



Rita Victória Abrantes

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

PROJETO DE ENGENHARIA CONCEPTUAL DE UMA UNIDADE DE FABRICO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS À BASE DE CANÁBIS MEDICINAL, EM PORTUGAL.

MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA

Universidade NOVA de Lisboa
abril, 2024

PROJETO DE ENGENHARIA CONCEPTUAL DE UMA UNIDADE DE FABRICO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS À BASE DE CANÁBIS MEDICINAL, EM PORTUGAL

RITA VICTÓRIA ABRANTES

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Mário Fernando José Eusébio,
Professor Auxiliar, Universidade NOVA de Lisboa

Coorientadores: Aldo Pedro Figueira Vidinha,
CEO of StepScience Phama & Engineering

Júri:

Presidente: Professora Doutora Ana Rita Cruz Duarte,
Professora Associada com Agregação, Faculdade de Ciências e Tec-
nologia | NOVA FCT

Arguentes: Engenheiro Rui Carlos Pinto Soares,
CEO, PARALAB, S.L.

Orientador: Professor Doutor Mário Fernando José Eusébio,
Professor Auxiliar, Faculdade de Ciências e Tecnologia | NOVA FCT

Projeto de Engenharia Conceptual de uma unidade de fabrico de produtos farmacêuticos à base de Canábis Medicinal, em Portugal.

Copyright © Rita Victória Abrantes, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Professor Mário Eusébio, por me acompanhar ao longo de vários anos e, principalmente pela orientação e curiosidade que demonstrou pelo tema.

Ao coorientador Aldo pela partilha de experiências e de conhecimento diário, bem como a confiança no meu trabalho e dedicação.

Aos meus colegas de trabalho, pessoas maravilhosas, que conheci ao longo desde primeiro ano de trabalho, obrigado por me receberem tão bem e de ensinarem tanto. Em especial ao João e à Ana Teresa por terem estado sempre disponíveis a responder a qualquer dúvida ou inquietação minha, ao longo desta etapa.

À Inês, Biazinha e Bia por terem melhorado estes 6 anos de Universidade, e por todos os momentos de partilha a qualquer hora do dia.

À Guida, Joana e Rubén por funcionarmos na mesma sintonia.

À minha Xana Caloirinha, por todos estes anos de amizade e empatia, e por me ajudar a superar os momentos mais frágeis da minha vida.

Ao Henrique, por acompanhar todos os meus passos com a maior dedicação e enteadjudar e por me amparar sempre que necessitei, motivando-me a alcançar os meus objetivos.

À minha avó por ser uma avó tão carinhosa e compreensiva.

À minha Judi por me encher o coração.

À minha mãe e ao meu pai, por nunca duvidarem das minhas capacidades e por estarem sempre disponíveis para tudo o que necessito.

A toda a minha família e amigos, obrigado pelo vosso apoio incondicional.

RESUMO

A presente dissertação pretende desenvolver um Projeto Conceptual para a implementação de uma unidade de fabrico de produtos farmacêuticos à base de Canábis Medicinal, em Portugal. Com vista a resolver problemáticas como o número reduzido de unidades farmacêuticas de produção de extratos e isolados de Canábis, a falta de consistência de produtos no mercado e a ausência de produtos inovadores, este projeto perspetiva-se como uma oportunidade de negócio.

O desenvolvimento do trabalho inicia-se com a análise de mercado que visa justificar a melhor localização para a implementação e construção da unidade fabril e, posterior cálculo da capacidade a instalar na fábrica, de forma a alcançar os mercados alvo de Portugal e Alemanha, assumindo um Market Share de 3,5%. Foi calculada a capacidade anual instalar, estabelecendo-se 505 kg de canabinóides por ano, vendidos sobre a forma de Isolados de CBD e Frascos de 300 ml de Nanoemulsão com 10% de CBD.

Quanto ao desenvolvimento do Projeto de Engenharia Conceptual foi adotado o processo de extração com CO₂ supercrítico. Pela elaboração do balanço mássico ao processo, o processamento de 25 kg de flor seca por dia, permite a produção de 1,3 kg de Cristais de CBD e 518 frascos de Nanoemulsões, diariamente.

Finalizado o Projeto de Engenharia, foi calculado o investimento total, que ficará no valor de 19 Milhões de euros. O estudo conclui que o Projeto Conceptual de Implementação de uma nova unidade fabril de produção de produtos farmacêuticos à base de Canábis Medicinal tem viabilidade económica, dado que tem uma TIR de 26,63% e um VAL de 31,954,129€

Para complementar o estudo do projeto, sugere-se uma análise de risco às zonas de risco com classificação ATEX e ao perigo de contaminação cruzada.

Palavras-chave: Canábis medicinal, CBD, Nanoemulsões, Canabinóides, Isolados de CBD, Unidade Fabril

ABSTRACT

This dissertation aims to develop a Conceptual Project for the implementation of a manufacturing unit for pharmaceutical products based on medicinal cannabis in Portugal. With a view to solving problems such as the small number of pharmaceutical units producing cannabis extracts and isolates, the lack of consistency of products on the market and the absence of innovative products, this project is seen as a business opportunity.

The work began with a market analysis aimed at justifying the best location for the implementation and construction of the factory and then calculating the capacity to be installed in the factory in order to reach the target markets of Portugal and Germany, assuming a market share of 3.5%. The annual installed capacity was calculated, establishing 505 kg of cannabinoids per year, sold in the form of CBD Isolates and 300 ml bottles of nanoemulsions with 10% CBD.

As for the development of the Conceptual Engineering Project, the supercritical CO₂ extraction process was adopted. According to the mass balance of the process, processing 25kg of dried flower per day allows to produce 1.3kg of CBD crystals and 518 bottles of nanoemulsions per day.

Once the engineering project has been finalized, the total investment has been calculated, which will amount to 19 million euros. The study concludes that the Conceptual Project for the Implementation of a New Manufacturing Unit for the Production of Medicinal cannabis-based pharmaceutical products is economically viable, given that the IRR is 26,63% and the NPV is 31,954,129€.

To complement the project study, a risk analysis of ATEX-classified risk zones and the danger of cross-contamination is suggested.

Keywords: Medical cannabis, CBD, Nanoemulsions, Cannabinoids, CBD isolates, Manufacturing plant

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Enquadramento e contexto histórico	1
1.2	Motivação.....	2
1.3	Enquadramento da Empresa.....	3
1.4	Estrutura da dissertação.....	3
2	ESTADO DE ARTE	5
2.1	Planta Canábis	5
2.2	Entidades Reguladoras, Normas e Diretrizes.....	6
2.3	Canábis Medicinal	6
2.3.1	Tipo de Produto	7
2.4	Indicações Terapêuticas.....	10
2.4.1	Indicações Terapêuticas reconhecidas pelo INFARMED.....	11
2.5	Instalação de Canábis Medicinal	12
2.5.1	Contaminação Cruzada e HVAC	12
2.6	Métodos de Extração	13
2.6.1	Operações Unitárias	14
3	METODOLOGIA.....	19
3.1	Cronograma de Implementação da Unidade Fabril.....	19

3.2	Plano de Negócio.....	20
3.2.1	Cadeia de Valor.....	21
3.2.2	Investimento.....	22
3.2.3	Métodos de Avaliação de um Projeto.....	25
3.2.4	Pressupostos	26
4	ESTUDO DE MERCADO	29
4.1	Mercado Global.....	29
4.2	Mercados Específicos.....	33
4.2.1	América.....	33
4.2.2	Austrália	35
4.2.3	Israel	36
4.2.4	Europa.....	37
4.3	Conclusões do Estudo de Mercado.....	45
4.3.1	Localização da Unidade Fabril de Produtos Farmacêuticos à base de Canábis Medicinal.....	46
4.3.2	Indústria em Portugal	46
4.4	Seleção da Capacidade a instalar.....	50
4.4.1	Produtos Finais.....	52
4.5	Preços.....	54
5	PROJETO DE ENGENHARIA	57
5.1	Escolha da Tecnologia	57
5.2	Descrição do Processo de Fabrico	60
5.2.1	Diagramas de Fluxo de Processo.....	60
5.2.2	Descrição das Operações	63
5.3	Capacidade de Produção da Instalação.....	66
5.3.1	Balanço Mássico.....	66
5.4	Descrição Sumária do Projeto	68

5.4.1	Unidade de Fabrico GMP	69
5.4.2	Diagrama de Classificação de Área.....	80
5.4.3	Diagrama de Fluxo de Pessoas e Materiais	82
5.4.4	Estratégia HVAC.....	85
5.5	Equipamentos e Utilidades	93
5.5.1	Equipamentos.....	93
5.5.2	Utilidades.....	94
6	PLANO DE NEGÓCIOS.....	97
6.1	Capacidade Real.....	98
6.2	Valor de Vendas.....	98
6.3	Investimento.....	100
6.3.1	Orçamentação de Equipamentos de Processo.....	100
6.3.2	Orçamentação de Equipamentos de Laboratório	101
6.3.3	CAPEX e Investimento Anual.....	102
6.4	Custos de Operações (OPEX)	103
6.5	Indicadores de Desempenho	103
6.6	Análises de Sensibilidade	104
7	CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS	106
	BIBLIOGRAFIA.....	108
	ANEXO A - PREÇO MÉDIO POR GRAMA DE CANABINÓIDE.....	117
	ANEXO B - DIAGRAMA DE FLUXO DE RESÍDUOS.....	118
	ANEXO C - ORÇAMENTO DE EQUIPAMENTOS.....	120
	ANEXO D-PRESSUPOSTOS DO PLANO DE NEGÓCIO	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição global de consumo de canábis por patologia, em 2021, adaptado de Grand View Research. [17]	11
Figura 2-Diferencial de Pressão em Cascata[20]	12
Figura 3-Diferencial de Pressão em Fosso[20]	13
Figura 4-Diferencial de Pressão em Bolha[20]	13
Figura 5-Número de Patente para cada método de extração	14
Figura 6-Cronograma de Implementação de uma nova unidade de produção de produtos à base de canábis medicinal	19
Figura 7 - Cadeia de valor	22
Figura 8-Legalização a nível Global de canábis medicinal, em 2022, adaptado de Prohibition Partners. [17]	29
Figura 9- Estado da legalização do canábis medicinal na Europa, em 2022, adaptado de Prohibition Partners. [42], [43].....	30
Figura 10-Evolução do número de pacientes a utilizar canábis medicinal, adaptado de Statista[29].	31
Figura 11-Dimensão do Mercado de Canábis Medicinal, de 2020 até à estimativa de 2032, adaptado de Towards Healthcare[27]	32
Figura 12-Vendas de canábis medicinal nos Estados Unidos da América, desde 2022 e com estimativa até 2028, adaptado de MJBiz[33].	33
Figura 13- Segmentação do mercado medicinal de canábis, por patologia, em 2021, adaptado de Global Market Insights[34].	34
Figura 14-Dimensão do mercado Australiano, com estimativa de valores, de 2024 a 2027, adaptado de Prohibition Partners [25], [39].	36

Figura 15-Crescimento do Mercado Europeu entre 2020 e 2025, com estimativa em 2022 e 2025, adaptado de Prohibition Partners[43].	37
Figura 16-Dimensão do Mercado Europeu de cânabis medicinal, em 2023, adaptados de Prohibition Partners[25].	38
Figura 17-Vendas de cânabis medicinal na Europa, com segmentação das vendas de Flor e Extrato, adaptado de Prohibition Partners [43].	39
Figura 18-Quantidade de flor de cânabis medicinal, importada pela Alemanha, adaptado de Canna Monitor [47].	40
Figura 19-Importações de cânabis medicinal para a Alemanha, por país de origem, adaptado de Canna Monitor[47].	41
Figura 20-Quantidade de cânabis medicinal vendido, na Itália, adaptado de Prohibition Partners[43].	41
Figura 21-Tipo de Produto prescrito, dentro do Projeto Tenty21, adaptado de Canna Monitor [97].	42
Figura 22-Vendas anuais de cânabis medicinal, no Reino Unido, adaptado de Statista [98].	43
Figura 23-Número de Entidade com autorização final emitida, *até agosto, adaptado de INFARMED I.P.[40]	44
Figura 24-Países Destino da Exportação, *até agosto, adaptado de INFARMED I.P. [40]	45
Figura 25-Investimento na indústria, em Portugal[35].	49
Figura 26- Etapa de extração[82]	64
Figura 27-Layout com zonas assinaladas.	73
Figura 28-Estrutura de Custos do CAPEX.	102
Figura 29- Análise de Sensibilidade	105
Figura 30-Análise de Sensibilidade.	105

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1-Produtos Farmacêuticos permitidos em Portugal[51], [52]	49
Tabela 2-Número de paciente por patologia, em Portugal e Alemanha [53]-[63]	51
Tabela 3-Quantidade de canabinóides, considerando um Market Share de 3,5%	52
Tabela 4-Preço por grama de canabinóide[66]-[72]	55
Tabela 5-Comparação dos Métodos de Extração [73]-[80]	57
Tabela 6-Balanço Mássico à Descarboxilação	66
Tabela 7-Balanço Mássico à Extração	66
Tabela 8-Balanço Mássico à Winterização e Filtração	67
Tabela 9-Balanço Mássico à Destilação[84]	67
Tabela 10-Balanço Mássico à Cromatografia Preparativa	67
Tabela 11-Balanço Mássico à Cristalização[89]	68
Tabela 12-Balanço Mássico à Formulação de Nanoemulsões	68
Tabela 13-Descrição das salas da ZONA 1	74
Tabela 14-Descrição das Salas da ZONA 2	75
Tabela 15-Descrição das Salas da ZONA 3	77
Tabela 16-Pressão diferencial e área	86
Tabela 17-Principais características e variáveis do sistema AVAC	87
Tabela 18-Pressão diferencial e área	87
Tabela 19-Principais características e variáveis do sistema AVAC	88
Tabela 20-pressão diferencial e área	88
Tabela 21-Principais características e variáveis do sistema AVAC	89
Tabela 22-Pressão diferencial e área	89
Tabela 23-Principais características e variáveis do sistema AVAC	90
Tabela 24-Equipamentos da Área de Produção	93

Tabela 25-Equipamentos de Laboratório.....	94
Tabela 26-Capacidade Real da fábrica [23]	98
Tabela 27-Valor das vendas	99
Tabela 28-Preços dos equipamentos de processo	100
Tabela 29-Preços dos equipamentos de Laboratório.....	101
Tabela 30-CAPEX	102
Tabela 31-OPEX.....	103
Tabela 32-Cash Flow [23]	103
Tabela 33-Indicadores de desempenho [23]	104
Tabela 34-Variação da Margem bruta.....	104

SIGLAS

ACM – Autorização e Colocação no Mercado

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

API – Princípio Ativo

CAGR – *Compound Annual Growth Rate* (Taxa de Crescimento Anual Composta)

CBD – Canabidiol

CNC – Controlado, não classificado

CO₂ – Dióxido de Carbono

EM – Esclerose Múltipla

GACP – *Good Agricultural and Collection Practice* (Boas Práticas Agrícolas e de Colheita)

GC – Cromatografia Gasosa

GMP – *Good Manufacturing Practices* (Boas Práticas de Fabrico)

HPH – High Pressure Homogeneizer (Homogeneizador de alta pressão)

HEPA – *High Efficiency Particulate Arrestance* (Filtro de Partículas de Alta Eficiência)

HPLC – *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)

NA – Não aplicável

NC – Área não produtiva

NCNC – Não controlado, não classificado

N₂ – Azoto

P&ID – Diagrama de Tubagens e Instrumentação

QC – Controlo de Qualidade

RH – Humidade Relativa

SAS – *Safety airlock system* (Antecâmara)

THC – Tetrahidrocanabinol

UTA – Unidade de Tratamento de Ar

INTRODUÇÃO

1.1 Enquadramento e contexto histórico

As plantas, foram durante muitos anos, a única base terapêutica disponível ao Homem, sendo a Canábis a planta mais conhecida a nível mundial para esse efeito. Devido à elevada administração para fins medicinais, tem sido alvo de investigação nas últimas décadas quanto ao estudo das suas propriedades e características. Em Portugal, foi durante o período da expansão marítima, que o uso da Canábis teve uma importância relevante, dado ter sido considerada uma excelente matéria-prima para a preparação de cabos e velas.

A Canábis é uma planta de origem asiática, denominada por *Canábis sativa L.*, que ao longo do tempo foi aplicada a diferentes fins, como medicinal, alimentar, têxtil, religioso e recreativo. A sua utilização arqueológica mais antiga foi a descoberta de cestas trançadas em locais paleolíticos checos [1]. Através da possibilidade de constituir a fibra natural mais resistentes e poder ser cultivada em praticamente todo o tipo de solo, esta planta é parte integrante da evolução da civilização humana [2]. O seu uso medicinal iniciou-se na China, através dos efeitos benéficos em dores reumáticas, obstipação, malária e distúrbios do sistema reprodutor feminino[3]. Contudo, foi na Índia, que o uso medicinal da Canábis alcançou uma maior relevância.

A introdução da Canábis disseminou-se para o Médio Oriente e África, sendo posteriormente ampliada para a Europa Ocidental através do norte de África, onde a sua plantação era exclusivamente para a obtenção das fibras[3]. A sua chegada à América efetuou-se através dos colonizadores europeus que estudaram as várias utilizações da planta [1].

O uso da Canábis na medicina ocidental ocorreu em meados do século XIX, através de um médico irlandês, William Brooke O'Shaughnessy, que destacou a sua utilização no tratamento do reumatismo, espasmos musculares, tétano, raiva e crises convulsivas[2]. Porém, foi no final do século XIX e início do século XX que o uso medicinal no Ocidente ganhou grande destaque com a comercialização de extratos e tinturas de Canábis em diversos laboratórios como a *Merck* (Alemanha), *Burroughs Wellcome* (Inglaterra), *Bristol-Meyers Squibb*, *Parkedavis* e *Eli Lilly* (Estados Unidos da América (EUA))[3].

O interesse do uso recreativo com o isolamento do principal princípio ativo da planta, delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), por *Gaoni* e *Mechoulam* em 1964, conduziram a um elevado interesse científico pela planta Canábis [1]. Recentes investigações científicas, revelam um uso terapêutico aos fitocannabinóides que, juntamente com a opinião pública, impulsionaram um movimento favorável da aplicação de Canábis para fins medicinais[4]. Deste modo,

diversos países têm vindo a alterar sua legislação de forma a permitir a utilização fabrico e cultivo da Canábis para uso medicinal.

Em Portugal, através da lei nº30/2000, que proíbe e penaliza o consumo de drogas e define o regime jurídico a aplicar ao consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, sempre foi punível o consumo de substâncias ilícitas. Contudo, apesar da legalização total da Canábis envolver diversos fatores (políticos, económicos, culturais e sociais), em 2018, Portugal legalizou o uso de medicamentos, preparações e substâncias da planta Canábis, devido ao reconhecimento das suas propriedades terapêuticas.

Para além da alteração da legislação em Portugal quanto ao uso da Canábis, condições como um clima ameno, o número de horas de exposição solar, a disponibilidade de terrenos, a mão-de-obra qualificada e os preços competitivos são fatores aliciantes para diversos investidores investirem em Portugal. Inclusive, encontram-se interessados em tornar Portugal a porta de entrada para o mercado europeu de Canábis medicinal. Segundo os dados da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), o número de pedidos de licenciamento para as atividades de cultivo, fabrico, importação e exportação de Canábis para fins medicinais, tem vindo a aumentar de ano para ano[5].

1.2 Motivação

A primeira grande motivação para a realização desta dissertação, prende-se pelo número reduzido de unidades farmacêuticas de produção de extratos e isolados de Canábis em comparação com o cultivo e produção de flor seca. Para além disso, a falta de consistência de produtos no mercado que leva a recorrer a mercados externos, impulsionou também a realização desta investigação.

Adicionalmente, a ausência de produtos inovadores, no mercado, para além de extratos, óleos e flor seca, proporcionou também o estudo de novas formas de administração do Canábis medicinal. Assim, será abrangido nesta dissertação, o desenvolvimento de um produto inovador à base de Canábis medicinal, que tem gerado um elevado interesse em produtores e consumidores, devido à facilidade de utilização e dos benéficos resultados clínicos para o paciente, e a produção de um produto já produzido e comum nas fábricas de Canábis medicinal, mas que prima pela versatilidade de utilização, e segurança na dosagem, pela alta pureza que apresenta.

Para resolver estas problemáticas ou oportunidades de negócio, será feito um estudo conceptual de implementação de uma nova unidade de fabrico para a produção de isolados de canabinóides e de nanoemulsões formuladas.

1.3 Enquadramento da Empresa

A presente dissertação foi executada na empresa Stepscience Pharma & Engineering.

A Stepscience Pharma & Engineering foi fundada no ano de 2019 por Aldo Vidinha, fundador e CEO da empresa.

A Stepscience diferencia-se de outras empresas de consultoria de engenharia, pois esta é especializada na indústria farmacêutica e *Life Science*, que têm por base regularização e normas das Boas Práticas de Fabrico (GMP). Os serviços que a Stepscience oferece passam pela definição de caminhos, com a tomada de decisão de investimentos estratégicos, otimização de processos de fabrico e negócios, englobando a fase de investigação e desenvolvimento até ao fabrico comercial. Conta com uma equipa qualificada nas várias indústrias, Farmacêutica e Veterinária, Canábis Medicinal, Cosmética, Suplementos Alimentares e Dispositivos Médicos, e têm como foco ajudar os clientes a atingir e manter o fabrico de GMP de excelência e suportar a colocação dos produtos no mercado.

A Stepscience destaca-se por ser uma empresa de Engenharia farmacêutica especializada em Canábis Medicinal. Nesta área, consegue prestar ao seu cliente todos os serviços necessários à implementação de uma instalação de cultivo GACP e produção GMP, através de produtos farmacêuticos à base de Canábis Medicinal, desde o domínio da legislação nacional e internacional até à análise de mercado e financeira, licenciamento, projeto de engenharia, sistema de qualidade e, comissionamento, qualificação e validação da mesma.

A elaboração desta dissertação na Stepscience Pharma & Engineering, permitiu contacto direto com a indústria e profissionais com experiência de trabalho na área.

1.4 Estrutura da dissertação

Esta dissertação encontra-se organizada em sete capítulos. O primeiro capítulo dedica-se ao enquadramento do produto base, Canábis medicinal, com o objetivo de apresentar um interesse investimento crescente nesta indústria.

O segundo capítulo apresenta o estado de arte onde são abordados temas da Canábis medicinal, o enquadramento legal da Canábis medicinal e recreativo, as atividades reguladoras deste produto, o tipo de formas de administração, as indicações terapêuticas para o qual é receitado e, por fim, os requisitos de uma instalação para o fabrico de Canábis medicinal com grade farmacêutico e tecnologias de extração de Canábis.

No terceiro capítulo, dá-se relevância às metodologias de implementação dos diferentes estudos, bem como, à cronologia de implementação de uma fábrica de grande dimensão em Portugal, o seu processo de engenharia conceptual e os métodos utilizados para o plano de negócios.

Nos capítulos seguintes são abordos a apresentação de resultados, com o quarto capítulo a incidir na concretização de um estudo de mercado global, e de países específicos, com

o objetivo de concluir a melhor localização estratégica para uma nova unidade fabril e a seleção da capacidade de instalação. No quinto capítulo, é exposto todo o projeto de engenharia conceptual, desde a escolha da tecnologia de fabrico, à descrição do processo, balanço massico e planta da fábrica, tendo como principal atenção, mitigar a contaminação cruzada. O sexto capítulo é a realização de um plano de negócios de investimento com apresentação dos parâmetros CAPEX e OPEX, e a realização de uma análise de sensibilidade.

Por fim, no sétimo e último capítulo, são sumariados os resultados obtidos da implementação da fábrica e as decisões tomadas ao longo desta investigação. Para além disso, é analisada a informação extraída do plano de negócios e é executada uma perspetiva de sugestões para trabalhos futuros.

2.1 Planta Canábis

A planta canábis, pertence à família *Cannabaceae*, e é reconhecida pelas suas diversas aplicações industriais, medicinais e recreativas ao longo dos séculos. A canábis tem sido cultivada globalmente há aproximadamente sete mil anos, principalmente em regiões de clima quente e temperado. Geralmente, é uma planta robusta, com uma raiz forte e bem desenvolvida, que cresce rapidamente[6], [7].

Existem três principais estirpes da planta canábis, sendo elas *Cannabis Sativa* L., *Cannabis Indica* e *Cannabis Ruderalis*. A *Cannabis Sativa* L. é conhecida por ter um crescimento alto e esguio, com folhas finas e alongadas, e tende a produzir efeitos energizantes e psicoativos. A *Cannabis Indica* é tipicamente uma planta mais curta e densa com folhas mais largas e escuras em comparação com a *Sativa*. As variedades da planta *Indica*, tendem a induzir um efeito comportamental relaxante e sedativo. A *cannabis Ruderalis* é a estirpe que cresce menos em altura, e apresenta folhas abertas e longas, mas também a que cresce mais rápido. É a estirpe com menos efeitos terapêuticos pois tem uma quantidade muito pequena de THC. É conhecida pelo seu efeito relaxante e de alívio de dor[6], [7].

A planta de canábis medicinal é uma planta diploide, isto é, apresenta plantas do sexo masculino e plantas do sexo feminino. As plantas masculinas maduras, conhecidas como cânhamo, têm baixos níveis de canabinóides e são frequentemente utilizadas no fabrico de bens e como fonte de energia alternativa[6].

Por outro lado, as flores colhidas das plantas femininas canábis têm maior concentração em fitocanabinóides e geralmente contêm quantidades significativas de outros compostos fitoquímicos, como terpenos, que também são de interesse na área farmacêutica[8].

Os canabinóides e terpenos são produzidos pelos tricomas glandulares, que são mais abundantes nos cálices florais e brácteas das plantas fêmea[8].

Os canabinóides mais reconhecidos e amplamente estudados incluem o Delta9-tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC ou THC), Delta8-tetrahidrocanabinol (Δ^8 -THC), canabidiol (CBD) e canabinol (CBN), sendo que suas quantidades variam de acordo com a variedade da planta. O cânhamo industrial, uma das variedades da *Cannabis Sativa* L., é conhecido por ser especialmente rico em CBD e contém uma percentagem residual de THC[7].

2.2 Entidades Reguladoras, Normas e Diretrizes

Uma vez que o canábis medicinal é considerado um produto farmacêutico, tem de regulamentado e supervisionado por entidades reguladoras. As entidades reguladoras variam de acordo com o país, mas as principais entidades associadas ao canábis medicinal são:

- Food and Drug Administration (FDA)- Nos Estados Unidos, a FDA é a agência responsável por regular os produtos farmacêuticos, incluindo medicamentos à base de cannabis;
- Therapeutic Goods Administration (TGA)- É a entidade reguladora dos medicamentos e dispositivos médicos, na Austrália;
- European Medicines Agency (EMA) - Na União Europeia, a EMA é responsável pela avaliação e aprovação de medicamentos. Alguns países europeus têm suas próprias agências reguladoras específicas, mas a EMA desempenha um papel importante na harmonização das regulamentações;
- Health Canada- No Canadá, a Health Canada é responsável pela regulamentação de produtos de cannabis para uso medicinal.
- Ministério da Saúde e Autoridade Nacional do Medicamento (INFARMED I.P.) - Em Portugal, são responsáveis pela regulamentação do uso medicinal da cannabis. Em 2018, Portugal aprovou a legislação que permite o uso medicinal da cannabis sob supervisão médica.
- European Commission, EU Guidelines – O Eudralex, Volume 4 é o guia das Boas Práticas de Fabrico para Produtos Medicinais.

2.3 Canábis Medicinal

O corpo humano possui um sistema endocanabinóide, constituído por recetores específicos, conhecidos como CB1 (no sistema nervoso central) e CB2 (no sistema periférico). Este sistema está especialmente ligado ao controlo do movimento, dor, apetite, memória, imunidade, inflamação, entre outros[7], [8].

O Sistema endocanabinóide está envolvido numa variedade de processos fisiológicos e fisiopatológicos, incluindo desenvolvimento neural, função imunológica, inflamação, apetite, metabolismo e homeostase energética, função cardiovascular, digestão, desenvolvimento ósseo e densidade óssea, dor, reprodução, doenças psiquiátricas, comportamento psicomotor, memória, ciclos de vigília/sono e regulação do estresse e estado emocional[8].

Assim, os canabinóides (e outros compostos, como os terpenos) têm potencial para serem utilizados como novas terapêuticas numa ampla gama de doenças, incluindo, mas não se limitando a: náuseas e vômitos, falta de apetite (observada em pacientes com cancro, SIDA e anorexia nervosa), esclerose múltipla, trauma da medula espinhal, epilepsia, dor, artrite e outras condições musculoesqueléticas, distúrbios do movimento, glaucoma, asma, hipertensão, distúrbios psiquiátricos, doença de Alzheimer, demência, inflamação geral, distúrbios gastrointestinais e muito mais[8].

2.3.1 Tipo de Produto

Os produtos existentes no mercado, apresentam-se sobre a forma de Flor seca, Extratos, Isolados, Tinturas, Óleos Full- Spectrum, Óleos Broad- Spectrum, Cápsulas, Canetas de Vape, Adesivos transdérmicos, produtos farmacêuticos e Nanoemulsões[9].

O produto diferenciador, no meio de todos os tipos de produto enumerados, são as Nanoemulsões. As nanoemulsões têm sido amplamente estudadas e utilizadas em várias aplicações, incluindo emulsificação de ingredientes alimentares, formulações farmacêuticas, cosméticos, produtos de cuidados pessoais, entre outros. Devido ao tamanho reduzido das gotículas, as nanoemulsões oferecem vantagens em termos de melhor solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade e eficácia. Além disso, a sua capacidade de transportar substâncias ativas de forma eficiente para tecidos alvo específicos tem despertado interesse em várias áreas da ciência e da indústria. A dosagem da substância ativa é indiretamente proporcional à sua biodisponibilidade, o que para uma substância com baixa biodisponibilidade significa uma maior dosagem para alcançar um limite mínimo de concentração efetiva.

Por esta razão, realizou-se uma análise mais detalhada deste produto.

Nanoemulsões

Nanoemulsões são misturas dispersas coloidais compostas por duas fases imiscíveis, em que o óleo é a fase dispersa, na forma de pequenas gotículas, e a água, a fase contínua. A esta mistura é também adicionado, para estabilização da emulsão, um ou mais surfactantes ou estabilizadores.

Na formulação de nanoemulsões, é adicionado pelo menos um surfactante. O surfactante tem o papel de estabilizar a nanoemulsão ao reduzir a tensão superficial entre a fase aquosa e o óleo, e manter o tamanho das nanopartículas depois de serem formadas. Estas características ajudam a combater a degradação da formulação e assim estender o seu prazo de validade e garantir a sua estabilidade[10].

O canabidiol e o tetrahidrocanabinol são compostos hidrofóbicos, isto é, não se dissolvem em água, e lipofílico, e por isso, dissolve-se em óleos e gorduras. O CBD é altamente lipofílico e é normalmente fornecido como uma formulação de óleos. Sendo também altamente hidrofóbico e por isso fraca solubilidade em água, resulta numa baixa biodisponibilidade o que significa que apenas uma pequena fração dos canabinóides, é absorvida pelo organismo. Uma vez que se sabe que a biodisponibilidade oral do CBD é de aproximadamente 6% nos seres humanos, o CBD é normalmente administrado por via sublingual [11].

