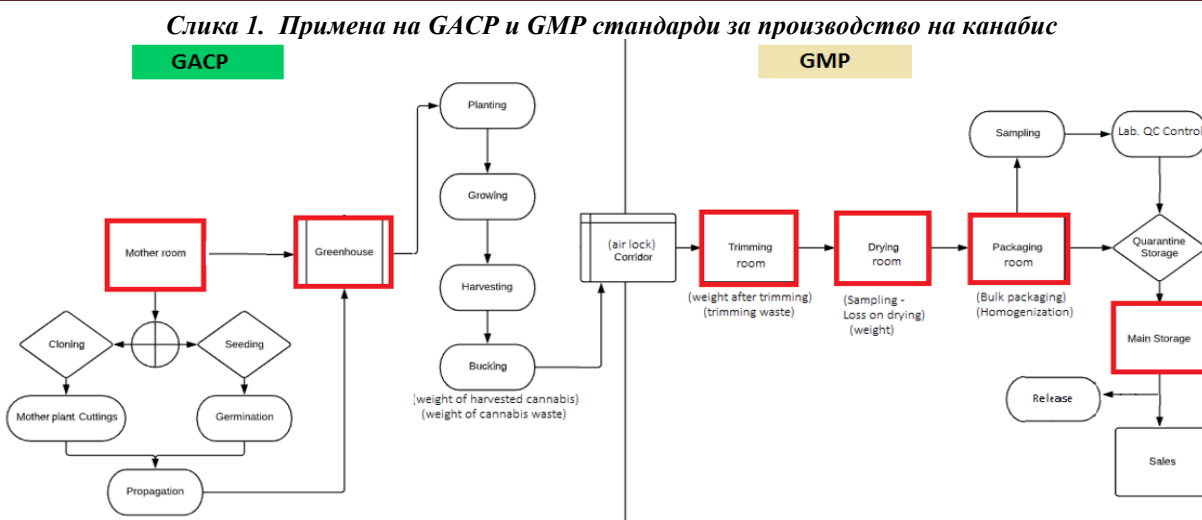
## 1. ВОВЕД

Канабисот е еден од најстарите растителни извори за храна, текстилни влакна и лекови. Лековите и препаратите од растително потекло претставуваат невообичаени предизвици во фармацевтскиот свет во однос на одгледувањето, обработката, квалитетот и конзистентноста во големи размери. Исто така значителна и дополнителна сложеност произлегува од регулаторните органи и имплементацијата на стандардите за квалитет, во зависност од земјите на производство и маркетинг (Chandra Set al., 2017).

Производството на медицински производи од канабис е подолг процес, бидејќи потребни се 3 до 5 месеци за растението да го заврши животниот циклус. Многу лиценцирани производители на медицински канабис избираат да имаат различни практики и опрема, во зависност од нивните различни барања. Најчестиот метод за производство на медицински производи од канабис е по следниот редослед: одгледување, обработка/производство, екстракција на производи, прочистување и формулации на производи (Robertson, K. J et al., 2023).

Традиционално, сувиот цвет на канабис е производ употребуван за пушење и инхалација со испарување. Меѓутоа, како што се развива индустријата, се зголемува и потребата за производи од канабис во различни форми и различна јачина (Blake & Nahtigal, 2019).

Неопходна е имплементација на систем за обезбедување на квалитет за стандардизација на одгледувањето, бербата и обработката на канабис, вклучувајќи: избор на сорта, средина на растење, светлосен циклус, интензитет на светлина, влажност, температура, вентилација, возраст на растението при берба, време од денот за берба, сушење, температура на сушење, време на сушење, вентилација во објектот. (Jin et al., 2019).



(Извор: Симеоновска Н., 2023)

Валидација на процес претставува документиран доказ дека процесот реализиран во утврдените параметри може да се извршува ефективно и репродуктивно, за да се произведе медицински производ кој ги исполнува неговите однапред одредени спецификации и квалитетни атрибути. Валидација на процесот треба да утврди дали сите атрибути за квалитет и параметри на процесот, кои се сметаат за важни за обезбедување на утврдена состојба и прифатлив квалитет на производот може постојано да се исполнуваат со процесот (EudraLex, 2009).

