



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Marília Azevedo Torres

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cannabinoids in hemp food products: analytical challenges and trends” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Olga Simões, Dra. Catarina Carvalho, Dra. Cristina Faria e da Professora Doutora Ana Teresa Sanches Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Marília Azevedo Torres

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cannabinoids in hemp food products: analytical challenges and trends” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Olga Simões, Dra. Catarina Carvalho, Dra. Cristina Faria e da Professora Doutora Ana Teresa Sanches Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022

Eu, **Marília Azevedo Torres**, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º **2017244730**, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cannabinoids in hemp food products: analytical challenges and trends” 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, 8 de setembro de 2022.

Marília Azevedo Torres

(Marília Azevedo Torres)

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão, pela oportunidade de transformar sonhos em realidade, pelo apoio incondicional e pela presença constante. Sois amor, sabedoria e uma inspiração.

Ao Rafael, por ser um pilar crucial e a minha maior força. A ti que és e sempre foste amor, ternura e paciência.

À Cátia, por ser casa e incentivo num novo mundo e dar mais encanto a Coimbra. À Carina, Andreia e Vânia, por serem companhia e alento. A todas vocês, obrigada por serem amigas para além de primas.

À restante família, por serem motivação e ternura.

À Inês, eterna *roommate*, que foi alegria e amparo nesta aventura. Obrigada por todas as conversas, confidências e companheirismo, és família e saudade diária.

Às restantes amigas de Coimbra, especialmente à Maria, por todos os conselhos, todos os risos e descobertas. Obrigada por tornarem esta experiência leve, bonita e inesquecível.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Teresa Sanches Silva, pela disponibilidade, orientação e apoio na realização da monografia.

A toda a Equipa da plural+udifar, pela disponibilidade, simpatia e sabedoria transmitida.

A todos os elementos da Farmácia Isabelinha e da Farmácia Oliveira, pela oportunidade, paciência, profissionalismo e carinho. Obrigada por todos os valores e conhecimentos transmitidos, por fazerem de mim uma futura farmacêutica de excelência.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por toda a amabilidade e auxílio ao longo dos 5 anos.

A ti Coimbra, cidade dos doutores, das capas negras e da saudade, pelas memórias, aventuras e ensinamentos.

A Coimbra e a todos vós, o meu eterno obrigada.

Índice Geral

Parte I – Relatório de Estágio em Distribuição por Grosso

Lista de Abreviaturas	8
Introdução	9
PLURAL – Cooperativa Farmacêutica, CRL.....	9
Análise SWOT	10
A. Pontos Fortes.....	10
1. Equipa.....	10
2. Inovação e Tecnologia	10
3. Acesso à plataforma SAP	11
B. Pontos Fracos	11
1. Validades dos Produtos	11
C. Oportunidades.....	12
1. Conhecimento do Circuito do Medicamento.....	12
2. Dispositivos Médicos	13
D. Ameaças	13
1. Representatividade de Farmacêuticos	13
2. Aplicabilidade de conhecimentos científicos	14
Considerações Finais.....	15
Referências Bibliográficas	16

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	18
Introdução	19
Farmácia Isabelinha e Farmácia Oliveira.....	19
Análise SWOT	20
A. Pontos Fortes.....	20
1. Plano de Estágio.....	20
2. Equipa.....	21
3. Metodologia <i>Kaizen</i>	21
4. Formações internas e externas	21
B. Pontos Fracos.....	22
1. Denominação Comum Internacional e respetivos nomes comerciais.....	22
2. Aconselhamento de OTC's e Dermocosmetica	22
C. Oportunidades.....	23
1. Serviços Farmacêuticos	23
2. Manipulados.....	23
3. Rastreios	23
D. Ameaças	24
1. Medicamentos esgotados	24
2. Prescrição Manual	24
Casos Práticos.....	25

Considerações Finais.....	27
Referências Bibliográficas	28

Parte III – Monografia "Cannabinoids in hemp food products: analytical challenges and trends"

List of Abbreviations	31
Resumo	33
Abstract.....	34
Introduction.....	35
Botanical Description.....	35
Phytocannabinoids	38
Hemp, food and legislation.....	40
Analytical Techniques to determine cannabinoids in food.....	41
A. Cannabinoids Extraction Procedures	50
B. Liquid Chromatographic Methods for the Analysis of Cannabinoids	51
C. Gas Chromatography Methods (GC) for the Analysis of Cannabinoids.....	52
Conclusions	53
References	54

Parte I

Relatório de Estágio em Distribuição por Grosso

Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL



Janeiro de 2022 – Fevereiro de 2022

Estágio sob a orientação da Dra. Olga Cristina Simões

Lista de Abreviaturas

BPD - Boas Práticas de Distribuição

CDM - Código de Dispositivo Médico

DGAV - Direção Geral da Alimentação e Veterinária

DIV - Dispositivos *in Vitro*

DM - Dispositivos Médicos

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SAP - System Analysis Program Development

SCS - Schaefer Carousel System

SGQ - Sistema de Gestão de Qualidade

SIDM - Sistema de Informação de Dispositivos Médicos

SWOT - *Strengs, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

Ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) são adquiridas várias competências que, no final, são consolidadas através dos estágios curriculares. São várias as áreas em que podemos aplicar os conhecimentos obtidos e, desta forma, a curiosidade pelo circuito do medicamento levou-me a optar pelo estágio em Distribuição por Grosso.

A Distribuição por Grosso está integrada no circuito do medicamento sendo uma ligação fundamental entre a indústria farmacêutica e a farmácia de oficina que, para além da distribuição de medicamentos de uso humano, distribui também medicamentos de uso veterinário, cosméticos entre outros artigos. Desta forma, esta atividade tem de cumprir alguns regulamentos tais como as Boas Práticas de Distribuição dos Medicamentos de Uso Humano e as Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos de Veterinária, e toda a regulamentação com impacto na sua prática.¹

Neste âmbito, realizei um estágio curricular na PLURAL – Cooperativa Farmacêutica CRL, em Coimbra, de 10 de janeiro a 28 de fevereiro sob a orientação da Dra. Olga Cristina Simões.

O presente relatório, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), permite avaliar e refletir a importância deste estágio realçando os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que foram tidas em consideração ao longo destes 2 meses.

PLURAL – Cooperativa Farmacêutica, CRL.

A Plural surge em 2006 após a fusão de 3 cooperativas sendo que, o início da sua atividade grossista remonta a 1974 com a denominação de Farbeira. Atualmente, a sua designação, plural+udifar, deve-se à aquisição da empresa Udifar em 2021.²

Esta empresa possui 6 armazéns no total (Maia, Coimbra, Faro, Covilhã, Lisboa e Madeira) cobrindo assim a maior parte do país sendo que a sua sede é em Coimbra.

Sendo uma Distribuidora por Grosso, e conforme as Boas Práticas de Distribuição (BPD), a missão da plural+udifar é “aprovisionar, armazenar e distribuir os medicamentos” “nas melhores e mais adequadas condições, no mais curto espaço de tempo”. Ademais, mantém uma política de qualidade com o objetivo de haver uma melhoria contínua do Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ).^{3,4}

Além disso, existem vários departamentos com funções específicas, sendo que no decorrer do estágio a minha atividade incidiu maioritariamente no Armazém, Direção Técnica, Reclamações/Devoluções e na Receção de Mercadorias. Destaca-se também o departamento das Compras e da Distribuição que, apesar do pouco tempo de contacto com estes, deu para perceber toda a dinâmica associada.

Análise SWOT

A. Pontos Fortes

1. Equipa

A integração numa equipa de trabalho torna-se essencial para a aprendizagem dos procedimentos e tarefas a realizar na empresa. Para além disso, a vontade de querer saber mais é cativada quando há um bom ambiente laboral e abertura por parte da equipa para instruir.

Posto isto, a plural+udifar dispõe de uma equipa bem organizada, responsável e acima de tudo que demonstrou disponibilidade para ensinar e ajudar sempre que fosse necessário tendo assim contribuído para uma fácil integração na empresa e facilitado na aprendizagem da realização das tarefas propostas.

2. Inovação e Tecnologia

Uma das prioridades da plural+udifar é a inovação e por isso é uma empresa que é reconhecida por não estagnar e procurar melhorar continuamente.

Relativamente aos Sistemas Informáticos, procuram melhorar e trazer novos sistemas que permitam colmatar falhas e/ou erros dos anteriores e que possibilitem uma melhor interação entre todos os colaboradores da empresa de forma a resolver todas as situações de uma forma rápida e eficaz. Utilizam atualmente a plataforma SAP (System Analysis Program Development), usada por todos os departamentos, o Teams para se poderem comunicar internamente, Vigie para controlar e monitorizar a temperatura e humidade dos edifícios, Cartrack para controlar e monitorizar a temperatura de transporte, Salesforce para registo, gestão e tratamento das reclamações, entre outros sistemas.

Por outro lado, a empresa destaca-se pela tecnologia utilizada. No armazém, tanto o Picking como o armazenamento, são realizados através de aparelhos de radiofrequência que

permitem obter uma margem de erro mínima. Além disso, na distribuição *per se*, há também uma percentagem de erro residual devido à tecnologia implementada que permite entregar a encomenda correta ao cliente correto e permite ainda rastrear qualquer produto.

3. Acesso à plataforma SAP

Como mencionado anteriormente, a plataforma SAP é a usada maioritariamente pelos Departamentos, nomeadamente nas Reclamações/Devoluções e na Receção de Mercadoria.

A criação de credenciais de acesso para cada estagiário foi essencial neste estágio para poder concretizar as tarefas pretendidas nestes departamentos, conhecer algumas transações e conseguir, de forma autónoma, realizar processos de devoluções de artigos e entrada de produtos na empresa.

B. Pontos Fracos

I. Validades dos Produtos

A Plural tem 4 formas de entrada de produtos na empresa. Uma delas, a *major*, é pela Receção de Mercadorias que corresponde à entrada de produtos pedidos pela empresa aos Laboratórios. Uma segunda possibilidade de entrada de produto é por meio das Reclamações e Devoluções uma vez que, por exemplo, caso uma farmácia se tenha enganado num pedido, poderá mandar o produto pedido por engano de volta para a plural+udifar e, caso este esteja conforme, voltará a fazer parte do *stock* da empresa. Outra alternativa de entrada são as encomendas diretas realizadas pelas farmácias, isto é, a farmácia compra o produto diretamente ao fornecedor e a empresa receciona este produto para enviar para a farmácia respetiva. Por último, há a entrada de mercadoria pelos Grupos, ou seja, um Grupo de Farmácias compra em conjunto ao Laboratório, e a plural+udifar armazena a quantidade adquirida, sendo este *stock* tratado como *stock* de grupo para depois ser distribuído.

Apesar da Plural manter a regra de “o primeiro a entrar é o primeiro a sair”, com a entrada de produtos de vários sítios torna-se complicado gerir as validades do que entra com o que há em stock. Isto acontece uma vez que, como está tudo automatizado, quando há falta de um produto na sua posição específica no armazém e se está a dar entrada do respetivo produto, o sistema irá mandar a mercadoria rececionada para a posição onde está em falta sem ter em atenção o produto que ainda se encontra armazenado no Reforço e que, por sua vez, terá uma menor validade do que aquele que está a ser rececionado. Contudo, para ajudar

nesta gestão, a plural+udifar desenvolveu protocolos que permitem uma intervenção diária nos prazos de validade de forma a cumprir os objetivos da empresa.