Nanoemulsões de canabinóides, são emulsões, água-óleo, e distinguem-se das formulações convencionais, na absorção dos canabinóides pelo organismo, chamada biodisponibilidade. É uma forma altamente eficaz de administração de canabinóides, pois com a redução de tamanho das partículas para 30-90nm, as moléculas de canabinóide penetram mais facilmente nas células do corpo humano. Os benefícios das nanoemulsões de canabinóides em comparação com outras formas de administração são [11], [12], [13]:

› Maior biodisponibilidade: Os canabinóides em nanoemulsões apresentam uma biodisponibilidade significativamente maior em comparação com outras formas de administração, como óleos ou cápsulas. Isso significa que uma maior proporção de CBD presente na nanoemulsão é absorvida pelo organismo proporcionando um maior aproveitamento dos canabinóides pelo sistema endocanabinóide, quando consumidos oralmente ou por outras vias, como a tópica.

› Início de ação mais rápido: As nanoemulsões facilitam a absorção rápida do canabinóide pelo corpo devido ao seu tamanho reduzido e à sua capacidade de serem absorvidas mais eficientemente pelas membranas celulares. Os produtos convencionais administrados por via oral atravessam todo o sistema digestivo até serem absorvidos pelo organismo, perdendo parte dos canabinóides durante o processo de digestão, e o seu tempo de ação só é alcançado passado duas horas. As nanoemulsões de canabinóides, administradas na mucosa da boca ou superfície da pele e atingem a corrente sanguínea muito mais rapidamente garantido uma absorção mais rápida e eficaz.

› Duração prolongada dos efeitos: Apesar da absorção rápida, os canabinóides em nanoemulsões proporcionam efeitos prolongados devido à sua capacidade de distribuição e retenção aprimoradas no organismo. Isso significa que os efeitos terapêuticos podem durar mais tempo, proporcionando alívio contínuo para condições como dor crônica, ansiedade ou inflamação.

› Dosagem consistente: As nanoemulsões permitem uma dosagem mais precisa do canabinóide, o que é crucial para garantir uma experiência consistente e controlada para os pacientes. A capacidade e possibilidade de dosear com precisão os

canabinóides em nanoemulsões torna mais fácil ajustar a dose de acordo com as necessidades individuais de cada paciente.

› Melhor Solubilidade: As nanoemulsões também podem melhorar a solubilidade dos canabinóides em líquidos, o que facilita sua incorporação em uma variedade de produtos, como alimentos, bebidas, e produtos para cuidados da pele, proporcionando uma maior versatilidade de aplicação.

No entanto a produção de nanoemulsões também acarreta alguns desafios, como [10], [12], [14]:

› Custo: O processo de produção de nanoemulsões é mais caro do que o de outras formas de administração de cannabis, pela utilização de altas pressões no processo, o que pode se refletir no preço final dos produtos para os consumidores.

› Complexidade de Produção: A produção de nanoemulsões requer conhecimento técnico especializado e equipamentos sofisticados, o que pode representar um desafio para empresas que desejam entrar no mercado de produtos infundidos com nanoemulsões.

› Estabilidade: Embora as nanoemulsões tenham uma melhor estabilidade em comparação com outras formulações, pela adição de um surfactante, ainda podem ser sensíveis a certas condições, como temperatura e luz, o que pode afetar sua eficácia ao longo do tempo.

› Regulamentação: A regulamentação em torno dos produtos de cannabis, incluindo nanoemulsões, pode variar de país para país e pode estar sujeita a mudanças regulatórias, o que pode afetar a disponibilidade e comercialização dos produtos.

Para a produção de nanoemulsões existem métodos de alta energia e baixa energia. Os métodos altamente energéticos são [10], [12], [15]:

○ Ultrassom: Esta técnica envolve a aplicação, de ondas ultrassônicas de alta frequência, para quebrar as partículas de óleo de cannabis em tamanho nanométrico e dispersá-las na fase aquosa. O ultrassom cria cavitação acústica, onde se formam bolhas microscópicas, que colapsam rapidamente, gerando forças intensas que quebram as partículas de óleo. Esta é uma técnica de baixo custo e alta eficiência, mas pode exigir tempos de processamento mais longos. No entanto para um processo à escala industrial, o impulsor/sonda não permite manter amplitudes elevadas, e a intensidade da cavitação resultante, é insuficiente para a nanoemulsificação.

- Homogeneização de Alta Pressão (HPH): Neste método, a emulsão é forçada através de uma válvula de homogeneização a altas pressões, o que provoca a quebra das partículas de óleo em tamanho nanométrico. A alta pressão cria turbulência e forças de cisalhamento que dispersam uniformemente as partículas de óleo na fase aquosa. Esta técnica é altamente eficiente e pode produzir nanoemulsões estáveis em uma única passagem. É o método mais utilizado para a preparação de nanoemulsões.

- Microfluidização: Na microfluidização, a emulsão é forçada através de micro-canais em alta velocidade, o que provoca a quebra das partículas de óleo em tamanho nanométrico. Este método é altamente controlável e pode produzir nanoemulsões com tamanho de partícula muito pequeno e distribuição uniforme. No entanto, pode ser mais complexo e caro de implementar.

Métodos de baixa energia: Existem também métodos de baixa energia, como o método de emulsificação por solvente, onde o óleo de cannabis é dissolvido num solvente orgânico e depois emulsionado na fase aquosa. Embora sejam menos eficientes em termos de tamanho de partícula e estabilidade, esses métodos podem ser mais acessíveis em termos de custo e recursos necessários. Geralmente, estes métodos não são considerados para formulações de produtos farmacêuticos e *food grade*, pois requerem altas concentrações de surfactante.

2.4 Indicações Terapêuticas

As indicações terapêuticas para as quais o canábis é indicado são Cancro, dor crónica, depressão e ansiedade, artrite, diabetes, glaucoma, enxaquecas, epilepsia, esclerose múltipla, sida, esclerose lateral amiotrófica, alzheimer, stress pós-traumático, Parkinson e síndrome de Tourette[16].

Em 2021, a distribuição global de patologias que motivam o consumo de canábis medicinal estão explicitadas na Figura 1.

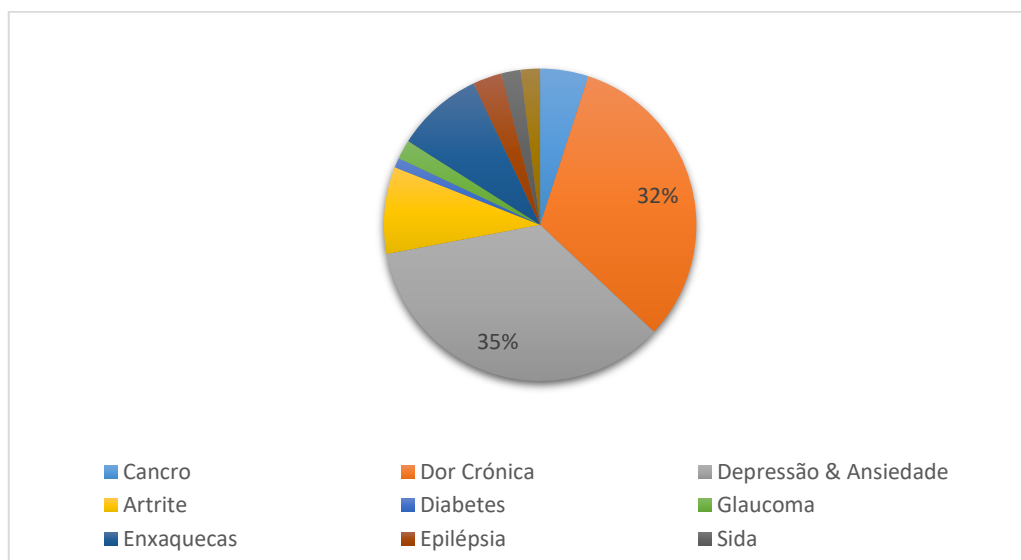


Figura 1- Distribuição global de consumo de canábis por patologia, em 2021, adaptado de Grand View Research. [17]

2.4.1 Indicações Terapêuticas reconhecidas pelo INFARMED

Segundo, a Deliberação n.º 11/CD/2019, a lista de indicações terapêuticas para as quais é permitido a receita de preparações e substâncias à base da planta da canábis, em Portugal, são[18]:

- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
- Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster);
- Síndrome de Gilles de la Tourette;
- Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;
- Glaucoma resistente à terapêutica.

2.5 Instalação de Canábis Medicinal

Uma instalação de fabrico GMP, exige a classificação das salas limpas do Processo. Uma sala limpa é uma sala na qual as partículas e a contagem viável são mantidas dentro de intervalos padrão e definidos. Como o nome indica, a limpeza é um requisito rigoroso para estas salas e é necessário manter sempre o nível de limpeza definido. As salas limpas desempenham um papel importante no fabrico de produtos farmacêuticos.

2.5.1 Contaminação Cruzada e HVAC

Nas indústrias farmacêuticas, as salas limpas são classificadas com base no tamanho das partículas e no número de partículas por metro cúbico de ar. Para cada sala limpa, existem limites específicos para a contagem de partículas, contagens microbianas e renovações de ar.

As salas limpas na indústria de canábis medicinal estão classificadas com ISO 8/Grade D. As renovações de ar por hora estão entre o intervalo de 5 a 48 renovações e a contagem microbiana, de acordo com a EU-GMP é de 200cfu/m³. Nestas condições, o ar deverá ser filtrado por filtros HEPA na UTA ou na sala[19]-[21].

O método mais eficaz para prevenir a contaminação cruzada, é através de diferenciais de pressão. As estratégias adotadas poderão ser:

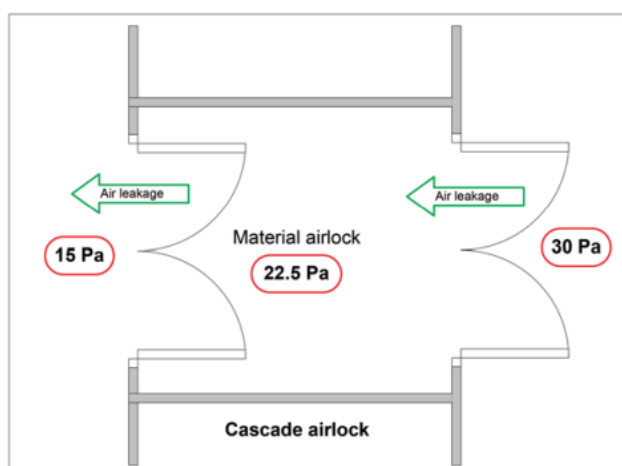


Figura 2-Diferencial de Pressão em Cascata[20]

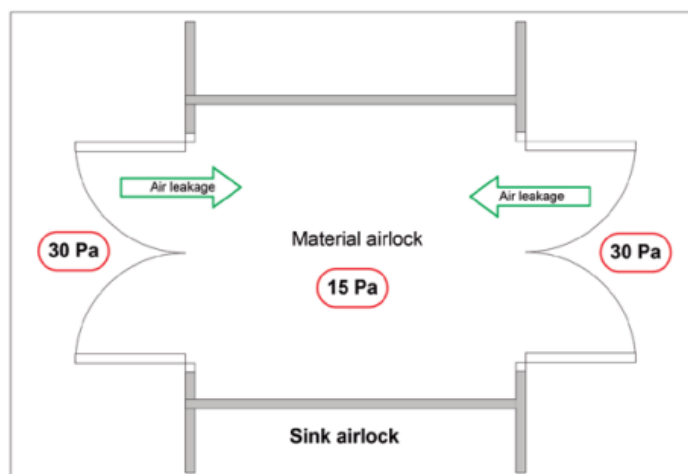


Figura 3-Diferencial de Pressão em Fosso[20]

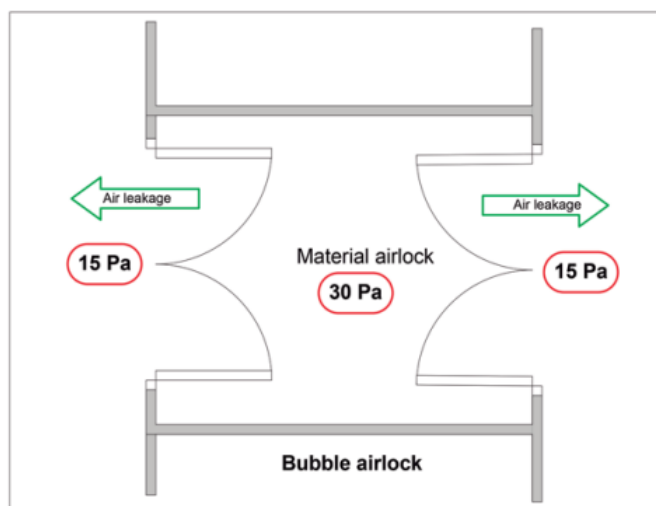


Figura 4-Diferencial de Pressão em Bolha[20]

2.6 Métodos de Extração

Com a desmistificação da utilização de canábis Medicinal, e o crescente interesse pelas potencialidades terapêuticas da planta, surgem cada vez mais métodos distintos e inovadores para extração dos óleos de canábis.

Foi feita a recolha de Patentes para os métodos de extração mais comuns, com o objetivo de concluir quais os métodos mais patenteados, para adicionar à sustentação dos melhores métodos a comparar, para a decisão de processo de produção da unidade fabril. Pela análise

da figura 5, os dois métodos mais patenteados são a Extração com CO₂ e a Extração com Etanol, o que já era o resultado expectável.

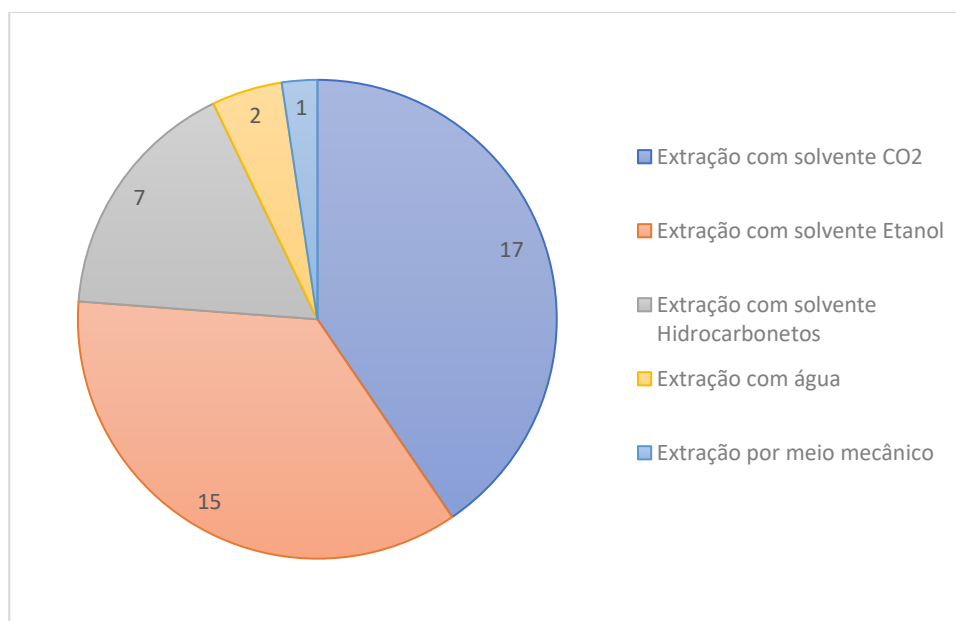


Figura 5-Número de Patente para cada método de extração

2.6.1 Operações Unitárias

Independentemente da Tecnologia utilizada para a extração de óleos de cânabis, as operações unitárias mantêm-se, sem grandes variações após o passo diferenciador, da extração. As operações unitárias necessárias à produção de óleos de cânabis são:

Moagem

É a etapa inicial do processo. Para garantir que os processos de extração sejam eficientes e controlados de forma adequada, é fundamental que, em cada lote de processamento, a planta moída seja reduzida a um tamanho de partícula que não restrinja a transferência de massa, e que esse tamanho de partícula seja consistente em diferentes lotes[22].

Descarboxilação

A maioria dos canabinóides presentes na planta é encontrado na sua forma ácida, e muitos dos efeitos terapêuticos dos canabinóides só são observados quando estão na forma não ácida. A conversão dos canabinóides da forma ácida para a forma não ácida é chamada de descarboxilação. Durante o processo de secagem natural da planta, ocorre uma descarboxilação parcial dos canabinóides[22].

No entanto, esse processo pode ser acelerado expondo a planta ou o material bruto a temperaturas entre 115°C e 121°C por uma a duas horas, ou deixando-a em temperatura mais baixa, cerca de 60°C, durante a noite. É recomendada a realização da etapa de descarboxilação, na planta moída, antes da extração supercrítica, pois os canabinóides na forma ácida têm coeficientes de solubilidade diferentes no CO₂ supercrítico, e o processo de extração é mais eficiente e rápido na biomassa descarboxilada[22].

Extração

As técnicas de extração são utilizadas para retirar os componentes desejáveis da matriz da planta. Dependendo da técnica utilizada, diferentes extratos podem ser obtidos, cada um contendo uma concentração mais elevada de substâncias químicas específicas de interesse. No caso da canábis, essas técnicas são frequentemente empregues para isolar compostos desejáveis e específicos. A cannabis pode conter mais de 550 compostos químicos, dos quais pelo menos 113 são canabinóides, incluindo o CBD e o THC. Além dos canabinóides, os terpenos são outros componentes de interesse econômico presentes na planta. Entretanto, compostos como ceras e clorofilas também estão presentes nos extratos, mas são considerados indesejáveis e requerem remoção[22].

-Extração com Etanol

O canábis triturado é combinado com etanol, onde a maioria das substâncias químicas presentes se dissolve no álcool. Em seguida, o líquido é filtrado e o álcool é evaporado através de um processo de evaporação. As condições de extração precisam ser ajustadas de forma a otimizar a dissolução dos compostos desejados, enquanto minimizam a dissolução de ceras e clorofilas. Para reduzir a concentração de ceras e clorofilas no extrato, é comum realizar a extração da cannabis com etanol em temperaturas baixas (abaixo de -10°C).

-Extração com CO₂ Supercrítico

A extração utilizando CO₂ Supercrítico, é considerada a técnica padrão para aplicações medicinais de cannabis. Embora exija um investimento de capital inicial mais alto em comparação com a extração por etanol, para a mesma capacidade de produção, seus custos operacionais tendem a ser menores. Geralmente, o extrato resultante contém ceras e lipídios que precisam ser removidos posteriormente por processos como Winterização e Filtração. No entanto, outros componentes presentes nos extratos de etanol podem ser evitados conforme necessário.

Winterização

A Winterização, conhecida como precipitação a frio, é um procedimento utilizado para eliminar compostos indesejáveis, como ceras, lípidos e clorofilas, dos extratos obtidos por extrações de etanol realizadas em temperaturas elevadas. Para realizar a winterização, os extratos são arrefecidos a temperaturas entre -20°C e -40°C, por várias horas ou dias, o que leva à precipitação desses compostos. Da mesma forma, os extratos obtidos por CO₂ super-crítico podem conter concentrações elevadas de ceras e lípidos, os quais podem ser removidos diluindo os extratos em etanol e, em seguida, submetendo-os à winterização[22].

A filtração é uma técnica comumente empregada nos processos de extração de canabinóides. Após a winterização, filtros de saco ou lenticulares são utilizados para remover as ceras precipitadas, lípidos e clorofilas. Além disso, a filtração pode ser útil para eliminar as partículas finas residuais presentes no petróleo bruto resultante da moagem inicial[22].

Recuperação de Solvente/Vaporização

O filtrado resultante do processo da Winterização, é constituído principalmente em solventes, com as substâncias de interesse, como canabinóides e terpenos, presentes em baixa concentração. É necessário eliminar o solvente, se possível recuperando-o para uso posterior. O método mais comum para isso é a utilização de evaporadores rotativos ou do tipo "falling film", os quais condensam o solvente evaporado para reutilização subsequente. Após o processo de evaporação, obtém-se o óleo cru. Este óleo pode ser refinado posteriormente por meio de diversas técnicas, como destilação e cromatografia, para purificação adicional.

No processo de cristalização para a produção de isolados, o pentano é utilizado como solvente e, no final, é também recuperado por meio de vaporização[22].

Purificação/Isolamento

O óleo bruto pode passar por vários processos de purificação para resultar em diferentes produtos, com o CBD, o THC e os terpenos sendo os principais alvos. Quanto mais puro o produto final, maior o seu valor. Os cristais de CBD com purezas superiores a 99% são altamente valorizados.

As técnicas predominantes de purificação baseiam-se na destilação. Para alcançar níveis mais altos de pureza, pode ser necessário repetir os passos de destilação. Além disso, técnicas cromatográficas são frequentemente utilizadas para refinamento adicional.

Especificamente para os cristais de CBD, é comum empregar o processo de cristalização como etapa final de purificação, após a destilação.

-Destilação

Para obter destilados de óleos de canabinóides extraídos, é necessário submetê-los a um processo de destilação. Na indústria da canábis, a destilação de trajeto curto é o método mais comum utilizado. Em função da natureza da matéria-prima e do nível de pureza desejado, pode ser necessário realizar múltiplas etapas de destilação[22].

A destilação de trajeto curto é uma técnica avançada de destilação molecular, especialmente empregada na purificação de óleo bruto de canabinóides. Dependendo da qualidade inicial do material, pode resultar numa pureza de até 95% após algumas destilações[22].

-Cromatografia

Os sistemas de cromatografia industrial são capazes de gerar isolados de elevada pureza (>99%). Esta técnica é fundamental para a obtenção de isolados líquidos, como o delta9-THC, delta8-THC e THCV. Além disso, torna o processo de produção de isolados em pó, como o CBD, THCA e CBG, mais eficiente ao realizar uma pré-purificação dos destilados antes da etapa final de cristalização. Outras aplicações da cromatografia incluem a remediação do THC em óleo de amplo espectro, assim como a remoção de pesticidas e toxinas[22].

-Cristalização

A cristalização desempenha um papel fundamental na produção de isolados em pó, como o CBD, THCA, CBG e outros. Esses isolados são obtidos por meio de um processo de cristalização aplicado a destilados de alta pureza ou extratos provenientes da cromatografia. Geralmente, esse processo envolve o uso do solvente pentano. Para alcançar cristais de alta pureza, pode ser necessário realizar mais de um ciclo de cristalização e lavagem[22].

Embalamento

O embalamento pode ser realizado de forma manual, semi-automática ou totalmente automática, dependendo da natureza do produto a ser embalado. Existem várias opções de embalagem, dependendo do tipo de produto. Os óleos ou formulações líquidas podem ser acondicionados em frascos, garrafas ou seringas e os produtos sólidos podem ser embalados em sacos ou frascos[22].

3.1 Cronograma de Implementação da Unidade Fabril

A implementação de uma unidade fabril para produção de produtos farmacêuticos, passa por um processo longo, desde a procura de terreno para construção, até à inspeção do INFARMED e aquisição da autorização para início de atividades.

Neste documento, está a desenvolver-se o Plano da FASE I, por parte da Engenharia Conceptual do Projeto. Na presente dissertação, será elaborado e apresentado no Capítulo 5, o layout conceptual da instalação, adequado ao fabrico dos produtos desejados e tento em conta o Balanço de Massa, também aí calculado.

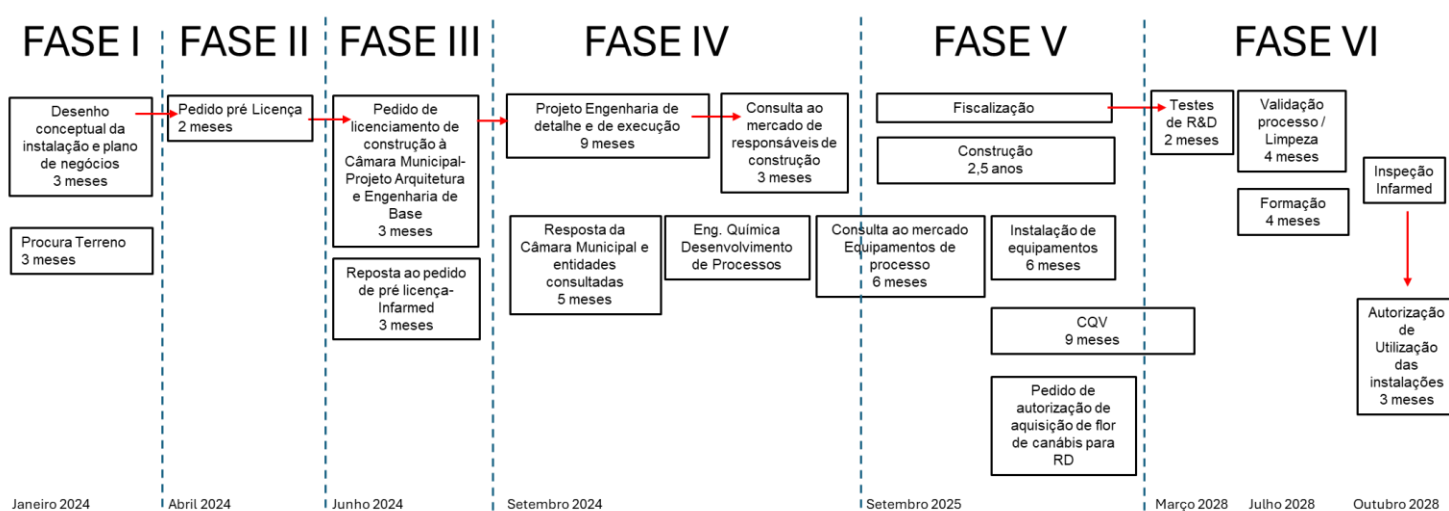


Figura 6-Cronograma de Implementação de uma nova unidade de produção de produtos à base de cânabís medicinal

A análise da figura 6, permite perceber todas as etapas, pelas quais um projeto passa, até lhe ser autorizada a Utilização das Instalações. Para o presente projeto, considerou-se que a Fase I teve início em Janeiro de 2024, e só irá estar completo em Outubro de 2028, o que revela que a instalação só estaria apta a iniciar o processo produtivo, passados 4,5 anos.

Sendo este, um trabalho de Engenharia, faz sentido averiguar quais os passos seguintes, da responsabilidade, da Engenharia de Processo.

Os trabalhos de Engenharia de Detalhe e Projeto de Especialidades, iniciam a FASE IV.

Da Engenharia de Detalhe, fazem parte:

- › Projeto de distribuição de Energia Elétrica;
- › Projeto de Estruturas (metálicas e de betão) e Fundações;
- › Projeto de Redes Prediais de Água e Esgotos;
- › Projeto de Águas Pluviais;
- › Projeto de Arranjos Exteriores;
- › Projeto de Infraestruturas de Telecomunicações;
- › Projeto de Instalações Eletromecânicas (elevadores);
- › Projeto de Segurança Contra Risco de Incêndios em Edifícios;
- › Projeto de Condicionamento Acústico;
- › Projeto de Desenfumagens
- › Projeto de Instalação da Rede de Gás;
- › Projeto de Comportamento Térmico
- › Projeto de Estabilidades (com os Projetos de Escavação e Contenção Periférica incluídos).

Só após a aprovação de todos os projetos acima enumerados, é que é obtida a Licença de Construção, e assim podem iniciar-se obras de construção. Quando a FASE V estiver concluída, e as Validações do Processo/Limpeza concluídas, a instalação está pronta para a Inspeção do INFARMED onde, se tudo estiver confirme, será emitida a Autorização de Utilização das Instalações.

3.2 Plano de Negócio

Para a implementação e construção de uma nova unidade fabril, é essencial realizar uma avaliação económica ao projeto para averiguar a sua viabilidade em termos económico-financeiros.

O estudo da viabilidade económica teve início com a definição de pressupostos base, identificação dos custos do equipamento base e o investimento, seguido dos custos de operação, Cash-Flow, critérios de avaliação de um projeto, e por fim a análise de sensibilidade.

3.2.1 Cadeia de Valor

A cadeia de valor de uma fábrica de produção de produtos à base de Canábis medicinal, com aquisição inicial de flores secas de Canábis, como matéria-prima, consiste na representação estruturada das atividades envolvidas na recepção, produção e libertação/distribuição dos produtos.

A cadeia de valor abrange todas as etapas, desde a compra da matéria-prima até a distribuição e comercialização dos produtos finais. A análise detalhada dessa cadeia permite compreender os processos envolvidos e identificar oportunidades de melhoria, eficiência e inovação.

Aquisição de matéria-prima

- Identificação de fornecedores: Pesquisa e seleção de fornecedores de flores secas de Canábis, considerando critérios como qualidade, pureza e conformidade regulatória.
- Negociação de contratos: Estabelecimento de acordos contratuais para a compra regular de flores secas, definindo preços, prazos de entrega e especificações técnicas.
- Recepção e inspeção: Recepção da flor seca de Canábis, inspeção de qualidade e conformidade com as especificações acordadas.

Preparação e processamento

- Dispensação e preparação: Classificação das flores secas, pesagem e preparação para o processo de extração.
- Extração dos compostos medicinais: Utilização de métodos adequados de extração, para obter os compostos ativos desejados, como o CBD e o THC.
- Purificação e filtragem: Processamento dos extratos para purificar e filtrar impurezas, garantindo a qualidade e pureza dos óleos e isolados.

Formulação e produção

- Formulação: Desenvolvimento de formulações específicas de óleos medicinais, considerando as concentrações de compostos ativos e as necessidades terapêuticas dos pacientes.
- Rotulagem e embalagem: Rotulagem dos produtos com informações obrigatórias, como composição, dosagem e instruções de uso, e embalagem em materiais seguros e adequados.

Controle de qualidade e garantia de conformidade

- Testes laboratoriais: Realização de testes de qualidade e pureza em todas as etapas do processo, incluindo testes microbiológicos, de pesticidas e de metais pesados.
- Conformidade regulatória: Garantia de que os produtos estejam em conformidade com as regulamentações e normas aplicáveis, incluindo registo de produtos, rotulagem e documentação exigida.

Distribuição e comercialização

- Logística de distribuição: Organização do transporte dos produtos para os pontos de distribuição.
- Marketing e vendas: Desenvolvimento de estratégias de marketing e venda, incluindo campanhas de conscientização, materiais promocionais e treino para profissionais de saúde.
- Atendimento ao cliente: Prestação de suporte e assistência aos pacientes, fornecendo informações sobre o uso dos produtos e acompanhamento terapêutico.

Para o caso específico desta unidade fabril, foi esquematizada na figura 2, a cadeia de valor do processo.