Ова истражување се реализира со цел да се дефинираат, докажат и потврдат, односно да се валидираат процесите на обработка и производство на канабис за медицински цели, започнувајќи после берба, се до процес на пакување во балк производ, со имплементирани GACP (Добра земјоделска и собирна пракса) и GMP (Добра производствена пракса) стандарди (слика 1). Така ќе се потврдат и воспостават нормативи и параметри, кои понатаму ќе бидат идентични и повторливи за секој следен процес на производство и обработка на производот сув цвет на канабис за медицински цели.

## 2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Применетата методологија во рамките на ова истражување, ја сочинува литературно прибирање на податоци, истражување и соодветни анализи, за да се процени постигнувањето на однапред зацртаните нормативи и цели, при извршување на процесите.

Процесот на истражување, односно извршување на процесот е направен со помош на машини и апаратура, достапни во производните погони на компанијата ХАПА фарм ДООЕЛ. Сите употребени машини и опрема се претходно соодветно квалификувани и каде е потребно калибрирани (мерни инструменти).

## 3. РЕЗУЛТАТИ

Валидацијата е извршена на три последователни валидациони серии, произведени во текот на една работна седмица. Валидацијата на процес на производство и обработка на медицински канабис ги опфаќа процесите на: тримирање, сушење и пакување во балк производ.

Извршените технолошки фази, теоретскиот принос по серија, временска рамка, како и опремата на која се извршени, се прикажани во табелата подолу (табела 1):

**Табела 1. Табеларен приказ на технолошки фази, теоретски принос, временска рамка, опрема и параметри**

Технолошка фаза	Предвидена количина на материјал	Временска рамка	Опрема	Параметар за следење	Пропишани параметри
Размерување	берба: 200-300 kg	/	Ваги Densi	/	/
Тримирање	185 kg ± 20 %	5 – 15 h	Машина за тримирање MT 500	Визуелна проценка	шеќерни листови ≤10% од волуменот на цвет
				Растојание на ножеви	0.1 mm
				Брзина на ножеви	2850 rpm
				Брзина на цилиндер	1500 rpm
Сушење	45 kg ± 20 %	20 – 40 h	Машина за сушење CDS24	Температура	35 - 40°C
				Релативна влажност	10% RH
			Влагомер DAB 100-3	Губиток при сушење	≤ 10 % m
Хомогенизација	/	10 – 20 min	Мануелно	Времетраење	10 - 20 min
Пакување	30 – 60 кеси	3 – 5 h	Машина за лепење LP-600	Температура	105°C ± 10°C
				Време на затварање на кеса	5 - 7 sec (по кеса)

(Извор: Симеоновска Н., 2023)

### 3.1 Контрола на квалитет и спецификација на производот

По завршување на процесите на обработка, а непосредно пред пакување на материјалот во балк кеси се врши узорцирање на репрезентативни примероци од произведената серија на медицински канабис. По извршено узорцирање и подготовка на примероците за анализа, истите се доставуваат и анализираат во лабораторија, согласно параметрите пропишани во спецификацијата прикажана подолу (табела 2):

**Табела 2. Спецификација на Cannabis flos, сув цвет – Балк производ 1000 g**

BULK PRODUCT / БАЛК ПРОИЗВОД Cannabis flos; сув цвет – Bulk product		
Аналитички параметар <i>Analytical Parameter</i>	Референца/ Метод <i>References/ Method</i>	Спецификација <i>Specification</i>
Изглед <i>Appearance</i>	Визуелна идентификација (Макроскопска)	Макроскопски: кафеаво-зелени делови од групирани цветови со карактеристичен мирис.
Идентификација <i>Identification</i> a) THC b) CBD	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC) or Ph. Eur. 2.2.25 (UV-Vis) (Интерна валидирана метода)	a) Одговара b) Одговара
Содржина (%) <i>Assay (%)</i> a) THC (Δ9-Tetrahydrocannabinol, total) b) CBD (Cannabidiol, total)	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC) (Интерна валидирана метода)	THC: ≥ 5.0 % CBD: < 1.0 % * * изразена како збир на киселина и декарбоксилираната форма
Сродни супстанции <i>Related substances</i> CBN (Cannabinol)	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC) (Интерна валидирана метода)	<1.0 % (Cannabinol)
Губиток при сушење <i>Loss on drying</i>	Ph. Eur. 2.2.32 (method d)	≤ 10%

