

La puissance du Cannabis Tests de variabilité et de rentabilité



GemmaCert

**Une analyse statistique
de la variance de la
puissance et ses
solutions potentielles**

Sommaire exécutif

Un étiquetage précis des médicaments est d'une importance cruciale pour la santé des patients et des consommateurs et le cannabis médical ne fait pas exception. Alors que la plupart des juridictions qui régulent les ventes de cannabis ont commencé à étiqueter les composants médicinaux actifs des produits, peu d'entre elles ont établi des méthodes d'étiquetage précis et représentatif. Le problème de l'étiquetage représentatif est compliqué en raison de la grande ampleur de la puissance du cannabis. Un lot individuel de cannabis commercial contiendra des centaines ou des milliers de spécimens de fleurs à puissance variable. Une solution à une estimation représentative est de tester des échantillons multiples et de faire une moyenne des résultats.

Toutefois, les tests de puissance actuels en laboratoire sont longs et coûteux, rendant des tests multiples impraticables. En revanche, les méthodes d'analyses spectrales, bien que moins précises que la norme industrielle applicable, offrent un moyen rapide et économique de mettre à profit des tests multiples. Ce Livre blanc est une étude de recherche approfondie sur la variance de la puissance des lots de cannabis légalement acquis en Israël. Ensuite, elle déduit le nombre des résultats de l'analyse spectrale pour atteindre la précision de la méthode normalisée. Finalement, l'analyse spectrale s'avère être une technologie beaucoup plus rapide capable de la même représentativité à un moindre coût.

Alors que le cannabis et les médicaments à base de cannabis obtiennent l'approbation internationale, une multitude de questions se posent quant à leur efficacité, leur posologie, leurs méthodes de prestation, et leur puissance. Malheureusement, nombre de ces questions restent sans réponse compte tenu de l'interdiction du cannabis. Les bonnes pratiques de fabrication, applicables aux autres produits pharmaceutiques, n'ont pas été appliquées de façon uniforme, voire pas du tout. L'absence de normalisation en matière de puissance pharmaceutique et le statut naissant de l'analyse du cannabis commercial devraient concerner les médecins prescripteurs et les utilisateurs finaux médicalement fragiles. Dans un avenir prévisible, les intervenants de la chaîne logistique peuvent être tenus responsables des erreurs d'étiquetage de la puissance.

Alors que le cannabis passe du marché noir à l'approbation clinique, l'étiquetage respectera naturellement les normes pharmaceutiques. Si les sociétés pharmaceutiques vendaient des produits avec une variance de composant actif similaire aux cultures du cannabis, cela entraînerait probablement des recours collectifs. Un étiquetage précis de la puissance serait une priorité pour les détaillants, ne serait-ce que pour l'auto-préservation.

La précision de l'étiquetage du cannabis découle de la plante même : le contenu cannabinoïde varie largement, même au sein d'une seule culture commerciale. La recherche a documenté cette variabilité, 1,2,3 mais un sondage occasionnel sur les produits destinés à la vente légale montre que le cannabis ne se prête pas à la normalisation de la puissance. Il est reconnu que la puissance diffère entre les variétés de cannabis mais, en réalité, la puissance varie entre les plantes de même culture et même entre les fleurs tirées de la même plante.⁴ Alors, les concentrations de tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD) des composants actifs dans un lot commercial individuel varient sensiblement.