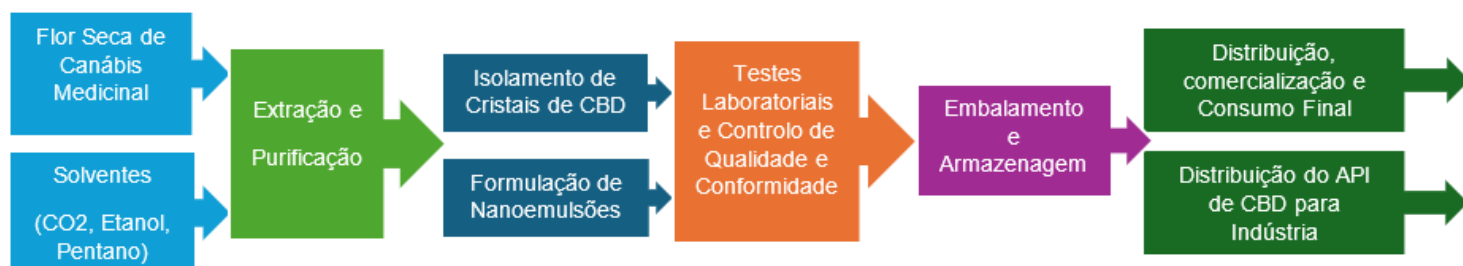


Figura 7 - Cadeia de valor

3.2.2 Investimento

O cálculo do investimento total em um novo projeto de uma fábrica geralmente envolve várias etapas e considerações. Apresenta-se de seguida uma visão geral do processo:

Custos de Capital Fixo (CAPEX): Inclui todos os custos associados à aquisição de ativos fixos necessários para iniciar o projeto. Pode abranger:

- › Terreno e construção: Custos associados à compra de terras, construção de instalações de fabricação, instalações de escritório, etc.

- › Equipamentos: Custos de aquisição de equipamentos de produção, ferramentas, computadores, sistemas de IT, etc.
- › Infraestrutura: Custos associados à instalação de utilidades como eletricidade, água, esgoto, telecomunicações, etc.

Custos Operacionais (OPEX): refere-se aos custos contínuos e recorrentes associados à operação diária e à manutenção da empresa. Essas despesas são necessárias para manter as atividades em andamento e geralmente não estão relacionadas à aquisição de ativos fixos ou investimentos de capital. Isso pode abranger:

- › Salários e benefícios dos funcionários: Custos associados aos salários, benefícios, treino e outros gastos relacionados à equipe de funcionários.
- › Aluguel e manutenção de instalações: Pagamentos de aluguel ou leasing de espaço físico, bem como despesas de manutenção, reparos e serviços públicos associados às instalações.
- › Suprimentos e materiais: Custos associados à compra de materiais, suprimentos e produtos consumíveis necessários para a operação diária da empresa.
- › Despesas de marketing e vendas: Custos associados à publicidade, promoção, material de marketing, comissões de vendas, etc.
- › Despesas administrativas: Custos relacionados à gestão geral da empresa, incluindo despesas com escritório, contabilidade, seguros, taxas legais, etc.
- › Despesas de IT: Custos relacionados à manutenção de sistemas de informação, software, hardware, serviços de Internet, suporte técnico, etc.
- › Serviços de consultoria: Custos associados a serviços de consultoria externa, como consultoria jurídica, consultoria financeira, consultoria de gestão, etc.

Custos de Desenvolvimento de Produto/Processo: Se o projeto envolver o desenvolvimento de novos produtos ou processos, os custos associados a pesquisa e desenvolvimento devem ser considerados.

Custos de Financiamento: Se o projeto for financiado por empréstimos ou financiamento externo, os custos associados aos juros e taxas de financiamento devem ser considerados.

Impostos e Taxas: Custos associados a impostos sobre propriedade, taxas de licenciamento, taxas governamentais, etc., também devem ser considerados.

Assim, o Investimento total é soma de todos estes fatores sobre a forma de:[23]

$$\text{Investimento total} = \text{Investimento Fixo} + \text{Capital Circulante} + \text{Juros Intercalares} \quad (3.1)$$

O investimento fixo é constituído por todo o equipamento base, equipamentos auxiliares, edifícios, custos de empreitada e fiscalização do projeto e custos de instalação, entre outros. O Capital Circulante é a parcela que constitui o capital necessário para a operação da unidade e os Juros Intercalares corresponde a encargos financeiros, no caso de parte da estrutura de capitais do projeto ser financiada por capitais alheios.

Cash-Flow

O fluxo de caixa ou *cash flow* pressupõe a determinação da diferença entre fluxos de entrada de capital (*cash inflows*) e fluxos de saída de capital (*cash outflows*) da empresa, durante um determinado período[23].

Os fluxos de caixa, são uma medida essencial da saúde financeira de uma empresa. Representam os montantes de entrada e saída de dinheiro ao longo de um determinado período de tempo, proporcionando uma visão detalhada da liquidez e da capacidade de gerar dinheiro, da empresa.

EBITDA- Earnings Before Interest, Taxes, Depreciations and Amortizations[23]

Representa os resultados antes de gastos financeiros, impostos e gastos com amortizações. Trata-se, no essencial, do resultado operacional da empresa, excluindo os gastos com amortizações[23].

EBIT – Earnings Before Interest and Taxes

Representa os resultados antes de juros e impostos. É obtido através da subtração da EBITDA pelo valor das amortizações e depreciações dos equipamentos, edifícios e projetos[23].

$$\text{EBIT} = \text{EBITDA} - \text{Gastos com amortizações} \quad (3.2)$$

3.2.3 Métodos de Avaliação de um Projeto

Para medir a rentabilidade do investimento, existem indicadores de desempenho, que estabelecem uma base comparativa da qualidade de uma ou mais oportunidades de investimento. Os indicadores utilizados no presente trabalho são o Valor Atual Líquido (VAL), Taxa Interna de Rendibilidade (TIR), Prazo de Recuperação de Capital/Pay-Back (PB).

VAL

O VAL compara o valor atual dos *cash flows* gerados pelo projeto de investimento com o investimento realizado[23]:

$$\text{VAL} = \sum_{t=1}^n \frac{CF_t}{(1+r)^t} \quad (3.3)$$

Onde,

CF_t - Valor de *Cash-Flow* no período k

r - Taxa de atualização

t - Índice do período (de 1 a n)

n - Períodos do horizonte de previsão

O Critério de decisão utilizando a metodologia do VAL determina que se devam aceitar os projetos com VAL superior ou igual a zero. Um projeto que apresente um VAL superior a zero significa que os fluxos gerados são suficientes para remunerar os investidores à taxa pretendida, e que ainda é gerado um excedente (justamente o valor do VAL)[23].

TIR

A TIR é a taxa de desconto que iguala o VAL do projeto a zero, ou seja, é a taxa máxima a que o investidor pode remunerar os capitais investidos[23].

$$\text{VAL} = \sum_{t=1}^n \frac{CF_t}{(1 + \text{TIR})^t} \quad (3.4)$$

A TIR é um critério que indica que um projeto é viável apenas se o valor obtido for superior ao da taxa de atualização, traduzindo um VAL positivo, significando que este foi capaz de gerar rentabilidade superior ao custo de oportunidade de capital.

Payback (PB)

O PB indica o período necessário para que a soma dos *cash-flows* igualem o valor investimento inicial. Esta não se trata tanto de um critério de rentabilidade, mas antes de uma medida do risco do investimento, pois um curto período de recuperação de capital não se traduz necessariamente numa maior rentabilidade[23].

$$PB_{atualizado} = \sum_{t=1}^{PB} \frac{CF_t}{(1+r)^t} = 0 \quad (3.5)$$

Onde,

CF_t - Cash-Flow do período i

PB - Número de períodos (anos) do payback

t - Número de anos do projeto de investimento

r - Taxa de atualização

Margem Bruta

A Margem Bruta corresponde à subtração das Vendas e Serviços Prestado pelo Custo de Mercadorias Vendidas e Matérias Consumidas. Indica a margem obtida após se retirar às vendas dos produtos, os gastos da respetiva produção (empresas industriais)[23].

$$\text{Margem Bruta} = \text{Vendas} - \text{Custos das mercadorias vendidas e matérias consumidas} \quad (3.6)$$

3.2.4 Pressupostos

Período de Atividade

Foi feita uma projeção para os primeiros 13 anos de atividade, com início em 2024 e fim em 2037. O primeiro ano de produção da fábrica é 2028, mas o fabrico começará só no segundo semestre, pelo cronograma de implementação do projeto, presente no Capítulo 3.1.

Capacidade de Produção

A Capacidade de Produção instalada na fábrica, foi adicionado um fator de limitação, que pretende simular e prever a real Capacidade de Produção nos primeiros anos, que realisticamente não conseguirá alcançar a produção máxima assim que inicia funções. Assim, foi aplicada uma limitação superior à produção de Nanoemulsões, supondo que nos primeiros anos ainda se estarão a ajustar parâmetros da receita para atingir a formulação com as características pretendidas.

Preço dos produtos

O preço produto, tanto de isolado de CBD, como de nanoemulsão, foi calculado tendo em conta o preço do canabinóide, por grama de canabinóides. No caso dos produtos formulados de nanoemulsões, o preço por frasco de 30ml, foi calculado segundo a primeira equação e o preço de isolado, segundo a segunda equação.

$$Preço_{Frasco\ 30ml} = Preço\ por\ grama\ de\ Canabinoide\ em\ Formulações \times grama\ CBD\ por\ frasco \quad (3.7)$$

$$Preço_{isolado\ CBD} = Preço\ por\ grama\ de\ Canabinoide\ isolado \times grama\ CBD \quad (3.8)$$

Equipamentos

Os preços dos equipamentos de processo foram obtidos por contacto com fornecedores e pedido de cotação para cada equipamento. As cotações estão apresentadas no **ANEXO C**.

Matérias-Primas e Produto Final

Para o cálculo e estimativa da produção ao longo dos anos em estudo, o valor de mercado alvo foram considerados constantes. O *Market Share* manteve-se constante nos primeiros dois anos de produção (até 2030), e a partir daí, foi considerado um aumento de *Market Share* de 0,2% por ano.

ESTUDO DE MERCADO

Para um investimento consciente numa nova unidade fabril de produção, de um determinado produto, é primordial analisar o comportamento do seu mercado, tanto a nível global, como direcionado para os países com maior prevalência no mercado. A planta de Canábis é usada recreativamente e medicinalmente, mas para este estudo o foco estará unicamente no uso da planta Canábis para fins medicinais.

O Mercado de Canábis Medicinal é um mercado recente e ainda numa fase de desenvolvimento, muito dependente da regulamentação de cada país. Assim, a análise do seu Mercado é feita num intervalo curto de anos.

Este estudo culmina na identificação da dimensão do mercado potencial, através da análise do número de pacientes, que sofrem com as patologias, para as quais a Canábis Medicinal é indicada, definindo assim, a capacidade a instalar na nova unidade fabril, que se pretende instalar em Portugal, bem como o tipo de produtos que vai produzir.

4.1 Mercado Global

O consumo e procura de Canábis medicinal, nos últimos 20 anos, tem vindo a crescer notoriamente, acompanhado por uma tendência de legalização em inúmeros países. Atualmente, mais de 55 países no mundo já legalizaram o consumo de produtos à base de Canábis para fins medicinais, tal como representado na Figura 8.

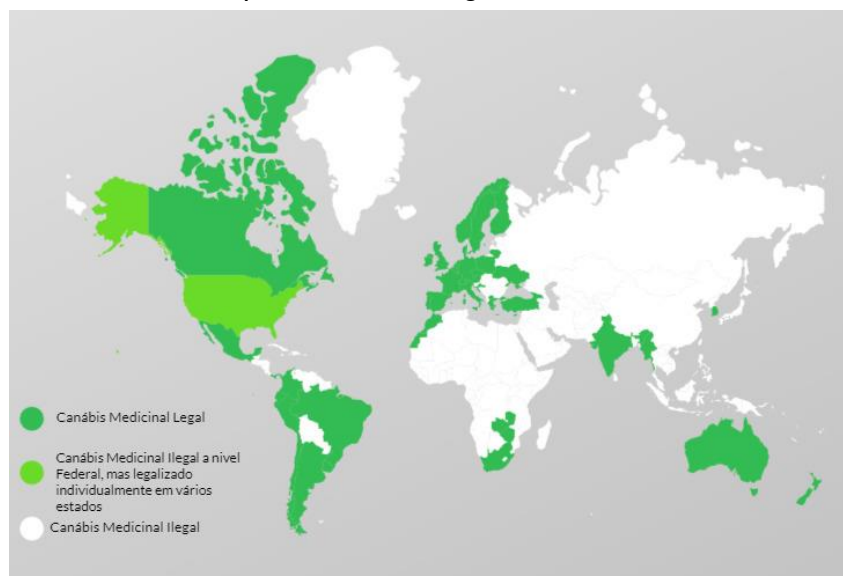


Figura 8-Legalização a nível Global de canábis medicinal, em 2022, adaptado de Prohibition Partners. [17]

Nos Estados Unidos da América, o Canábis medicinal continua ilegal a nível federal, tanto para o uso medicinal como para o recreativo, mas trinta e oito estados, já legalizaram a utilização de Canábis medicinal. A Califórnia, foi o primeiro Estado a legalizar o consumo e cultivo de Canábis medicinal, em 1996, com a publicação da *Compassionate Use Act of 1996*. A eleição do presidente Joe Biden, tornou promissor o alargamento da legalização federal, mas até à data ainda não houve alterações legislativas[17].

Na América Latina, o Brasil, assume-se como o maior mercado de Canábis medicinal caracterizando-se por uma rápida modernização da regulamentação. A Colômbia e o México, estão progressivamente a iniciar a legalização do consumo do Canábis medicinal[24], [25].

A Ásia e a África, revelam-se os continentes mais conservadores relativamente ao consumo de Canábis medicinal. Este continua ilegal na maioria dos países africanos, com ressalva do Lesoto, Marrocos, África do Sul, Ruanda, Zâmbia e Zimbabué. Na Ásia, os únicos países com alguma importância económica são a Tailândia e o Israel[24], [25].

Na Europa, a grande maioria dos países legalizaram o consumo de produtos à base de Canábis para fins medicinais, conforme ilustrado na Figura 9, sendo Holanda a pioneira nesta legalização, em 2003. Contudo, e apesar de legal, o acesso a estes produtos é bastante restrito na maioria dos países, devido a constrangimentos regulamentares, sendo apenas aconselhado para preparações médicas específicas, com conteúdo bem definido e receita médica[24], [25], [26].

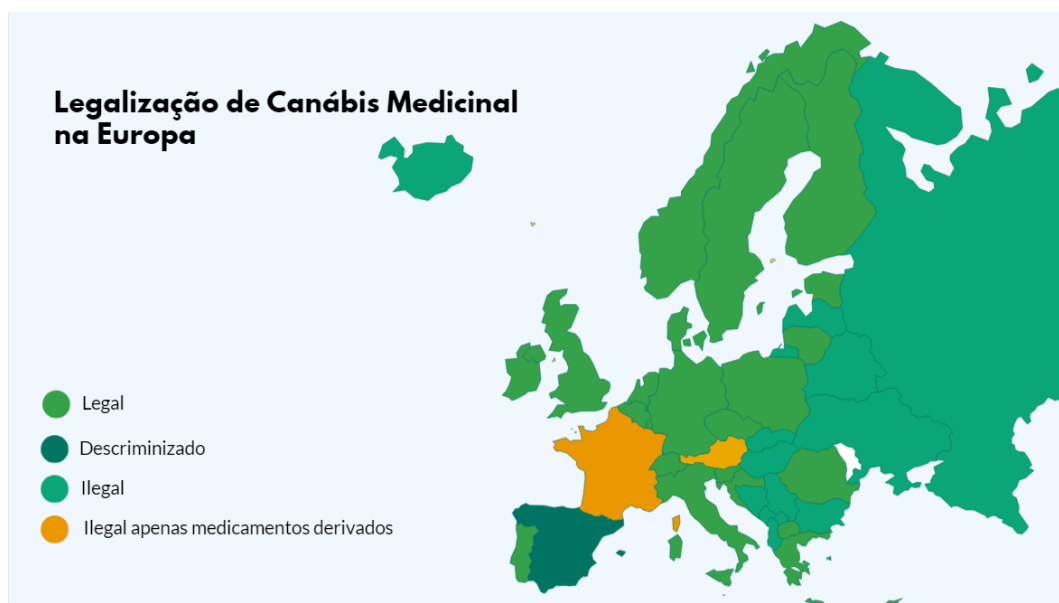


Figura 9- Estado da legalização do canábis medicinal na Europa, em 2022, adaptado de Prohibition Partners. [42], [43]

A acompanhar a legalização global crescente, está também o número de pacientes que recorre à utilização de Canábis Medicinal, sendo que em 2023 será de 35,73 milhões de pacientes. Até 2028, perspectiva-se um crescimento com CAGR de 9%, que está representado na Figura 10.

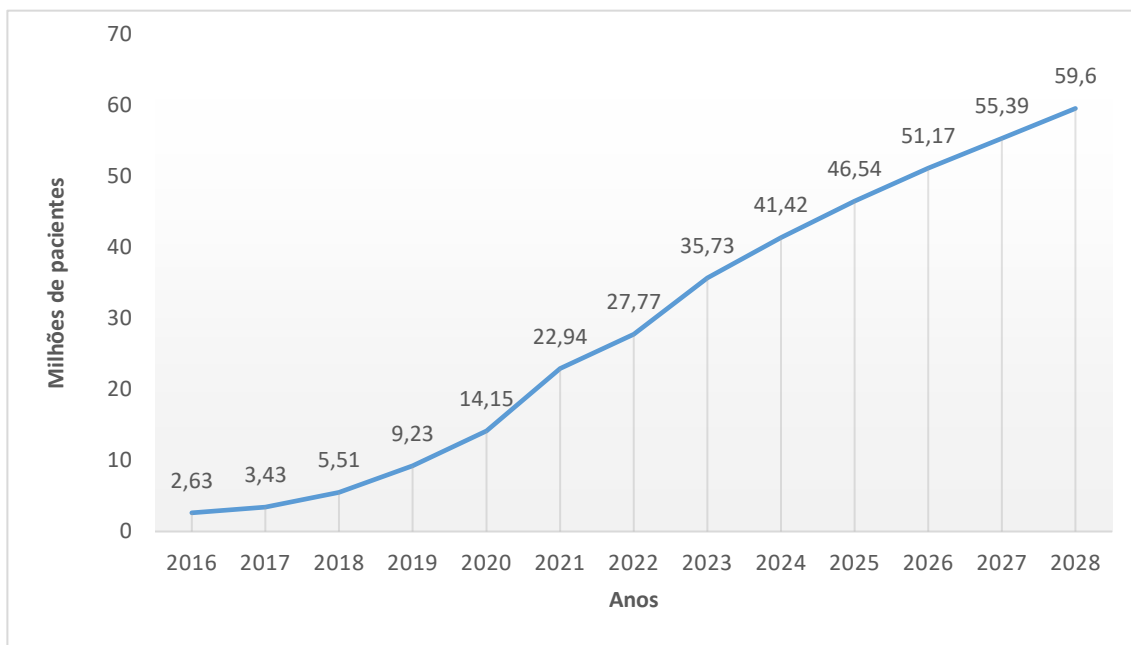


Figura 10-Evolução do número de pacientes a utilizar canábis medicinal, adaptado de Statista[29].

Em 2022, pela observação da Figura 11, o mercado global da Canábis Medicinal, foi avaliado com uma dimensão de mercado de 10,7 mil milhões de euros, tendo subido, em 2023, para 11,62 mil milhões de euros. Espera-se que até 2030 tenha um crescimento com CAGR, calculada, de 14,4% [27], [28], [29], [30].

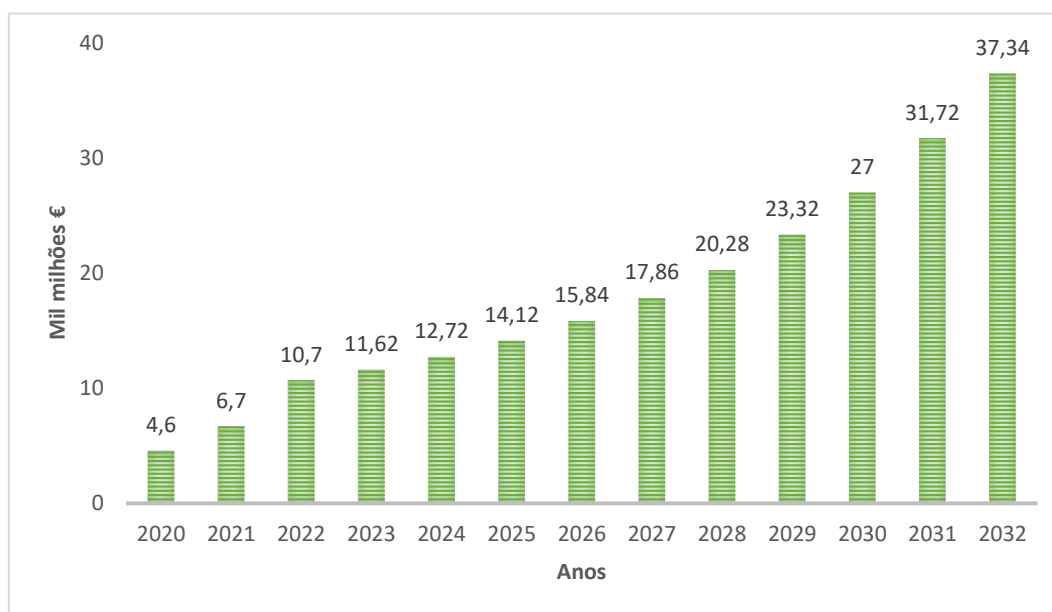


Figura 11-Dimensão do Mercado de Canábis Medicinal, de 2020 até à estimativa de 2032, adaptado de Towards Healthcare[27]

Em 2023, o desenvolvimento global do mercado de Canábis ainda se mantém a um passo lento, apesar dos desenvolvimentos que se têm registado com o decorrer dos anos, através da descriminalização e legalização do Canábis, maioritariamente medicinal.

A razão para esta realidade, baseia-se na queda de capital disponibilizado para investimento nesta indústria, associada a um ambiente económico vivido com o aumento da inflação, crescimento do custo de vida e com a recuperação da crise pós pandemia. Todas estas restrições económicas, colocam as reformas na regulamentação do Canábis, longe das prioridades dos órgãos de poder dos países [25], [28].

Impacto do Covid-19 e dos conflitos atualmente vividos no Mundo

O vírus Covid-19 afetou em grande escala as infraestruturas de saúde pública Mundial, os sistemas da educação e da economia. Apesar dos grandes efeitos que teve nas mais variadas faces, para o mercado de Canábis, nos EUA, teve um grande papel, sendo quase considerado como indispensável, a par com farmácias e supermercados, por vinte e oito estados. O consumo recreativo de Canábis legal aumentou significativamente, para o tratamento de ansiedade, tédio, stress e depressão, que o Covid-19 e a obrigatoriedade de permanência em quarentena vivida, nos primeiros meses da epidemia, causou na população. Com o aparecimento das vacinas e regresso das pessoas à sua vida normal, este aumento reverteu-se gradualmente tendo um decréscimo até ligeiramente acima dos níveis pré pandemia [25].

Nos últimos anos, o mundo tem assistido a grandes conflitos internacionais, mais proeminentemente, a guerra entre a Ucrânia e a Rússia, e a guerra entre o Israel e a Palestina, que tem causado grandes encargos às autoridades de saúde para o tratamento de feridos. Esta necessidade facilitou o acesso a tratamento com o Canábis medicinal, nestes países. Na Ucrânia, foi legalizado pela primeira vez, de modo a permitir a utilização de canábis medicinal no país. No caso do Israel foram alongados os períodos de licença de utilização de Canábis medicinal que tinham normalmente três meses. Este desenvolvimento vem contribuir para um aumento de reconhecimento, por parte das autoridades de saúde, para versatilidade e eficácia da planta Canábis, para os mais variados tratamentos, tais como, a dor, a ansiedade, o stress pós-traumático e as insónias [25].

4.2 Mercados Específicos

4.2.1 América

Estados Unidos da América

Os Estados Unidos da América, detém a maior parcela de consumo medicinal do mundo, beneficiando de um quadro regulamentar pioneiro que favorece o consumo de Canábis medicinal. No entanto, não permite importações graças ao estatuto ilegal da Canábis Medicinal a nível federal [25], [31], [32].

No território dos Estados Unidos estão instaladas três das principais fábricas de produção de Canábis medicinal: a Curaleaf, a Cresco Labs e a Trulieve.

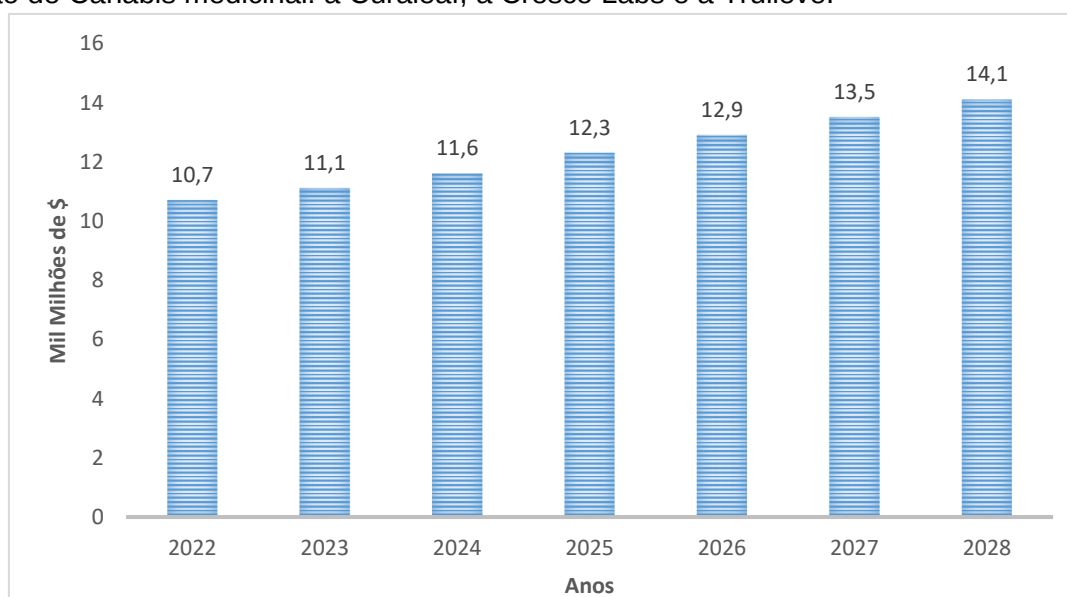


Figura 12-Vendas de canábis medicinal nos Estados Unidos da América, desde 2022 e com estimativa até 2028, adaptado de MJBiz[33].

Em 2020, houve um valor de vendas de 6,16 mil milhões de dólares US e em 2022, as vendas de Canábis Medicinal lucraram 10,7 mil milhões de dólares US. Este aumento reflete um CAGR calculada, de 31,8%, e poderá estar associado com o aumento do consumo na época do Covid-19. Até ao ano de 2028, é esperado um aumento de vendas de 5%, como ilustrado na Figura 12 [32], [33].

O desenvolvimento do mercado, é condicionado pelo custo de licenças para o paciente, as restrições à prescrição aos pacientes e à duração das licenças, bem como, a quantidade que se pode comprar e por quanto tempo está válida a prescrição. Atualmente, nos Estados Unidos da América, nenhum sistema ou seguro de saúde comparticipa produtos de Canábis medicinal.

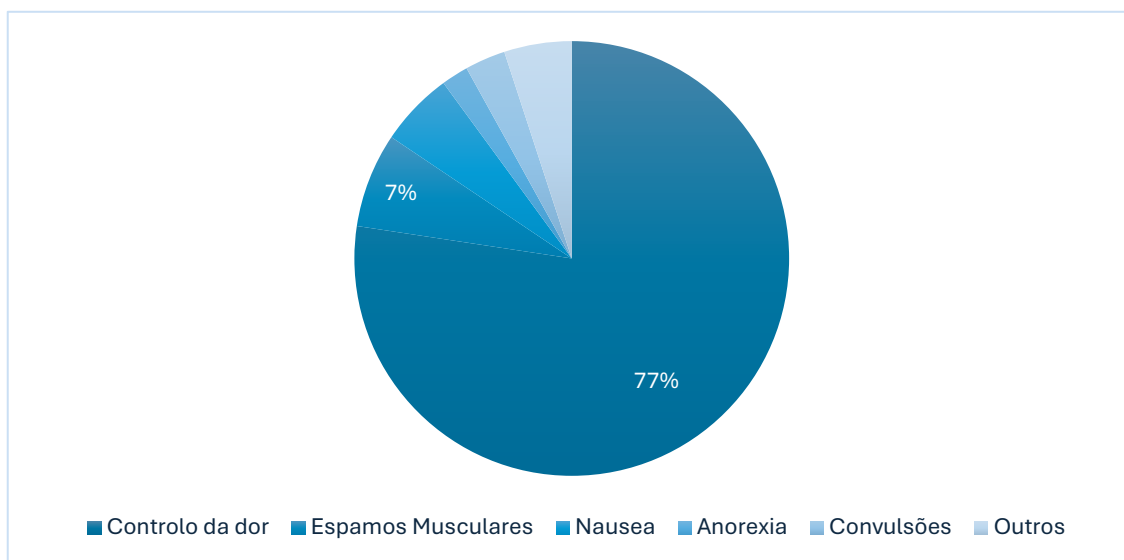


Figura 13- Segmentação do mercado medicinal de canábis, por patologia, em 2021, adaptado de Global Market Insights[34].

Em 2021, nos EUA, o controlo da dor, foi o principal sintoma que levou os pacientes a consumir Canábis Medicinal, sendo ainda reportado o consumo devido a espasmos musculares, náuseas, anorexia e convulsões, como ilustrado na Figura 13 [34].

Canadá

O Canadá, constitui um dos mais importantes mercados mundiais e é o principal país exportador de Canábis para a União Europeia. Legalizou, em 2001, o acesso ao Canábis para fins medicinais e investigação, e assume-se um país de referência a nível regulamentar. A prescrição de Canábis Medicinal, é feita por médicos que identificam a quantidade a administrar e os doentes obtêm a planta fresca, seca ou extratos diretamente nos produtores autorizados e não em farmácias[24].

É também em território Canadano que estão implantadas três, das maiores fábricas produtoras: a Tilray, Aurora e Canopy Growth [35].

No Canadá, em 2022, as vendas lucraram 360 milhões de dólares canadianos. Comparado com outros países produtores, o Canadá tem a vantagem no mercado exportador devido a uma grande produção e maior experiência na área de cultivo. Ocupa assim posição de maior fornecedor de Canábis medicinal para a Austrália e para a Alemanha [31], [32].

Segundo a informação partilhada pela Health Canada, no início de 2023, o Canadá exportou 44% da flor seca e 90% dos seus extratos para a Austrália, 35% de flor seca para o Israel e 16% para a Alemanha.

A aquisição de Canábis medicinal é comparticipada pela Health Care Spending Account, mas o único produto legal para vender no Canadá é o óleo de Canábis e só pode ser comprado com receita médica [32].

4.2.2 Austrália

Depois de legalizar o Canábis medicinal em 2016, tem crescido significativamente como consumidora e produtora de Canábis. Continua, no entanto, a ser dependente da importação (especialmente do Canadá e do Israel), para conseguir alcançar a crescente procura nos pacientes [36].

Em 2022, foi um dos principais países importadores do mundo, tal como a Alemanha, apesar de terem aumentado o seu cultivo interno [25].

Na Austrália, e apesar de o Canábis medicinal não ser comparticipado por seguradoras (como, Medicare e Pharmaceutical Benefits Scheme), os médicos prescreveram produtos de Canábis medicinal a 316 879 doentes em 2022, tendo sido emitido mais de um milhão de receitas desde que a Canábis foi legalizada em 2016 [37], [38].

No último trimestre de 2023, estavam identificadas 48 fábricas com cultivo e produção licenciada, 44 com licença de produção na Austrália, e o mercado tinha uma dimensão de 202,2 milhões de dólares US. A previsão é que até 2027, a dimensão do mercado atinja 345,5 milhões de dólares US, como ilustrado na Figura 1 [25], [39].