<b>Микробиолошки квалитет</b> <i>Microbiological quality</i>	Ph. Eur. 5.1.8 A Ph. Eur. 2.6.12; 2.6.31 Ph. Eur. 5.1.8 C (Bile-tolerant gram-negative bacteria)	TAMC $\leq 10^7$ CFU/g (Максимално прифатлив број: 50 000 000 CFU/g) TYMC $\leq 10^5$ CFU/g (Максимално прифатлив број: 500 000 CFU/g) Escherichia coli $\leq 10^3$ CFU/g Absence of Salmonella / 25 g Bile tolerant gram-negative bacteria / 1g: (Информативен параметар) CFU/g
<b>Микотоксини</b> <i>Mycotoxins</i>	Ph. Eur. 2.8.18	<4 $\mu$ g/kg total aflatoxins (B1,B2,G1 and G2) <2 $\mu$ g/kg (aflatoxin B1)
<b>Тешки метали</b> <i>Heavy metals</i>	Ph. Eur. 2.4.27	Pb: < 5.0 ppm Hg: < 0.1 ppm Cd: < 1.0 ppm
<b>Пестициди</b> <i>Pesticides</i>	(LC/MS/MS and GC/MS/MS) Ph. Eur. 2.8.13.; USP <561>	In accordance with Ph. Eur. and current USP edition

(Извор: Симеоновска Н., 2023)

Производството, односно обработката на сув цвет од канабис за медицински цели беше извршена согласно предвидениот план за валидација, воспоставените теоретски приноси, процесни параметри, спецификација и временски рамки. Во прилог е прикажан табеларен преглед на добиените приноси по технолошка фаза, како и временската рамка за која истите се постигнати (табела 3 и 4).

Табела 3. Принос на суровина по технолошки фази

Податоци за принос на суровина /меѓупроизводи				
Тех. фаза	Предвидена количина по серија	Добиени резултати		
		серија 01	серија 02	серија 03
Прием од берба	200 – 300 kg	225,240 kg	227,578 kg	210,701kg
Тримирање	185 kg $\mp$ 20 %	178,594 kg	178,857 kg	149,183 kg
Сушење	45 kg $\mp$ 20 %	39,933 kg	41,451 kg	37,426 kg
Примарно пакување	30 – 60 кеси	40	42	38

(Извор: Симеоновска Н., 2023)

Табела 4. Постигнато време по технолошки фази

Тех. фаза	Предвидено времетраење	Постигнато времетраење		
		серија 01	серија 02	серија 03
Тримирање	5 – 15 h	9.5 h	8.5 h	8 h
Сушење	20 – 30 h	28 h	29,5 h	27 h
Хомогенизација	10 – 20 min	10 min	10 min	10 min
Пакување	3 – 5 h	3.5 h	3 h	3 h

(Извор: Симеоновска Н., 2023)

#### 4. ДИСКУСИЈА

Процесите на производство на трите валидациони серии се одвиваа во предвидениот временски рок без поголеми заостанувања со континуирана работа на машините и инструментите, како и операторите од производство. Постигнати се задоволителни резултати за параметрите на квалитет: степен на истримираност на цветот при тримирање, содржина на влага во цветот по завршено сушење, како и полнење и лепење на балк кеси со производ.

Согласно технолошкото досие и планот за валидација, приносот по серија е предвидено да биде во опсег од 80 до 100%. Конкретно при производството на трите валидациони серии постигнат е процентуален принос од 88.74 % за првата серија, 92.11% за втората серија и 83.17% за третата серија.

Извршената контрола на квалитет на узорцираните репрезентативни примероци на секоја од трите валидациони серии докажува дека сите три серии влегуваат во опсегот на параметрите предвидени во спецификацијата за производот. Имено, содржината на канабиноидот THC изнесува 12,96 % за првата серија, 15,68% за втората серија и 14,46% за третата серија, кој лимит според спецификација е  $\geq 5\%$  THC. Содржината на канабиноидот CBD е под предвидениот 1% за сите три серии и изнесува 0,05%, 0,05% и 0,06%, за секоја серија, соодветно.

Видно од погоре изнесеното за секој процес, параметар, норматив и временска рамка, може да се утврди дека процесот на производство е валидиран, докажан и усвоен како таков. Секоја следна произведена серија на балк производ од сув цвет на медицински канабис треба да биде во овие зададени рамки и нормативи, процесите да бидат идентични и повторливи. Процесите на производство се вршат на квалификувана опрема и машини.