C. Oportunidades

I. Conhecimento do Circuito do Medicamento

A distribuição por Grosso integra uma parte importante do circuito do medicamento que diz respeito ao aprovisionamento, armazenamento e distribuição. É neste âmbito que, ao passar pelos diferentes departamentos, conseguimos entender a sequência de todo o processo.

O início do circuito do medicamento na Distribuição diz respeito à compra do produto, neste caso referente ao Departamento das Compras que é responsável pela manutenção do *stock*.

De seguida, aquando a chegada do produto à empresa, é necessário rececioná-lo pelo que, na Receção de Mercadorias, são conferidas as encomendas realizadas pelo Departamento das Compras. Após contabilizar e verificar a sua conformidade, os produtos são enviados para a parte do Armazém através de baques.

Posteriormente, no Armazém, existem duas tarefas principais: o armazenamento e o Picking. O armazém encontra-se dividido essencialmente em 4 partes onde ocorre o Picking: A primeira, o A-FRAME, que consiste numa máquina carregada com medicamentos com maior rotatividade, que tem um canal com uma passadeira. A segunda, que dispõe da maioria dos produtos (incluindo alguns Psicotrópicos e Estupefacientes fechados), está organizada por Ruas, Estantes, Prateleiras e Posições. Seguidamente existe a parte do frio onde são armazenados todos os medicamentos que necessitam de temperaturas entre os 2°C e os 8°C. E por fim, existe o SCS (Schaefer Carousel System – conhecido como “carrossel”) que consiste num aparelho sofisticado que integra produtos com pouca rotatividade e alguns psicotrópicos e que, através do programa WMS, organiza-os de forma independente. A tarefa do armazenamento consiste em repor todos os produtos nas diferentes partes anteriormente mencionadas através dos baques que são enviados pela Receção de Mercadorias e, caso não haja espaço, o excesso do produto é colocado na zona do Reforço.

Segue-se a distribuição *per si* que respeita também todas as condições de armazenamento obrigatórias.

Por fim, caso haja alguma inconformidade com o produto entregue ou tenha ocorrido algum engano, o produto poderá voltar para as instalações da plural+udifar, por meio das Reclamações e Devoluções, e voltar ou não a ser comercializado. Neste departamento tratam-se então situações de pedidos por engano, danificados e de validades.

Desta forma, ter contactado todos estes departamentos foi crucial para ver cada processo e compreender todo o percurso do medicamento até à sua chegada à farmácia.

2. Dispositivos Médicos

Para a comercialização de Dispositivos Médicos (DM) e Dispositivos *in Vitro* (DIV) deve ser cumprido o disposto no Regulamento (UE) 2017/745 e Regulamento (UE) 2017/746 respetivamente.⁵ Assim, de forma a otimizar toda a informação relacionada com este tipo de produtos, o INFARMED desenvolveu o SIDM (Sistema de Informação de Dispositivos Médicos) onde são registados os DM comercializados por cada entidade.

Ao longo do estágio, no âmbito da Direção Técnica, realizei a atualização da comercialização de DM na plataforma SIDM, utilizando como auxílio a Pesquisa de DM no INFARMED (Info DM). Para esta tarefa foi retirada uma lista do programa SAP de todos os produtos da plural+udifar classificados como DM/DIV e criado um excel com os dados de cada DM/DIV (disponibilidade do produto, código do produto, nome do produto) e com uma coluna respetiva ao CDM (Código de Dispositivo Médico) que é retirado do INFARMED aquando o registo no SIDM, isto porque o CDM é o único ponto em comum entre o programa da empresa e a plataforma *online* do INFARMED.

Este trabalho permitiu-me assim conhecer alguns DM da empresa e perceber a dinâmica associada a este tipo de produtos.

D. Ameaças

I. Representatividade de Farmacêuticos

O Farmacêutico, como especialista no medicamento, é sem dúvida alguma o elemento essencial numa empresa que se dedica à distribuição por grosso de medicamentos. Todavia, a representatividade dos farmacêuticos na Distribuição é diminuta uma vez que, apesar da preferência por farmacêuticos para outras funções e departamentos (como por exemplo

como Gestor Comercial, desde que tenha as formações e qualificações adicionais necessárias), apenas o diretor técnico tem de ser obrigatoriamente farmacêutico.

2. Aplicabilidade de conhecimentos científicos

O Farmacêutico numa empresa de Distribuição por Grosso de medicamentos no âmbito da Direção Técnica desempenha funções sobretudo burocráticas e a nível de logística tais como participar na revisão do SGQ, acompanhar as auditorias internas e externas, garantir que as BPD são cumpridas assim como garantir que as condições de armazenamento de cada medicamento são as ideais, classificar todos os medicamentos adquiridos bem como participar na qualificação de clientes e fornecedores ou seja, assegurar que todas as operações que envolvem o medicamento decorrem em conformidade e que toda a legislação se encontra atualizada e em vigor pois é o Farmacêutico que reporta às entidades externas, nomeadamente INFARMED e Direção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV).

Assim, apesar de ser cativante aprofundar conhecimentos na área da gestão, a parte científica inerente aos medicamentos como a farmacologia e o aconselhamento farmacêutico é residual numa empresa como a plural+udifar.

Desta forma, verifica-se uma distância entre o farmacêutico e o medicamento uma vez que, enquanto Direção Técnica de uma empresa de Distribuição, o papel desempenhado é maioritariamente burocrático passando a ter um contacto mínimo com o medicamento em si.

Considerações Finais

A distribuição por grosso integra uma das partes mais importantes do circuito do medicamento uma vez que é através desta que todos os produtos necessários para os utentes chegam às instalações de cada instituição.

A logística associada à plural+udifar foi fácil de entender uma vez que se trata de uma empresa organizada e com objetivos bem definidos. Durante o período deste estágio foi-me possível entender o circuito e a dinâmica de cada parte do armazém e, ter sido possível executar algumas tarefas neste âmbito, possibilitou-me assimilar muitas das informações.

Ter passado algum tempo por cada secção torna a experiência deste estágio positiva oferecendo uma bagagem de conhecimento que se torna uma mais-valia a nível profissional pois passei a reconhecer os processos que estão por trás de um medicamento que chega a uma farmácia.

Desta forma, sendo uma empresa de logística, muito mais ligada à gestão de processos e informações, e apesar da distância entre o medicamento e o farmacêutico, o estágio foi enriquecedor profissionalmente permitindo-me adquirir conhecimentos tanto a nível de todos os processos que são realizados durante o circuito do medicamento como a nível de toda a gestão que é necessária no âmbito da direção técnica.

Em suma, a plural+udifar é uma empresa que se destaca pelo respeito e organização de todos os processos, pelo cumprimento da legislação inerente à Distribuição por Grosso de Medicamentos e pela simpatia e disponibilidade dos colaboradores contribuindo assim para uma formação académica e profissional diferenciadora.

Referências Bibliográficas

1. **INFARMED - Distribuição por Grosso de Medicamentos** - [Consult. 10 junho 2022] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/distribuidores-por-grosso>
2. **PLURAL - História** - [Consult. 10 junho 2022] Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/historia_16
3. **Manual da Qualidade**
4. **PLURAL - Política e Missão** - [Consult. 10 junho 2022] Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/politica-e-missao_14
5. **INFARMED - Implementação dos novos regulamentos de DM e DIV** - [Consult. 10 junho 2022] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/implementacao-dos-novos-regulamentos-de-dm-e-div>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Isabelinha & Farmácia Oliveira



FARMÁCIA OLIVEIRA
— FUNDADA EM 1933 —
BARCELOS

Março 2022 – Julho 2022

Estágio sob a Orientação da Dra. Catarina Carvalho e da Dra. Cristina Faria

Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

FI – Farmácia Isabelinha

FO – Farmácia Oliveira

PIM – Preparação da Medicação Individualizada

SWOT – *Strengs, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

A farmácia comunitária, como espaço de saúde e muitas vezes como primeiro e único recurso dos utentes, adquire um papel fundamental e com um peso importante na vida das pessoas. É um local de atendimento diferenciado onde o respeito e o cuidado pela saúde do próximo estão em primeiro lugar.¹

A formação de farmacêuticos através do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é consolidada por meio do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária no culminar de 5 anos de teoria e materiais teórico-práticos. É um estágio que complementa toda a formação académica até então dada e que acrescenta muito à formação profissional.

Neste âmbito, e por proposta por parte da farmácia, foi-me sugerido estagiar em duas farmácias (que pertencem a um grupo de 3 farmácias no total) com ambientes, localizações e dimensões distintas de forma a estimular a minha adaptabilidade a situações diferentes e a ter uma formação mais completa. Assim, realizei o estágio curricular de farmácia comunitária na Farmácia Isabelinha (FI), em Viatodos, e na Farmácia Oliveira (FO), em Barcelos, de 2 de março a 27 de julho sob a orientação da Dra. Catarina Carvalho e da Dra. Cristina Faria, respetivamente.

O presente relatório sob uma análise SWOT (*Strengs, Weaknesses, Opportunities, Threats*) permite avaliar e refletir sobre a relevância deste estágio destacando os pontos fortes, os pontos fracos, oportunidades e ameaças que foram tidas em consideração ao longo deste período.

Farmácia Isabelinha e Farmácia Oliveira

A FI e a FO, juntamente com a Farmácia Moreno, constituem um grupo de 3 farmácias sendo reconhecidas pelo profissionalismo e excelência com que prestam os seus serviços. Contudo, as localizações diferem diferenciando-se assim o tipo de comunidade que servem.

A FI, localizada no centro da freguesia de Viatodos, encontra-se ao lado de um laboratório de Análises Clínicas (UNILABS) e perto da Unidade Saúde Familiar de Viatodos (USF de Viatodos) e serve maioritariamente a comunidade da freguesia e de freguesias vizinhas.

A FO, localizada no centro de Barcelos ao pé do Hospital Santa Maria Maior, serve uma comunidade maior e mais heterogénea comparativamente à anterior. Para além disso, e

comparando a dimensão das instalações, a FO caracteriza-se por ser uma farmácia maior do que a FI.

Relativamente aos horários, ambas as farmácias praticam horários diferentes: a FI encontra-se aberta ao público das 9h às 20h de segunda a sábado abrindo também ao domingo e feriados das 9h às 13h. Por outro lado, a FO está aberta ao público das 9h às 22h de segunda a sábado com exceção dos dias de serviço permanente, em que se encontra 24h aberta (o atendimento das 9h às 00h decorre na normalidade e das 00h às 9h é substituído pelo atendimento ao postigo).

Ambas as farmácias, no contexto da saúde, têm como missão contribuir para o bem-estar físico, mental e social, da população que serve, combatendo a doença e promovendo a saúde e o conforto, tendo sempre como princípio orientador o primado do utente.

Análise SWOT

A. Pontos Fortes

I. Plano de Estágio

O plano de estágio foi estruturado de forma a compreender todas as funções concomitantemente realizadas pela farmácia tendo sido fundamental para uma aprendizagem completa de todas as tarefas executadas neste espaço.