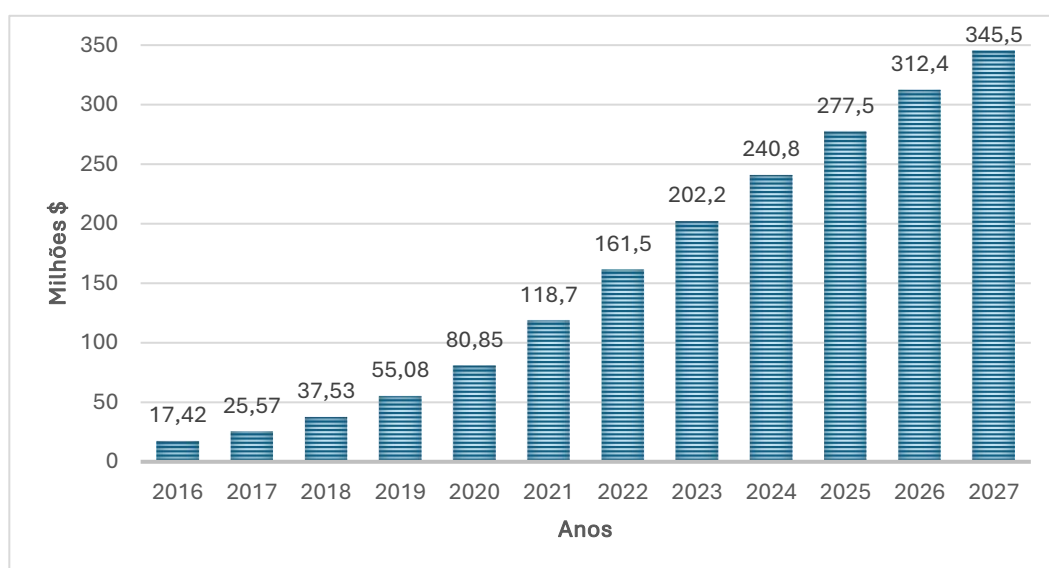


Figura 14-Dimensão do mercado Australiano, com estimativa de valores, de 2024 a 2027, adaptado de Prohibition Partners [25], [39].

4.2.3 Israel

Em 2023, o mercado de Canábis em Israel foi avaliado, em aproximadamente, 315 milhões de euros, superando os mercados europeus. O país encontra-se a introduzir medidas para facilitar o acesso ao tratamento com Canábis, para pacientes com doença terminal, o que se espera vir a somar ao seu crescimento [25].

O Israel possuiu uma das indústrias de Canábis medicinal mais avançadas a nível global, pelo facto de ser um dos primeiros países a legalizar o Canábis medicinal na década de 90. Posicionou-se, nos últimos anos, como um dos maiores importadores à escala internacional, e importou na primeira metade de 2022, 16,8 toneladas de Canábis medicinal, principalmente do Canadá e de Portugal. Em contrapartida, em 2023, não foi exportada nenhuma quantidade de Canábis medicinal, de Portugal para o Israel [40].

4.2.4 Europa

A indústria da Canábis medicinal, assim como todas as partes interessadas envolvidas, têm de cumprir com o ambiente regulamentar criado na Europa para esta indústria, nomeadamente o cumprimento as normas EU-GACP (no caso de produtos classificados como matéria inicial para fabrico de substâncias ativas farmacêuticas) e EU-GMP (no caso de produtos classificados como substâncias ativas farmacêuticas ou produto acabado). Estes requisitos regulamentares visam garantir que a colocação dos produtos à base da planta Canábis para fins medicinais é realizada com a devida segurança para os pacientes, e consistência e qualidade dos produtos. Estes são os pressupostos obrigatórios para a confiança das autoridades de saúde e dos doentes na indústria da Canábis medicinal[24], [41].

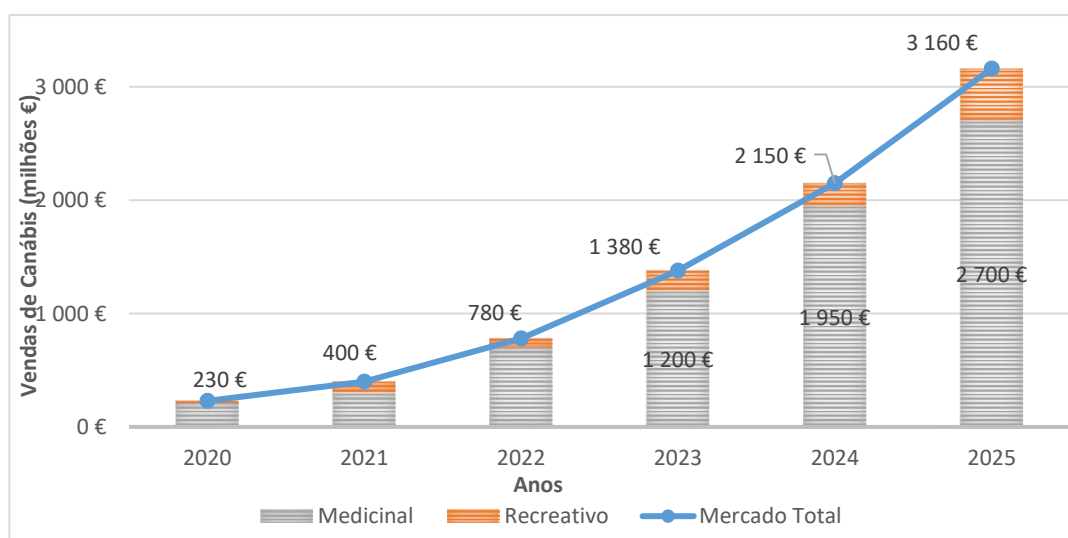


Figura 15-Crescimento do Mercado Europeu entre 2020 e 2025, com estimativa em 2022 e 2025, adaptado de Prohibition Partners[43].

Nos últimos anos, a indústria europeia da Canábis medicinal, registou um crescimento exponencial com a legalização da venda e consumo de produtos de Canábis medicinal em vários países da Europa. A crescente procura destes produtos e as margens de lucro associadas, levaram vários investidores a investir no mercado da Canábis medicinal. Previsões futuras da evolução do mercado, apontam que o mercado de Canábis tem potencial para atingir os 3,2 mil milhões de euros até ao final de 2025, dos quais 2,6 mil milhões euros serão correspondentes ao Canábis Medicinal, conforme representado na Figura 15[17], [26], [41], [42], [43], [44], [45], [46].

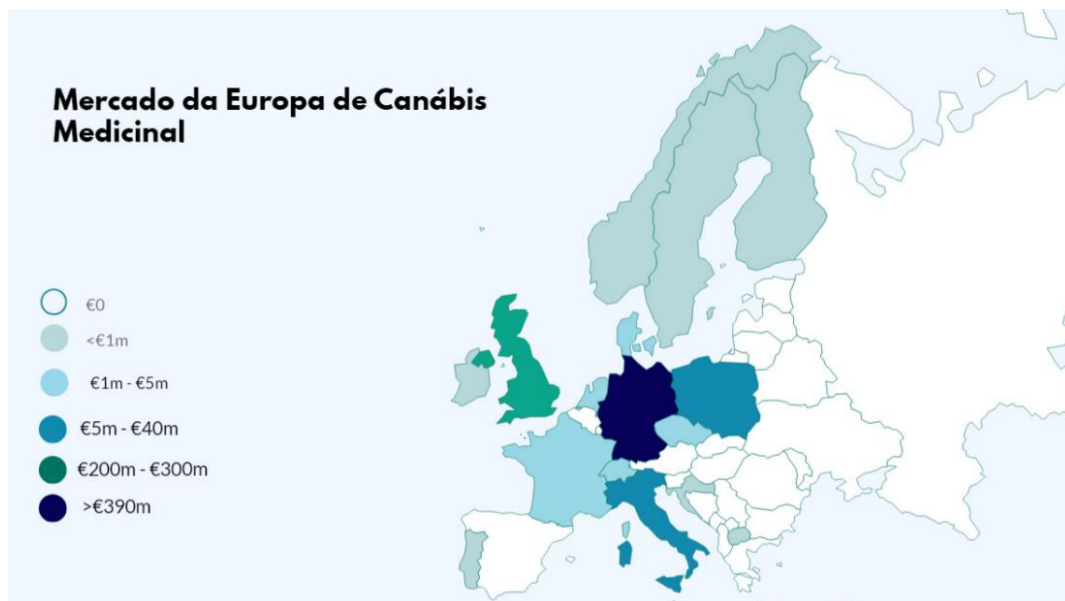


Figura 16-Dimensão do Mercado Europeu de cannabis medicinal, em 2023, adaptados de Prohibition Partners[25].

Em 2023, a Alemanha continua a deter a maior fatia do mercado, tendo lucrado em 2023, 390 milhões de euros. Também a destacar-se no mercado europeu, encontram-se o Reino Unido, Itália e Polónia, com uma dimensão de mercado anual, entre 19 milhões e 222 milhões de euros, cada um [25].

A Alemanha e o Reino Unido, são os dois maiores mercados europeus e, também os países com maior taxa de crescimento. Apresentam-se ambos com uma indústria de Cannabis medicinal estável e sem grandes alterações regulamentares no ano de 2023[25].

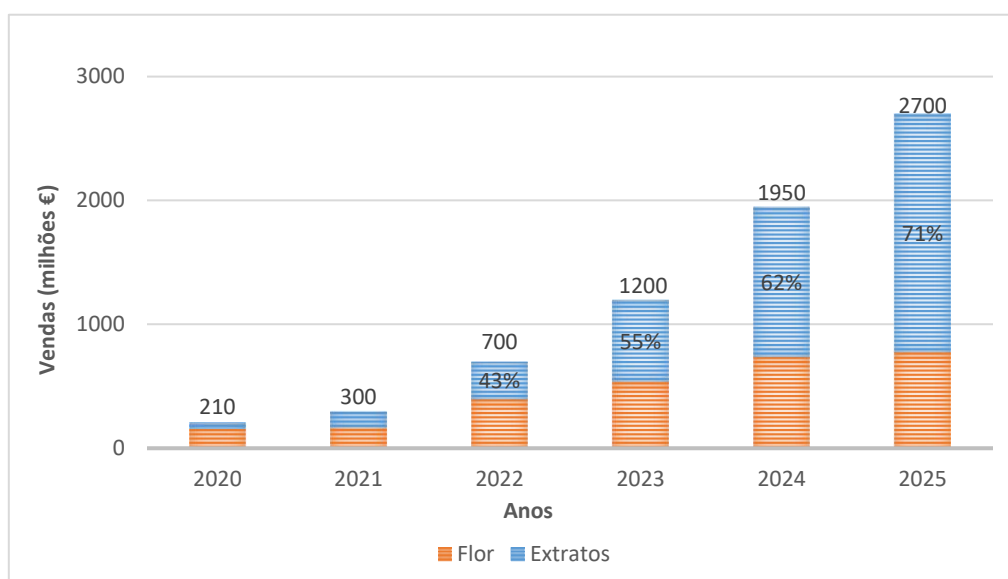


Figura 17-Vendas de canábis medicinal na Europa, com segmentação das vendas de Flor e Extrato, adaptado de Prohibition Partners [43].

Segmentando o mercado por formato de venda do produto, na Figura 17, é possível verificar que os extratos de Canábis medicinal ocupam cada vez mais espaço no mercado europeu, com a previsão a apontar para 71% do mercado em 2025, tal como representado na Figura 17. É também possível constatar que o crescimento das vendas no período em análise é mais acentuado pelo aumento exponencial de vendas de extratos, uma vez que as vendas de flor não apresentam um acréscimo tão visível[43].

Alemanha

O consumo, cultivo e fabrico de Canábis medicinal na Alemanha foi legalizado em 2017, e rapidamente assumiu uma posição de destaque, dado que é o maior mercado europeu de Canábis medicinal e um dos que teve maior crescimento.

O acesso é altamente regulado e limitado a medicamentos, extratos de Canábis, flores secas e preparações, sendo só permitido através de prescrição médica, que só podem ser adquiridos em farmácias e hospitais autorizados. A prescrição de Canábis medicinal apenas é permitida para as patologias: esclerose múltipla, dor crónica e náuseas.

Na Alemanha, apenas três empresas têm autorização para produção de Canábis medicinal, com quantidades máximas de produção definidas: 1.000 kg/ano pela Aurora e Tilray, e 600 kg/ano pelo grupo alemão Demecan[35].

Em 2019, realizaram-se 170 milhões de euros de vendas anuais, e de 2020 para 2021, verificou-se um aumento nas vendas para farmácias de 43%[43].

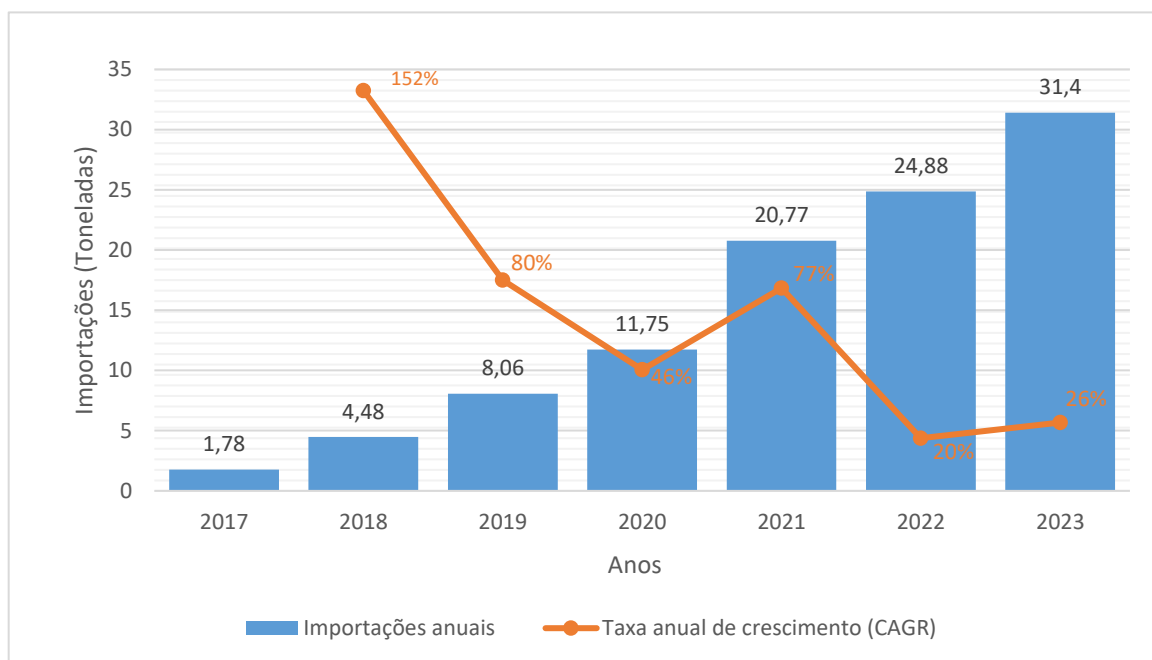


Figura 18-Quantidade de flor de cânabis medicinal, importada pela Alemanha, adaptado de Canna Monitor [47].

Como não tem produção própria suficiente para servir todos os seus pacientes, tornou-se também o maior mercado importador da Europa tendo, em 2022, importado 24,9 toneladas de flor de Cânabis medicinal e, em 2023, 31,4 toneladas, apresentado uma CAGR de 26%, conforme ilustrado na Figura 18. Na Alemanha, onde os doentes são reembolsados através do sistema legal de seguro de saúde, foram emitidas 372 000 receitas médicas em 2021, tendo a flor de Cânabis representado quase 70 milhões de euros em valor e os medicamentos que contêm canabinóides, 46 milhões de euros [38], [47].

Em 2021, os países de origem da importação distribuíam-se, com o Canadá em primeiro lugar, seguindo-se a Holanda e a Dinamarca e, em quarto lugar Portugal. Nos últimos dois anos, a quota dos países foi alterando, e em 2023, 50% da importação tem origem do Canadá, seguindo-se Portugal com 14% da quota da importação, tal como representado na Figura 19 [47].

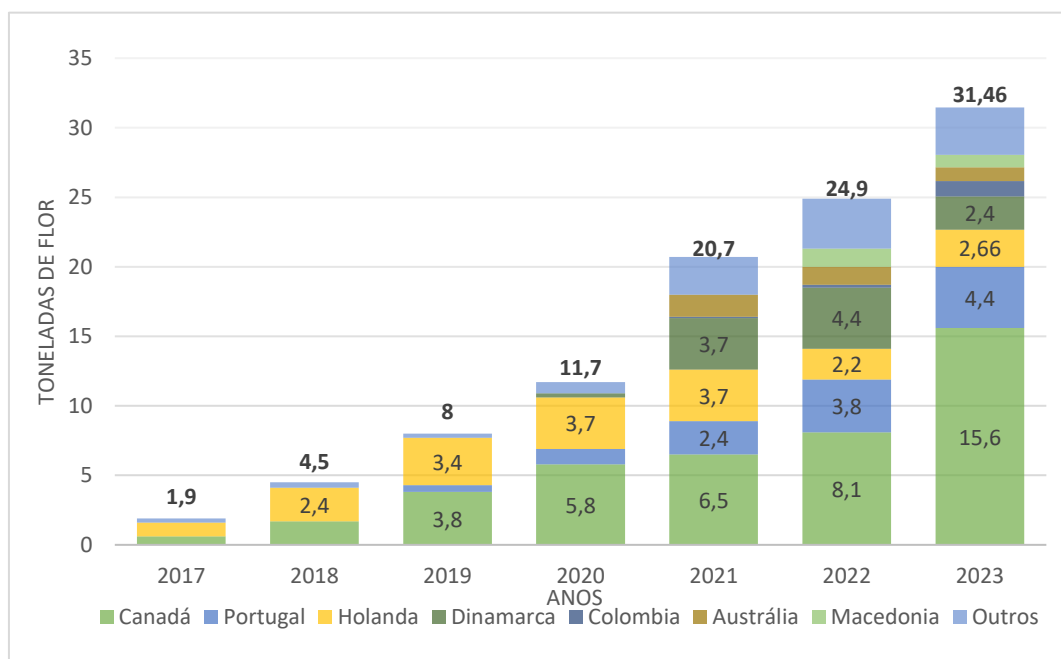


Figura 19-Importações de cânabis medicinal para a Alemanha, por país de origem, adaptado de Canna Monitor[47]

Itália

A Itália, legalizou o Cânabis medicinal em 2006, mas só em 2013, foram criadas normas no país para a sua utilização[41].

Em 2019, encontrava-se em segundo lugar na Europa, com valor de mercado de 20 milhões de euros, com um crescimento de 49% e por ano, apresenta cerca de 20 mil pacientes[43].

Ao contrário da Alemanha, a Itália faz 80% da sua importação a partir da Holanda.

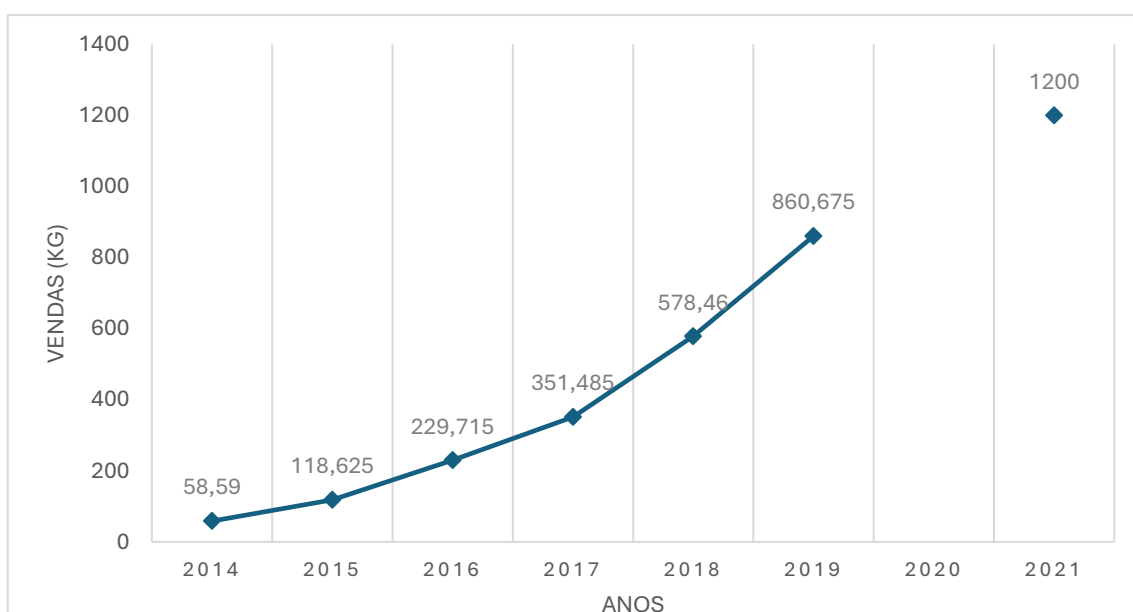


Figura 20-Quantidade de cânabis medicinal vendida, na Itália, adaptado de Prohibition Partners[43].

Reino Unido

O Reino Unido legalizou o Canábis medicinal em 2018 e, no presente momento da escrita desta dissertação, é um importante mercado europeu dado que tem uma das maiores populações de utentes com tratamentos à base de Canábis, na Europa.

É no Reino Unido que está localizada a fabrica produtora dos medicamentos Epidyolex e o Sativex, a Jazz Pharmaceutical, antiga GW Pharmaceuticals [41], [42], [43].

Uma parte considerável dos pacientes prescritos está atualmente a utilizar Canábis medicinal, devido ao Projeto Twenty21, Figura 21, uma iniciativa do grupo de defesa e investigação Drug Science, que visa incentivar e facilitar o acesso à Canábis medicinal, com influência também na comparticipação de produtos [25], [26], [46].

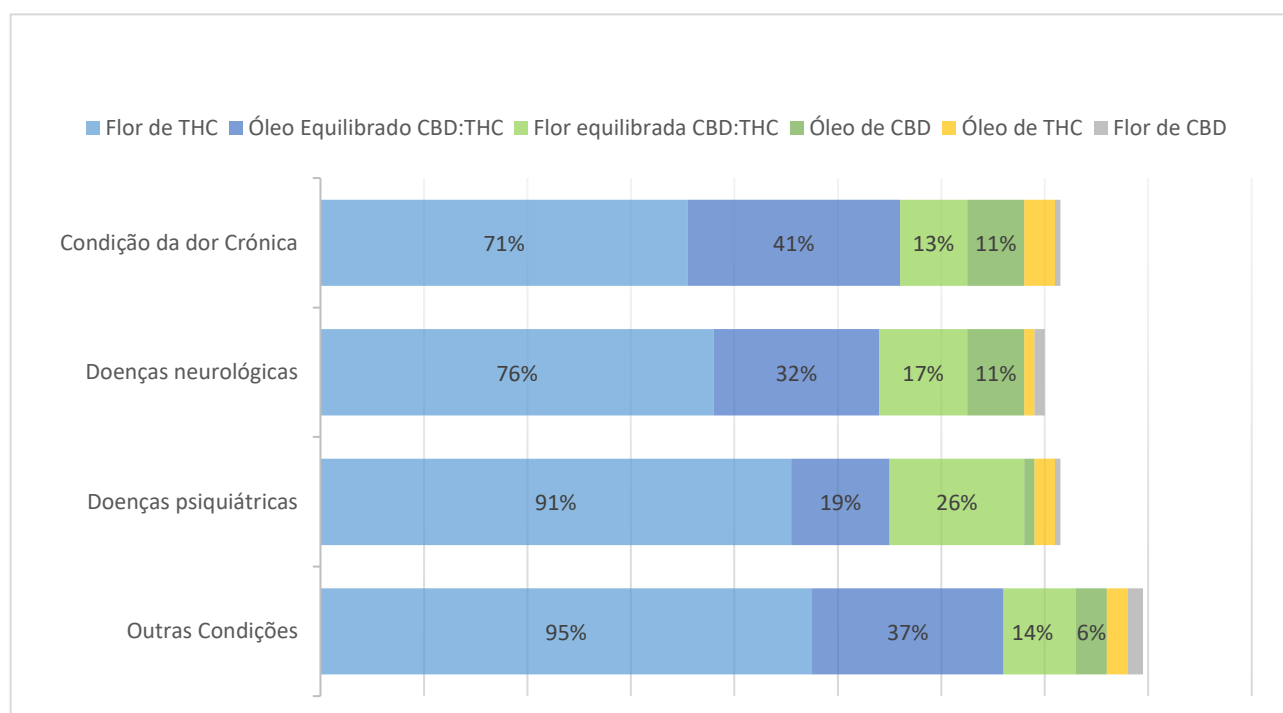


Figura 21-Tipo de Produto prescrito, dentro do Projeto Tenty21, adaptado de Canna Monitor [97].

Atualmente, é necessário que um médico tenha o direito de prescrever Canábis e esta só pode ser prescrita para uma gama limitada de doença. Estas doenças incluem formas graves de epilepsia, doentes de quimioterapia com vômitos ou náuseas e pessoas com esclerose múltipla (EM) que sofrem de rigidez muscular e espasmos.

Até à data, 100% dos produtos de Canábis medicinal prescritos no Reino Unido são importados. Este facto faz do Reino Unido um caso isolado no mercado global, uma vez que

o país é o maior exportador mundial de Canábis medicinal. Só em 2019, o Reino Unido produziu 320 toneladas de Canábis legal, representando 75% do mercado global (468,3 toneladas). Estes valores indicam que, talvez economicamente, o Reino Unido está a beneficiar da exportação da sua própria produção de Canábis, uma vez que esta cumpre rigorosas normas de qualidade a nível mundial [48].

Em 2023, importou 24 toneladas de Canábis, o triplo do ano anterior, 2022, em que importou 8 toneladas.

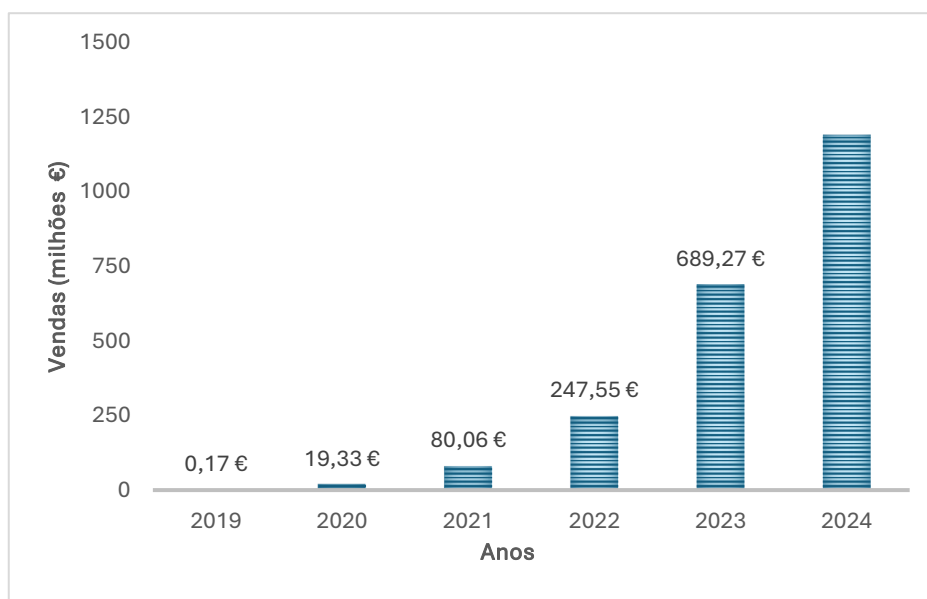


Figura 22-Vendas anuais de canábis medicinal, no Reino Unido, adaptado de Statista [98].

Nas vendas do Reino Unido, também é verificável um aumento abrupto nos últimos dois anos, estando previsto que alcancem 689 milhões de euros, em 2023.

Em agosto, de 2023, foram anunciados no Reino Unido, o início de dois novos testes clínicos direcionados à dor crónica não cancerígena e ao uso de formulações de CBD para o tratamento de dor associada à endometriose. Estes seriam os dois primeiros ensaios clínicos controlados randomizados, no Reino Unido, desde que a GW Pharmaceuticals realizou os ensaios clínicos com o que colocaram no mercado, o Epidyolex e o Sativex[25], [26].

Portugal

O mercado da Canábis medicinal em Portugal abriu em 2018, com a possibilidade de cultivar, produzir, importar/exportar e comercializar preparações de Canábis medicinal [5], [18].

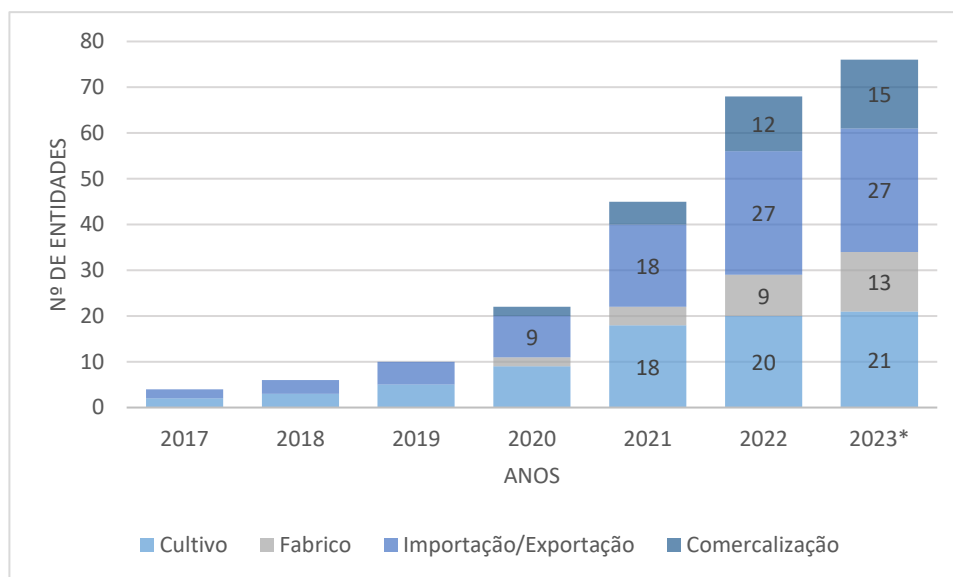


Figura 23-Número de Entidade com autorização final emitida, *até agosto, adaptado de INFARMED I.P.[40]

Tal como representado na Figura 23, em agosto de 2023, 21 entidades tinham autorização final de cultivo, 13 de fabrico, 27 de importação/exportação e 15 de comercialização [40].

O mercado português é ainda limitado, com menos de 400 prescrições registadas no primeiro semestre de 2022. Estes números representam uma tendência de crescimento de 188% em relação ao período homólogo e prevê-se que continuem a crescer[25].

Sendo Portugal, um mercado pequeno, a sua produção é maioritariamente destinada à exportação, principalmente para a Alemanha, e Israel, tendo a exportação aumentado de ano para ano até 2023, em que atingiu, em agosto, 5,4 toneladas [35], [40].