По навршени 2 до 3 години, согласно начелата на (GMP) Добра Производна Практика, потребно е да се изврши ревалидација на процесите на производство. Се до тој момент процесот на производство и обработка се извршува на овој веќе валидиран начин, идентично, следствено и повторливо, со соодветно обучен персонал.

## 5. ЗАКЛУЧОК

Терапевтскиот потенцијал на медицинскиот канабис е многу зависен од почетниот квалитет на растителниот материјал, времето и техниката на берба, како и неговата обработка по бербата, кои го одредуваат хемискиот состав и квалитетот на производите. Исто така потребна е стандардизација за да се добијат конзистентни канабиноидни и терпенски профили и стабилна ефикасност за медицински цели.

Условите за одгледување и практиките на обработка треба да бидат оптимизирани, стандардизирани и валидирани за да се максимизираат приносите, во согласност со GACP и GMP. Условите како светлина, температура, концентрација на CO<sub>2</sub>, наводнување, влажност, хранливи материи и подлога за растење се комбинираат и регулираат со цел да придонесат до максимален финален принос.

Вообичаената обработка на канабисот вклучува берба во оптимално време, сушење на собраниот производ со минимална загуба на активни состојки, а потоа складирање на производот за понатамошен процес.

Резултатите од извршената валидација на три последователни валидациони серии покажаа дека производните процеси на обработка се постигнати согласно претходно поставените теоретски очекувања и приноси, воспоставени согласно Технолошкото досие.

При дизајнирање на идни студии треба да се земат предвид варијациите поврзани со оперативните трошоци за производството и сортата на канабис врз зачувувањето на терпените, канабиноидите и фенолните соединенија во сувиот цвет од мед. канабис и нивна валидација.

## КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Al Ubeed, H. M. S., Wills, R. B. H., & Chandrapala, J. (2022). Post-Harvest Operations to Generate High-Quality Medicinal Cannabis Products: A Systemic Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(5), 1719. <https://doi.org/10.3390/molecules27051719>
- Blake A, Nahtigal I. (2019). The evolving landscape of cannabis edibles. *Current Opinion in Food Science*, 25–31(28), 2214-7993. , <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.03.009>
- Chandra, S., Lata, H., ElSohly, M. A., Walker, L. A., & Potter, D. (2017). Cannabis cultivation: Methodological issues for obtaining medical-grade product. *Epilepsy & behavior: E&B*, 70(Pt B), 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.029>
- Coffman, C., & Gentner, W. (1974). Cannabis sativa L.: Effect of drying time and temperature on cannabinoid profile of stored leaf tissue. *Bull. Narc.* 26:68—70.
- Das, P. C., Vista, A. R., Tabil, L. G., & Baik, O. D. (2022). Postharvest Operations of Cannabis and Their Effect on Cannabinoid Content: A Review. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 9(8), 364. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080364>
- Jin, D., Jin, S. and Chen, J. (2019) Cannabis Indoor Growing Conditions, Management Practices, and Post-Harvest Treatment: A Review. *American Journal of Plant Sciences*, 10, 925-946. doi: [10.4236/ajps.2019.106067](https://doi.org/10.4236/ajps.2019.106067)
- Lazarjani, M. P., Young, O., Kebede, L., & Seyfoddin, A. (2021). Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. *Journal of cannabis research*, 3(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>
- Punja, Z.K., Collyer, D., Scott, C., Lung, S., Holmes, J., & Sutton, D. (2019). Pathogens and molds affecting production and quality of Cannabis sativa L. *Front. Plant Sci.* 10:1120. doi: 10.3389/fpls.2019.01120

- Robertson, K. J., Brar, R., Randhawa, P., Stark, C., & Baroutian, S. (2023). Opportunities and challenges in waste management within the medicinal cannabis sector. *Industrial Crops and Products*, 197(Complete). <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.116639>
- Summers, H. M., Sproul, E., & Quinn, J. C. (2021). The greenhouse gas emissions of indoor cannabis production in the United States. *Nature Sustainability*, 4(7), 644–650. doi:10.1038/s41893-021-00691-w
- Veit M. (2023). Quality Requirements for Medicinal Cannabis and Respective Products in the European Union - Status Quo. *Planta medica*, 89(8), 808–823. <https://doi.org/10.1055/a-1808-9708>