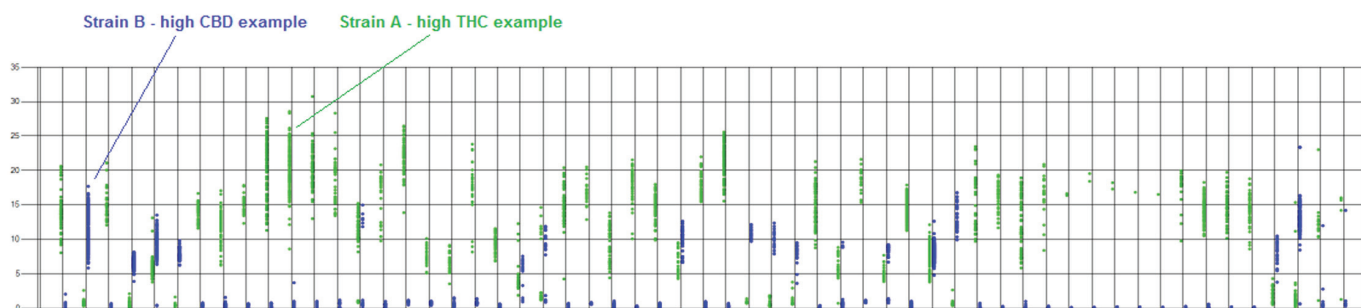
Pour cette raison, les tests de cannabis ne peuvent pas être traités de la même manière qu'un composé pharmaceutique unique, soigneusement contenu dans un comprimé ou un composé intraveineux. Alors que les produits pharmaceutiques traditionnels sont soigneusement testés conformément à des normes particulièrement établies pour chaque médicament breveté,⁵ les rapports entre THC, CBD et autres cannabinoïdes changent continuellement d'attentes. Évidemment, des approches non-traditionnelles et spécifiques aux applications des tests du cannabis sont nécessaires.

Documenter le champ d'application de la variation de la souche

Une recherche précédente a suivi la tendance à la hausse de la puissance du cannabis confisqué lors des arrestations pour drogues mais n'a pas assez documenté la variance de la puissance au sein de chaque lot confisqué. De même, le cannabis sur les marchés légaux présente de vastes gammes de puissance, même pour la même souche, tel que cultivé par les différents cultivateurs, mais le champ d'application de la variation de la souche n'a pas été scientifiquement documenté. Sans la recherche, la question de la variance de la puissance dans les cultures est une des questions à laquelle les régulateurs et les laboratoires ont du mal à répondre.

En réponse, les scientifiques de GemmaCert Ltd. ont décidé de documenter la variance de la puissance plus profondément que jamais. L'objectif étant non seulement de montrer la variance mais d'évaluer comment d'autres technologies d'analyse peuvent, et devraient, être appliquées pour obtenir un étiquetage du produit plus représentatif malgré la variance élevée de population.

Plus de 2 500 échantillons ont été légalement acquis auprès des producteurs médicaux en Israël. La majorité des échantillons ont été cultivés en une saison par un cultivateur, ce qui indique une meilleure uniformité des méthodes de culture et une meilleure qualité du produit qu'on aurait pu s'attendre sur l'ensemble du marché. Près de 28 échantillons ont été sélectionnés sur chacun des 54 lots, chaque lot contenant une souche d'une culture. Chaque échantillon a été homogénéisé par la pulvérisation et sa puissance testée pour la teneur en THC et CBD, au moyen de la chromatographie liquide haute pression (CLHP) de norme industrielle. La Figure 1 situe les résultats sur la teneur en cannabinoïde par pourcentage du poids de l'échantillon. L'axe horizontal présente des souches avec leurs noms expurgés pour préserver la confidentialité du cultivateur. Le THC est illustré en vert et le CBD en bleu. Le graphique illustre la variabilité étonnante, à la fois entre les souches et entre les échantillons de la même souche.



Parmi ces variétés, la variance culminante du THC est 18 et celle du CBD est 11. C'est-à-dire, la souche A a présenté une valeur minimum de THC de 9% seulement et une valeur maximum de THC de 27%. De même, la souche B a présenté une teneur en CBD aussi faible que 6% et aussi élevée que 17%. Cependant, ces deux souches sont des extrêmes, avec une variance élevée causée, peut-être, par une sélection médiocre du lot. Certaines souches, montrent, cependant, des puissances regroupées à quelques points de pourcentage.

Si la variation de la puissance du cannabis est importante et ne peut pas être contrôlée, comment pouvons-nous étiqueter les produits de façon plus précise ?

De plus petits lots pourraient, en théorie, être étiquetés de façon plus représentative. Les lots collectés sur des plantes individuelles peuvent présenter des variances plus étroites que les lots groupés à partir de plantes multiples. Cependant, des plus petits lots augmentent naturellement les coûts des tests.⁶ parce que des tests multiples sont nécessaires pour caractériser la puissance d'un lot, quelle que soit sa taille.