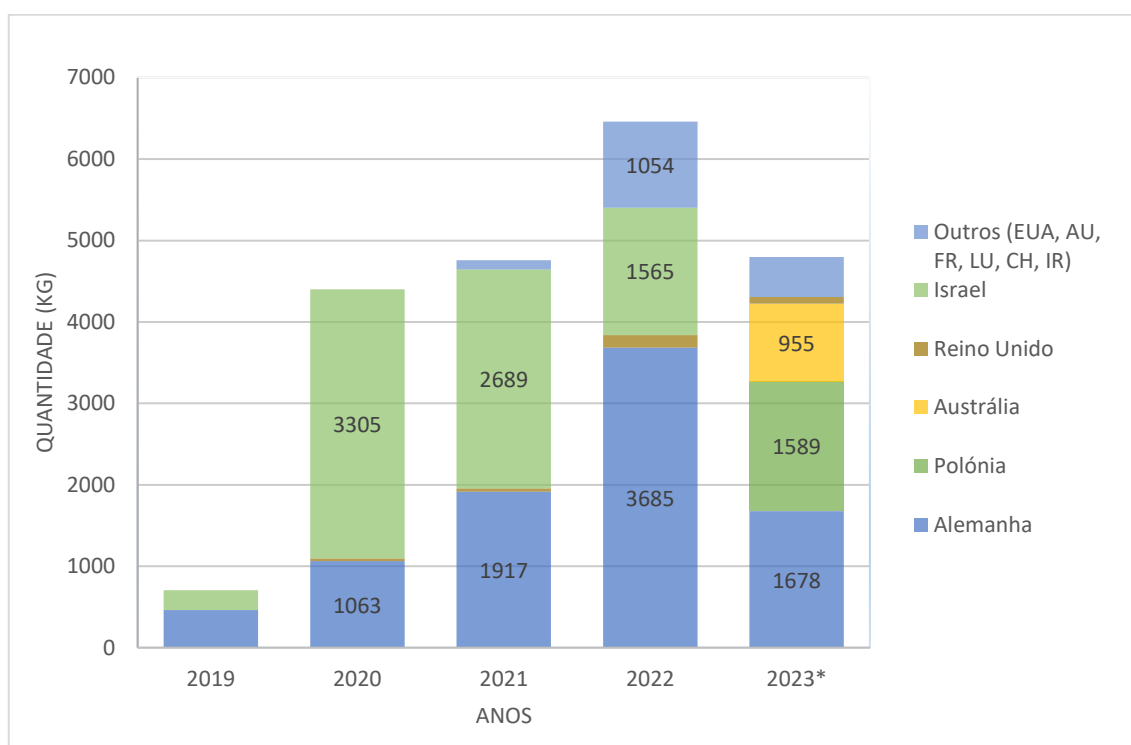


Figura 24-Países Destino da Exportação, *até agosto, adaptado de INFARMED I.P. [40]

Em setembro de 2023, ocorreu uma das maiores transações de flor de Canábis Medicinal na Europa, quando Portugal exportou quase 5,5 toneladas para a Alemanha, avaliado em 5 milhões de euros[49].

4.3 Conclusões do Estudo de Mercado

Para concluir a análise realizada nos pontos acima, fora da Europa, o Canadá e os Estados Unidos da América ocupam posições importantes no mercado de Canábis medicinal e não dependem de importação de mercado externo para assegurar as suas necessidades. O mesmo não acontece com os países europeus, Alemanha e Reino Unido.

A exportação de 5,5 toneladas de Portugal para a Alemanha, foi um momento marcante e de grande vantagem para Portugal, marcando assim, um futuro promissor.

Quanto às formas de venda do produto, os extratos, formulados e não formulados, estão a ultrapassar as vendas de flor de Canábis, o que seria expectável, uma vez que, um médico tem, sobre os extratos de Canábis, um grau muito maior de confiança e controlo, quanto à dosagem administrada e consistência do produto.

4.3.1 Localização da Unidade Fabril de Produtos Farmacêuticos à base de Canábis Medicinal

Após a análise do mercado e tiradas as devidas conclusões, é assegurada a possibilidade de implementar uma nova fábrica **em Portugal**. Para além do caráter evolutivo que revela, na expansão para o comércio externo, também o crescente licenciamento de unidades fabris e entidades internas, demonstra segurança e credibilidade por parte da entidade reguladora e dos investidores. Para além disso, outros pontos favoráveis ao investimento da indústria de Canábis medicinal em Portugal, são[35], [40]:

- Portugal, é membro da União Europeia e tem uma posição geoestratégica que promove exportação e importação com fácil acesso ao mercado europeu, Médio Oriente, África e América.
- Usufrui de um dos menores custos de produção do mundo devido, principalmente, às temperaturas climáticas e condições de luz natural favoráveis ao cultivo de Canábis Medicinal. A temperatura climática possibilita o cultivo outdoor, reduzindo a necessidade de aquecimento em estufas. Não só o clima, mas também as horas de exposição ao sol e dias de sol por ano são pontos positivos ao considerar Portugal, sendo Lisboa a segunda cidade europeia, com maior média de exposição solar por ano. Possui no seu território, grandes áreas agrícolas irrigáveis disponíveis a preços bastante competitivos.
- Quanto à mão de obra, Portugal incentiva a escolaridade e instrução, tendo universidades com grande reputação nas áreas de Ciências da Vida e Engenharia. Posto isto, possui de mão de obra especializada e técnica com vasta experiência na indústria farmacêutica, onde o Canábis medicinal se insere. Comparativamente com o resto da Europa, o preço de mão de obra em Portugal é atrativo ao investidor.
- Para além disso, a indústria do Canábis Medicinal, é regulamentada pelo INFARMED I.P., uma das agências de saúde europeias mais rigorosas e mais exigentes.
- Em Portugal, existem várias associações de apoio à indústria de Canábis Medicinal, bem como, consultoras especializadas com experiência e conhecimento de suporte em investidores na Indústria.

4.3.2 Indústria em Portugal

Regulamentação em Portugal

Portugal legalizou o uso da planta Canábis para fins medicinais a 1 de julho de 2018, mas inicialmente o INFARMED I.P. já tinha autorizado o seu cultivo em 2014. A sua

regulamentação surgiu em 2019 com a publicação de uma lei que determina qual deve ser a preparação e como devem ser receitadas as substâncias medicinais da planta Canábis[18].

A planta *Canábis Sativa L.* é classificada como um estupefaciente, em território nacional, assim, é proibida a sua utilização para fins não medicinais, com exceção, da utilização de fibras e sementes de variedades com baixo teor de THC, para fins industriais, segundo consta na Tabela I-C, anexa ao *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro*.

Segundo o *Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro*, um medicamento à base da planta Canábis, é um medicamento que tenha substância ativa; uma ou mais substâncias derivadas da planta Canábis; uma ou mais preparações à base da planta Canábis ou uma associação entre ambos. Uma preparação à base Canábis é obtida submetendo as substâncias derivadas do Canábis a tratamentos como, extração, destilação, fracionamento, purificação, concertação ou fermentação.

A introdução no mercado de medicamentos à base de Canábis, está sujeito a uma autorização de introdução no mercado (AIM).

Atendendo à sua classificação e características, a sua venda é apenas feita em farmácias e a aquisição para fins medicinais só é permitida na posse de prescrição médica, mas esta também é limitada. A prescrição de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de Canábis, para fins medicinais, apenas é admitida nos casos em que se determine e comprove que todos os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados já não estão a produzir os efeitos esperados ou provoquem efeitos adversos relevantes, e se as preparações e substâncias a receitar já tiverem autorização de colocação no mercado (ACM), concebida pelo INFARMED I.P.[5]

Para a obtenção de uma autorização para o fabrico de medicamentos à base da planta Canábis, para fins medicinais, é necessário demonstrar que se cumprem as boas práticas de fabrico de medicamentos de uso humano (GMP).

O processo de licenciamento em Portugal encontra-se dividido em quatro fases:

- Obtenção da aprovação do pedido de autorização de cultivo, fabrico, importação e exportação e/ou comércio por grosso.;
- Realização de Vistoria pelo INFARMED I.P. para verificação do cumprimento dos requisitos regulamentares aplicáveis, às instalações construídas e processos implementados;
- Realização de Vistoria pela Direção Nacional da Polícia de Segurança Pública para verificação do cumprimento dos requisitos regulamentares relativamente à segurança das instalações construídas;

- Aprovação das autorizações de cultivo, fabrico, importação e exportação e/ou comércio por grosso.

Produtos permitidos em Portugal

O primeiro produto aprovado em Portugal no âmbito de uma Autorização de Colocação no Mercado (ACM), foi a flor seca, com 18% de THC e <1% de CBD, vendida em sacos de 15g, tendo começado a ser vendida em abril de 2021. Esta deve ser consumida por vaporização e tem um custo de 150 euros. Pode ser receitada a pacientes com dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso), espasticidade associada à esclerose múltipla ou a lesões da espinal medula, náuseas e vômitos (resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para a hepatite C) e estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA [50], [51].

O Sativex foi o primeiro medicamento à base de Canábis medicinal aprovado e comercializado em Portugal e que possui a obrigatória autorização de introdução ao mercado (AIM). Este medicamento é indicado para a “melhoria dos sintomas em doentes com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla (EM)”, segundo o INFARMED I.P., e é administrado por inalação. O Epidyolex, é usado para tratar crises de epilepsia e, em Portugal, está incluído num grupo de acesso precoce aprovado pelo INFARMED, para pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet[7].

Em março de 2024, o INFARMED I.P. autorizou a venda de mais 3 novos produtos derivados da planta Canábis para fins medicinais em Portugal, sendo eles, “Satalliv”, produzido pela empresa farmacêutica portuguesa Ferraz Lynce, uma solução oral, “Tilray THC 5 CBD 20 Oral Solution”, produzida pela Tilray, e “Hexacan – Hexa 01 Alto THC 20%”, produzida pela também portuguesa, PortoCanna que consiste em 10g de flor seca[51].

Portugal soma assim quatro medicamentos com aprovação ACM, e dois com aprovação AIM.

Tabela 1-Produtos Farmacêuticos permitidos em Portugal[51], [52]

Produto	Embalagem	Preço de venda / €
<i>Sativex 2.7mg/ml THC+ 2.5mg/ml CBD</i>	3x10ml	475,27€
<i>Epidyolex, (cannabidiol)</i>	100ml	1002€ (na Europa)
<i>Tilray Flor Seca THC 18</i>	15g	150.87€
<i>Satalliv 10mg/ml CBD</i>	30ml e 50ml	Sem informação
<i>Tilray THC 5 CBD 20 Oral Solution</i>	25ml	Sem informação
<i>Hexacan – Hexa 01 Alto THC 20%</i>	10g	Sem informação

Investimento na indústria de Canábis em Portugal

A progressiva expansão do continente europeu no Canábis medicinal, tem vindo a motivar a deslocação de importantes operadores mundiais para países estratégicos no continente europeu, como, Portugal ou Reino Unido.

Principais transações na indústria de canábis em Portugal 2018-2022

Ano	Investidor		Empresa Alvo	Valor
2022	Akanda Corp		Holigen	28,1€M
2021	Migration Capital LLC		Piauphy PT	n.a.
2021	Casa Verde Capital LLC*		AceCann	15,0M€
2019	Flower		Holigen	89,2M€
2019	EMMAC Life Sciences Group		Terra Verde	30,5M€
2019	Preze		PresEDX	n.a.
2019	Aurora Cannabis		Gaia Pharm	n.a.
2018	Transnational Cannabis LTD		Enigma Unipessoal	11,9M€

Figura 25-Investimento na industria, em Portugal[35]

O investimento na indústria de Canábis em Portugal, tem estado em crescente aumento nos últimos anos, influenciado pelas políticas de Apoio do governo português, como, PT2020. Deste aumento, beneficiam também o crescente emprego, bem como, a produção e a exportação[35].

A Tilray já investiu 20 milhões de euros na sua fábrica em Portugal, e tem planos para investir mais 100 mil[35].

À data, é conhecida a intenção de indústrias investirem nos próximos cinco anos cerca de 500 milhões de euros.

4.4 Seleção da Capacidade a instalar

Para planear a construção de uma nova unidade fabril, um dos primeiros passos nesse sentido é o cálculo da capacidade a instalar e, uma vez estudado o mercado e percebidas as suas necessidades e oportunidades, estão reunidas as condições para escolher o mercado alvo a atingir, para o qual será calculada a capacidade da fábrica.

De uma perspetiva conservadora e ponderada, foi decidido, numa fase inicial de arranque da produção da fábrica, direccionar a capacidade da instalação para abranger o mercado na Alemanha e Portugal.

Para o cálculo da capacidade instalada foi adotada a seguinte estratégia:

- › Tendo em conta as indicações terapêuticas aceites pelo INFARMED I.P. e que decorreram de uma extensa pesquisa bibliográfica realizada por esta entidade no sentido de encontrar evidência científica da eficácia e segurança dos produtos à base da planta Canábis para fins medicinais em aplicações terapêuticas, foi recolhido o número de pacientes em Portugal e na Alemanha que sofria de cada uma das patologias.
- › De seguida foi calculado **20%** da soma do número de pacientes, por patologia. Este valor, é uma consideração, que pretende selecionar a parcela de pacientes que utilizam consomem Canábis medicinal ou que estão elegíveis para o fazer. Estes cálculos estão expressos na Tabela 2.

Tabela 2-Número de paciente por patologia, em Portugal e Alemanha [53]-[63]

	Portugal (nº de pa- cientes)	Alemanha (nº de pa- cientes)	TOTAL (nº de pacientes)	20% do número de pacientes
<i>Esclerose Múltipla</i>	6 585	280000	286 585	57317
<i>Lesões na Espinal Medula</i>	308	166400	166 708	33342
<i>Cancro</i>	55 000	502655	557 655	111531
<i>Glaucoma</i>	60 000	1042465	1 102 465	220493
<i>HIV/SIDA</i>	62 000	100000	162 000	32400
<i>Hepatite C</i>	25 000	-	25 000	5000
<i>Dor crónica</i>	3 841 523	5000000	8 841 523	1768305
<i>Dor do membro fantasma</i>	245 000	43411	288 411	57682
<i>Nevralgia do trigémeo</i>	10 000	4160	14 160	2832
<i>Herpes Zoster</i>	1 500	249600	251 100	50220
<i>Síndrome de la Tourette</i>	40 000	40000	80 000	16000
<i>Epilepsia</i>	55 000	810000	865 000	173000
<i>Epilepsia (síndrome de Dravet and Lennox-Gastaut)</i>	500	3910	4410	882

- › Outro parâmetro considerado foi a dosagem diária recomendada, de consumo de canabinóides, consoante a via de administração. Para vias de administração que não seja por inalação (ex.: oral)[64]:

-Dosagem diária mínima: 1,25mg de canabinóides/dia

-Dosagem diária máxima: 30mg de canabinóides/dia

-Dosagem média diária: **15,62mg de canabinóides/dia**

- › Com estes dados, foi possível calcular a quantidade total de canabinóides necessária por indicação terapêutica, por ano. Como o mercado de Canábis medicinal é um mercado pequeno e em desenvolvimento, considerou-se para arranque de funções da fábrica e introdução no mercado, um **Market Share de 3,5%** [65]. Assim, obteve-se a quantidade de canabinóides, por patologia que se pretende atingir:

Tabela 3-Quantidade de canabinóides, considerando um Market Share de 3,5%

	Market Share (quantidade em Kg de canabinóides)
<i>Esclerose Múltipla</i>	11,44
<i>Lesões na Espinal Medula</i>	6,66
<i>Cancro</i>	22,26
<i>Glaucoma</i>	44,01
<i>HIV/SIDA</i>	6,47
<i>Hepatite C</i>	1,00
<i>Dor crónica</i>	352,97
<i>Dor do membro fantasma</i>	11,51
<i>Nevralgia do trigémeo</i>	0,57
<i>Herpes Zoster</i>	10,02
<i>Síndrome de la Tourette</i>	3,19
<i>Epilepsia</i>	34,53
<i>Epilepsia (síndrome de Dravet and Lennox-Gastaut)</i>	0,18
TOTAL	505

- › Assim, com a soma dos valores acima, obtém-se a quantidade anual de canabinóides que a unidade fabril poderá produzir por ano, estabelecendo-se assim uma capacidade anual instalada de **505 kg de canabinóides**.

4.4.1 Produtos Finais

Para a produção anual definida, com base em todos os estudos realizados até este ponto, os produtos que a instalação irá estar dedicada a produzir serão extratos, mais especificamente:

- Isolados, sobre a forma de API
- Nanoemulsões, sobre a forma de produto acabado

A decisão de dedicar a produção da fábrica a Isolados de Canábis, sobre a forma de API, recai sobre os seguintes fatores:

- Pureza e consistência: Os isolados de CBD são a forma mais pura do canabinóides, contendo normalmente mais de 99% de CBD. Este elevado nível de pureza garante a consistência da dosagem e elimina o risco de efeitos psicoativos indesejados associados ao THC, tornando os isolados de CBD ideais para fins medicinais. Os pacientes e os profissionais de

saúde podem dosear com exatidão os isolados de CBD, proporcionando resultados terapêuticos adequados ao paciente e reproduzíveis.

- Versatilidade e personalização: Os isolados de CBD oferecem versatilidade na formulação e dosagem, desde cápsulas, tinturas, produtos tópicos e comestíveis, os isolados podem ser incorporados em vários sistemas de administração para tratar eficazmente diferentes condições. Além disso, a ausência de sabor e odor nos isolados de CBD torna-os adequados para serem misturados em diversas formulações sem alterar os perfis de sabor ou aroma.

- Risco de contaminação minimizado: Em comparação com os extratos de espectro total ou de espectro alargado, os isolados de CBD apresentam um risco menor de contaminação por pesticidas, metais pesados e outras impurezas normalmente encontradas nas plantas de Canábis. O processo de produção dos isolados de CBD envolve etapas rigorosas de purificação e refinamento, removendo eficazmente os contaminantes e garantindo a segurança do produto. Este perfil de pureza é particularmente vantajoso para os pacientes com sistemas imunitários comprometidos ou com sensibilidade a determinados compostos.

A escolha da produção de nanoemulsões como um único produto final produzido pela unidade fabril, deve-se:

- Biodisponibilidade: As nanoemulsões melhoram significativamente a biodisponibilidade do CBD em comparação com as formulações tradicionais. O pequeno tamanho das gotículas e o aumento da área de superfície das partículas de CBD nas nanoemulsões facilitam a rápida absorção e distribuição no corpo. Esta biodisponibilidade melhorada assegura uma entrega mais eficiente do CBD no organismo, maximizando os efeitos terapêuticos e minimizando os requisitos de dosagem. Os pacientes podem alcançar os resultados desejados com doses mais baixas de CBD, reduzindo o risco de efeitos secundários e melhorando a adesão ao tratamento.

- Estabilidade e prazo de validade: As nanoemulsões oferecem estabilidade e prazo de validade superiores em comparação com as formulações convencionais de CBD. A dispersão uniforme das partículas de CBD em soluções à base de água evita a agregação e a sedimentação ao longo do tempo, garantindo uma potência e eficácia consistentes durante toda a vida útil do produto. Os fabricantes podem produzir nanoemulsões de CBD com estabilidade de prateleira alargada, reduzindo a necessidade de conservantes e aumentando a segurança do produto para os pacientes.

- Solubilidade em água e versatilidade: As nanoemulsões de CBD são solúveis em água e compatíveis com uma vasta gama de formulações líquidas, incluindo bebidas, tinturas e produtos tópicos. Esta natureza compatível com a água permite a integração conveniente do CBD em várias formas de dosagem sem comprometer a solubilidade ou a estabilidade.

- Entrega rápida e direcionada: As nanoemulsões permitem um rápido início de ação e uma administração direcionada do CBD a tecidos ou órgãos específicos do corpo. A pequena dimensão das partículas e a distribuição uniforme do CBD nas nanoemulsões facilitam uma absorção eficaz através das membranas mucosas, como a mucosa oral e o trato gastrointestinal, conduzindo a efeitos terapêuticos mais rápidos.

Em terreno nacional, a maior incidência de empresas de Canábis medicinal está no cultivo, sendo já licenciadas 27, para apenas 13 licenciadas para produção, tal como referido na Figura 23. Analisando estes valores Portugal tem mais espaço para implementação de unidades de fabrico de extratos, estando também assim na proximidade de matéria-prima, que é flor de Canábis medicinal.

Portugal exporta essencialmente planta, pondo em evidência oportunidades de progredir na cadeia produtiva, com o fabrico de extratos e formulados, capturando maior valor acrescentado.

4.5 Preços

Feita a análise do mercado, e decidido o tipo de produtos a fabricar e comercializar, é necessário fazer uma análise dos preços de venda dos produtos do mercado. Para o mercado em causa não se adequava o estudo de oscilação de preços ao longo de um período de tempo, assim foi estudado o preço da grama de canabinóide por diferentes tipo de produtos.

Foi recolhida uma longa lista de produtos formulados de Canábis medicinal em forma de soluções líquidas. Os preços obtidos eram preços de venda de produto nas farmácias, assim, para estimar o preço da grama de canabinóide foi necessário retirar a margem de lucro da farmácia e do distribuidor.

Assumindo uma margem de lucro de venda nas farmácias de 60%, foi feito o cálculo:

$$\text{Margem de Lucro} = \frac{\text{Receita} - \text{Custo}}{\text{Receita}} \quad (4.1)$$

Deste cálculo, foi obtido o preço de venda às farmácias. Assim, sobre estes valores foi repetido o mesmo cálculo assumindo agora 50% de margem de lucro dos distribuidores. No final, o valor do parâmetro do *Custo* é o preço médio por grama de canabinóide.

Repetindo o mesmo racional para a flor seca, os preços médios por produto e por grama de canabinóide estão indicados na Tabela 4:

Tabela 4-Preço por grama de canabinóide[66]-[72]

Produto	Preço/g
Flor Seca com teor de Canabinóide de 20%	0,8 €/g
Canabinóides em Formulados	50 €/g

Após estudo o mercado, e decididos os produtos a fabricar e a quantidade a produzir, estão reunidos os elementos base para iniciar o Projeto de Engenharia. Este irá iniciar-se com a decisão da tecnologia de extração a adotar, seguido da estruturação do processo produtivo para produção de Isolado de CBD e nanoemulsões de CBD.

5.1 Escolha da Tecnologia

No Capítulo 2.6, foram apresentados os diversos métodos de extração de Óleos de Canábis, desde extração mecânica, extração com auxílio de solvente e extração sem solvente. Os métodos mais usados para produção medicinal são, a extração com CO₂ supercrítico e a extração com Etanol, e assim foi feita uma análise e comparação dos fatores considerados mais importantes e com maior impacto no processo, no rendimento e na instalação, identificados na Tabela 5.

Tabela 5-Comparação dos Métodos de Extração [73]-[80]

Critério	CO2 Supercrítico	Etanol
Extração de Canabinóides	85-95%	60-85%
Seletividade	Alta seletividade para extrair os compostos desejados.	Extrai uma larga gama de compostos, incluindo os compostos indesejados, requerendo posterior separação.
Preparação da matéria-prima	A moagem é obrigatória.	A moagem não é necessária, o etanol pode processar as flores inteiras.
Segurança de operação	Gás inerte, sem risco de incêndio. Os riscos de eletricidade estática e asfixia são atenuados com uma	Riscos significativos de explosão e de incêndio.

	instalação e formação adequadas.	
Solvente	Sem solvente residual. O sistema de circuito fechado recicla o CO ₂ e as perdas são muito reduzidas. Custo muito baixo, cerca de 0,60€/kg.	O etanol é caro e tem uma perda de cerca 20% em cada ciclo. A recuperação do etanol para reutilização é dispendiosa.
CAPEX e OPEX	Consumo de energia mais baixo. Necessidade de pessoal mais qualificado para operar o sistema.	Elevado consumo de energia. Mais simples de operar, mas em equipamentos automáticos requer uma pessoa qualificada para definir os parâmetros das receitas.
Infraestrutura	Pode ser utilizada sala limpa normal (Classe D). Os fornecedores de CO ₂ alugam as garrafas na compra de CO ₂ . Requer salas ATEX zona 2 em todas as etapas em que se use pentano e etanol.	É necessário salas com condições anti explosão. Requer salas com requisitos ATEX zona 2 para funcionar. É necessária uma maior ventilação e renovação do ar. Armazenamento necessário.
Ambiente	Consome CO ₂ , não produz CO ₂ . Utilizado para produzir vários produtos farmacêuticos. Elevada recuperação de solventes (+90%).	O etanol é desperdiçado durante o processamento. Biomassa contaminada com etanol.
Terpenos	Muito eficaz para preservar os terpenos.	Um condensador adicional permite recuperar os terpenos, mas não é tão eficaz como o CO ₂ . Difícil de separar canabinóides e terpenos.

Qualidade do Extrato:

A extração supercrítica de CO₂ produz um extrato mais limpo e com maior pureza, uma vez que pode seleccionar canabinóides e terpenos, deixando para trás outros compostos. Isto resulta frequentemente num extrato de cor mais clara e mais refinado, com um perfil de sabor mais suave. O CO₂ é valorizado pela sua capacidade de reter os terpenos na substância extraída. Por conseguinte, é ideal para a produção de destilados de espectro completo com terpenos associados.

A extração com etanol pode resultar num extrato de espectro completo, contendo uma gama diversificada de canabinóides e terpenos. No entanto, também extrai clorofila e outros compostos indesejáveis, levando a uma cor mais escura e a um sabor mais forte no produto final.

Outra vantagem do CO₂ é o facto de a sua temperatura crítica ser próxima da temperatura ambiente, tornando-o um solvente ideal para materiais sensíveis à temperatura.

Solubilidade e Seletividade:

O CO₂ supercrítico tem, em relação ao etanol, uma solubilidade mais elevada para alguns compostos presentes na Canábis, incluindo terpenos e flavonoides. Em contrapartida, o etanol tem uma maior solubilidade para compostos polares como a clorofila, o que pode ser indesejável no produto final.

O CO₂ supercrítico pode ser ajustado para extrair seletivamente diferentes compostos da planta de Canábis, ajustando a pressão, a temperatura e a taxa de fluxo do solvente.

Eficiência:

Os métodos de extração com CO₂ supercrítico, tendem a ser mais eficientes do que os métodos com etanol, particularmente para a produção em grande escala. O CO₂ tem um coeficiente de difusão mais elevado do que o etanol, o que significa que pode penetrar mais facilmente na matéria vegetal e extrair os compostos desejados.

Custos:

A extração com CO₂ supercrítico requer equipamentos altamente especializados e dispendiosos, o que a torna mais adequada para operações em grande escala com volumes de produção mais elevados. Os custos iniciais de investimento na extração com CO₂, são mais elevados, no entanto podem ser compensados pela qualidade e eficiência superiores do processo de extração. Pelo facto de serem equipamentos com elevado grau de especialização, requerem mão de obra altamente treinada. O custo da Operação fica mais barato na extração de CO₂, pois o consumo de solvente é muito menor na extração de CO₂, em comparação com a extração com Etanol.

A extração de etanol é frequentemente mais rentável e acessível para operações de pequena e média escala devido aos requisitos relativamente simples em termos de equipamento e a um investimento inicial mais baixo.

A extração com Etanol, é um processo executado a baixas temperaturas. Inicialmente, o etanol é arrefecido a menos de -20°C, antes de ser adicionado à flor seca moída. A energia necessária para arrefecer o etanol até estas baixas temperaturas e, para o evaporar no final do processo, torna o dispêndio energético na extração com Etanol, cerca de 3-6 vezes superior ao custo da extração com CO₂ [81].

Segurança:

O CO₂ é considerado um solvente seguro e não tóxico, o que o torna uma escolha preferencial para a extração. Não é inflamável e não deixa resíduos nocivos no produto final. No entanto, as altas pressões e condições supercríticas envolvidas na extração com CO₂ requerem equipamento especializado e protocolos de segurança.

O etanol é considerado seguro para fins de extração, especialmente quando se utiliza etanol de qualidade alimentar e de alta resistência. No entanto, é inflamável e pode apresentar riscos se não forem tomadas as devidas precauções durante a extração e a recuperação do solvente, o que requer zonas ATEX.

Impacto Ambiental:

A extração de CO₂ é considerada amiga do ambiente, uma vez que o CO₂ está livremente disponível na atmosfera, não é tóxico e pode ser reciclado.

O etanol é um recurso renovável, mas a sua produção pode ter implicações ambientais, como as emissões de gases com efeito de estufa e o consumo de energia. Além disso, a extração de etanol exige um pós-processamento para remover os solventes residuais.

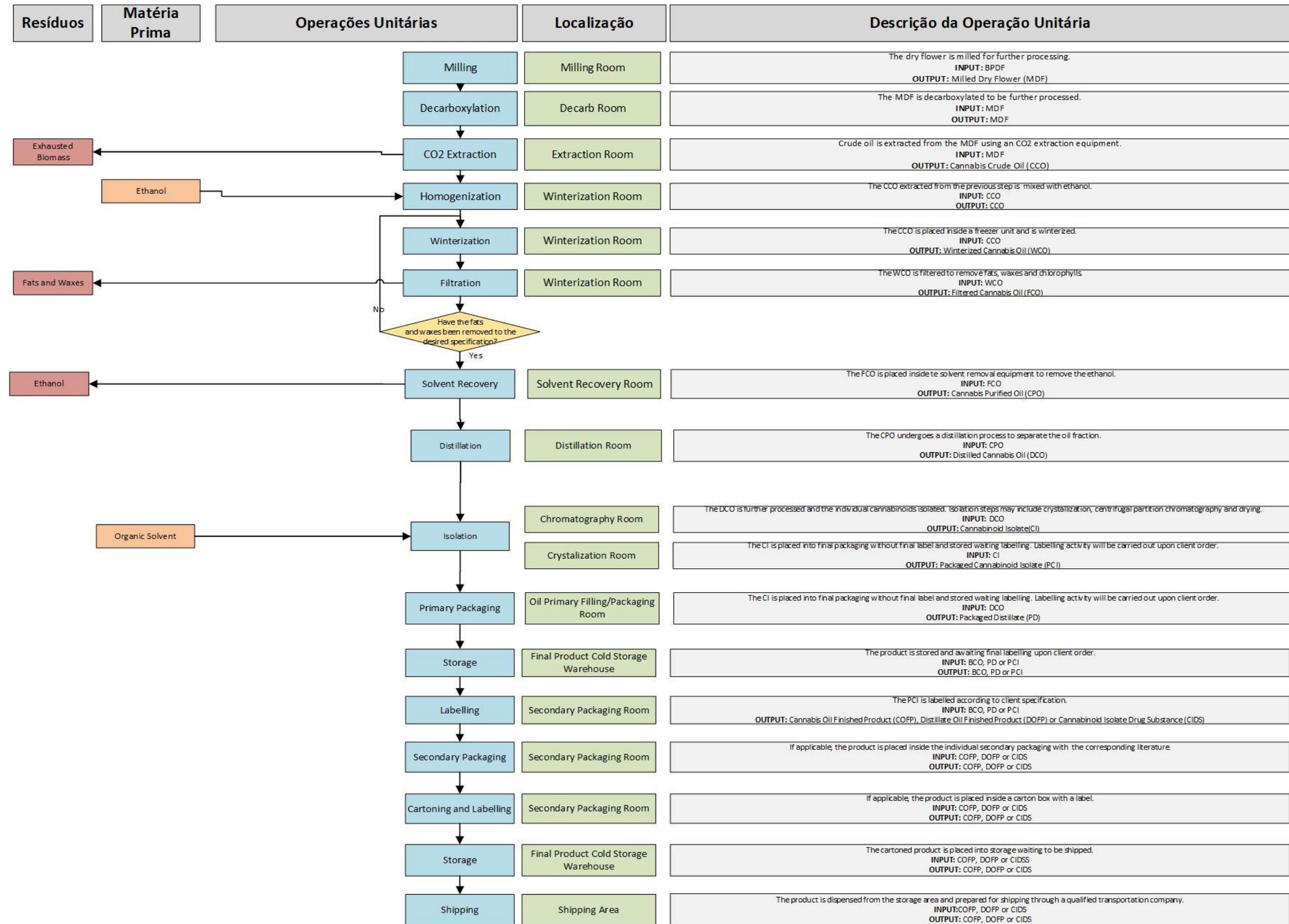
Analisados todos os critérios considerados como importantes, a ter em conta na decisão de tecnologia de extração a utilizar, a **extração com CO₂ supercrítico**, foi a escolhida para o processo, pois em relação à extração com Etanol, tem maior eficiência e seletividade, o custo do solvente é mais barato, e é mais segura e menos poluente.