O estágio iniciou-se pelo *backoffice*, isto é, iniciou-se por uma parte mais logística que consistiu na passagem pela receção de encomendas bem como pela gestão e organização dos medicamentos e produtos de saúde. A receção de encomendas permitiu desde início começar a reconhecer alguns medicamentos assim como a sua rotatividade na farmácia. Ainda nesta etapa, para além de me habituar ao sistema informático e às funcionalidades do *robot*, fui-me familiarizando com o local de armazenamento dos vários medicamentos e produtos de saúde (*robot*, *kardex*, balcões, lineares ou armazém). Ainda no *backoffice* tive a oportunidade de perceber a gestão de *stock* a partir da realização das encomendas para os diferentes armazenistas e a gestão das validades de todos os produtos.

Numa segunda instância, o estágio incidiu no atendimento ao público. Nesta etapa, a evolução do atendimento em si foi gradual pelo que inicialmente assisti a atendimentos, passando posteriormente a fazer atendimentos acompanhada e, por fim, a ter independência no atendimento. Nesta fase foi imprescindível a distinção e conhecimento dos diversos

serviços e produtos que a farmácia dispunha, bem como da distinção dos diferentes tipos de medicamentos (medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita medica de dispensa exclusiva em farmácia), de OTC's e de cosméticos. Para além disso, no atendimento ao público, o desafio de colocar a teoria em prática tornou esta experiência cada vez mais apelativa.

2. Equipa

As equipas de ambas as farmácias são constituídas por excelentes profissionais, reconhecidos pelos utentes como profissionais exemplares, desde toda a simpatia e respeito com que lidam com os diferentes utentes bem como com a qualidade com que explicam e praticam os seus atendimentos. Desde o início, todos os elementos se mostraram empáticos e disponíveis para todas as dúvidas que me fossem surgindo ao longo do tempo pelo que, a integração nestas equipas me permitiu obter segurança em cada função nova desempenhada e a aprendizagem necessária para a minha formação profissional.

3. Metodologia Kaizen

A Metodologia *Kaizen* consiste numa melhoria contínua que, quando aplicada a nível laboral, envolve todos os colaboradores e administração.² Neste sentido, ambas as farmácias mantêm a metodologia *Kaizen*. A aplicação desta metodologia consiste em reuniões curtas e diárias, realizadas pelos chefes de equipa 15 minutos antes do início da atividade laboral e que pretendem discutir e apresentar sugestões de melhoria constantes e parâmetros aos quais devemos ter em atenção ao executar certas funções na farmácia. Desta forma, a realização destas reuniões, permitiram-me melhorar diariamente, bem como esclarecer e relembrar pontos fundamentais para a atividade farmacêutica.

4. Formações internas e externas

O mercado farmacêutico está constantemente a evoluir pelo que vão surgindo sempre novos produtos e novos medicamentos. Os farmacêuticos têm de acompanhar o avanço deste mercado e, desta forma, as formações, tanto internas como externas, tornam-se essenciais para o conhecimento das diferenças entre os produtos novos e os anteriores, bem como as vantagens e desvantagens de cada um.

Durante o período de estágio foi-me possível assistir a duas formações externas: uma relativamente ao medicamento Postinor Odis[®] (medicamento orodispersível de contraceção de emergência) e outra sobre os produtos da Aboca, em particular o Sollievo[®], um dispositivo médico utilizado na obstipação.

Para além disso, ao longo do estágio assisti a várias formações internas tais como da Bioscalin, Klorane, Bella Aurora e dos Laboratórios Théa.

Assim, com a participação nestas formações, o conhecimento de novos produtos e a consolidação com os conhecimentos teóricos, permitiu-me ter maior segurança no aconselhamento farmacêutico.

B. Pontos Fracos

1. Denominação Comum Internacional e respetivos nomes comerciais

A Denominação Comum Internacional (DCI) é a forma de prescrição maioritariamente usada pelos médicos para que o utente possa escolher qualquer medicamento que se inclua no mesmo grupo homogéneo. Contudo, apesar de reconhecer a substância ativa e a sua indicação farmacêutica através dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, a maior parte dos utentes reconhece a sua medicação pelo nome comercial tendo-se tornando assim numa dificuldade a ser ultrapassada.

2. Aconselhamento de OTC's e Dermocosmetica

O aconselhamento farmacêutico, principalmente de OTC's e dermocosmetica, foi uma das grandes dificuldades enfrentadas ao longo do estágio. Cada atendimento é único pelo que o aconselhamento deverá ser personalizado e específico para a situação do utente que está à nossa frente, contudo a quantidade de OTC's disponíveis para cada situação são vários, assim como na dermocosmetica as diferenças entre produtos de marcas diferentes são mínimas contudo são diferenças que nos permitem optar por uma ou outra dependendo do caso em questão. A pouca incidência nestas diferenças de dermocosmeticos e na pouca abordagem dos OTC's, como por exemplo de oftalmologia e de ortopedia, levaram a uma maior insegurança e dificuldade no aconselhamento destes e na resposta às dúvidas particulares de cada utente.

C. Oportunidades

I. Serviços Farmacêuticos

Ao longo do estágio pude realizar vários dos serviços disponibilizados pelas farmácias tais como a avaliação dos parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total e triglicéridos) bem como a realização de testes rápidos de antígeno à COVID-19 pelo que me permitiu evoluir a nível profissional do ponto de vista de aconselhamentos personalizados e na fomentação de medidas não farmacológicas.

Para além disso, pude contactar com o serviço de Preparação da Medicação Individualizada (PIM) de forma manual em que se utilizam esquemas semanais.³ A PIM surgiu em ambas as farmácias de forma a assegurar que todos os utentes utilizam a sua medicação de forma correta, segura e efetiva contribuindo assim para a adesão à terapêutica uma vez que, ao longo dos atendimentos, se percecionava o esquecimento ou a toma duplicada de algum medicamento. Desta forma, este serviço para além de me permitir ter um contacto mais próximo de cada utente, incentivou o meu espírito de responsabilidade e organização.

2. Manipulados

Visando colmatar a indisponibilidade de medicamentos específicos no mercado farmacêutico, ambas as farmácias realizam a preparação de medicamentos manipulados segundo prescrição médica.

Apesar de não realizarem todo o tipo de manipulados, a incidência desta etapa no meu período de estágio foi importante para o desenvolvimento e consolidação de competências que adquiri ao longo do curso, não só pela preparação do manipulado em si, como todos os procedimentos inerentes ao seu processo tal como garantir a qualidade da preparação.

3. Rastreios

Tal como mencionado, a farmácia é um espaço que visa promover a saúde cultivando hábitos de vida saudáveis. Uma das dinâmicas que ocorrem com frequência em ambas as farmácias são os rastreios que, consoante o tema, têm o intuito de oferecer ao utente um atendimento e aconselhamento especializado em cada área.

Tendo por base estas atividades, durante o meu estágio tive a oportunidade de ficar responsável pela dinamização do rastreio de cessação tabágica sendo que o objetivo era

incentivar o utente a deixar de fumar, avaliando o seu perfil de fumador e dando escolhas farmacológicas e não farmacológicas, com o intuito de estabelecer hábitos de vida saudáveis e melhorar a qualidade de vida destes. Desta forma, esta foi mais uma das tarefas que incitou o meu espírito de responsabilidade, de organização e de consolidação de conhecimentos, tendo-me permitido também aprofundar o meu conhecimento sobre as opções farmacológicas existentes na farmácia para este tipo de situações.

D. Ameaças

I. Medicamentos esgotados

No decorrer do estágio foi notória a maior procura por medicamentos específicos aos quais correspondiam stocks reduzidos tornando-os em produtos críticos como por exemplo a Ozempic® (semaglutido) em qualquer apresentação (0,25; 0,5 e 1 mg).

Desta forma, para além de causar incomodo para o utente que pretende aviar a sua medicação e não consegue, acaba por obrigar a farmácia a adquirir novas logísticas para os produtos rateados de forma a tentar dar resposta a todas as solicitações feitas.

2. Prescrição Manual

A prescrição manual foi um dos tipos de receitas que contactei ao longo do estágio, contudo, foi também as que me proporcionaram maior insegurança na dispensa, quer pelas regras inerentes às mesmas (como por exemplo ter em atenção o número de embalagens prescritas bem como ter todos os dados preenchidos, desde a vinheta do prescriptor à assinatura do mesmo), quer pela ilegibilidade da letra do prescriptor que pode levar muitas vezes a erros de dispensa.

Assim, apesar de ser muitas vezes a única opção quando há por exemplo falha do sistema informático, este tipo de prescrição aumenta o risco de erros na dispensa dos medicamentos devido à caligrafia devido à dificuldade no reconhecimento do DCI, da dosagem ou até mesmo da forma farmacêutica.

Casos Práticos

A. Caso 1

Um pai dirigiu-se à farmácia solicitando um Movicol Pediátrico® (laxante osmótico à base de sais e macrogol) para o seu filho. Após várias questões e depois de descartar sintomas de febre alta e a presença de muco ou sangue nas fezes, o utente referiu que a criança se encontrava com diarreia e que um familiar lhe tinha aconselhado comprar o Movicol Pediátrico®. Posto isto, expliquei ao utente que, neste caso, o produto que me solicitava era um medicamento sujeito a receita médica e que para além disso era um laxante, ou seja, usado em casos de obstipação. Após esclarecer o utente, aconselhei o Bi-Oral Suero® para reposição de fluidos e eletrólitos de forma a prevenir a desidratação e, para além disso, aconselhei o Lenodiar Pediatric®, um dispositivo médico que, para além de reestabelecer o equilíbrio da flora intestinal, aumenta também a consistência das fezes dando um maior conforto ao utente. Recomendei a toma de uma saqueta dissolvida em água a cada três horas até um máximo de quatro saquetas por dia.⁴

B. Caso 2

Uma senhora jovem dirigiu-se à farmácia solicitando algo para o prurido e desconforto que sentia na zona íntima. Após algumas questões, referenciou que tinha tomado antibiótico e que o surgimento deste desconforto coincidiu com a toma do medicamento. Sabendo que os antibióticos podem causar distúrbios a nível da flora vaginal e dessa forma levar a uma candidíase vaginal, aconselhei um antifúngico, o Gino-canesten® creme vaginal. Recomendei a introdução do creme com o aplicador no interior da vagina, ao deitar, durante seis dias seguidos.⁵ Para além disso, aconselhei ainda um gel de higiene íntima Saforelle® de forma a manter o equilíbrio da flora vaginal, o uso de roupa interior de algodão e evitar usar roupa apertada.

C. Caso 3

Uma senhora na faixa etária dos 30 dirigiu-se à farmácia relatando que um dos seus filhos tinha muito prurido anal e que, de forma a tentar perceber o porquê, analisou e viu pequenos vermes brancos e ovos na zona anal. Posto isto, aconselhei o tratamento com mebendazol para toda a família ao mesmo tempo: Toloxim® em suspensão oral para as crianças, na posologia de 5 mL de manhã e à noite durante 3 dias e Toloxim® em comprimidos

para os adultos, na tomando 1 comprimido de manhã e à noite durante 3 dias.^{6,7} Para além disso recomendei a limpeza de todo o meio envolvente e, uma vez existindo grande probabilidade de reinfestação, aconselhei repetir a toma dentro de 3 semanas.