Alors, une meilleure caractérisation de la puissance nécessite inévitablement plus de tests. Une méthode acceptée pour caractériser une population hautement variable consiste à tester de manière récurrente et faire une moyenne des résultats.⁷ Cette approche « rassembler et faire la moyenne » ne supprimerait pas la variance des produits sur le marché, mais produirait un nombre plus proche de la valeur moyenne.

Pourquoi tester de manière récurrente ? Un exemple.

Pour démontrer la nécessité d'effectuer plus de tests par lot, nous pouvons explorer un exemple simplifié de la technique de CLHP à deux tests pour caractériser un lot de 4,53kg. Un test renvoie un résultat de 14% de THC ; le second rapporte 18% de THC. La moyenne des résultats pourrait nous mener à une caractérisation du lot à 16% de THC. Mais, si nous réalisons plus de tests, la valeur moyenne en résultant changerait probablement de manière significative. Nous trouverions probablement qu'un des résultats d'origine s'écarte de la moyenne plus qu'un autre. Par hasard, nos résultats sont gravement faussés. Si nous poursuivions nos tests hypothétiques, les résultats pourraient très bien se regrouper autour de 18%, avec des retours de valeurs supérieures à 18%. La moyenne peut même être supérieure à 18%. Notre première hypothèse, basée sur un nombre insuffisant de tests, s'avère imprécise et ne parvient pas à caractériser le lot de manière fiable.

Pourquoi la précision échoue

Les méthodes d'analyses traditionnelles par la CLHP sont exceptionnellement précises lorsqu'elles sont correctement conçues et exécutées. Toute variation des résultats de la CLHP est plus probablement causée par une préparation inadéquate de l'échantillon que par l'équipement. Mais, malgré sa précision, la méthode de CLHP est un outil impraticable pour analyser la puissance du cannabis sur des volumes élevés, pour les raisons suivantes :

- Le test de CLHP nécessite 30 à 45 minutes par test
- La CLHP doit être réalisée par des techniciens très compétents et très bien payés
- La CLHP entraîne d'importants frais généraux
- La CLHP produit des solvants résiduels dangereux et utilise du matériel jetable
- La CLHP détruit l'échantillon

En résumé, la CLHP exige trop de ressources pour être acceptable pour sept, voire huit tests, ou plus, nécessaires pour garantir la représentativité d'un seul lot. Par opposition, l'analyse spectrale est moins précise mais nécessite également moins de ressources. En utilisant l'approche rassembler et faire la moyenne décrite ci-dessus, les technologies spectrales telles que la spectrométrie proche infrarouge (SPIR) peuvent s'avérer plus représentatives. Malgré sa précision limitée, la SPIR offre les avantages suivants :

- + L'analyse de SPIR nécessite 60 à 120 secondes
- + Le matériel de la SPIR peut être manipulé par des techniciens moyennement formés
- + La SPIR entraîne moins de frais généraux
- + La SPIR ne produit pas de solvants résiduels dangereux et ne nécessite pas un budget de dépenses continu pour les fournitures de laboratoire consommables
- + La SPIR laisse l'échantillon de cannabis à valeur élevée intact

Cependant, la question demeure : combien de tests doivent-ils être réalisés avec l'équipement moins précis de la SPIR afin d'évincer la précision d'un test de CLHP ?

Prouver l'équité de la SPIR et de la CLHP ?

Pour répondre à la question ci-dessus, les scientifiques de GemmaCert ont analysé les données qu'ils ont collectées et ont déterminé le nombre de tests SPIR nécessaires pour atteindre la représentativité d'un nombre donné de tests CLHP. Cette question doit être examinée par rapport à deux variables. La première étant la variabilité attendue du lot et la variance causée par l'imprécision de la méthode d'analyse. Seule une recherche approfondie, telle que celle réalisée par GemmaCert pour aider à effectuer ce calcul, peut révéler la variabilité attendue du lot de cannabis comme point de départ. Les lots à variabilité extrêmement vaste peuvent ne pas du tout être caractérisés, alors que les lots hypothétiques sans variabilité pourraient être caractérisés par un seul test CLHP. La limite de précision de la SPIR présente une variance additionnelle qui doit être également prise en compte.