5.2 Descrição do Processo de Fabrico

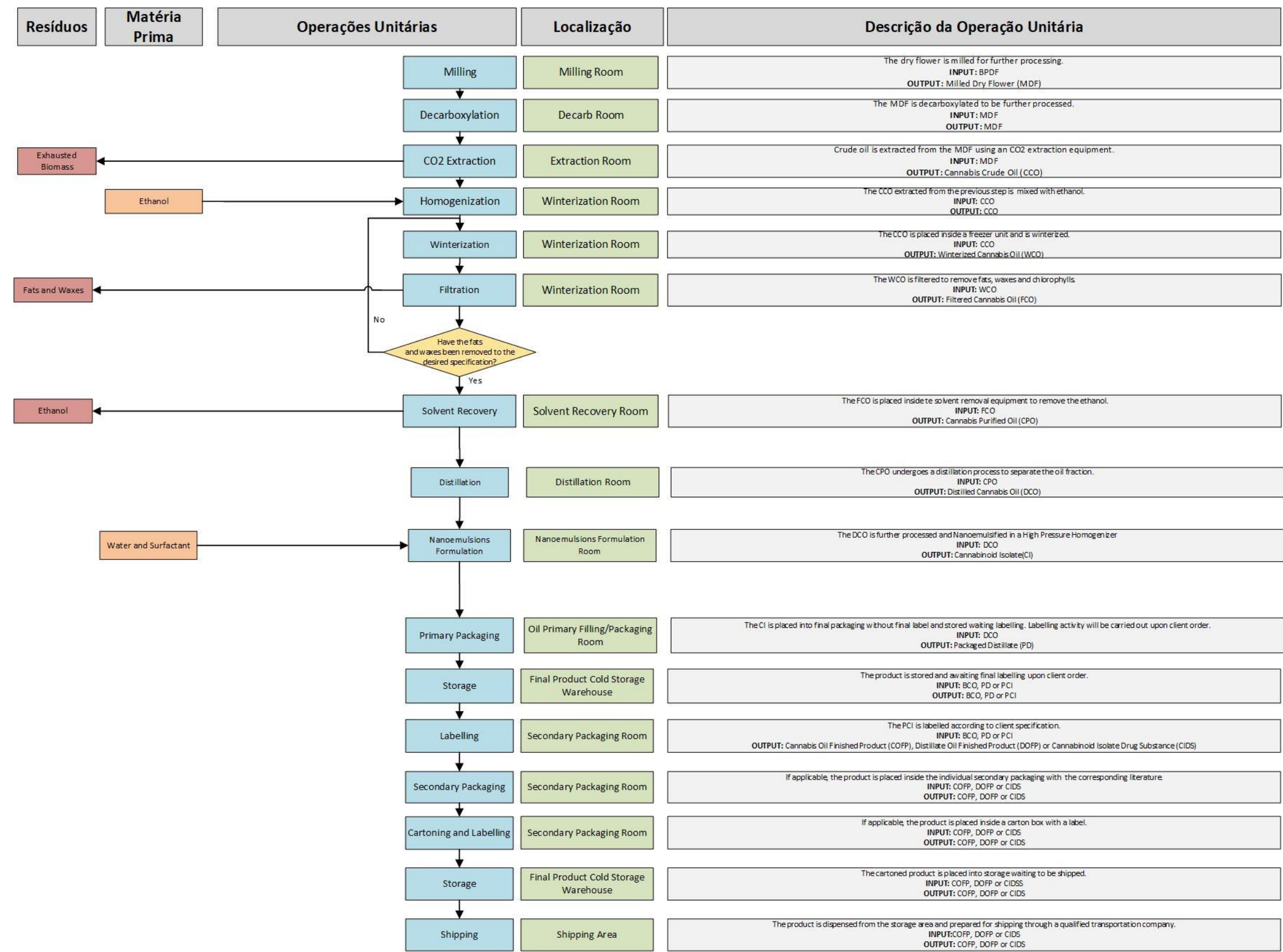
5.2.1 Diagramas de Fluxo de Processo

Os diagramas seguintes demonstram uma sequência de todas as operações unitárias necessárias no fabrico de canábis medicinal na unidade fabril, desde a extração até à purificação, isolamento e embalagem de produtos dois tipos de produto que se pretende produzir [76].

a) Diagrama de fluxo de processo para produção de Canabinóides Isolados, EN



b) Diagrama de fluxo de processo para produção de Formulados de Nanoemulsões, EN



5.2.2 Descrição das Operações

Após a decisão de extração com CO₂ supercrítico e, seguido da apresentação simplificada do fluxo do processo para a produção de isolados de CBD e nanoemulsões, será agora descrito todo o processo produtivo.

A primeira fase do processo de produção é a moagem da flor seca de Canábis. A flor deve ser moída até 1-2 mm, para aumentar a área de contacto com o solvente.

De seguida a flor moída, entra na fase da descarboxilação, em que é colocada num forno a vácuo a temperaturas entre 115°C e 121°C, durante 2 horas, para que os canabinóides passem da forma acídica para a forma descarboxilada. Esta etapa, realizada antes da extração supercrítica acelera o processo de extração pois os canabinóides na forma ácida têm menor solubilidade em CO₂ supercrítico.

Na extração com CO₂ supercrítico é necessária uma mudança de fase e estado físico alterando temperaturas e pressões. Assim a etapa de extração começa com a conversão do CO₂ gasoso para líquido. Isto é atingido elevando a temperatura acima do ponto crítico, a ~ 31°C e 74bar. Em condições supercríticas, o CO₂ apresenta alta seletividade e solubilidade para os canabinóides desejados, e assim penetra na planta dissolvendo as membranas dos tricomas e extraindo terpenos e os canabinóides [75].

Após a extração a solução é passada através de um separador onde o CO₂ fluido é revertido novamente para o estado gasoso, deixando o “óleo bruto” que contém CBD, terpenos e matéria vegetal residual prontos para a etapa seguinte. O separador descarrega por gravidade, a biomassa de Canábis que é recolhida para a etapa seguinte. Após a separação dos canabinóides desejados, O óleo obtido nesta fase, tem elevada pureza pois não contém qualquer vestígio do solvente. O CO₂ é recuperado, liquefeito por um condensador e armazenado num tanque para ser reutilizado no ciclo seguinte [82], [83]:

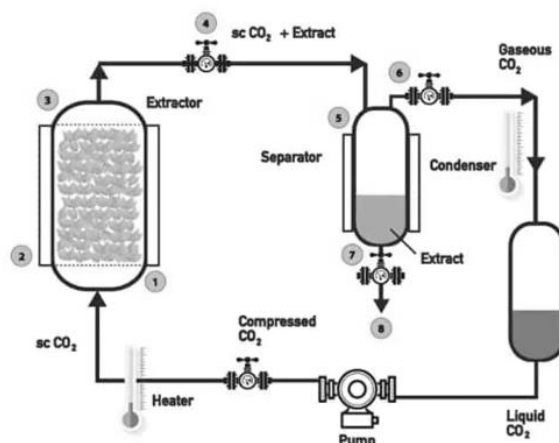


Figura 26- Etapa de extração[82]

O óleo recolhido passa para a etapa de Winterização para a remoção dos lípidos e ceras que foram arrastados com o extrato. O extrato de canabinóides é solubilizado em etanol a uma temperatura de -40°C , durante 24H. A Winterização ocorre a uma razão de 1:10 (óleo:etanol), e pretende precipitar as ceras e o lípidos a baixas temperaturas, que são de seguida filtrados e removidos. O processo de Winterização pode ser repetido várias vezes se a remoção de lípidos e ceras não for suficientemente eficaz num único ciclo [84].

Na fase seguinte o etanol é recuperado e separado do óleo por o processo de evaporação. Nesta altura o produto de Canábis medicinal que se obtém é um Óleo de Espectro Completo ou *Full Spectrum Oil*. Este óleo é encaminhado para a etapa de destilação[84].

O óleo purificado é destilado, e as várias frações separadas (canabinóides, flavonoides, terpenos, etc) por um período de 4-10hr. O processo da destilação, ocorre a uma temperatura máxima no evaporador de 170°C , e no condensador a 20°C , e nesta etapa, pretende-se separar os canabinóides, neste caso o CBD, de todos os outros contaminantes que possam ainda prevalecer no óleo depois de todas as etapas anteriores, estes deverão ser quaisquer solventes remanescentes, lípidos e ceras que possam não ter sido removidos na Winterização, e terpenos [84].

O destilado obtido segue dois caminhos distintos, 50% irá para a formulação de nanoemulsões e os outros 50% seguirão para a etapa de isolamento de cristais de CBD.

Formulação de Nanoemulsões

O método escolhido para utilizar na preparação das nanoemulsões como produto final da unidade fabril foi a homogeneização de alta pressão, por ser o método que garante maior segurança e estabilidade em regime de produção industrial. É um método de elevada energia

que proporciona cavitação de alta intensidade, fornecendo forças de separação elevadas que quebram e dispersam as partículas de óleo para formar nanoemulsões estáveis [10]-[15], [85], [86].

Como falado no capítulo dois, a produção de uma nanoemulsão é a formulação de uma fase aquosa, um óleo disperso na fase aquosa e pelo menos um surfactante. Neste processo o óleo é o destilado de CBD, obtido após o passo da destilação[10].

A escolha do melhor surfactante para a produção da nanoemulsão desejada, utiliza um método HLB (Equilíbrio hidrofílico-lipofílico), que é utilizado para caracterizar a afinidade de um surfactante com a fase oleosa ou aquosa da emulsão. Os valores vão de 0 a 20, em que um valor mais baixo indica solubilidade ao óleo, e um valor mais alta solubilidade à água. Em geral, o valor de HLB corresponde ao solvente dominante e por isso sendo esta uma emulsão óleo-água será indicado um maior valor HLB [10], [87].

É prática comum no campo das formulações combinar surfactantes com alto valor de HLB e baixo valor de HLB. Assim são usados para esta formulação os surfactantes Tween 80 e Span 80 [10], [87].

Assim, do destilado obtido, 50% da produção diária será destacado para a formulação das nanoemulsões.

A emulsão óleo-água é preparada homogeneizando entre 70% a 95% de água destilada (onde 0,01% - 8% é surfactante) com 0,1% a 10% de óleo de Canábis. Esta mistura é agitada usando um agitador de alta velocidade, para formar uma microemulsão [15].

Na câmara do HPH, a mistura é sujeita simultaneamente a forças mecânicas de cisalhamento elevado, oscilações de alta frequência, cavitação e impacto convectivo, e aos efeitos térmicos correspondentes. Estes efeitos mecânicos e físico-químicos resultam num tamanho uniforme e muito pequeno das nanopartículas, alcançando um efeito homogeneizador.

A emulsão é, no fim, forçada a passar por um pequeno orifício a altas pressões, 2000bar, e intensa turbulência, que proporciona às nanoemulsões a formação de nanopartículas de CBD até menos de 50 nanômetros[15], [88].

Isolamento de Cristais de CBD

Os 50% de destilado, destinado à produção de cristais de CBD, irão iniciar o processo de Isolamento. A fração canabinóide é então colocada dentro de um sistema de cromatografia preparativa, que irá anteceder o processo de cristalização com o objetivo de retirar por completo canabinóides (CBG e THCA) que possam não ter sido removidos nas etapas anteriores, mas que iriam cristalizar juntamente com o CBD, contaminando. Depois da cromatografia, a matéria recuperada, é misturada com o solvente (pentano) numa razão de 1:4, e o

canabinóide alvo, CBD, é precipitado por um período de cerca de 8-14 horas. Depois de os cristais de CBD serem precipitados, eles são enxaguados com água purificada para remover qualquer solvente residual[89].

Após o isolamento, os cristais são colocados dentro de um forno a vácuo para secar durante um período de 4-5hr. Passado este tempo, obtém-se o isolado com ~99% de pureza, e os cristais estão prontos para serem embalados e rotulados dentro do recipiente primário e armazenados.

5.3 Capacidade de Produção da Instalação

O processo de produção dos produtos a produzir pela fábrica, para o efeito de balanço mássico, foi separado pelas etapas de: Moagem, Descarboxilação, Extração, Winterização, Destilação, Cromatografia, Cristalização e Formulação de Nanoemulsões.

5.3.1 Balanço Mássico

O cálculo do Balanço Mássico foi executado na perspetiva de quantidade de produto de Canábis medicinal recuperado por cada etapa do processo, e com ponto de partida a quantidade de flor seca processada por dia, de modo a atingir uma produção anual de encontro com a capacidade instalada definida de 505kg de canabinóides.

Foram considerados 200 dias anuais uteis de trabalho. A produção terá início com 25kg de flor processada por dia, com uma potência da flor de 20% em CBD.

Na etapa de moagem não foi considerada nenhuma perda de produto. Para a descarboxilação foi calculada uma perda de massa de 13%.

O resultado da etapa da descarboxilação está explícito na Tabela abaixo, onde se pode destacar a potência do Crude de 75% [73].

Tabela 6-Balanço Mássico à Descarboxilação

Eficiência da Descarboxilação	97%
Potência do Crude	75%

A extração revela uma eficiência de 90% e a próxima etapa segue uma massa de crude de 5,2kg.

Tabela 7-Balanço Mássico à Extração

Eficiência da Extração	90%
Massa de Crude, Kg	5,2

Para a Winterização é feita uma solução de 57L, numa razão de 10:1. A eficiência desta fase é de 97% obtendo-se um Óleo de Espectro Completo com uma potência de 85%. A massa de canabinóides desta fase é de 3,6kg.

Tabela 8-Balanço Mássico à Winterização e Filtração

Etanol: Crude	10:1
Solução Etanólica de Winterização, L	57L
Eficiência da Winterização	97%
Potência do Óleo de Espectro Completo	85%
Eficiência da Evaporação	97%
Massa de Canabinóides no Óleo, Kg	3,6

Na etapa que inicia o processo de purificação, obtém-se uma potência de destilado de 92%. Esta é a etapa em que o produto obtido é dividido para os caminhos de produção dos dois produtos a que a instalação se dedica. Assim da massa de destilado obtida segue para cada uma das próximas fases, 1,6kg.

Tabela 9-Balanço Mássico à Destilação[84]

Eficiência da Destilação	80%
Potência do Destilado	92%
Massa de Destilado, Kg	3,1

Isolamento de Cristais de CBD

A cromatografia apresenta uma eficiência de 90%.

Tabela 10-Balanço Mássico à Cromatografia Preparativa

Massa de Destilado para Isolamento	1,6
Eficiência da Cromatografia	90%
Potência do Isolado Líquido	99%
Massa do Isolado Líquido, Kg	1,4

Na última fase da purificação e isolamento de cristais de CBD, obtém-se a massa de cristais produzidos por ciclo.

Tabela 11-Balanço Mássico à Cristalização[89]

Eficiência da Cristalização	90%
Potência dos Cristais	99,5%
Massa de Cristais, Kg	1,3

Após todo o processo de produção de Isolados de CBD, é possível estimar uma produção anual de 255,5 kg/ano.

Formulação de Nanoemulsões

A comercialização das nanoemulsões será feita em frasquinhos de 30ml com 10% de CBD. Para a entrega do produto com estas características, foi calculada a quantidade de óleo destilado em cada frasco e também as gramas de CBD por frasco.

Tabela 12-Balanço Mássico à Formulação de Nanoemulsões

Quantidade de óleo/ frasco, ml	3,3
Quantidade de água por frasco, ml	26,7
g CBD por frasco	3,0
nº de frascos produzidos por dia	518
nº de frascos produzidos por ano	103 569

Assim, irão ser produzidos por dia, 518 frascos, o que levará a uma produção anual de 103 569 frascos.

5.4 Descrição Sumária do Projeto

A fase seguinte será desenhar a planta da unidade fabril, que obedecerá à regulamentação praticada em Portugal, para produtos classificados como “médicos”, contida no “*Eudra-Lex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal for Medicinal for Human and Veterinary Use (“EU-GMP”)*”, e terá como foco principal, evitar a contaminação cruzada. O Projeto de Engenharia irá culminar na seleção dos equipamentos do processo, de extração e purificação, para serem considerados, na seguinte fase, de avaliação Económica e Plano de Negócios.

5.4.1 Unidade de Fabrico GMP

A unidade fabril desenhada, para uma produção anual de 505kg de canabinóides, tem uma área alvo de cerca de 2075m².

Requisitos de GMP de construção

Sendo esta, uma instalação de fabricação de produtos farmacêuticos, a sua construção tem como requisito, a conformidade com as normas GMP, presentes no “EudraLex, Volume 4, Chapter 3: Permisses and Equipments”, que visam principalmente prevenir a contaminação cruzada. Como tal, as áreas de produção, onde o produto está exposto à atmosfera, devem ser construídas com materiais facilmente limpáveis e não degradáveis e/ou descascáveis, sem fissuras ou rasgos[91], [92].

A iluminação, temperatura, humidade e ventilação devem ser adequadas e de modo a não prejudiquem, direta ou indiretamente, o produto durante o seu fabrico, conservação e armazenamento, e o bom funcionamento do equipamento[91].

As zonas de acumulação de poeiras devem ser minimizadas em todas as zonas de produção, o que significa que as salas onde ocorrem operações de fabrico devem ter uma geometricamente quadrada, sem arestas rugosas. Os cantos quadrados devem ser evitados, tanto quanto possível, e devem ser adotados rodapés e sancas arredondados, para fácil limpeza[91].

As portas e janelas dentro das áreas de produção (depois de passar os balneários) devem ser niveladas às paredes e tetos. Os acessórios de iluminação devem também ser nivelados, à superfície onde são aplicados[91].

O pavimento das zonas de fabrico deve ser facilmente lavável (por exemplo, epóxi ou vinil)[91].

Requisitos de GMP de layout

No que diz respeito à configuração geral do edifício, a área produtiva deve ser completamente segregada das restantes zonas da fábrica (Armazéns e Área social)

As salas produção e de auxílio à produção, devem ser dispostas de modo a permitir que o fluxo de produto se efetue entre zonas ligadas por uma ordem lógica, e que corresponda à sequência das operações e aos níveis de limpeza exigidos.

Requisitos HSEE

Na unidade fabril estão presentes 5 salas com classificação ATEX (Sala de Winterização, Sala de Destilação, Sala de Recuperação de Solvente e as duas salas de Isolamento),

pela utilização de solventes líquidos inflamáveis. Todos os materiais de revestimento da sala, porta, instrumentos e equipamentos no seu interior devem ter uma classificação específica ATEX para assegurar a tua resistência a fontes de ignição [93].

Os materiais de construção das zonas de produção, não ATEX, devem ser, pelo menos, aprovados pela FM [94].

Nas áreas com classificação ATEX todos os produtos e solventes, devem ser mantidos em circuitos e tubagens fechadas para evitar a exposição à atmosfera.

Dentro das áreas de laboratório, os solventes inflamáveis podem ser manuseados em pequenas quantidades. Armários de armazenamento adequados devem ser considerados no projeto do laboratório de controle de qualidade.

Devem ser consideradas vias adequadas de evacuação de emergência, de acordo com os requisitos legais aplicáveis e as medidas de autoproteção. As rotas de evacuação devem ser feitas de forma a minimizar as áreas não produtivas (como corredores) dando prioridade a soluções técnicas que prevejam rotas de evacuação de emergência através das salas de produção. A solução desenhada para implementação na fábrica, tem como base os requisitos da *Portaria n.º 1532/2008 de 29 de dezembro, Artigo 304.º*.

O conceito de controlo de AVAC deve ser tal que, em caso de emergência, as pessoas sejam protegidas primordialmente e em segundo lugar, os equipamentos e instalações.

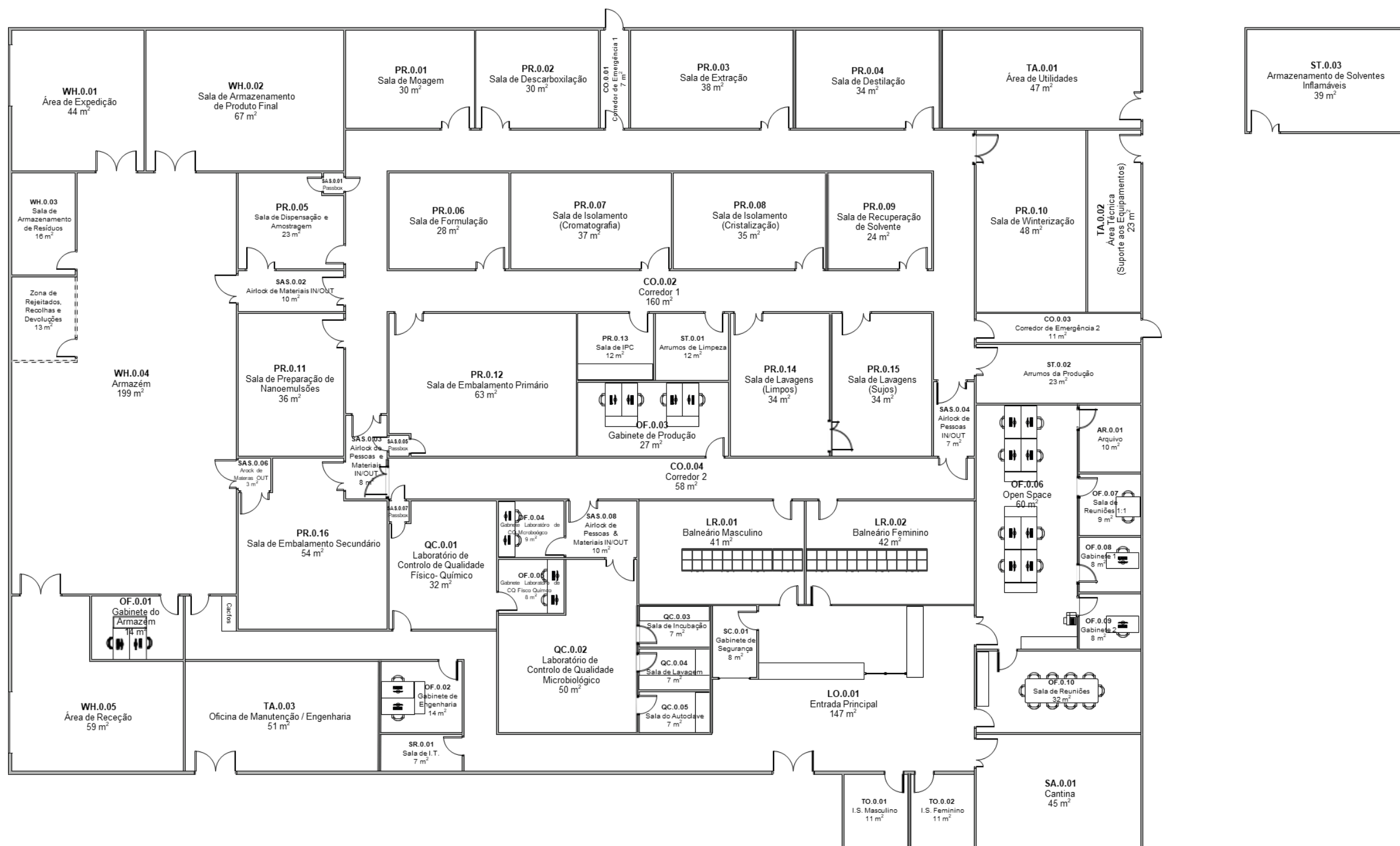
Medidas de Segurança

A natureza dos produtos que se pretendem produzir, exige a implementação de rigorosas medidas de segurança.

As disposições do local e as medidas de segurança estarão em vigor para:

- Controlar todo o pessoal (incluindo pessoal e contratantes) que entra no local realizando atividades licenciadas ou quaisquer áreas dentro do local onde a Canábis ou produtos derivados serão armazenados e os controlos sobre o acesso à Canábis ou produtos derivados;
- Impedir o acesso não autorizado ao site que realiza atividades licenciadas ou quaisquer áreas dentro do site onde a Canábis ou produtos derivados serão armazenados;
- Garantir a segurança física da flor de canábis e de todos os produtos subsequentemente obtidos, produzidos ou fabricados;
- Assegurar a eliminação ou destruição segura dos resíduos ou subprodutos da Canábis [95];

- Qualquer perda ou desvio não contabilizado de matérias-primas ou produtos é detetado e comunicado imediatamente;
- Garantir a segurança do fornecimento, entrega e transporte (incluindo o armazenamento durante o transporte) de Canábis ou produtos derivados;
- Com serviços de emergência, polícia e autoridades governamentais locais para lidar com a perda, roubo, deterioração, eliminação ou destruição de Canábis ou produtos derivados.



Copyright © Rita Victória Abrantes, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.					
- Planta da Unidade Fabril GMP			 		
Desenho nº.	Rev. Nº. 0	1 de 8	A3	ESCALA: 1:200	Elaborado por: Rita Abrantes
Revisão nº.	Razão da revisão				

5.4.1.1 Descrição das instalações

Para uma clara compreensão da unidade de fabrico, o edifício está dividido nas seguintes secções abaixo[92]:

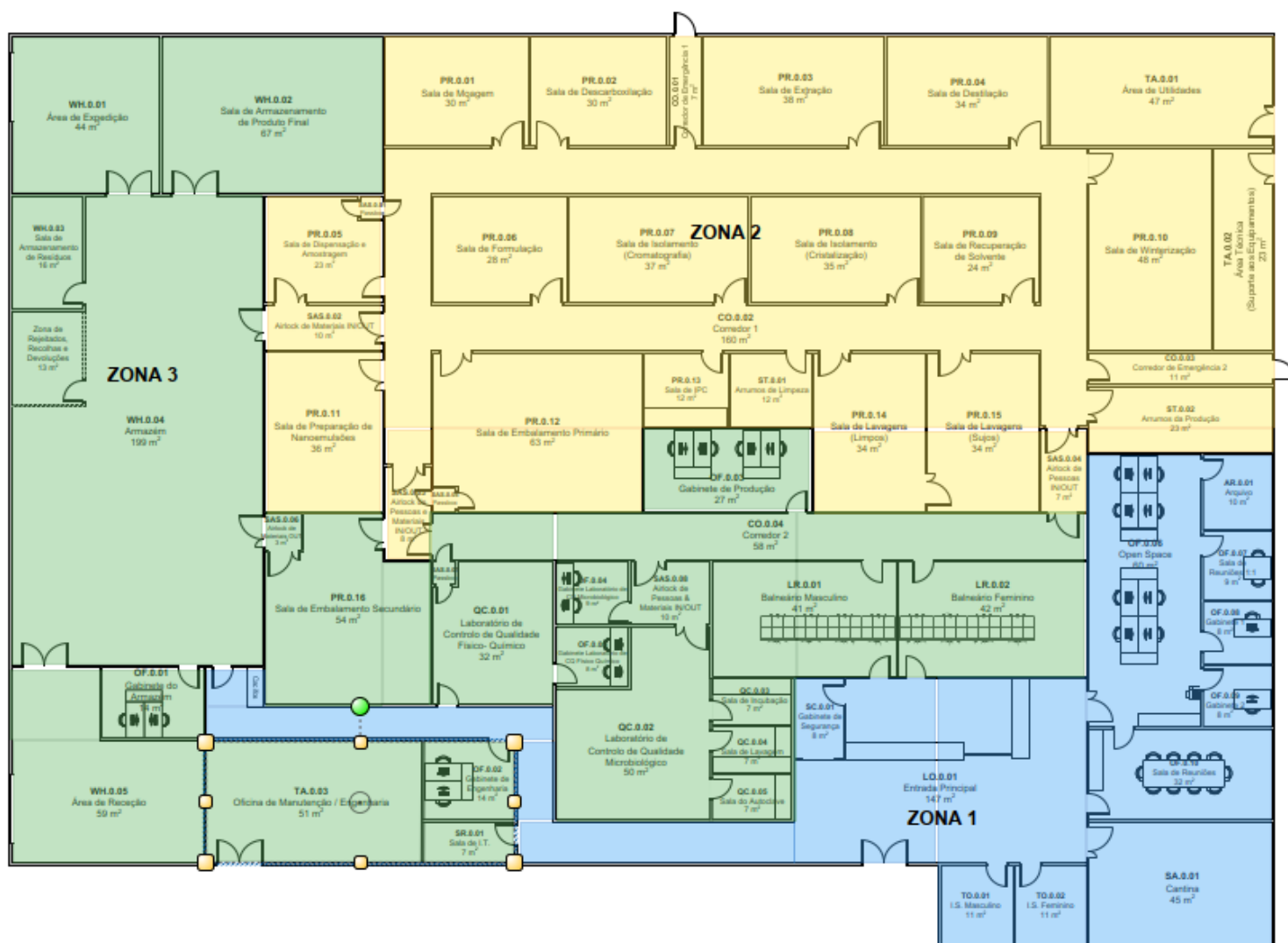


Figura 27-Layout com zonas assinaladas

a) ZONA 1: Área Social e Administrativa, constituída por:

A área administrativa abriga os escritórios administrativos e áreas sociais.

Tabela 13-Descrição das salas da ZONA 1

Codificação	Descrição	Área (m²)
AR.0.01	Arquivo	10
CO.0.01	Corredor de Emergência 1	7
CO.0.03	Corredor de Emergência 2	11
LO.0.01	Entrada Principal	147
OF.0.01	Gabinete do Armazém	14
OF.0.02	Gabinete de Engenharia	14
OF.0.05	Gabinete Laboratório de CQ Físico Químico	8
OF.0.06	Open Space	60
OF.0.07	Sala de Reuniões 1:1	9
OF.0.08	Gabinete 1	8
OF.0.09	Gabinete 2	8
OF.0.10	Sala de Reuniões	32
QC.0.01	Laboratório de Controlo de Qualidade Físico-Químico	32
SA.0.01	Cantina	45
SC.0.01	Gabinete de Segurança	8
SR.0.01	Sala de I.T.	7
TO.0.01	I.S. Masculino	11
TO.0.02	I.S. Feminino	11

- b) **ZONA 2: Zona de produção GMP**, que ocupa a maioria do edifício, e é onde terá lugar a extração de óleos da flor de cânabis e fabrico GMP dos produtos estabelecidos:

Tabela 14-Descrição das Salas da ZONA 2

Codificação	Descrição	Área (m²)
CO.0.02	Corredor 1	160
PR.0.01	Sala de Moagem	30
PR.0.02	Sala de Descarboxilação	30
PR.0.03	Sala de Extração	38
PR.0.04	Sala de Destilação	34
PR.0.05	Sala de Dispensação e Amostragem	23
PR.0.06	Sala de Formulação	28
PR.0.07	Sala de Isolamento (Cromatografia)	37
PR.0.08	Sala de Isolamento (Cristalização)	35
PR.0.09	Sala de Recuperação de Solvente	24
PR.0.10	Sala de Winterização	48
PR.0.11	Sala de Preparação de Nanoemulsões	36
PR.0.12	Sala de Embalamento Primário	63
PR.0.13	Sala de IPC	12
PR.0.14	Sala de Lavagens	34
PR.0.15	Sala de Lavagens	34
PR.0.16	Sala de Embalamento Secundário	54
QC.0.03	Sala de Incubação	7
QC.0.04	Sala de Lavagem	7
QC.0.05	Sala de Autoclave	7
SAS.0.01	Passbox	1
SAS.0.02	Airlock de Materiais IN/OUT	10
SAS.0.04	Airlock de Pessoas IN/OUT	7
SAS.0.05	Passbox	1
SAS.0.08	Airlock de Pessoas & Materiais IN/OUT	10
ST.0.01	Arrumos de Limpeza (Limpos)	12
ST.0.02	Arrumos da Produção	23

As salas limpas na área de produção devem cumprir os requisitos típicos de uma sala limpa farmacêutica. Como tal, as partículas transportadas pelo ar (viáveis e não viáveis) devem ser controladas e cumprir os requisitos de GMP da UE. Estas salas têm monitorização contínua da temperatura, humidade e pressão diferencial.