D. Caso 4

Um jovem, na faixa etária dos 20, dirigiu-se à farmácia com dores musculares na coxa. Após questionar, o mesmo refere ter feito esforço físico num jogo de futebol no dia anterior. Uma vez que se tratava de um jovem saudável, aconselhei fazer a toma de Voltaren[®] 25 de 8 em 8 horas, sempre após as refeições, e a aplicação do Zemalex[®] creme 3 vezes por dia com uma massagem.^{8,9} Alertei ainda para a proteção da zona de aplicação do creme da radiação solar devido ao seu princípio ativo (picetoprofeno) ser fotossensível bem como a lavagem das mãos após cada aplicação.

E. Caso 5

Uma senhora jovem dirige-se à farmácia com prurido intenso no pulso e a pele inflamada. Menciona ainda que esta sintomatologia ocorreu após usar uma nova pulseira que lhe foi oferecida. Posto isto, aconselhei a toma de Telfast[®] 120 mg na posologia de 1 comprimido por dia antes de uma refeição¹⁰ e ainda a aplicação do creme SOS Pelle[®] 2 vezes por dia. Para além disso, tratando-se de uma dermatite de contacto, recomendei evitar o contacto da pele com a bijuteria que provocou a irritação.

Considerações Finais

A Farmácia Comunitária desempenha um papel fundamental na promoção da saúde na comunidade pelo que o estágio nesta área profissional é fulcral na formação do farmacêutico.

Ao longo deste estágio, e de acordo com a estruturação deste, consegui perceber a dinâmica geral de uma farmácia incluindo a logística das encomendas, a organização e distribuição das tarefas a realizar bem como o desafio dos atendimentos.

O facto de ter tido a oportunidade de estagiar em duas farmácias diferentes torna esta experiência ainda mais positiva uma vez que, apesar dos valores transmitidos por ambas serem idênticos, o tipo de movimento e de comunidade que serve são distintas pelo que esta adaptação a diferentes realidades contribuiu para o desenvolvimento de novas competências.

Ambas as farmácias são farmácias de referência por serem dotadas de profissionais de excelência e de serviços de qualidade pelo que foi um privilégio ter a oportunidade de aprender em ambas. Além do mais, toda a aprendizagem e evolução do meu percurso tem por base o dinamismo, o respeito e a amabilidade das equipas que me rececionaram, me acompanharam e me esclareceram em todas as alturas.

Desta forma, considero que, para além da consolidação dos conhecimentos previamente adquiridos, desenvolvi competências tanto a nível social, pessoal como profissional tendo sido meses de desafios diários que enriqueceram esta jornada e me fizeram valorizar ainda mais esta profissão.

Referências Bibliográficas

1. **A Farmácia Comunitária** - [Consult. 15 julho 2022] Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. **O que é o KAIZEN** - [Consult. 15 julho 2022] Disponível em <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Preparação Individualizada de Medicação. **Norma Geral**. (2018).
4. **ABOCA - Lenodiar Pediatric** - [Consult. 15 julho 2022] Disponível em <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/lenodiar-pediatric-6/>
5. EM, Aprovado - RCM - Gino-Canesten[®]. (2022).
6. EM, Aprovado - RCM - Toloxim[®] suspensão oral. (2016).
7. EM, Aprovado - RCM - Toloxim[®] comprimidos. (2016).
8. EM, Aprovado - RCM - Voltaren[®] 25. (2016).
9. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia - Picetoprofeno
10. PATEL - RCM - Telfast[®] 120 mg. (2019)

Parte III

Monografia

“Cannabinoids in hemp food products: analytical challenges and trends”

Sob orientação da Professora Doutora Ana Teresa Sanches Silva

List of Figures

Figure 1 - Marijuana plant (on the right), Hemp plant (on the left)	36
Figure 2 - Cannabis inflorescence and leaf's with trichomes	37

List of Tables

Table 1 – Physico-chemical characteristics of Δ^9 -THC	39
Table 2 – Physico-chemical characteristics of CBD	40
Table 3 – Compilation of relevant analytical methodologies to determine cannabinoids in hemp and/or food products.....	43

List of Abbreviations

AOAC International – Association of Official Analytical Chemists International

CAP – Common Agricultural Policy

CBC – Cannabichromene

CBC – Cannabicyclol

CBD – Cannabidiol

CBDA – Cannabidiolic

CBE – Cannabielsoin

CBG – Cannabigerol

CBN – Cannabinol

CBND – Cannabinodiol

CBT – Cannabitriol

d-SPE – Dispersive Solid-Phase Extraction

EMR-lipid – Enhanced Matrix Removal for Lipid

FSA – Food Standards Agency

GC – Gas Chromatography

HPLC – High-Performance Liquid Chromatography

HRMS – High Resolution Mass Spectrometry

LC – Liquid Chromatography

LLE – Liquid-liquid Extraction

LOD – Limits of Detection

LOQ – Limits of Quantification

MAE – Microwave-Assisted Extraction

MS/MS – Tandem Mass Spectrometry

PUFA's – Polyunsaturated fatty acids

QueChERS – Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe

SLE – Solid-liquid Extraction

THC – Tetrahydrocannabinol

ToF – Time of Flight

UAE – Ultrasound-Assisted Extraction

UE – European Union

UHPLC – Ultra-High-Performance Liquid Chromatography

UK – United Kingdom

US – United States

UV – Ultraviolet

Δ 8-THC – Delta 8-*trans*-tetrahydrocannabinol

Δ 9-THC – Delta-9-tetrahydrocannabinol

Resumo

A *Cannabis sativa* tem se tornado numa das plantas mais populares e mais estudadas no mundo devido às suas diversas aplicações, desde o uso medicinal até ao uso têxtil e gastronómico. Esta planta ramifica-se em duas subespécies diferentes: *C. sativa* subsp. *Sativa* e *C. sativa* subsp. *Indica* sendo a *C. sativa* subsp. *Sativa* a que contém menor percentagem de tetrahydrocannabinol (THC). Esta planta também é reconhecida como cânhamo ou marijuana, sendo o cânhamo reconhecido pela menor quantidade de THC e maior teor em fibra. Dado os seus múltiplos usos, a investigação tem vindo a aumentar, incluindo na área da alimentação e nutrição uma vez que o cânhamo é uma fonte de proteína, hidratos de carbono, fibra e de várias vitaminas. Contudo, a contaminação destes produtos com compostos psicoativos é uma possibilidade e há limites estabelecidos, portanto, todos os produtos comercializados têm de os respeitar. Para verificar este cumprimento, as técnicas analíticas que demonstram melhor eficácia na deteção dos fitocannabinoides são a cromatografia líquida e a cromatografia sólida acopladas a espectrómetros. Contudo, recentemente têm aumentado o número de estudos com espectrómetros de massa de alta resolução tais como o tempo de voo (ToF) e a Orbitrap. O mesmo acontece com os procedimentos de extração dos cannabinoides onde se vê cada vez mais o uso de técnicas extrativas verdes, mais sustentáveis e ecológicas.

Palavras-Chave: Canabinoides, Cânhamo, Cromatografia, Espectrometria de massas, Metodologias analíticas, Tetrahydrocannabinol.

Abstract

Cannabis sativa is becoming one of the most popular and studied plants of the world due to many purposes, since its use on medicine, in textile sector and food. This plant diverges into different subspecies: *C. sativa* subsp. *Sativa* and *C. sativa* subsp. *Indica* where the *C. Sativa* subsp. *Sativa* is the one that has a lower percentage of tetrahydrocannabinol (THC). It can be also recognized as hemp or marijuana where the hemp is the one with lower quantity of tetrahydrocannabinol (THC) and higher content in fiber. Due its multiple uses, the research studies have been increasing, including in the food area because the hemp is one source of protein, carbohydrates, fiber and various vitamins. However, the contamination of these products with psychoactive compounds is possible and there is limits established, therefore every commercialized product based on hemp must respect them. To accomplished that, the analytical techniques that demonstrates more efficiency to detect phytocannabinoids are liquid chromatography and the gas chromatography coupled with mass spectrometry. However, recently, the number of studies with high resolution mass spectrometers has been increasing with new and more specific techniques like time of flight (ToF) and Orbitrap. The same can be applied to the cannabinoids extraction procedures where the use of green extractive techniques has increased, due to be more sustainable and ecological.

Keywords: Cannabinoids, Hemp, Chromatography, Mass Spectrometry, Analytical Methodologies, Tetrahydrocannabinol

Introduction

Cannabis sativa is becoming one of the most popular and studied plants of the world due many purposes, since its use on medicine, in the textile sector and food.¹ Therefore, regarding the many compounds that constitute this plant (such terpenoids and flavonoids), the group that represents the most important metabolites are the phytocannabinoids, that can be found on the trichomes.² The crucial cannabinoids are Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) where THC is the most potent psychoactive substance and it's the cause of the toxicity of the plant but it is responsible for the medical effect too, such as anti-inflammatory and antiemetic effects. On the other hand, the CBD has the anxiolytic and antipsychotic properties.³

Based on the difference between the quantities of the THC and CBD, the *C. sativa* has different designations: hemp or marijuana. The hemp is known for several years and recently has been considered a good opportunity for agriculture production however it has to keep the levels of THC lower than 0.2%.⁴

The hype of hemp leads to an alternative product that supposedly are psychotropic free and most of them, included edible products available on the market⁵, and this is one of the reasons why the comparison among analytical techniques to determine phytocannabinoids are important, because in addition to detecting impurities it can also quantify the cannabinoids and verify if it is in agreement with maximum permitted levels.

The present monography comprises a review of the cannabinoids in hemp and food products and the main methods used for their extraction, detection and quantification.

Botanical Description

Cannabis plant, one of the oldest plants in the world, taxonomically belongs to the family *Cannabaceae*. Back in the days, some authors were able to distinguish the two types of cannabis as “*sativa*” and “*indica*” according to the location and morphology. These descriptions have been mentioned as different species (“*C. sativa*” and “*C. indica*”) and identified to have different content in one of the phytocannabinoids (delta-9-tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC) where “*sativa*” stands for lower quantities of Δ^9 -THC and “*indica*” for higher quantities of this compound.⁶ However, they shouldn't be considered different species because the minimal difference between the barcode gap and fits in the rank of subspecies or even variety. Thereby the species is *C. sativa*, and it diverges into different subspecies: *C. sativa* subsp. *Sativa* and *C.*

sativa subsp. *Indica*, where the *C. sativa* subsp. *Sativa* is the one that has a lower percentage of THC (tetrahydrocannabinol). Furthermore, according to their domestication phase, there's two types of varieties for each subspecies.⁷

On the other hand, cannabis can be recognized as hemp or marijuana. The difference between these two terms is the same mentioned above: the different content of Δ^9 -THC. The hemp, or the fiber-type, mainly used in food products or even textile, not exceed the 0.2%-0.3% of the Δ^9 -THC while marijuana, the one that's commonly used for recreational use and mostly to medicinal use has a higher content of this cannabinol.¹ Beyond this, the cannabis plant is also classified into five chemical phenotypes according to the ratio between CBD (cannabidiol) and THC. The chemotype I it refers to the drug-type where the THC is the predominant substance. The chemotype II is the intermediate where the content of CBD and THC are similar. The chemotype III correspond to the fiber-type where the CBD is the predominant cannabinoid. For last, the chemotype IV doesn't have CBD neither THC but the prevalence of cannabigerol (CBG).⁸

It is not just the content that is different, the plants look similar but have different characteristics too, like the time of the growth cycle and the leaves aspect. The hemp plants grown faster, have thinner and darker leaf's and get taller than marijuana (*Figure 1*).^{9,10}