Le second facteur pour assimiler la SPIR à la CLHP est la précision désirée. La tolérance d'estimation, à quel point un résultat acceptable s'écarte de la moyenne actuelle, affecte le nombre de tests SPIR nécessaires pour égaler la représentativité d'un test CLHP.

Notre analyse statistique

Avant de commencer nos calculs, nous devons définir les termes de notre enquête :

M – nombre de spécimens dans un lot

N – nombre d'échantillons pour l'analyse spectrale

K – nombre d'échantillons pour le test CLHP

μ – moyenne de l'attribut cible dans cette population

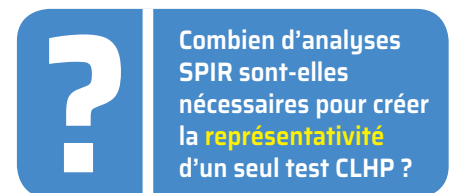
σ^2 – variance de l'attribut cible dans cette population

H_i – résultat du test CLHP individuel pour l'attribut cible

$RMSE_H$ – mesure de la précision du résultat CLHP pour l'attribut cible

S_i – résultat de l'analyse spectrale individuelle pour l'attribut cible

$RMSE_S$ – mesure de la précision de l'analyse spectrale pour l'attribut cible



Pour comparer la capacité d'essai du lot de cannabis de l'analyse spectrale à celle de la CLHP, nous devons d'abord définir la distribution des résultats. En d'autres termes, nous devons exprimer l'étendue des résultats des tests qui peuvent être attendus compte tenu de la variance du lot et de la précision des tests. Pour cet exercice, nous supposons une distribution normale, tel que représenté par une courbe en cloche classique.

La précision, ou plutôt l'imprécision, de notre méthode d'analyse crée une variance des résultats au-delà de la variance qui se produit naturellement dans la puissance des spécimens du lot. Les spécimens du lot sont les mêmes pour les deux méthodes d'analyses, alors notre recherche est axée sur la variance causée par la méthode d'analyse. Ces facteurs définissent nos statistiques :

HPLC : $H_i \sim D(\mu, \sigma^2 + RMSE_H^2)$ où « D » désigne la distribution

Spectral : $S_i \sim D(\mu, \sigma^2 + RMSE_S^2)$

L'erreur quadratique moyenne, ou EQM (RMSE), sera supérieure pour l'analyse spectrale par rapport à la CLHP. C'est le seul facteur permettant de distinguer les équations ci-dessus. En effet, nous supposons une EQM de zéro pour la CLHP en raison de sa précision.

L'intégration du nombre de résultats des tests dans l'équation ci-dessus nous permet de définir la variance moyenne pour un seul résultat. Cela permet d'ouvrir la porte à une comparaison directe. La modification en résultant montrée ci-dessous tire une variance moyenne d'un résultat individuel pour la distribution donnée.

$$\text{HPLC} : \quad 1/K \sum H_i \sim D(\mu, (\sigma^2 + \text{RMSE}_H^2)/K)$$

$$\text{Spectral} : \quad 1/N \sum S_i \sim D(\mu, (\sigma^2 + \text{RMSE}_S^2)/N)$$

Avec la puissance moyenne commune aux deux distributions, et avec le nombre de résultats des tests inclus, nous pouvons déduire le nombre de résultats des analyses spectrales nécessaires pour établir une précision équivalente au nombre donné de résultats de la CLHP.

$$(\sigma^2 + \text{RMSE}_H^2) / K \geq (\sigma^2 + \text{RMSE}_S^2)/N$$

C'est à dire, si l'équation ci-dessus est vraie, le nombre de résultats spectraux (N) a dépassé la précision du nombre de résultats de la CLHP (K). Pour simplifier, l'équation peut être reformulée comme suit :

$$N \geq K (\sigma^2 + \text{RMSE}_S^2) / (\sigma^2 + \text{RMSE}_H^2)$$

Supposons que la CLHP est tout à fait précise. Ce qui signifie que la EQM_H^2 (RMSE_H^2) est zéro, et l'équation se réduit à :

$$N \geq K (\sigma^2 + \text{RMSE}_S^2) / \sigma^2$$

Le nombre de résultats spectraux (N) nécessaire pour que l'équation reste vraie dépend de la variance de la population (σ^2) et de l'erreur d'analyse spectrale, (RMSE_S^2).