Áreas de Produção

As flores secas a granel da Área de Armazenamento são transferidas para a PR.0.05 (Sala de Dispensação e Amostragem) para dispensação para a área produtiva e extração.

Desta sala passa para a Sala de Moagem e continua o caminho de extração por: Sala de Descarboxilação; Sala de Extração, Sala de Winterização, Sala de Recuperação de Solvente, Sala de destilação, Salas de Isolamento e Sala de Preparação de Nanoemulsões.

Na Zona de Produção, é necessário ter presentes os seguintes tipos de equipamentos:

- › Moinho – para reduzir o tamanho das partículas da flor seca antes da extração;
- › Forno – Para descarboxilar os canabinóides;
- › Extrator de CO2 supercrítico – extrai o óleo bruto da flor de Canábis;
- › Sistema de Winterização – para diluir e homogeneizar o óleo bruto com etanol
- › Sistema de Filtração de Óleo – para filtrar o material residual precipitado no óleo

Winterizado

- › Evaporador rotativo – para remover o solvente do óleo filtrado
- › Sistema de exaustor – este exaustor é usado para garantir condições ambientais seguras, onde ocorre o manuseio de solventes voláteis
- › Sistema de destilação para iniciar o processo de purificação
- › Equipamento de cromatografia- que irá realizar a cromatografia preparativa
- › Sistema de Cristalização- Para a obtenção de um dos produtos da fábrica (Cristais)
- › Forno – para secar os cristais canabinóides isolados
- › Homogeneizador de Alta Pressão (HPH)- Para a Formulação de Nanoemulsões

O acondicionamento é realizado em PR.0.12 após purificação e formulação. Esta sala dispõe do seguinte equipamento:

- Máquina automática de enchimento, enroscadura/seladora e rotulagem.

Após o acondicionamento, os produtos são movidos para WH.0.02 (Sala de Armazenamento de Produto Final), na Zona 3.

Na Zona 2 estão localizadas as salas com classificação ATEX. As indústrias com zonas ATEX são aquelas onde se pode encontrar atmosferas potencialmente explosivas e que devem garantir as medidas mínimas de proteção dos trabalhadores contra os riscos que envolvem.

As zonas ATEX na unidade classificam-se como Zona 2/Zona 22.

Nesta área, está uma sala de Formulação, que não é usada em nenhuma etapa do processo, nesta fase inicial, no entanto foi incluída na planta, para dar oportunidade à instalação de produzir outro tipo de produtos, mais à frente.

c) ZONA 3: Suporte à Produção GMP

A Zona 3 possui salas para operações de suporte GMP.

Tabela 15-Descrição das Salas da ZONA 3

Codificação	Descrição	Área (m²)
LR.0.01	Balneário Masculino	41
LR.0.02	Balneário Feminino	42
WH.0.03	Zona de Armazenamento de Resíduos	16
WH.0.04	Armazém	199
CO.0.04	Corredor 2	58
OF.0.03	Gabinete de Produção	27
OF.0.04	Gabinete Laboratório de CQ Microbiológico	9
SAS.0.03	Airlock de Pessoas e Materiais IN/OUT	8
SAS.0.06	Airlock de Materiais OUT	3
SAS.0.07	Passbox	1
SAS.0.08	Airlock de Pessoas & Materiais IN/OUT	10
WH.0.02	Sala de Armazenamento de Produto Final	67
QC.0.02	Laboratório de Controlo de Qualidade Microbiológico	50
QC.0.01	Laboratório de Controlo de Qualidade Físico-Químico	32

Áreas de armazenamento WH.0.02, WH.0.03 e WH.0.04

- › WH.0.02 (Armazenamento de Produto Acabado) - é onde o produto acabado é armazenado até ser movido para WH.0.01 (Área de Expedição) para ser enviado ao cliente.
- › A Sala WH.0.03 (Sala de Armazenamento de Resíduos) recebe resíduos controlados da área GMP, que são colocados numa área segregada, onde aguardam para serem expedidos para uma empresa de eliminação de resíduos certificada.

Sala de Embalamento Secundário

- › PR.0.16 (Sala de Embalamento Secundário) é usada para rotulagem de produtos e encartonamento, e necessita de uma Máquina impressora de etiquetas.

Laboratório de QC Físico Químico e Microbiológico

Os Laboratório de Controlo de Qualidade são: o laboratório de Controlo de Qualidade Físico Químico e o Laboratório de Controlo de Qualidade Microbiológico.

Nestes laboratórios realizam-se análises às matérias-primas, materiais de embalagem, controles de processo (IPCs) e testes de produtos finais, bem como outras análises que possam ser necessárias tanto a nível Microbiológico como Físico Químico. A I&D também é realizada em laboratório e dedica-se ao desenvolvimento de novos processos e/ou à escala de processos de fabrico.

O laboratório de QC Físico-Químico está ligado ao corredor CO.0.01 através de uma Passbox que é utilizada para a transferência de amostras da zona de produção GMP para o Laboratório de CQ. A entrada de pessoas neste laboratório é feita pela área externa à produção. Já para a entrada no Laboratório de QC Microbiológico, é necessária a entrada por um airlock pois requer uma adição no fardamento, por ser uma zona classificada.

Vestiários Masculinos e Femininos LR.0.01 e LR.0.02

Os vestiários são utilizados para atividades de fardamento e desfardamento pelos operadores que entram e saem da área de apoio à produção através do corredor CO.0.04. Dispõem de instalações sanitárias e cacifos.

Áreas de Apoio

As áreas de apoio são as seguintes:

- WH Escritório OF.0.01
- Escritório de Produção OF.0.03

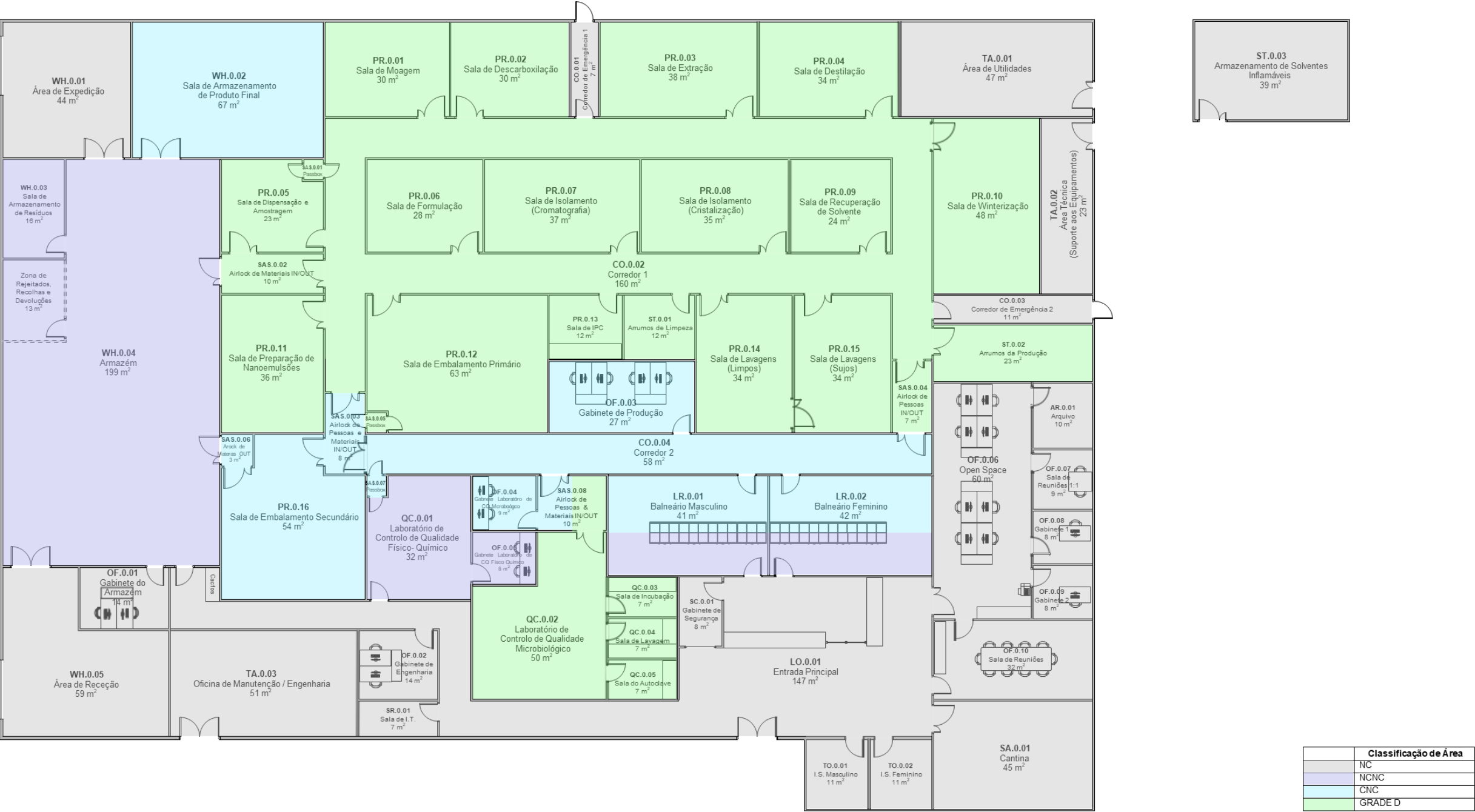
- Airlock SAS.0.01 e SAS.0.11
- Corredor de Emergência CO.0.06

A Área Técnica TA.0.01 comporta quadros elétricos, gases de botija, Sistema de água purificada e Compressor de Ar comprimido.

Existe um edifício adjacente para o armazenamento de Solventes inflamáveis.

O edifício terá um andar térreo e uma área técnica, acima do teto falso do primeiro andar, que precisa de ser caminhável, para manutenção das condutas do sistema HVAC.

5.4.2 Diagrama de Classificação de Área

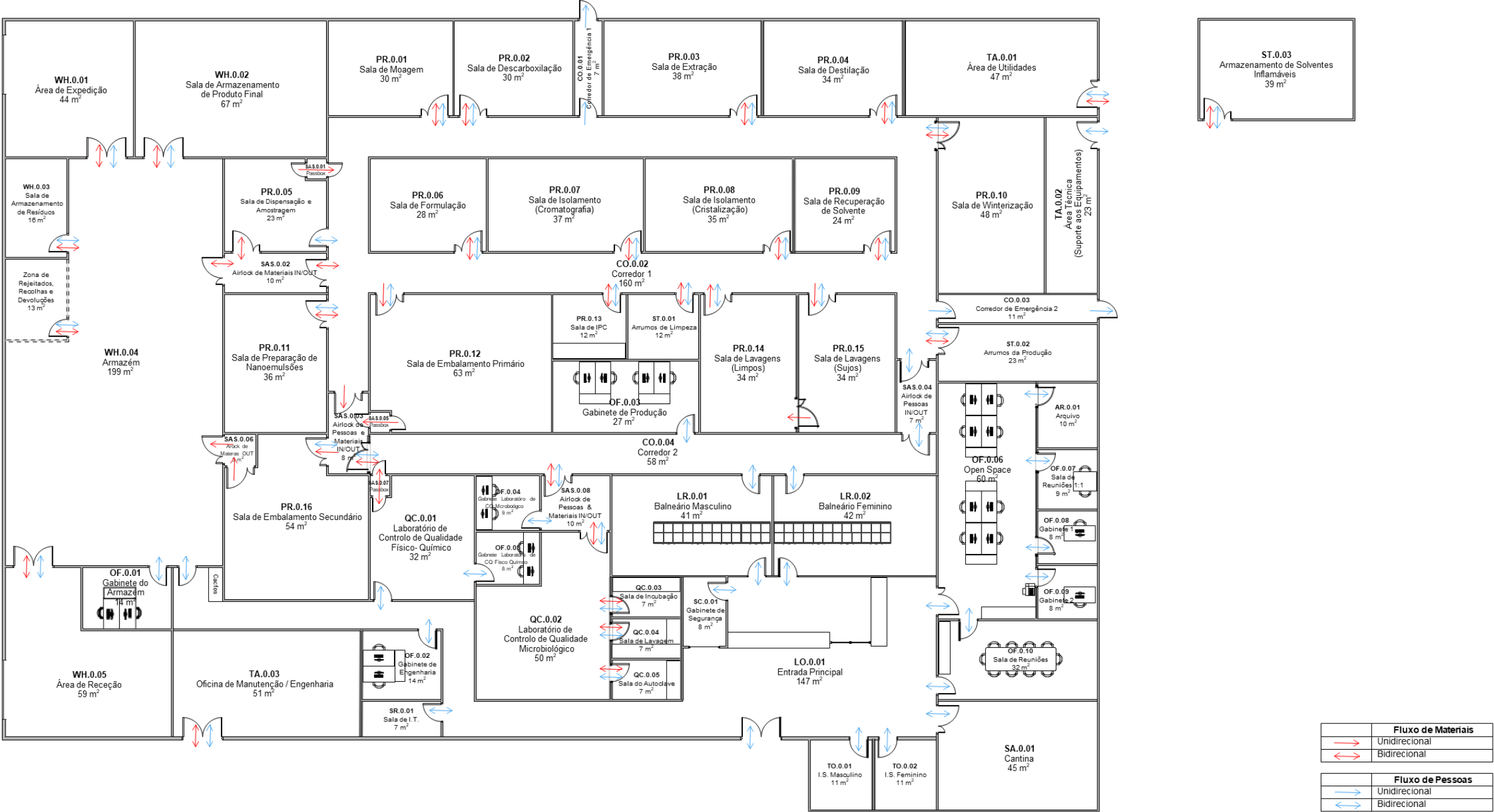


Copyright © Rita Victória Abrantes, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.					
- Diagrama de Classificação de Áreas			stepscience FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA		
Desenho nº.	Rev. Nº. 0	3 de 8	A3	ESCALA: 1:200	Elaborado por: Rita Abrantes
Revisão nº.	Razão da revisão				

As áreas coloridas são classificadas de acordo com o seguinte[92]:

- **Grade D**(Área verde) - Áreas de produção GMP, que foram projetadas e são mantidas para atender a uma classificação ou grau ambiental específico,
- **CNC** (azul) - Áreas ou zonas controladas não classificadas - Que fazem parte do layout da instalação com controles ambientais definidos (por exemplo, áreas de primeira vestimenta, áreas de acesso, corredores, Laboratório de QC, etc) para minimizar a introdução, geração e retenção de contaminantes dentro de áreas classificadas controladas.
- **NCNC** (roxo) – Áreas Não Controladas Não Classificadas – Áreas sem requisitos ambientais específicos, mas que suportam as áreas de produção.
- **NC** (cinza) – Não Classificados – Áreas de apoio periféricas às áreas fabris (ex: cantina, escritórios, etc) e áreas técnicas.

5.4.3 Diagrama de Fluxo de Pessoas e Materiais



Copyright © Rita Victória Abrantes, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.					
- Diagrama de Fluxos de Pessoas e Materiais  					
Desenho nº.	Rev. Nº. 0	4 de 8	A3	ESCALA: 1:200	Elaborado por: Rita Abrantes
Revisão nº.	Razão da revisão				

Materiais

Receção de Materiais

A entrada de materiais relacionados com GMP é feita na área de receção do armazém (WH.0.05). Se a entrega estiver em conformidade, uma etiqueta de "Quarentena" é estampada em todas as caixas.

Os materiais relacionados com GMP recebidos em WH.0.05 são então transferidos para uma câmara de ar de material (SAS.0.02) onde ocorre a cascata de classificação esperada para o acesso a uma área de produção de GMP e implementação associada dos procedimentos.

A amostragem é realizada na sala PR.0.05 Após a aprovação do CQ, o status dos materiais deve ser alterado para "Aprovado", alterando o rótulo ou "Rejeitado" se não cumprir a especificação[91], [92].

Processo de libertação

Libertação de Produto/Matéria-Prima para Processamento Adicional

A libertação (aprovação) ou rejeição de matérias-primas, componentes de embalagem e produtos para processamento posterior é realizada pelo QC de acordo com a especificação aprovada pelo QA.

Todas as matérias-primas, componentes de embalagem e produtos rejeitados são claramente identificados e mantidos no armazenamento seguro em uma área rejeitada segregada. As matérias-primas, os componentes de embalagem e os produtos que são libertados (aprovados) são claramente identificados e mantidos no armazém seguro numa zona de libertação separada[91], [92].

Lançamento do produto no mercado

A disposição de lote (aprovação ou rejeição) de substâncias medicamentosas para o mercado é realizada pelo QA e para produtos farmacêuticos por QA também, mas somente após a revisão e certificação do QP (Pessoa Qualificada). Qualquer lote rejeitado é claramente identificado e mantido no armazenamento seguro em uma área rejeitada segregada. Os lotes libertados (aprovados) são claramente identificados e mantidos em armazém seguro numa zona de libertação separada[91].

Pessoal

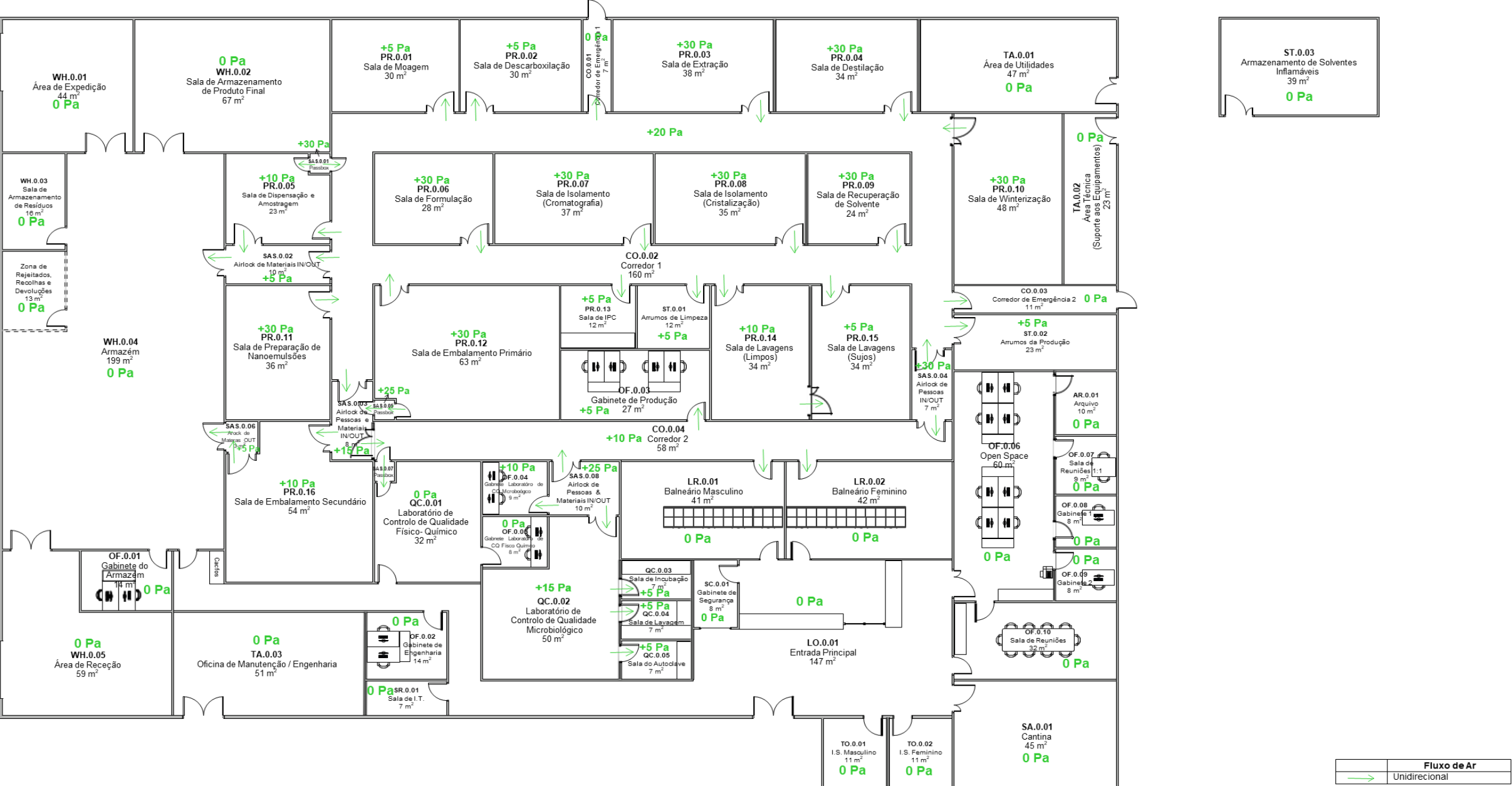
A entrada do pessoal de produção é realizada em áreas dedicadas (vestiários LR.0.01, LR.0.02), onde ocorrem as atividades de fardamento necessárias.

Estas salas têm segregação entre áreas NCNC e CNC, para fornecer a classificação em cascata esperada para acessar uma área de produção de GMP e implementação associada dos procedimentos de vestimenta [96].

O diagrama de Fluxo de Resíduos será incluído no Anexo B[95].

5.4.4 Estratégia HVAC

5.4.4.1 Diagrama de Fluxo de Ar e Pressão Diferencial



Copyright © Rita Victória Abrantes, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.					
- Diagrama de Fluxo de Ar e Pressões Diferenciais			 		
Desenho nº.	Rev. Nº. 0	6 de 8	A3	ESCALA: 1:200	Elaborado por: Rita Abrantes
Revisão nº.	Razão da revisão				

- **Áreas NC:**

Tabela 16-Pressão diferencial e área

Codificação	Descrição	Área (m²)	Classificação	Pressão diferencial
AR.0.01	Arquivo	10	NC	0 Pa
CO.0.01	Corredor de Emergência 1	7	NC	0 Pa
CO.0.03	Corredor de Emergência 2	11	NC	0 Pa
LO.0.01	Entrada Principal	147	NC	0 Pa
OF.0.01	Gabinete do Armazém	14	NC	0 Pa
OF.0.02	Gabinete de Engenharia	14	NC	0 Pa
OF.0.05	Gabinete Laboratório de CQ Físico Químico	8	NC	0 Pa
OF.0.06	Open Space	60	NC	0 Pa
OF.0.07	Sala de Reuniões 1:1	9	NC	0 Pa
OF.0.08	Gabinete 1	8	NC	0 Pa
OF.0.09	Gabinete 2	8	NC	0 Pa
OF.0.10	Sala de Reuniões	32	NC	0 Pa
QC.0.01	Laboratório de Controlo de Qualidade Físico-Químico	32	NC	0 Pa
SA.0.01	Cantina	45	NC	0 Pa
SC.0.01	Gabinete de Segurança	8	NC	0 Pa
SR.0.01	Sala de I.T.	7	NC	0 Pa
ST.0.03	Armazenamento de Solventes Inflamáveis	39	NC	0 Pa
TA.0.01	Área de Utilidades	47	NC	0 Pa
TA.0.02	Área Técnica (Suporte aos Equipamentos)	23	NC	0 Pa
TA.0.03	Oficina de Manutenção /Engenharia	51	NC	0 Pa
TO.0.01	I.S. Masculino	11	NC	0 Pa
TO.0.02	I.S. Feminino	11	NC	0 Pa
WH.0.01	Área de Expedição	44	NC	0 Pa
WH.0.05	Área de Receção	59	NC	0 Pa

Tabela 17-Principais características e variáveis do sistema AVAC

Variáveis	Mínimo	Máximo
Temperatura (°C)	NA*	NA*
Humidade Relativa (%)	NA*	NA*
Proporção de ar recirculado (%)	-	-
Taxa de mudanças de ar (ACH)	5	-
Pressão diferencial entre salas adjacentes com grades semelhantes (Pa)	-	-
Pressão diferencial entre salas adjacentes com diferentes grades (Pa)	-	-
Classificação	-	
Pré-filtro AHU	Filtro G4	
Filtro AHU	Filtro F9	
Filtro Terminal	-	
Tempo de recuperação	-	

* Temperatura e humidade são controladas para o conforto humano.

- **Áreas NCNC:**

Tabela 18-Pressão diferencial e área

Codificação	Descrição	Área (m²)	Classificação	Pressão diferencial
LR.0.01	Balneário Masculino	41	CNC / NCNC	0 Pa
LR.0.02	Balneário Feminino	42	CNC / NCNC	0 Pa
WH.0.03	Sala de Armazenamento de Resíduos	16	NCNC	0 Pa
WH.0.04	Armazém	199	NCNC	0 Pa

Tabela 19-Principais características e variáveis do sistema AVAC

Variáveis	Mínimo	Máximo
Temperatura (°C)	15	30
Humidade Relativa (%)	45	70
Proporção de ar recirculado (%)	0	80%
Taxa de renovação de ar (ACH)	5	-
Pressão diferencial entre salas adjacentes com graus semelhantes (Pa)	5	-
Pressão diferencial entre salas adjacentes com diferentes graus (Pa)	10	-
Classificação	-	
Pré-filtro AHU	Filtro G4	
Filtro AHU	Filtro F9	
Filtro Terminal	-	
Tempo de recuperação	-	

- **Áreas CNC:**

Tabela 20-pressão diferencial e área

Codificação	Descrição	Área (m²)	Classificação	Pressão diferencial
CO.0.04	Corredor 2	58	CNC	+10 Pa
LR.0.01	Balneário Masculino	41	CNC / NCNC	0 Pa
LR.0.02	Balneário Feminino	42	CNC / NCNC	0 Pa
OF.0.03	Gabinete de Produção	27	CNC	+5 Pa
OF.0.04	Gabinete Laboratório de CQ Microbiológico	9	CNC	+10 Pa
SAS.0.03	Airlock de Pessoas e Materiais IN/OUT	8	CNC	+15 Pa
SAS.0.06	Airlock de Materiais OUT	3	CNC	+5 Pa
SAS.0.07	Passbox	1	CNC	+5 Pa
SAS.0.08	Airlock de Pessoas & Materiais IN/OUT	10	GRADE D / CNC	+25 Pa
WH.0.02	Sala de Armazenamento de Produto Final	67	CNC	0 Pa

Tabela 21-Principais características e variáveis do sistema AVAC

Variáveis	Mínimo	Máximo
Temperatura (°C)	15	30
Humidade Relativa (%)	45	70
Proporção de ar recirculado (%)	0	80%
Taxa de renovação de ar (ACH)	6	-
Pressão diferencial entre salas adjacentes com graus semelhantes (Pa)	5	-
Pressão diferencial entre salas adjacentes com diferentes graus (Pa)	10	-
Classificação	Norma ISO 8	
Pré-filtro AHU	Filtro G4	
Filtro AHU	Filtro F9	
Filtro Terminal	Filtro HEPA H13	
Tempo de recuperação	-	

- **Áreas de Grau D:**

Tabela 22-Pressão diferencial e área

Codificação	Descrição	Área (m²)	Classificação	Pressão diferencial
CO.0.02	Corredor 1	160	GRADE D	+20 Pa
PR.0.01	Sala de Moagem	30	GRADE D	+5 Pa
PR.0.02	Sala de Descarboxilação	30	GRADE D	+5 Pa
PR.0.03	Sala de Extração	38	GRADE D	+30 Pa
PR.0.04	Sala de Destilação	34	GRADE D	+30 Pa
PR.0.05	Sala de Dispensação e Amostragem	23	GRADE D	+10 Pa
PR.0.06	Sala de Formulação	28	GRADE D	+30 Pa
PR.0.07	Sala de Isolamento (Cromatografia)	37	GRADE D	+30 Pa
PR.0.08	Sala de Isolamento (Cristalização)	35	GRADE D	+30 Pa
PR.0.09	Sala de Recuperação de Solvente	24	GRADE D	+30 Pa
PR.0.10	Sala de Winterização	48	GRADE D	+30 Pa

PR.0.11	Sala de Preparação de Nanoemulsões	36	GRADE D	+30 Pa
PR.0.12	Sala de Embalamento Primário	63	GRADE D	+30 Pa
PR.0.13	Sala de IPC	12	GRADE D	+5 Pa
PR.0.14	Sala de Lavagens	34	GRADE D	+10 Pa
PR.0.15	Sala de Lavagens	34	GRADE D	+5 Pa
PR.0.16	Sala de Embalamento Secundário	54	GRADE D	+10 Pa
QC.0.02	Laboratório de Controlo de Qualidade Microbiológico	50	GRADE D	+15 Pa
QC.0.03	Sala de Incubação	7	GRADE D	+5 Pa
QC.0.04	Sala de Lavagem	7	GRADE D	+5 Pa
QC.0.05	Sala de Autoclave	7	GRADE D	+5 Pa
SAS.0.01	Passbox	1	GRADE D	+30 Pa
SAS.0.02	Airlock de Materiais IN/OUT	10	GRADE D	+5 Pa
SAS.0.04	Airlock de Pessoas IN/OUT	7	GRADE D	+30 Pa
SAS.0.05	Passbox	1	GRADE D	+25 Pa
SAS.0.08	Airlock de Pessoas & Materiais IN/OUT	10	GRADE D / CNC	+25 Pa
ST.0.01	Arrumos de Limpeza (Limpos)	12	GRADE D	+5 Pa
ST.0.02	Arrumos da Produção	23	GRADE D	+5 Pa

Tabela 23-Principais características e variáveis do sistema AVAC

Variáveis	Mínimo	Máximo
Temperatura (°C)		25
Humidade Relativa (%)	30	60
Proporção de ar recirculado (%)	0	80%
Taxa de renovação de ar (ACH)	15	-
Pressão diferencial entre salas adjacentes com graus semelhantes (Pa)	5	-

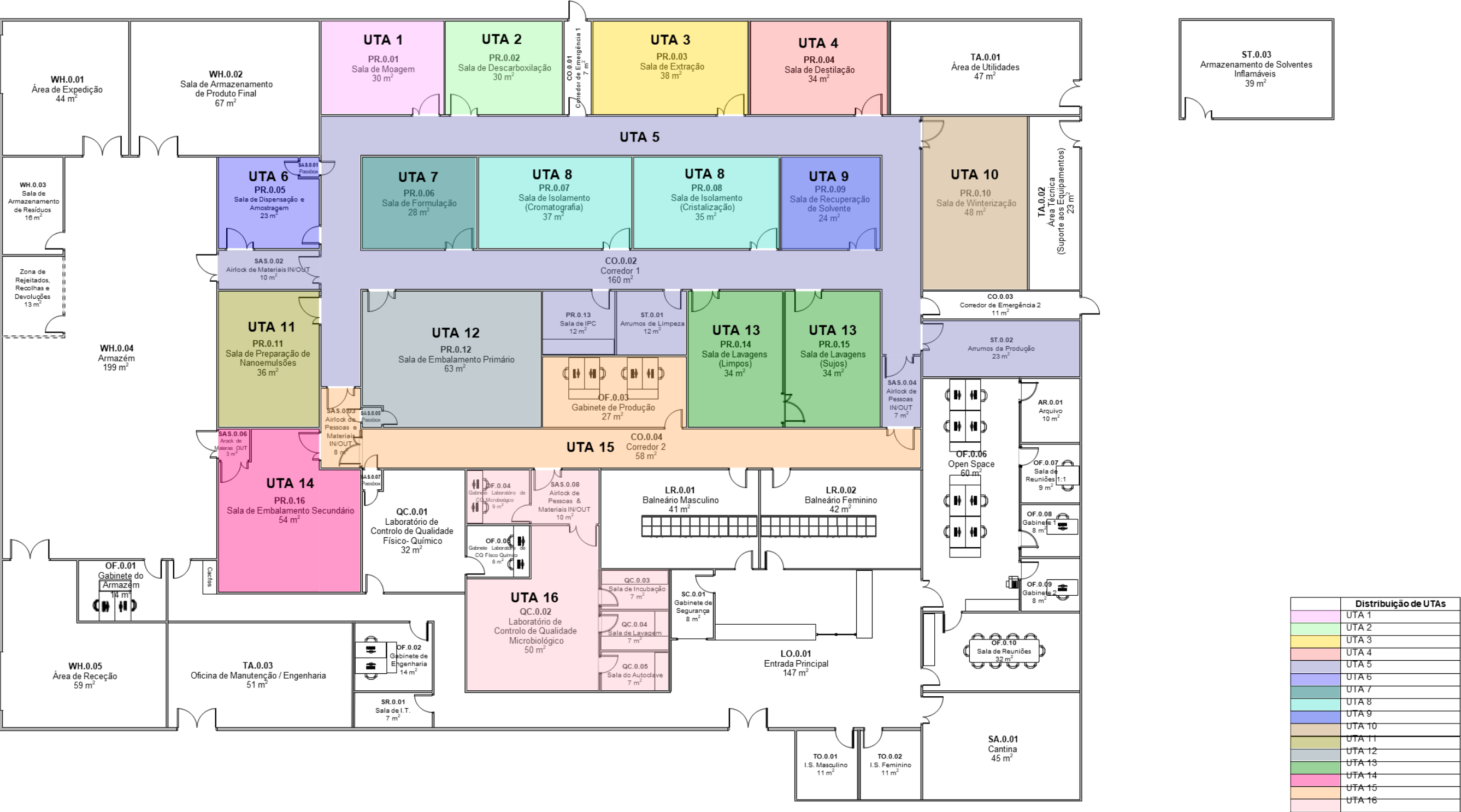
Variáveis	Mínimo	Máximo
Pressão diferencial entre salas adjacentes com diferentes graus (Pa)	10	-
Classificação	Norma ISO 8	
Pré-filtro AHU	Filtro G4	
Filtro AHU	Filtro F9	
Filtro Terminal	Filtro HEPA H13	
Tempo de recuperação	20 minutos	

5.4.4.2 Diagrama de Distribuição de UTAs

O diagrama de Distribuição de UTAS faz a distribuição das UTAS pelo Edifício, e contabilizou um total de 16 UTA's na Instalação [92].