Figure 3 - Marijuana plant (on the right), Hemp plant (on the left) [*Cannabis sativa* L. - Botany and Biotechnology]

Usually, *C. sativa* is a dioecious plant (male and female plants separately) but can be monoecious too.¹¹ The difference between them can be noticed after the onset of flowering or earlier by molecular techniques and it's common culling the male one's because of their lower content of Δ^9 -THC than the female plant.¹⁰ Onset of flowering, the female flowers born in pairs and have a darker color than the male flowers and most of the times the male plants are less robust and shorter than the females. Although the environmental factors like

the light and water and the seed strain influence the morphological characteristics of the plant.¹²

Cannabinoids can be found in higher quantities in the inflorescences of the plant, in the trichomes (*Figure 2*), because it's on this secretory structure that secondary metabolites are mainly produced in the form of essential oils. Another part of the plant where these substances can be found, however in a minor quantity, is in the leaves.⁴

From the trichomes we can remove an aromatic liquid through three different ways (solvent extraction, distillation or vaporization) and obtain an essential oil of the plant where the terpenoids are the constituents that stands out. On the other hand, from the fruit of the plant (that correspond to the seed) we can also obtain the hemp seed oil that is rich in PUFA's (polyunsaturated fatty acids) like omega-6 and omega-3, high insoluble fiber and digestible protein^{12,13} There's different hemp seeds with variable content. Within seven hemp seeds (Felina 32, Tygra 75, Futura 27, Bialobrzieskie, Finola, Fedora 17 and Santhica), Finola is the one with highest quantity of γ -linoleic-acid and α -linoleic acid but has lower quantity of palmitic and stearic acids.¹⁴



Figure 4 - *Cannabis* inflorescence and leaf's with trichomes

Usually, the hemp seeds don't contain cannabinoids but, with the contact of these with the flowers and the other plant's parts, they've been considered "contaminated" by them and have showed small quantities in the hemp seed oil.¹⁵ The percentage of CBD that exist in the cannabis oils is the result of a decarboxylation reaction because the plant just produces the acid form, the CBDA (cannabidiolic acid). That decarboxylation reaction is triggered mostly by the extraction of the oils.¹⁶

In the past, the cannabis was used as both medicinal and food use and it was cultivated for all over the world⁴ but due to the presence of the Δ^9 -THC, a psychoactive substance, this

growth was interrupted.² However, the interest in this plant for the last few years, mostly due to its economic and social value, promoted the permission to cultivate hemp (with the content of THC in the legal limits).¹⁴ So, for pharmaceutical use, the indoor cultivation of the plant is preferential because it allows to control all the parameters and conditions such as humidity, temperature and light level and that way optimizes the quality and quantity of the plant.¹⁰

Beyond that, there's ecological sustainability in the production of the hemp due to the low maintenance and the high impact for the economies at local and national levels.⁹

Phytocannabinoids

Cannabis is a complex plant due to its huge number of different natural components that have been discovered and reported all over the years. Beyond the substances that are considered non-psychoactive like terpenes, phenols, alkaloids and flavonoids, there's a group of substances with a C₂₁ terpenophenolic backbone that represent the most important group of substances of this plant – the phytocannabinoids (or simply cannabinoids).^{17,18}

To date are known more than one hundred of cannabinoids that have been isolated and they can be classified in eleven subclasses: Δ^9 -THC ((-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol), Δ^8 -THC ((-)- Δ^8 -trans-tetrahydrocannabinol), CBG, CBC (cannabichromene), CBD, CBND (cannabinodiol), CBE (cannabielsoin), CBL (cannabicyclol), CBN (cannabinol), CBT (cannabitriol) and “miscellaneous types”.¹⁰ Inside these, the Δ^9 -THC and the CBD stand out for being in larger quantities than the other cannabinoids and because of their pharmacological activities that have been studied all over the years.¹⁹

Δ^9 -THC

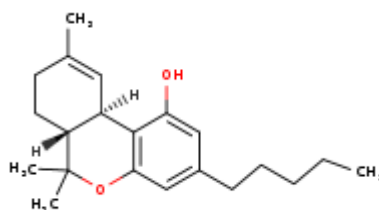
Δ^9 -THC is the principal cannabinoid responsible for the psychoactive action of the plant. Commonly, this substance appears in the form of an acid, the Δ^9 -THCA (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid) that does not have pharmacological activity. However, some specific conditions like heat lead to decarboxylation of the acid and consequently formation of the Δ^9 -THC.¹⁷ This cannabinoid can be used in neuropathic and chronic pain reduction and has anti-inflammatory and antiemetic properties but, on the other hand, it has toxic effects. The toxic effects come from the activation of the CB₁ and CB₂ receptors. So, CB₁ receptor is present in areas involving, for instance, memory, cognition, posture control and sedation for example and that

explains the psychoactive activity of the cannabinoid. High concentrations of THC, such as its use for recreational uses can cause damages in mental and physical health.^{3,20}

On the other hand, this cannabinoid is slowly released in the adipose tissues and that's why it can be used to detect the abuse of this substance.¹⁸

Table I – Physico-chemical characteristics of Δ^9 -THC. ^{21, 22}

Chemical Structure



Molecular Formula	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Molecular Weight	314.5
Solubility	Essentially insoluble in water, soluble in fixed oils
Vapor Pressure	4.63x10 ⁻⁸ mmHg at 25°C
LogP *	7.600
Stability	Readily degraded in acid solutions

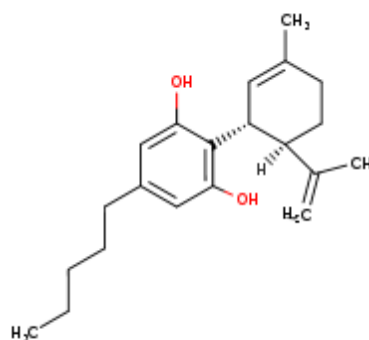
*LogP = Partition coefficient

CBD

The CBD, the second most important cannabinoid and the non-psychoactive one, is the compound mostly present in hemp and the principal cannabinoid in cannabis oils extracts. The popularity and interest of this cannabinoid has been growing faster due to its proprieties such as anti-inflammatory, analgesic and anxiolytic without the adverse effects addressed to THC.^{16,23}

Table 2 – Physico-chemical characteristics of CBD. ^{24,25}

Chemical structure



Molecular Formula	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Molecular Weight	314.5
LogP	8.010

Hemp, food and legislation

The industrial hemp has multiple uses including medicine. For the last years the acceptance of the cannabis plant has been increasing and the permission of the cultivation of the plant was a driving force. The studies on this plant increased and the products from hemp has extended to multiple areas, including the food.

The nutritional value of the hemp seeds is known. They're rich in protein, carbohydrates, fiber and various vitamins and antioxidants which make the hemp seeds a product of interest to introduce in food.^{13,26} Given its high content in protein, this could be an alternative source to animal protein and could be an option for edible films and gluten-free ingredients. Therefore, with the isolation of the hemp protein and its development can result in new food preparations that are hypoallergenic and highly digestible.^{27,28,29}

Some studies have reported that beyond the nutritional value of these compounds, the hemp oil helps to prevent neurodegenerative diseases and gastrointestinal disorders among others.²⁷

To produce products from the hemp is not simple due to the oily and resinous character that hemp extracts possess, difficulting the obtainment of solid products. Therefore, the cannabinoids are highly susceptible to oxidation because of the lipidic properties which make the storage stability a challenge.²³ Thereby, common food products can be found in the market are CBD oils, chewing gums or plant material to make infusions and the main sources are seeds, hemp oil and hemp flour. Examples of food products where hemp seeds are added

include chocolates, energy bars, flavored yoghurt, beverages, salads and bread. Although, this type of products can contribute negatively to society health due the contamination with psychoactive content or even due the excessive consume originating the intake of higher concentrations of the active substance than the recommended. However, the market of products based on CBD is differently regulated from country to country. In Europe, the products with cannabinoids needs approval from European Commission.^{5,27,23,14}

The classification of new products as “novel foods” comes to ensure the safety consume of these because this designation comes from “foods that had never been consumed in the European Union (UE) prior to May 15, 1997”. Thereby, the authorization of this kind of food products is responsibility of Food Standards Agency (FSA) in the United Kingdom (UK) and European Commission in the Europe.³⁰

In United States (US), the maximum THC concentration is 0.3% and both cannabis-derived CBD and hemp-derived have their own regulations.³¹ In Europe Union, until 2021, the limit was 0.2% but, a proposal of the Common Agricultural Policy (CAP) was recently approved and in january 2023 the limit will be 0.3%.^{32, 33}

In Europe, there are some countries that have a national limit for THC in food: in Germany is 0.005 mg/kg in drinks, 5 mg/kg in edible oils and 0.150 mg/kg in other edibles³⁴; in Switzerland is 1%³⁵ and in Belgium is 0.2%.³⁶ Relatively to Portugal, the commercialization of foods with cannabinoids is forbidden.³⁷

Analytical Techniques to determine cannabinoids in food

With the increase of popularity and use of cannabinoids, especially in food products, the control of the quantity of cannabinoids becomes essential. In this liner, there is an increase of papers regarding the efficiency of certain methods on the quantification of cannabinoids although the scientific papers that mentioned analysis in food are less than the articles where the samples are hemp seed oils or inflorescences of the plant in general. However, like it's demonstrated in *Table 3*, there are few articles that use common edibles like candies and chocolate as samples in their analysis.

Comparing the studies, the analytical techniques that are more used in this kind of compounds are liquid chromatography (LC) and the gas chromatography (GC) however the LC stands out for cannabis products-based.^{38,39}

Table 3 compares studies that analyze different cannabinoids and different analytical methodologies. Some focus more the analytical methodologies, while others focused more the presence of the cannabinoids in the analyzed food.

Table 3 – Compilation of relevant analytical methodologies to determine cannabinoids in hemp and/or food products.