Un exemple numérique

Par exemple, examinons les résultats de la souche étiquetée « B » dans l'étude ci-dessus. Il s'agit d'une souche ayant une teneur en CBD élevée avec des propriétés médicinales importantes et une puissance moyenne de CBD de 12,2% par poids. Pour les 166 échantillons de la souche qui ont été analysés, la variance (tel que documenté par un test de CLHP très précis) est comme suit :

$$\mu_{\text{CBD}} = 12.2 \text{ (tel qu'exprimé en pourcentage du poids)}$$

$$\sigma_{\text{CBD}}^2 = 6.79 \text{ (variance)}$$

Après avoir calculé la variance, nous supposons de façon conservatrice une erreur d'analyse spectrale de 1,5. Nous réexaminons la formule originale avec les données numériques pour conclure que, pour la population donnée, 1,34 analyses spectrales sont nécessaires pour correspondre à un résultat de CLHP.

$$N_{\text{CBD}} \geq K (6.79 + 1.5^2) / 6.79 = 1.34 K$$

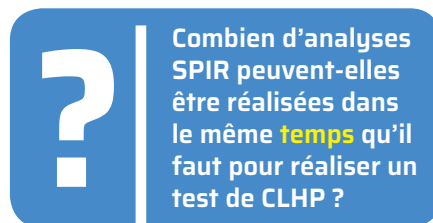
Alors, en supposant une erreur d'analyse spectrale de 1,5, la précision du test de CLHP peut être obtenue avec 1,34 fois plus d'analyses spectrales. En réalité, un test n'est pas suffisant pour caractériser un lot, ni par CLHP, ni par analyse spectrale. Comme nous le verrons ci-après, plus d'une douzaine de tests CLHP sont nécessaires pour vraiment caractériser la puissance d'un lot.

La quantité des tests nécessaires pour répondre à la variance naturelle du cannabis rend l'analyse spectrale encore plus attrayante.

Même en supposant une erreur d'analyse spectrale beaucoup plus élevée, la méthode s'avère supérieure sur la base de l'efficacité de ses ressources et la rapidité. Doubler l'hypothèse d'une EQM (RMSE) spectrale montre encore la valeur de SPIR, avec 2,33 analyses spectrales, équivalente à un test de CLHP.

$$N_{\text{CBD}} \geq K (6.79 + 3^2) / 6.79 = 2.33 K$$

C'est-à-dire, 2,33 fois plus d'analyses SPIR correspondront à la précision du test de puissance du test CLHP, même avec l'hypothèse d'une précision médiocre peu réaliste.



Quantifier la confiance

Quelle erreur d'estimation sommes-nous prêts à accepter ? Le test du lot produira toujours une estimation de la moyenne. Alors, le nombre satisfaisant de nos tests sera déterminé par le degré auquel nous tolérons une erreur d'estimation.

Lorsque nous établissons notre tolérance d'estimation, nous contrôlons une perspective plus pertinente et approfondie de notre méthode et ses résultats. Fixons donc une tolérance d'estimation de +/-10% et représentons une tolérance d'estimation telle que Δ .

De même, considérons un facteur de probabilité de 95% de nos méthodes répondant à la norme Δ ci-dessus. Il convient de noter qu'aucun protocole d'essai ne peut atteindre à 100% la certitude de répondre à une norme de tolérance donnée sauf si chaque échantillon du lot est testé.

À la suite de notre hypothèse précédente de distribution normale, une probabilité de 95% implique un résultat au sein de deux écarts types. Par conséquent, déclarer Δ en termes d'écart type de la moyenne du nombre d'échantillons produit :

$$\text{Spectral : } \Delta = 2 ((\sigma^2 + \text{RMSE}_S^2)/N)$$

$$\text{HPLC : } \Delta = 2 ((\sigma^2 + \text{RMSE}_H^2)/K)$$

Sinon, indiqué comme :

$$\text{Spectral : } N = 4 (\sigma^2 + \text{RMSE}_S^2) / \Delta^2$$

$$\text{HPLC : } K = 4 (\sigma^2 + \text{RMSE}_H^2) / \Delta^2$$

Notre tolérance d'erreur d'estimation de 10%, puisqu'elle se rapporte à la concentration en CBD de 12,2%, est 1,22 :

$$\Delta_{\text{CBD}} = 12.2 \times 0.1 = 1.22$$

Enfin, en remplaçant par les valeurs indiquées ci-dessus :

$$\text{Spectral : } N_{\text{CBD}} = 4 (6.79 + 1.5^2) / 1.22^2 = 24 \text{ tests}$$

$$\text{HPLC : } N_{\text{CBD}} = 4 (6.79 + 0^2) / 1.22^2 = 18 \text{ tests}$$

Alors, nous avons trouvé que 24 analyses de SPIR donneront un résultat dans une marge de 10% de la moyenne actuelle, comme le feraient 18 tests de CLHP. La raison de la proximité remarquable de ces chiffres est la variance du lot. La variance du lot représente la majorité de la variance, dépassant de loin la variance créée par l'imprécision relative de la SPIR.

Dans de nombreux cas, la variance du lot sera beaucoup plus petite, et cette variance diminuera probablement avec l'amélioration des protocoles pour la sélection des lots. Avec ces facteurs à l'esprit, nous recalculons le nombre d'échantillons en supposant une variance de lot de 2. En conséquence :

Spectral : $N_{CBD} = 4 (2 + 1.5^2) / 1.22^2 = 12$ tests

HPLC : $N_{CBD} = 4 (2 + 0^2) / 1.22^2 = 6$ tests

Considérations financières :

Outre la préoccupation fondamentale pour la sécurité du patient, le rapport qualité-prix est essentiel pour les tests de puissance du cannabis. La SPIR s'avère encore avantageuse. Bien que l'analyse SPIR nécessite plus de tests pour atteindre la représentativité, le coût de chaque test l'est beaucoup moins pour les raisons exprimées ci-dessous.

Les analyses SPIR peuvent être réalisées par des personnes moyennement qualifiées, alors que les tests CLHP doivent être externalisés dans un laboratoire. Dans le tableau ci-dessous, une rémunération de 20 USD l'heure est présumée pour le technicien de SPIR qui peut réaliser chaque test en quatre minutes. Le coût indiqué pour un test CLHP reflète la moyenne nationale d'environ 50 USD. La différence est remarquable.

	Nombre de tests	Prix du test	Prix total du test
SPIR	12	1.33 USD	16 USD
CLHP	6	50 USD	300 USD



En conclusion, les technologies d'analyses spectrales peuvent facilement dépasser la précision de la chromatographie liquide haute pression pour le test de puissance du cannabis commercial. Même si les méthodes d'analyses spectrales telles que la spectrométrie proche infrarouge n'égaleront jamais la précision d'un seul test CLHP, la capacité d'exécuter rapidement plusieurs tests répond mieux à la variance de puissance élevée du cannabis. La SPIR peut bientôt prouver la norme industrielle pour le test de puissance en raison de ses faibles coûts de main-d'œuvre, des coûts des matériaux, et d'une vitesse d'action plus élevée. En outre, des protocoles de tests plus rapides peuvent permettre des plus petites tailles de lots. La sélection attentive de plus petits lots basée sur les qualités subjectives des spécimens réduira la variabilité et atténuera les inconsistances en matière d'étiquetage.