Type of chromatography	Detector	Type of sample	Compounds analyzed	Extraction Conditions	Method Conditions	Analytical Column	Internal Standard	Validation parameters	References
LC	MS-MS	Hemp seed Hemp seed oil Hemp protein Tea Coffee Chocolate Mayonnaise CBD oil Raw milk	CBD CBDA Δ9-THC CBC CBCA CBDV CBDVA CBG CBGA THCV THCVA Δ8-THC THC-COOH	<ol style="list-style-type: none"> Vortexed the sample with water Added acetonitrile Shaked for 3 min at 1700 rpm Used QUECHERS method [6.5 g of magnesium sulfate / Sodium chloride / trisodium citrate dehydrate / disodium hydrogencitrate sesquihydrate (4/1/1/0.5 w/w)] 	<p>Mobile phase: 0.1% formic acid solution in water (A) and acetonitrile (B)</p> <p>Solvent gradient: 0.0–1.0 min at 50% B, 1.0–9.0 min from 50% to 100% B, 9.0–11.0 min 100% B, followed by 2 min of equilibration at initial conditions</p> <p>Run time: 13 min</p> <p>Flow rate: 0.5 mL/min</p> <p>Injection volume: 5 µL</p> <p>Column temperature: 40 °C</p> <p>ESI: positive and negative mode</p> <p>Flow infusion: 1 µg/mL</p> <p>Block source temperature: 500 °C</p> <p>Ion spray voltage: ± 4.5 kV</p> <p>Entrance potential: ± 10 V</p>	Waters ACQUITY UPLC BEH Shield RP18 Column (1.7 µm, 100 x 2.1 mm)	THC-COOH-d3	LOQ: 4 values above 20%	42
LC	MS/MS	Hemp flour Pasta Bakery products Infusions Coffee Honey Egg Chocolate Pesto Creams Seeds Alcoholic drinks Milks Feed for birds Raw materials	Δ9THC THCA-A Δ8THC CBD CBDA CBG CBGA CBN THCV	<p>Food and feed samples:</p> <ol style="list-style-type: none"> Double extraction with methanol/chloroform 9/1 (v/v) <p>Beverages samples:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dilution with methanol Vortexed Centrifuged for 15 min at 1700g 	<p>Mobile phase: 0.1% formic acid in water (mobile phase A) and 0.1% formic acid in acetonitrile (mobile phase B)</p> <p>Solvent gradient: linear gradient elution</p> <p>Run time: 22 min</p> <p>ESI: positive and negative mode</p>	Ascentis Express RP-Amide	-	<p>Mean percentage recoveries of all cannabinoids:</p> <p>82.1%– 106.2% (feed), 79.9%– 114.3% (food and beverages)</p> <p>RSDF: 3.9% - 19.9% (feed), 0.7% - 23.2% (food and beverages)</p> <p>LOQ: 0.1 mg/kg (food), 0.6 µg/L (beverages), 0.03 mg/kg (feed)</p>	48

Type of chromatography	Detector	Type of sample	Compounds analyzed	Extraction Conditions	Method Conditions	Analytical Column	Internal Standard	Validation parameters	References
LC	MS/MS	Hemp seeds Milk Junior formula milk Cow liver samples	THC THC-OH THC-COOH	<ol style="list-style-type: none"> Added methanol Shaken for 1 min Sonicated at 40°C for 5 min Centrifuged for 5 min at 4000 rpm SPE extraction 	<p>Gradient: water with 0.1% of formic acid (phase A) and methanol with 0.1% of formic acid (phase B) Flow rate: 0.2 mL/min Injection volume: 5 µL ESI: positive mode Nebulizer: 25 psi Gas temperature: 300°C Gas flow: 10 L/min</p>	Kinetex C18 (1.7 µm, 50 x 2.10 mm, 100 Å)	-	<p>Recoveries: >70% RSDs: < 20%</p>	41
LC	MS/MS	Chocolates Cookies Oils Energy bars Candies Powders Cereals Jellies Alcohol Dietary Supplements	CBD THC	<ol style="list-style-type: none"> Dissolved samples with CHCl3 Added MeCN and sonicated for 30 min Vortexed for a few seconds and stored at 20°C for 30 min Centrifuged for 5 min at 4000 rpm <p>Lipid samples: <ol style="list-style-type: none"> Filter only PRiME HLB Seppak C18 QuEi QuE2 EMR Sugar samples: <ol style="list-style-type: none"> Filter only PRiME HLB Seppak C18 QuEi </p>	<p>Mobile phase: 0.1% formic acid in DW (a) and MeCN (B) Gradient elution Flow rate: 0.2 mL/min autosampler: 25 °C Injection volume: 1.0 µL. ESI: positive mode with multiple reaction monitoring (MRM) Curtain gas and the collision gas: Nitrogen Curtain gas pressure: 30 psi Collision gas: 9 psi Ion voltage: 5500 V Source temperature: 500 °C</p>	CAPCELL PAK C18 MG II Column (3 µm, 2.0 x 100 mm)	-	<p>Recoveries: 101.71 - 114.50 % (CBD in chocolate), 103.12 - 105.26 % (THC); 98.75 - 106.13 % (CBD in candies), 98.75 - 106.13 % (THC in candies); 98.75 - 106.13 % (CBD in powder), 98.75 - 106.13 % (THC in powder)</p>	49

Type of chromatography	Detector	Type of sample	Compounds analyzed	Extraction Conditions	Method Conditions	Analytical Column	Internal Standard	Validation parameters	References
HPLC	UV DAD	Commercially available hemp seed oils	CBDA THCA CBD THC CBG CBN CBDV	1. Washed bracts of hemp seeds with ethyl alcohol 2. Cold squeezed the seeds to obtain cannabinoid-free hemp seed oil	Mobile phase: 0.1% formic acid in both (A) water and (B) acetonitrile Run time: 15 min Flow rate: 0.4 mL/min Column temperature: 25°C Injection volume: 5 µL UV/DAD range: 190-500 nm Chromatograms range: 228 nm	Poroshell 120 EC-C18 column (2.7 µm, 3.0 x 100 mm)	5 µg/mL of ibuprofen	LOD: 0.2 µg/mL LOQ: 1 µg/mL	50
HPLC	MS/MS QToF	Commercially available hemp seed oils	CBDA THCA CBD THC CBG CBN CBDV	1. washed bracts of hemp seeds with ethyl alcohol 2. Cold squeezed the seeds to obtain cannabinoid-free hemp seed oil	Mobile phase: 0.1% formic acid in both (A) water and (B) acetonitrile Run time: 15 min Flow rate: 0.4 mL/min Column temperature: 25°C Injection volume: 5 µL m/z range: 50-700 ESI: positive and negative ionization mode Capillary voltage: 3.5 kV; Nebulizer: N2 Nebulizer pressure: 35 psi Drying gas temperature: 350°C Drying gas flow: 1 L/min Skimmer voltage: 40V Collision gas: nitrogen Collision energy: 20 eV	C18 column (1.9 µm, 2.1 x 50 mm)	-	LOD: 0.2 µg/mL LOQ: 1 µg/mL	50

Type of chromatography	Detector	Type of sample	Compounds analyzed	Extraction Conditions	Method Conditions	Analytical Column	Internal Standard	Validation parameters	References
HPLC	Q-Exactive-Orbitrap-MS	Commercially available cannabis oils	CBD THC CBN CBG CBNA THCA CBGA	1. Dissolving samples (100 mg) in isopropanol (10 mL)	Mobile phase: 0.1% aqueous formic acid (A) and acetonitrile (B) Run time: 20 min Flow rate: 0.3 mL/min Column temperature: 30 °C m/z range: 215–500 Capillary temperature: 330°C Vaporiser temperature: 280 °C Electrospray voltage: 3.50 kV	Reverse-phase HPLC column (4 µm, 150 x 2 mm i.d., Synergi Hydro RP) with a 4 x 3 mm i.d. C18 guard column	-	-	16
HPLC	DAD	Oral supplements Candies Beverages Vapes/liquids Topicals Hempseed oils	THCA CBGA CBDA CBN Δ9THC	High sugar and carbohydrate samples: 1. Extraction with 95% ethanol 2. Warmed the sample 3. Added 100% ethanol High aqueous samples: 1. Extraction with 100% ethanol	Mobile phase: 66:34 acetonitrile: 0.5% acetic acid (no pH adjustment, nominal pH 2.9) Run time: 50 min Flow rate: 1.0 ml/min Injection volume: 25ml m/z range: 190–400 nm.	MacMod ACE 5 C18-AR (5 µm, 4.6 mm x 250 mm)	-	Recoveries: 80–120% RSDs: ≤20% LOQ: 0.01 mg/g	51
HPLC	UV DAD	Fibre-type C sativa female inflorescences	CBDA CBGA CBG CBD	1. Dynamic Maceration 2. Ultrasound-assisted extraction 3. Microwave-assisted extraction 4. Extraction with EtOH	Mobile phase: 0.1% HCOOH in both H ₂ O (A) and ACN (B) Gradient elution: 0–13 min 60% B, 13–17 min from 60% to 80% B, 17–22 min from 80% to 90% B, kept for 8 min. Run time: 15 min Flow rate: 0.4 mL/min Column temperature: 30 °C Injection volume: 3 µL m/z range: 190–600 nm	Ascentis Express C18 column (2.7 µm, 150 mm x 3.0 mm)	-	Recoveries: >74% LOD: 0.5–0.8 µg/mL LOQ: 1.8–2.5 µg/mL	43

Type of chromatography	Detector	Type of sample	Compounds analyzed	Extraction Conditions	Method Conditions	Analytical Column	Internal Standard	Validation parameters	References
HPLC	ESI-MS	Fibre-type C sativa female inflorescences	CBDA CBGA CBG CBD	<ol style="list-style-type: none"> Dynamic Maceration Ultrasound-assisted extraction Microwave-assisted extraction Extraction with EtOH 	<p>Mobile phase: 0.1% HCOOH in both H₂O (A) and ACN (B)</p> <p>Gradient elution: 0–13 min 60% B, 13–17 min from 60% to 80% B, 17–22 min from 80% to 90% B, kept for 8 min.</p> <p>Running time: 15 min</p> <p>Flow rate: 0.4 mL/min</p> <p>m/z range: 200–1200</p> <p>ESI : positive and negative ion mode</p> <p>Capillary voltage: 3.5 kV</p> <p>Nebulizer: N₂</p> <p>Nebulizer pressure: 32 psi</p> <p>Drying gas temperature: 350 °C</p> <p>Drying gas flow: 10 L/min</p> <p>Skimmer voltage: 40V</p> <p>Collision gas: helium</p>	Ascents Express C18 column (2.7 µm, 150 mm x 3.0 mm)	-	<p>Recoveries: >74%</p> <p>LOD: 0.5-0.8 µg/mL</p> <p>LOQ: 1.8-2.5 µg/mL</p>	43
HPLC	FLD G1221A detector	Mead	CBN CBD	<ol style="list-style-type: none"> Added hexane/ethyl acetate (9:1) Mixed for 1 min Sonicated for 15 min Centrifuged for 10 min at 7,500g 	-	Eclipse XDB-C18 reversed-phase column (50 µm, 150 mm x 4.6 mm)	-	<p>Presence of CBD in samples containing inflorescences</p> <p>No presence of CBN</p>	52
UHPLC	HRMS/MS HESI	10 Hemp seed oils from the Italian market	CBGA THCA CBDA CBDV 19-THC 18-THC CBD CBG CBC CBN	-	<p>Mobile phase: 0.1% formic acid in both (A) water and acetonitrile (B)</p> <p>Run time: 65 min</p> <p>Flow rate: 0.3 mL/min</p> <p>Column temperature: 25°C</p> <p>Injection volume: 5 µL</p> <p>m/z range: 250–400</p> <p>Electrospray voltage: 4.2 kV (positive mode) and 3.8 kV (negative mode)</p>	Poroshell 120 EC-C18 column (2.7 µm, 3.0 x 100 mm)	19-THC-d3 CBD-d3	<p>Identification of 32 cannabinoids</p>	53

Type of chromatography	Detector	Type of sample	Compounds analyzed	Extraction Conditions	Method Conditions	Analytical Column	Internal Standard	Validation parameters	References
					<p>Capillary temperature: 320°C Vaporizer temperature: 280°C Lens RF level: 45 Flow rate: 0.1 mL/min Injection time: 100 ms</p>				
GC	MS/MS	Cannabis Oil	<p>Δ9-THC CBD CBN</p>	<ol style="list-style-type: none"> Mix the cannabis oil by inversion 1:1000 dilution in diethyl ether Vortex for 30 sec 	<p>Carrier gas: helium Split ratio: 1:10 Run time: 26.0 min Flow rate: 1.0 mL/min Oven temperature: started at 60°C, followed by a temperature ramp of 10°C/min to 300°C held for 2 min Injection volume: 2 µL on split mode Filament current: 300 mA Electron energy: 70 eV (positive electron ionization mode) m/z range: 50–600</p>	<p>Capillary column (0.25 µm, 30 m x 0.25 mm) with 5% phenylmethylsiloxane</p>	<p>Δ9-THC-d3</p>	<p>Recoveries: 95-103% LOQ: 0.04-0.1 µg/mL Coefficient of variation (CV): <20% Relative error (RE): ± 20% RSD: <15%</p>	54
GC	MS/MS	<p>Beer Pastilles Liqueur Seeds Scented grass Oil</p>	<p>THC CBN CBD</p>	<p>Solid samples: 1. Blended and homogenized in a standard mixer Liquid samples: 1. Homogenized by shaking 2. Liquid-liquid extraction with hexane/isopropanol (9:1) 3. Vortex for 2 min 4. Centrifuged for 5 min at 1076 g/min</p>	<p>Carrier gas: Helium (purity 99%) Split ratio: 15:1 Flow rate: 1 ml/min Oven temperature: 120°C for 2 min, increased to 290°C at 20°C/min and held for 10 min. m/z range: 40–550</p>	<p>Fused silica capillary column (0.25 µm, 30 m x 0.25 mm)</p>	<p>8-tetrahydrocannabinol</p>	-	40

Type of chromatography	Detector	Type of sample	Compounds analyzed	Extraction Conditions	Method Conditions	Analytical Column	Internal Standard	Validation parameters	References
GC	MS/MS	Oral supplements Candies Beverages Vapes/eliquids Topicals	CBD CBDA Δ9-THC THCA CBN Δ8-THC CBG CBDV THCV CBC	<p>Oils, vapes, topicals and oral samples: 1. Extraction with 95% ethanol</p> <p>High aqueous samples: 1. 100% acetonitrile</p> <p>High sugar samples: 1. Extraction of the aqueous portion with a first portion of acetonitrile 2. Warmed the sample 3. Added the final proportion of 83.91% acetonitrile</p>	<p>Carrier gas: helium Run time: 39.9 min Flow rate: 1.0 ml/min Injection port temperature: 250°C Injection volume: 1 µL Transfer line temperature: 280°C Solvent delay: 5 min m/z range: 40 – 600</p>	Restek Rxi-35Sil MS (0.25 µm, 30m x 0.25 mm)	-	Recoveries: 67-99 %	55

A. Cannabinoids Extraction Procedures

Different extraction methods have been used to extract the cannabinoids from the matrix like the liquid-liquid extraction (LLE)⁵⁰, solid-liquid extraction (SLE)⁴², Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe method (QueChERS)⁴⁰, dynamic maceration⁴⁶, ultrasound-assisted extraction (UAE)⁴⁶ and microwave-assisted extraction (MAE)⁴⁶.

The LLE and the SLE are identical techniques where is added a solvent (liquid) to liquid sample (LLE) or a solid sample (SLE) to extract the target compounds. On the other hand, the QueChERS method, the UAE and MAE are green extractive techniques.⁵² The QueChERS method requires an extraction salt and an organic solvent followed by a dispersive solid-phase extraction (d-SPE) to remove the interferents⁵³ and the combination of salts and sorbents can be changed according to the analyte and matrix that we have.⁵⁴ The UAE method consists in waves on a frequency higher than the range of human hearing, it propagates through solids, liquids or gases inducing “displacement and dislodgment of the molecules from their original positions” and with the high intensity exceed the attractive forces that joins the molecules together leading to their separation.⁵⁵ It’s a cheap extraction method however it requires high volumes of organic solvents.⁵² Relatively to MAE, this extraction method uses the microwave energy to rapidly heat the solvents containing samples and because of that it can be apply for example in the extraction of analytes by thermally unstable substances.

Comparing the studies from *Table 3*, the method that stands out in the extraction of the cannabinoids is the LLE and the extracting solvent most widely used was ethanol. However, in the paper by Ciolino, Ranieri *et al.*, they separated three matrices and the extraction has some differences among them. The first one, the semisolid fat/oil matrices, which include the coconut oil, creams, balms, margarine and butter, had one step after the addition of the solvent – they were warmed with the purpose of melting the matrix. On the other hand, to the samples with a high level of carbohydrates and sugar composition, like honey, candies and fruit, a portion of 95% ethanol was added and samples were warmed to dissolve carbohydrates and sugars and then pure ethanol was added. Finally, to the majority of aqueous samples like beverages and coffee, the solvent used was pure ethanol.⁴⁵

There are two studies that used the QueChERS method, both with magnesium sulphate ($MgSO_4$) that reduces the water phase. As reported by Lee, Min, Han, Yang, Kim *et al.* food samples were divided in three different groups – fatty, sugar-rich and other food. The group of fatty samples included food with lipid compounds like chocolates, oils and energy bars. On the other hand, the group of sugar-rich samples presented high percentages of sugar

like candies and jellies while the group of other foods included the other samples like snacks, cereals and protein powder. Beside the QueChERS method, in this study (Lee, Min, Han, Yang, Kim *et al.* Shin) other sample pretreatment methods were evaluated like SLE, filter only and enhanced matrix removal for lipid (EMR-lipid, which interacts with lipids with long-chain hydrocarbons), however the QueChERS method proved to be the most convenient method.⁴³

B. Liquid Chromatographic Methods for the Analysis of Cannabinoids

The liquid chromatographic methods are the most used for the analysis of cannabinoids. Beyond the high resolution high-performance liquid chromatography (HPLC), there are papers that use ultra-high-performance liquid chromatography (UHPLC), characterized by the use of analytical columns with a particle size lower than 2 μm . The UHPLC equipment allows to reach higher pressures and, also, more defined peaks, lower limits of quantification (LOQ) and better limits of detection (LOD). HPLC avoids decarboxylation issues and does not need derivatization procedures.⁴⁰ The most common organic mobile phase in the analysis of cannabinoids is a mixture of 0.1% of formic acid in acetonitrile, however there are exceptions, such as the use of methanol⁴² and acetic acid⁴⁵.

The mass spectrometry (MS/MS) and the ultra-violet (UV) are the most detectors used detected coupled to LC for the analysis of cannabinoids. However, the high resolution mass spectrometers (HRMS) like time of flight (ToF) and Orbitrap starts to be more used¹⁶. The MS/MS is based on ion transitions but the HRMS are more specific: the ToF gives the information of exact mass found while Orbitrap consists in the ions oscillation frequencies that can detect even the smallest molecules. These are recent methods and they are expensive and because of that only a few laboratories can acquire these equipments and this is one of the reasons why these types of detectors are not so commonly used in the scientific studies.

According to Christinat, Savoy *et al.* Pascal, they analyzed some foods like coffee, chocolate, tea, mayonnaise, hemp seed oil and protein with a LC method coupled with MS/MS detector. Based on Commission Recommendation (EU) 2016/2115 and on AOAC International (Association of Official Analytical Chemists International), this method allows the check the compliance with current legislation of the amount of all cannabinoids in food products and to evaluate the compliance with the maximum permitted $\Delta 9$ -THC levels. The only exception was de THCA-B because there was not an analytical standard available. The results that they have obtained showed that the most abundant cannabinoids detected were

Δ^9 -THC, THCA, CBD and CBDA and one oil had high amounts of CBN and none of cannabinoid acids what can represent a long storage or/and thermal treatment.⁴⁰

On the other hand, the food analyzed on paper by Pisciotano, Guadagnuolo, Soprano, Esposito *et al.* Gallo, were divided into three main groups: food samples, feed samples and beverages samples and then, the food samples were divided into eight sub-groups. In one of the groups, that includes “mixed flour” and hemp seed flour, Δ^9 -THC and its precursor THCA-A, were detected, in higher amounts and, beyond that, were also detected high concentrations of CBD and CBDA. Like in the previous paper, this study also used an LC-MS/MS method and the validation studies also demonstrated the effectiveness to analyze these matrices. The results of these study demonstrated some frauds in the analyzed food.⁴¹

Regarding to new LC methods, like UHPLC, the study published by Citti, Linciano, Panseri, Vezzalini, Forni, Vandelli *et al.* uses this new technology and it was possible to identified thirty-two cannabinoids in ten commercial hemp seed oils for the first time. This is relevant because, although CBDA and CBD are the references to identify in the different oils, there are twenty other cannabinoids that were also able to be identified.⁴⁸

C. Gas Chromatography Methods (GC) for the Analysis of Cannabinoids

The GC is based on the volatility of the substances and for the compounds that not own this characteristic it is necessary to do a derivatization. Due to this requirement, GC is the most common analytical methodology to determine cannabinoids in hemp and in food samples.³⁸ The carrier gas that are usually used is the helium and the detector most frequently coupled to GC is MS/MS.

Although the GC is not the method that stands out for cannabinoids quantification, according to Ciolino, *et al.*, this method has been validated for qualitative analysis of these compounds in samples that included foods and beverages. This method has a high sensitivity (limits of quantification are generally lower than 0.1 $\mu\text{g/mL}$ just like demonstrated by Fernández, Carreras, Larcher, Ridolfi *et al.*⁴⁹) and it is applicable to almost all cannabis-based samples with the exception of hemp seeds (this method wasn't evaluated for hemp seeds analysis) because the levels of Δ^9 -THC that has been reported are lower than 1.0 $\mu\text{g/g}$ while in hemp seed oils the levels range between 2 and 240 $\mu\text{g/g}$.⁵¹

Conclusions

Cannabis sativa is an interesting plant because provides substances that are unique and have singular proprieties. The investigation of this plant and the knowledge that has been acquired through time about cannabinoids is important to evaluate the risks and benefits of its use on each area, namely in the health area such as medicine and food industry.

Beyond scientific consciousness about this plant and its compounds, it is important to have explicit rules and limits that go along with new scientific data and verification of compliance.

Relatively to analytical techniques, there is a lack of studies with food samples to evaluate the efficacy and precision of each method to detect cannabinoids, specially the psychoactive ones. However, and based on the previously mentioned papers, there's a trend to use LC methods, specially the UHPLC that can reach higher pressures and consequently better results on the detection of the compounds. Regarding detectors coupled to LC, some papers have already reported the use of high resolution mass spectrometers due to their unequivocal advantages, however they are expensive tools, not common in routine analysis laboratories which require specialized maintenance.

On the other hand, with the increased care for the environment and with the intention of doing everything in our power to protect it, the green extractive techniques is a trend in analytical chemistry, like QueChERS demonstrated to be more efficient and sustainable in analysis of target cannabinoids.

In the future it is expected that the market of functional foods containing hemp will increase due to their potential health benefits. However, some of the main future challenges regarding these food products is (i) the study of the most suitable food processing methods that allow to guarantee their stability, avoiding the formation of undesirable degradation products; (ii) to determine the metabolites obtained from cannabinoids degradation; (iii) to determine the compounds obtained from the interaction between hemp cannabinoids and food components, mainly bioactive components.