Une recherche plus approfondie ferait bien de caractériser davantage la variance du cannabis. Avec une attente de variance acceptée, les chercheurs normaliseront bientôt le nombre d'analyses spectrales nécessaire pour atteindre systématiquement des résultats représentatifs et une précision d'étiquetage acceptable.

Pour de plus amples informations sur les applications des tests du cannabis de la spectrométrie proche infrarouge, veuillez contacter : GemmaCert Ltd. : info@gemmacert.com.



À propos de la société

GemmaCert est une société de biotechnologie, basée en Israël depuis 2015, qui vise à devenir un leader du marché dans la composition des plantes médicinales et l'analyse de la puissance, à commencer par le cannabis. L'équipe qualifiée de chimistes, de biologistes moléculaires, de biotechnologistes, de scientifiques de données et de programmeurs travaillent sans relâche pour faire avancer les solutions analytiques en matière de cannabis. À long terme, la technologie révolutionnaire de GemmaCert permettra aux patients et aux médecins de corréliser la composition du cannabis avec les conditions de santé spécifiques, améliorant considérablement le traitement thérapeutique par le cannabis et transformant l'industrie du cannabis médical.

Adresse

Site Internet : www.gemmacert.com

Marques de commerce et droit d'auteur

GemmaCert est une marque de commerce de GemmaCert Ltd. Copyright @ 2017 GemmaCert Ltd. Tous droits réservés.

Avis de non-responsabilité

Les informations contenues dans ce document sont soumises à des modifications sans préavis et ne représentent aucun engagement de la part de GemmaCert Ltd.

GemmaCert Ltd n'est pas responsable des erreurs contenues dans ce document ou de tout dommage indirect ou consécutif lié à la communication ou à l'utilisation de ce matériel.

Les produits de GemmaCert sont protégés par les lois sur les droits d'auteur internationales et américaines.





Sources

1. Zamengo, L. ; Frison, G. ; Bettin, C. ; et Sciarrone, R. *Variability of cannabis potency in the Venice area (Italy): a survey over the period 2010–2012.*, *Drug Testing and Analysis* 6, no. 1-2 : 46-51. 2014. (Variabilité de la puissance du cannabis dans la région de Venise (Italie) : une enquête sur une période de 2010 – 2012.)
2. Potter, D. ; Clark, P. ; et Brown, M. *Potency of D9–THC and Other Cannabinoids in Cannabis in England in 2005: Implications for Psychoactivity and Pharmacology.* *J Forensic Sci.* 2008. (Puissance du D9-THC et autres cannabinoïdes dans le cannabis en Angleterre en 2005 : répercussions sur la psychoactivité et la pharmacologie.)
3. Pijlman, F., Rigter, S., Hoek, J. ; Goldschmidt, H. ; et Niesink, R. *Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops.* *Addiction Biology* 10.2: 171-180. 2005. (Forte augmentation du delta-THC total dans les préparations de cannabis vendues dans les cafés néerlandais)
4. Namdar, D. ; Mazuz, M. ; Ion, A. ; Koltai, H. ; *Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in Cannabis sativa derived from inflorescence position along the stem and extraction methods.* *Industrial Crops and Products* 113, 376-382. 2018. (Variation des compositions de cannabinoïdes et terpénoïdes dans le cannabis sativa dérivés de la position de l'inflorescence le long de la tige et les méthodes d'extraction)
5. United States Food and Drug Administration. *Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals.* (Bonnes pratiques de fabrication pour les produits pharmaceutiques finis), Titre 21, Chapitre I, Sous-chapitre C, Partie 211.
6. Sexton, M ; Ziskind, J ; *Sampling Cannabis for Analytical Purposes.* BOTEK Analysis Corp. I-502 Project #430-1e. 2013. <https://lcb.wa.gov/publications/Marijuana/BOTEK%20reports/1e-Sampling-Lots-Final.pdf> (Échantillonnage du cannabis à des fins analytiques)
7. Gaines, P. ; *Accuracy, Precision, Mean and Standard Deviation.* Inorganic Ventures ICP Operations Guide : Partie 14. <https://www.inorganicventures.com/accuracy-precision-mean-and-standard-deviation> (Exactitude, précision, écart type et moyen)