References

1. 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.
2. GIUPPONI, Luca *et al.* - Influence of altitude on phytochemical composition of hemp inflorescence: A metabolomic approach. **Molecules**. ISSN 14203049. 25:6 (2020). doi: 10.3390/molecules25061381.
3. BREIJYEH, Zeinab *et al.* - Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. **Toxins**. ISSN 20726651. 13:2 (2021) 1–2. doi: 10.3390/toxins13020117.
4. MAZZARA, Eugenia *et al.* - **A Comprehensive Phytochemical Analysis of Terpenes, Polyphenols and Cannabinoids, and Micromorphological Characterization of 9 Commercial Varieties of Cannabis sativa L.** ISBN 3907374045.
5. LACHENMEIER, Dirk W. *et al.* - Are adverse effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination? **F1000Research**. 8:2021) 1394. doi: 10.12688/f1000research.19931.4.
6. MCPARTLAND, John M.; SMALL, Ernest - A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. **PhytoKeys**. ISSN 13142003. 144:2020) 81–112. doi: 10.3897/PHYTOKEYS.144.46700.
7. MCPARTLAND, John M. - Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. **Cannabis and Cannabinoid Research**. ISSN 23788763. 3:1 (2018) 203–212. doi: 10.1089/can.2018.0039.
8. PIERACCI, Ylenia *et al.* - Essential oil of cannabis sativa I: Comparison of yield and chemical composition of 11 hemp genotypes. **Molecules**. ISSN 14203049. 26:13 (2021) 1–22. doi: 10.3390/molecules26134080.
9. FINLEY, Sheree J.; JAVAN, Gulnaz T.; GREEN, Robert L. - Bridging Disciplines: Applications of Forensic Science and Industrial Hemp. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 13:April (2022). doi: 10.3389/fmicb.2022.760374.
10. ELSOHLY, Mahmoud A. *et al.* - **Phytochemistry of Cannabis sativa L.** ISBN 9783319455419.
11. ZHELJAZKOV, Valtcho D.; MAGGI, Filippo - Valorization of CBD-hemp through distillation to provide essential oil and improved cannabinoids profile. **Scientific Reports**.

ISSN 20452322. 11:1 (2021) 1–11. doi: 10.1038/s41598-021-99335-4.

12. CHANDRA, Suman; LATA, Hemant - L . - **Botany and Biotechnology**. ISBN 9783319545639.

13. VASANTHA RUPASINGHE, H. P. *et al.* - Ingredients and Nutraceuticals. **Molecules**. Figure 1 (2020) 1–24.

14. CERINO, Pellegrino *et al.* - A review of hemp as food and nutritional supplement. **Cannabis and Cannabinoid Research**. ISSN 23788763. 6:1 (2021) 19–27. doi: 10.1089/can.2020.0001.

15. TURA, Matilde *et al.* - Evaluation of Hemp Seed Oils Stability under Accelerated Storage Test. **Antioxidants**. ISSN 20763921. 11:3 (2022). doi: 10.3390/antiox11030490.

16. PAVLOVIC, Radmila *et al.* - Quality traits of “cannabidiol oils”: Cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidation stability of european commercially available preparations. **Molecules**. ISSN 14203049. 23:5 (2018) 1–22. doi: 10.3390/molecules23051230.

17. RADWAN, Mohamed M. *et al.* - Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. **Molecules**. ISSN 14203049. 26:9 (2021). doi: 10.3390/molecules26092774.

18. ELIA, Ilaria *et al.* - Organ-Specific Cancer Metabolism and Its Potential for Therapy Ilaria: Adipokines and the Endocrine Role of Adipose Tissues. **Handbook of Experimental Pharmacology**. ISSN 0171-2004. 1:January (2015) 251–263. doi: 10.1007/164.

19. MONTONE, Carmela Maria *et al.* - Improved identification of phytocannabinoids using a dedicated structure-based workflow. **Talanta**. ISSN 00399140. 219:2020) 121310. doi: 10.1016/j.talanta.2020.121310.

20. CERNE, Katarina - Toxicological properties of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju**. ISSN 18486312. 71:1 (2020) 1–11. doi: 10.2478/aiht-2020-71-3301.

21. **PubChem - delta9-THC** - [Consult. 29 julho 2022] Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078>

22. **Chem ID - delta9-THC** - [Consult. 29 julho 2022] Disponível em <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/1972-08-3>

23. KETCHEN, M. - Food production. **Canadian hospital**. ISSN 00083798. 35:11 (1958). doi: 10.5040/9781350044579-ch-001.

24. **Chem ID - CBD** - [Consult. 1 agosto 2022] Disponível em <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/cbd>
25. **PubChem - CBD** - [Consult. 1 agosto 2022] Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019>
26. SALAMI, Seyed Alireza *et al.* - It Is Our Turn to Get Cannabis High: Put Cannabinoids in Food and Health Baskets. **Molecules**. ISSN 14203049. 25:18 (2020) 1–24. doi: 10.3390/molecules25184036.
27. SORRENTINO, Giuseppe - Introduction to emerging industrial applications of cannabis (*Cannabis sativa* L.). **Rendiconti Lincei**. ISSN 17200776. 32:2 (2021) 233–243. doi: 10.1007/s12210-021-00979-1.
28. PENG, Han; SHAHIDI, Fereidoon - Cannabis and Cannabis Edibles: A Review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. ISSN 15205118. 69:6 (2021) 1751–1774. doi: 10.1021/acs.jafc.0c07472.
29. MAMONE, Gianfranco *et al.* - Production, digestibility and allergenicity of hemp (*Cannabis sativa* L.) protein isolates. **Food Research International**. ISSN 18737145. 115:September 2018 (2019) 562–571. doi: 10.1016/j.foodres.2018.09.017.
30. TALLON, Mark J. - Cannabis sativa L. and Its Extracts: Regulation of Cannabidiol in the European Union and United Kingdom. **Journal of Dietary Supplements**. ISSN 1939022X. 17:5 (2020) 503–516. doi: 10.1080/19390211.2020.1795044.
31. CORROON, Jamie; KIGHT, Rod - Regulatory Status of Cannabidiol in the United States: A Perspective. **Cannabis and Cannabinoid Research**. ISSN 23788763. 3:1 (2018) 190–194. doi: 10.1089/can.2018.0030.
32. EIHA - The new Common Agricultural Policy has been adopted and the maximum THC level on the field has been restored to 0,3 %. **Press Release**. December 2021 (2020).
33. EUROPEAN COMMISSION - (Text with EEA relevance) 21.6.2017. 2016:68 (2018) 48–119.
34. BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG - Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich - Stellungnahme. **Stellungnahme**. 34 (2018). doi: 10.17590/20181108-075209-0.
35. **Switzerland law** - [Consult. 5 agosto 2022] Disponível em <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/cannabis.html>

36. **Belgium law - THC** - [Consult. 5 agosto 2022] Disponível em <https://cms.law/en/int/expert-guides/cms-expert-guide-to-a-legal-roadmap-to-cannabis/belgium>
37. **Portugal law** - [Consult. 5 agosto 2022] Disponível em <https://cms.law/en/int/expert-guides/cms-expert-guide-to-a-legal-roadmap-to-cannabis/portugal>
38. STEFKOV, Gjoshe *et al.* - Analytical Techniques for Phytocannabinoid Profiling of Cannabis and Cannabis-Based Products—A Comprehensive Review. **Molecules**. ISSN 14203049. 27:3 (2022). doi: 10.3390/molecules27030975.
39. NAHAR, Lutfun; ONDER, Alev; SARKER, Satyajit D. - A review on the recent advances in HPLC, UHPLC and UPLC analyses of naturally occurring cannabinoids (2010–2019). **Phytochemical Analysis**. ISSN 10991565. 31:4 (2020) 413–457. doi: 10.1002/pca.2906.
40. CHRISTINAT, Nicolas; SAVOY, Marie Claude; MOTTIER, Pascal - Development, validation and application of a LC-MS/MS method for quantification of 15 cannabinoids in food. **Food Chemistry**. ISSN 18737072. 318:October 2019 (2020) 126469. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126469.
41. MARCO PISCIOTTANO, Ilaria DI *et al.* - A survey of Δ^9 -THC and relevant cannabinoids in products from the Italian market: A study by LC–MS/MS of food, beverages and feed. **Food Chemistry**. ISSN 18737072. 346:December 2020 (2021) 128898. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128898.
42. ESCRIVÁ, Úrsula *et al.* - Analysis of cannabinoids by liquid chromatography–mass spectrometry in milk, liver and hemp seed to ensure food safety. **Food Chemistry**. ISSN 18737072. 228:2017) 177–185. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.01.128.
43. LEE, Ji Hyun *et al.* - Development and validation of LC-MS/MS method with QuEChERS clean-up for detecting cannabinoids in foods and dietary supplements. **Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment**. ISSN 19440057. 37:9 (2020) 1413–1424. doi: 10.1080/19440049.2020.1769200.
44. CITTI, Cinzia *et al.* - Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 1873264X. 149:2018) 532–540. doi: 10.1016/j.jpba.2017.11.044.
45. CIOLINO, Laura A.; RANIERI, Tracy L.; TAYLOR, Allison M. - Commercial cannabis consumer products part 2: HPLC-DAD quantitative analysis of cannabis cannabinoids. **Forensic Science International**. ISSN 18726283. 289:2018) 438–447.

46. BRIGHENTI, Virginia *et al.* - Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type *Cannabis sativa* L. (hemp). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 1873264X. 143:2017) 228–236. doi: 10.1016/j.jpba.2017.05.049.
47. ROMANO, Raffaele *et al.* - Characterization of a new type of mead fermented with *Cannabis sativa* L. (hemp). **Journal of Food Science**. ISSN 17503841. 86:3 (2021) 874–880. doi: 10.1111/1750-3841.15614.
48. CITTI, Cinzia *et al.* - Cannabinoid profiling of hemp seed oil by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. **Frontiers in Plant Science**. ISSN 1664462X. 10:February (2019) 1–17. doi: 10.3389/fpls.2019.00120.
49. FERNÁNDEZ, Nicolás *et al.* - Quantification of Cannabinoids in. **Planta Med Int Open**. ISSN 2509-9264. 7:2020) 81–87.
50. PELLEGRINI, Manuela *et al.* - A rapid and simple procedure for the determination of cannabinoids in hemp food products by gas chromatography-mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 07317085. 36:5 (2005) 939–946. doi: 10.1016/j.jpba.2004.07.035.
51. CIOLINO, Laura A.; RANIERI, Tracy L.; TAYLOR, Allison M. - Commercial cannabis consumer products part I: GC–MS qualitative analysis of cannabis cannabinoids. **Forensic Science International**. ISSN 18726283. 289:2018) 429–437. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.05.032.
52. ARMENTA, Sergio *et al.* - Green extraction techniques in green analytical chemistry. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**. ISSN 18793142. 116:2019) 248–253. doi: 10.1016/j.trac.2019.03.016.
53. PONCE-ROBLES, Laura *et al.* - Determination of pesticides in sewage sludge from an agro-food industry using QuEChERS extraction followed by analysis with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. ISSN 16182650. 409:26 (2017) 6181–6193. doi: 10.1007/s00216-017-0558-5.
54. VARELA-MARTÍNEZ, Diana A. *et al.* - **Quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe (QUECHERS) extraction**. ISBN 9780128169117.
55. KUMAR, Kshitiz; SRIVASTAV, Shivmurti; SHARANAGAT, Vijay Singh - Ultrasound assisted extraction (UAE) of bioactive compounds from fruit and vegetable processing by-products: A review. **Ultrasonics Sonochemistry**. ISSN 18732828. 70:May 2020 (2021).