As condições ambientais (temperatura, humidade, pressão diferencial, etc.) são continuamente monitorizadas, controladas e registadas em áreas críticas do processo.

Testes periódicos de HVAC são realizados para garantir a conformidade com as variáveis especificadas. É definido e implementado um plano de manutenção preventiva adequado ao AVAC.



Distribuição de UTAs	
	UTA 1
	UTA 2
	UTA 3
	UTA 4
	UTA 5
	UTA 6
	UTA 7
	UTA 8
	UTA 9
	UTA 10
	UTA 11
	UTA 12
	UTA 13
	UTA 14
	UTA 15
	UTA 16

Copyright © Rita Victória Abrantes, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

- Diagrama de Distribuição de UTAs



Desenho nº.	Rev. Nº. 0	7 de 8	A3	ESCALA: 1:200	Elaborado por: Rita Abrantes
Revisão nº.	Razão da revisão				

5.5 Equipamentos e Utilidades

5.5.1 Equipamentos

Foram requisitados a vários fornecedores os seguintes equipamentos para servir os propósitos das salas.

Os Equipamentos de Produção por sala são:

Tabela 24-Equipamentos da Área de Produção

Área	Nome da Sala	Equipamento
Produção	Sala de Lavagem	Washing Machine
		Ultraclean
	Sala de Moagem	Sistema de Moagem
		Scale
	Sala de Descarboxilação	Sistema de Descarboxilação
	Sala de Extração	Scale
		CO2 Extractor (+Utilities)
		Traced Transfer Lines
	Sala de Winterização	Sistema de Winterização e Filtração
		Balança
	Sala de Recuperação de Solvente	Evaporador Wiped film (Etanol)
		Evaporador Wiped film (Pentano)
	Sala de Destilação	Sistema de Destilação
		Balança
	Sala de Isolamento (Cristalização)	Chromatography Isolation System
		Crystalization Isolation System
		Balança
	Sala de Preparação de Nanoemulsões	Sistema de Preparação de Nanoemulsões com HPH
		Scale
	Sala de Dispensação e Amostragem	Scale
		Scale
Armazém	Sala de Embalamento Primário	Liquids Filling and Primary Packaging Line
		Balança
	Sala de IPC	Balança
	Arrumos de Limpeza	Sistema CIP movel
	Área de Expedição	Envolvedora de paletes
		Balanças 300kg e 10kg/20kg/30kg
	Área de Receção	Balanças 600kg e 60 kg
	Armazém	Porta-paletes elétrico
	Sala de Utilidades	Sistema de Água Purificada

Os Equipamentos de Laboratório são:

Tabela 25-Equipamentos de Laboratório

Controlo de Qualidade	Laboratório de Controlo de Qualidade Físico-Químico	HPLC for Potency Testing
		GC-MS-FID
		FTIR- Spectrometer
		Laboratory Washing Machine
		Analytical Scale
		Precision Scale
		Mill
		Moisture Analyser
		Water Activity Measuring Instrument
		Centrifuge
		Vacuum oven
		Vortex Mixer
		Karl Fisher
		Ultrasonic Bath
		Fume Hood (Ventilator)
		PH Measuring Equipment
		NIR Cannabis Analyser
	Laboratório de Controlo de Qualidade Microbiológico	qPCR
		Lab Washer
		Stereomicroscope
		Colony Counter
		Centrifuge
		Microvolume Spectrophotometer
		Precision Scale
		PH Measuring Equipment
		Biosafety Cabinet
		Autoclave
		Ultrapure Water System
		Refrigerator
		Vertical Freezer
		Microsterilizer
		Micropipetas
		Incubator

5.5.2 Utilidades

Gases do coletor de vapores

O hidrogénio, o hélio, o azoto, o ar sintético e o árgon são utilizados, por exemplo, como gases transportadores no aparelho cromatográfico GC instalado no Laboratório de CQ. Estes gases de elevada pureza são fornecidos em garrafas e a instalação das garrafas está localizada na Área de Utilidades. A sala tem o cilindro embalado a granel e conectado à rede de distribuição, protegido por uma gaiola para evitar o mau manuseio do equipamento.

O CO₂ usado como contrapressão para equipamentos de extração para evitar a formação de gelo ao recarregar o sistema com CO₂ líquido.

Estes gases são fornecidos com um Certificado de Análise no momento da entrega.

Sistema de Ar Comprimido

O ar comprimido é usado para o acionamento pneumático de equipamentos, bem como para fins de secagem. O sistema de ar comprimido é instalado no lado noroeste do edifício e é canalizado para as salas de processo.

O sistema consiste nos seguintes elementos principais:

- Filtro de ar de entrada para remover partículas
- Compressor de ar
- Um refrigerador para arrefecer o ar comprimido
- Separador de humidade, para remover quaisquer condensados gerados pela compressão
- Tanque de ar para receber o ar comprimido
- Armadilha de óleo para remover quaisquer contaminantes de óleo resultantes da compressão de ar
- Secador de ar para remover o teor de humidade
- Ponto de uso: filtros de óleo e partículas para remover quaisquer contaminantes remanescentes
- Redutores de pressão, se aplicável, para ajustar a pressão à especificação exigida.

Água da torneira, água sanitária quente e água purificada

A água utilizada na produção de medicamentos de Canábis é fornecida pelas seguintes fontes:

- **Água da rede pública – água da torneira** – Esta água é utilizada para a primeira lavagem das operações de limpeza GMP, no laboratório de QC para lavagem das mãos e a primeira lavagem de materiais de laboratório, para o sistema de água purificada e na área administrativa para fins gerais. A água da torneira é fornecida pelos serviços de água da rede pública.
- **Água sanitária quente** – Esta água é utilizada para operações de limpeza de GMP, no laboratório de CQ e balneários. Esta água é fornecida pelos serviços de água da rede pública e aquecida no local.

- **Água Purificada (PW)** – Esta água é usada para o fabrico GMP e operações analíticas, incluindo lavagem final de sistemas de impacto direto. A água fornecida a este sistema provém dos serviços de abastecimento de água da rede pública.

O sistema PW produz água purificada, em conformidade com a especificação da atual Farmacopeia Europeia, e distribui PW para salas de fabrico e lavagem, e laboratório de controle de qualidade.

Uma amostragem de rotina e testes de qualidade da água são definidos e implementados, para garantir que a qualidade do PW permaneça em conformidade. Esta amostragem e teste são realizados pelo departamento de CQ. Quaisquer testes que não possam ser realizados no local são terceirizados para um fornecedor qualificado.

6

PLANO DE NEGÓCIOS

6.1 Capacidade Real

Será expectável que a produção de Isolados e Nanoemulsões tenha um aumento gradual até ser atingido o ano cruzeiro em 2035, potenciado pelo crescimento do mercado e respetivas vendas. O aumento de produção planeado pode ser analisado na Tabela 26.

Tabela 26-Capacidade Real da fábrica [23]

Capacidade de Produção	Unidade		2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038
ISOLADOS																	
Capacidade	kg	/ano	0,0	0,0	0,0	0,0	127,1	254,2	315,2	376,2	432,2	483,0	533,8	584,7	645,7	701,6	755,0
Limitação da Capacidade de Produção	%		0%	0%	0%	0%	75%	80%	85%	90%	95%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Produção (limitada)	Kg	/ano	0,0	0,0	0,0	0,0	95,3	203,4	267,9	338,6	410,5	483,0	533,8	584,7	645,7	701,6	755,0
NANOEMULSÕES																	
Capacidade	frascos	/ano	0,0	0,0	0,0	0,0	51784,3	103568,5	128425,0	153281,4	176066,5	196780,2	217493,9	238207,7	263064,1	285849,2	307598,6
Limitação da Capacidade de Produção	%		0%	0%	0%	0%	65%	70%	75%	80%	85%	90%	95%	100%	100%	100%	100%
Produção (limitada)	Kg	/ano	0,0	0,0	0,0	0,0	33659,8	72498,0	96318,7	122625,2	149656,5	177102,2	206619,2	238207,7	263064,1	285849,2	307598,6

Adicionalmente, foi introduzido um fator de Limitação da Capacidade de Produção, com o objetivo de tornar a análise em curso mais próxima da realidade. Este fator permite simular o aumento da capacidade de produção à medida que as vendas vão crescendo. Assim, considerou-se um crescimento da produção ao longo do tempo desde 65% da capacidade máxima de produção até 100% mesma, em 2035, ano cruzeiro.

6.2 Valor de Vendas

As vendas anuais dos dois produtos, considerados no âmbito deste documento, tendo em conta os preços estudados no Capítulo 4, os Balanços Mássicos do Capítulo 5 e o fator de Limitação de Capacidade de Produção definidos acima, estão demonstradas na Tabela 27 para diferentes anos do projeto.

Tabela 27-Valor das vendas

Vendas dos Produtos	Unidade	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037
Produção de Isolado por ano	g / ano	0	0	0	0	95 328	203 366	267 934	338 604	410 545	482 994	533 835	584 677	645 686	701 612
Preço por grama de Isolado	EUR / g	0	0	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Vendas de Isolado por ano	EUR	0	0	0	0	1048605,036	2237024,077	2947279,221	3724645,088	4515992,355	5312932,182	5872188,202	6431444,221	7102551,444	7717733,065
Produção de Nanoemulsões por ano	frascos / ano	0	0	0	0	33 660	72 498	96 319	122 625	149 657	177 102	206 619	238 208	263 064	285 849
Preço por frasco de Nanoemulsões	EUR / frasco	0	0	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175
Vendas de Frascos por ano	EUR	0	0	0	0	5890460,985	12687146,74	16855780,66	21459402,48	26189895,76	30992887,03	36158368,2	41686339,28	46036218,16	50023607,13

6.3 Investimento

6.3.1 Orçamentação de Equipamentos de Processo

Na Tabela 28 pode ser observado o investimento total em equipamentos de processo, no ANEXO C estão anexados os orçamentos.

Tabela 28-Preços dos equipamentos de processo

Área	Nome da Sala	Equipamento	Preço	Total
Produção	Sala de Lavagem	Washing Machine	9 065,00 €	43 065,00 €
		Ultraclean	34 000,00 €	
	Sala de Moagem	Sistema de Moagem	50 505,05 €	54 334,05 €
		Scale	3 829,00 €	
	Sala de Descarboxilação	Sistema de Descarboxilação	66 610,00 €	66 610,00 €
		Scale	3 829,00 €	
	Sala de Extração	CO2 Extractor (+Utilities)	387 000,00 €	509 010,82 €
		Traced Transfer Lines	118 181,82 €	
		Sistema de Winterização e Filtração	550 000,00 €	
	Sala de Winterização	Balança	2 847,00 €	552 847,00 €
		Evaporador Wiped film (Etanol)	50 000,00 €	
		Evaporador Wiped film (Pentano)	17 000,00 €	
	Sala de Recuperação de Solvente	Sistema de Destilação	345 500,00 €	348 347,00 €
		Balança	2 847,00 €	
		Chromatography Isolation System	185 380,00 €	
	Sala de Isolamento (Cristalização)	Crystalization Isolation System	226 305,00 €	228 739,00 €
		Balança	2 434,00 €	
	Sala de Preparação de Nanoemulsões	Sistema de Preparação de Nanoemulsões com HPH	255 117,00 €	260 749,20 €
		Scale	5 632,20 €	
	Sala de Dispensação e Amostragem	Scale	4 230,90 €	12 563,90 €
		Scale	8 333,00 €	
	Sala de Embalamento Primário	Liquids Filling and Primary Packaging Line	679 000,00 €	683 577,00 €
		Balança	4 577,00 €	
Armazém	Sala de IPC	Balança	4 577,00 €	4 577,00 €
	Arrumos de Limpeza	Sistema CIP movel	60 000,00 €	60 000,00 €
	Área de Expedição	Envolvedora de paletes	2 190,00 €	14 947,08 €
		Balanças 300kg e 10kg/20kg/30kg	12 757,08 €	
	Área de Receção	Balanças 600kg e 60 kg	9 819,00 €	9 819,00 €
	Armazém	Porta-paletes eléctrico	12 476,15 €	12 476,15 €
	Sala de Utilidades	Sistema de Água Purificada	199 000,00 €	199 000,00 €
		Total		3 127 662,20 €

6.3.2 Orçamentação de Equipamentos de Laboratório

Na Tabela 29 pode ser observado o investimento total em equipamentos de laboratório:

Tabela 29-Preços dos equipamentos de Laboratório

Controlo de Qualidade	Laboratório de Controlo de Qualidade Físico-Químico	HPLC for Potency Testing	37 987,00 €	199 287,23 €
		GC-HS-FID	49 022,00 €	
		FTIR- Spectrometer	25 840,00 €	
		Laboratory Washing Machine	9 065,00 €	
		Analytical Scale	2 946,00 €	
		Precision Scale	1 568,00 €	
		Mill	9 462,00 €	
		Moisture Analyser	3 164,00 €	
		Water Activity Measuring Instrument	12 529,00 €	
		Centrifuge	955,00 €	
		Vacuum oven	11 334,00 €	
		Vortex Mixer	390,00 €	
		Karl Fisher	17 000,00 €	
		Ultrasonic Bath	1 105,00 €	
		Fume Hood (Ventilator)	8 258,00 €	
		PH Measuring Equipment	967,00 €	
		NIR Cannabis Analyser	7 695,23 €	
	Laboratório de Controlo de Qualidade Microbiológico	qPCR	29 200,00 €	95 581,00 €
		Lab Washer	14 055,00 €	
		Stereomicroscope	495,00 €	
		Colony Counter	1 390,00 €	
		Centrifuge	955,00 €	
		Microvolume Spectrophotometer	10 470,00 €	
		Precision Scale	1 568,00 €	
		PH Measuring Equipment	967,00 €	
		Biosafety Cabinet	8 258,00 €	
		Autoclave	14 490,00 €	
		Ultrapure Water System	4 900,00 €	
		Refrigerator	1 790,00 €	
		Vertical Freezer	3 180,00 €	
		Microsterilizer	695,00 €	
		Micropipetas	570,00 €	
		Incubator	2 598,00 €	
		Total	294 868,23 €	

6.3.3 CAPEX e Investimento Anual

Na Tabela 30 pode ser observado o investimento total para uma unidade de produção completa:

Tabela 30-CAPEX

Item	Ano de aquisição	Valor de aquisição
Construção		
HVAC and Clean Rooms	2026	1 890 000,00 €
Civil construction	2026	8 296 000,00 €
Architecture	2025	1 037 000,00 €
Electricity	2025	518 500,00 €
Land Preparation	2025	100 000,00 €
Security and Safety measures	2025	300 000,00 €
Utilities Piping	2026	300 000,00 €
Others	2026	1 244 150,00 €
Equipamentos		
Equipamentos de Produção	2027	3 127 662,20 €
Sistema de água purificada	2027	199 000,00 €
Clean Room Furniture (Stainless Steel)	2027	5 000,00 €
Warehouse (racks, balances, pallet trucks, etc.)	2027	35 000,00 €
Shipping Area	2027	7 500,00 €
Telecommunications	2027	15 000,00 €
QC Laboratories	2027	296 413,23 €
Outros		
Office Furniture	2027	40 000,00 €
IT Infrastructure	2027	45 000,00 €
Building Management System	2027	200 000,00 €
Start Up, Commissioning and Qualification	2027	200 000,00 €
Terreno		
Property Acquisition / Lease	2024	1 200 000,00 €
Investimento Total		19 056 225,43 €

A estrutura de custos para o CAPEX é apresentada na figura 28

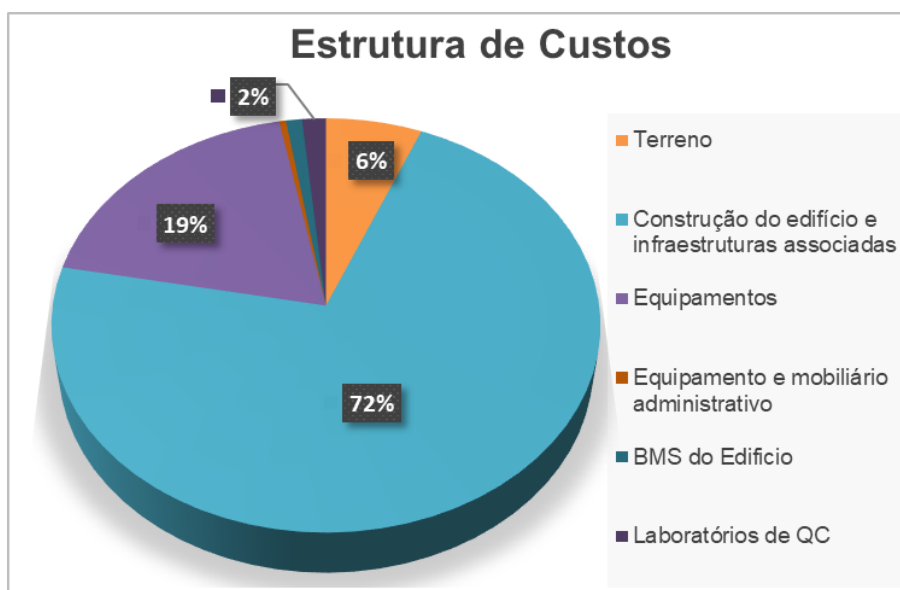


Figura 28-Estrutura de Custos do CAPEX

6.4 Custos de Operações (OPEX)

Na Tabela 31 podem ser observados os custos de produção associado ao projeto:

Tabela 31-OPEX

Custos de Operação	Unit	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037
Custo de Matéria Prima	EUR	-	-	-	-	2 500 000	5 000 000	6 200 000	7 400 000	8 500 000	9 500 000	10 500 000	11 500 000	12 700 000	13 800 000
Utilidade e Serviços Externos	EUR	-	138 013	195 930	940 884	3 817 104	4 034 552	4 213 717	4 402 531	4 596 417	4 794 733	4 981 469	5 173 398	5 373 642	5 573 145
Salários	EUR	-	579 486	642 303	1 194 190	1 553 044	1 596 940	1 642 152	1 688 721	1 736 687	1 786 092	1 836 979	1 889 393	1 943 379	1 998 985
TOTAL		-	717 499	838 233	2 135 074	7 870 148	10 631 492	12 055 869	13 491 252	14 833 104	16 080 825	17 318 448	18 562 791	20 017 021	21 372 129

6.5 Indicadores de Desempenho

Na Tabela 32 podem ser observados os indicadores financeiros utilizados para avaliar a viabilidade do projeto de investimento na unidade fabril:

Tabela 32-Cash Flow [23]

Cash flow	Unit	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037
EBITDA	EUR	0	-717 499	-838 233	-2 135 074	-722 910	4 740 404	8 341 283	12 448 317	16 793 960	21 314 169	25 973 025	30 998 526	34 715 911	38 101 451
Depreciação	EUR	0	97 775	684 283	1 228 729	1 228 729	1 228 729	1 162 063	1 162 063	1 162 063	1 162 063	1 162 063	701 366	701 366	701 366
EBIT	EUR	0	-815 274	-1 522 515	-3 363 804	-1 951 639	3 511 675	7 179 220	11 286 254	15 631 898	20 152 106	24 810 962	30 297 160	34 014 545	37 400 085
Corporate income tax (EBIT)	EUR	0	0	0	0	0	583 643	1 263 772	2 017 890	3 495 480	5 344 030	6 628 015	8 136 719	9 159 000	10 186 027
Adjusted EBIT	EUR	0	-815 274	-1 522 515	-3 363 804	-1 951 639	2 928 032	5 915 447	9 268 363	12 136 418	14 808 076	18 182 948	22 160 441	24 855 545	27 214 058
Depreciação	EUR	0	97 775	684 283	1 228 729	1 228 729	1 228 729	1 162 063	1 162 063	1 162 063	1 162 063	1 162 063	701 366	701 366	701 366
Net working capital investment	EUR	0	-11 343	-4 760	-61 229	335 006	639 511	386 794	427 269	438 386	444 398	455 608	484 975	396 741	362 368
Initial investment	EUR	1 200 000	1 955 500	11 730 150	4 170 575	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Residual value	EUR														6 796 717
Free cash flow without incentives	EUR	-1 200 000	-2 661 655	-12 563 622	-6 244 421	-1 057 916	3 517 250	6 690 716	10 003 157	12 860 094	15 525 741	18 889 403	22 376 833	25 160 171	27 553 056
Gross margin %		0%	0%	0%	0%	-10%	31%	41%	48%	53%	57%	60%	63%	63%	64%
Internal rate of return-TIR	%	26,63%													
WACC - Discount rate (CAPM model)	%	10,79%													
Net present value-VAL	EUR	31 954 130													
Present value of cash flow	EUR	-1 200 000	-2 402 334	-10 234 770	-4 591 314	-702 065	2 106 742	3 617 114	4 880 995	5 663 658	6 171 444	6 776 950	7 245 966	7 353 479	7 268 264
Pay back Period	anos	5anos e 3meses													

Da Tabela anterior é pertinente destacar os indicadores financeiros mais importantes como a TIR, VAL e *Payback Period* do Projeto, que estão agrupados na Tabela 30.

Tabela 33-Indicadores de desempenho [23]

TIR	26,63%
VAL	31 954 129 €
Pay-Back	5 anos e 3 meses

Através da análise dos indicadores previamente mencionado é possível concluir que o projeto tem viabilidade financeira. Esta deve-se ao facto de a Taxa Interna de Rendibilidade (TIR) ser superior à taxa de atualização em 16 pontos percentuais e o Valor Atual Líquido (VAL) ser positivo podendo criar uma mais valia atualizada de aproximadamente 32 M€, no período de tempo em análise (12 anos).

6.6 Análises de Sensibilidade

A realização de uma análise de Sensibilidade visa perceber quais os parâmetros que apresentam maior influência na viabilidade do projeto. A variável estudada foi a Margem Bruta, pois é uma medida da rentabilidade de uma empresa e é calculada como a diferença entre as receitas totais e o custo dos produtos vendidos (CPV), dividida pelas receitas totais. Assim, uma variação da Margem Bruta irá influenciar variáveis como preço de venda, custo de matéria-prima e volume de vendas o que permite entender quais os fatores com maior impacto na rentabilidade da empresa.

Foi feita a variação de margem bruta em -10%, -15%, -20%, -25%, -30%, -35% e -40%.

Tabela 34-Variação da Margem bruta

Margem Bruta	%	64%	61%	59%	57%
TIR	%	27%	23%	22%	20%
VAL	EUR	31 954 129,61 €	23 972 381,33 €	19 950 211,85 €	15 923 112,68 €
Pay back Period	anos	5 anos e 3 meses	5 anos e 5 meses	5 anos e 6 meses	5 anos e 8 meses
WACC - Discount rate (CAPM model)	%	11%	11%	11%	11%

-25%	-30%	-35%	-40%
54%	51%	48%	45%
18%	16%	13%	11%
11 937 470,38 €	7 847 252,26 €	3 727 166,14 €	-372 559,63 €
5 anos e 9 meses	5 anos e 11 meses	6 anos e 1 mês	6 anos e 5 meses
11%	11%	11%	11%

Da análise de sensibilidade foi verificado que, quando realizada uma variação de -40%, o VAL refletiu um valor negativo, o que demonstra que o projeto deixa de ser viável com esta variação. O valor exato de variação onde o projeto deixa de ser viável, é a interseção das retas da TIR e VAL, com a reta do WACC. Isto é visível nos dois gráficos seguintes, em que o ponto de interseção foi calculado é -39,55%.

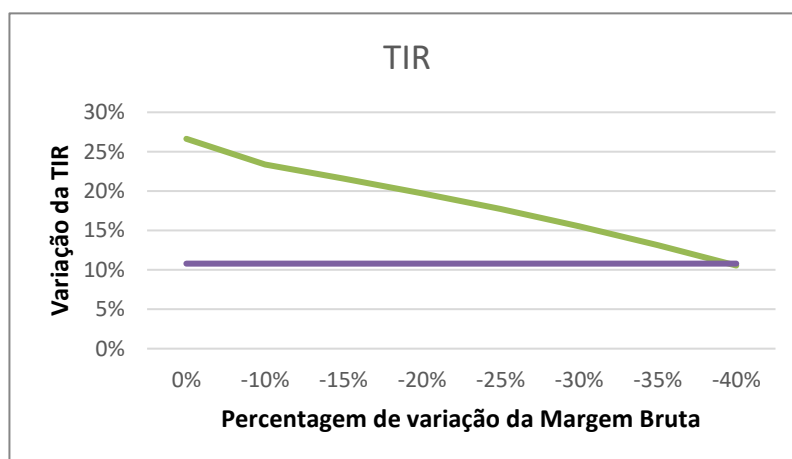


Figura 29- Análise de Sensibilidade

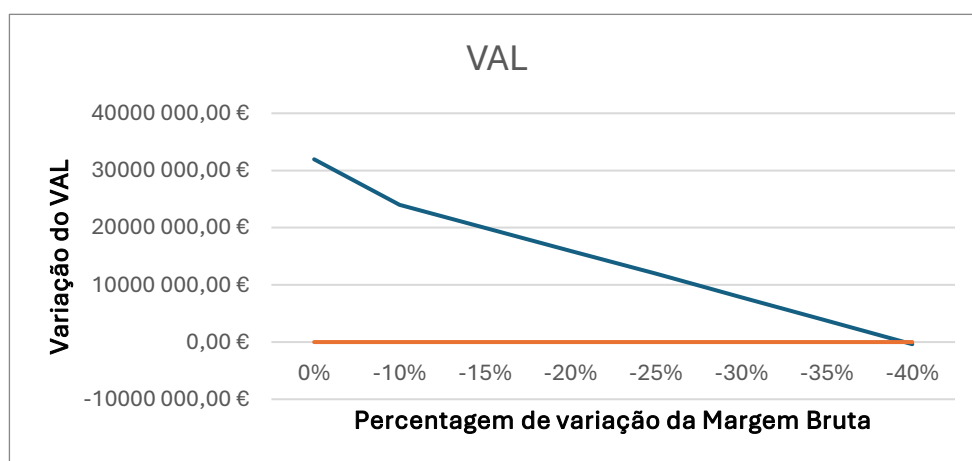


Figura 30-Análise de Sensibilidade

CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

O presente trabalho teve como objetivo realizar um Projeto Conceptual para Implementar uma nova unidade de fabrico de produtos à base de Canábis Medicinal, em Portugal, para a produção de isolados de CBD e de nanoemulsões formuladas, com vista a resolver problemáticas como a ausência de produtos inovadores, a inconsistência de produtos no mercado, utilizando-as como uma oportunidade de negócio.

Com o objetivo de escolher a melhor localização estratégica para implementação e construção da fábrica, realizou-se uma análise de mercado global e seguidamente por país específico, e concluiu-se que Portugal será o país de colocação das instalações, por revelar nos últimos anos uma evolução crescente, bem como expansão para o comércio externo.

Tomada a decisão da localização da unidade fabril, foi calculada a capacidade a instalar na fábrica, com objetivo de alcançar os mercados de Portugal e Alemanha, tendo por ponto de partida abranger 20% dos pacientes que sofrem das patologias, para as quais o canábis medicinal é indicado. Para arranque de funções foi considerado um Market Share de 3,5%, obtendo-se uma capacidade anual instalada de 505 kg de canabinóides, vendidos sobre a forma de Isolados de CBD e Frascos de 300ml de Nanoemulsão com 10% de CBD.

Para o desenvolvimento do Projeto de Engenharia Conceptual foi adotado o processo de extração com CO₂ supercrítico, essencialmente por ser o solvente que permite alcançar maior rendimento de extração de canabinóides, entre 85-95%. Pela elaboração do balanço mássico ao processo, o processamento de 25kg de flor seca por dia, permite a produção de 1,3 kg de Cristais de CBD e 518 frascos de Nanoemulsões, diariamente.

Com o Projeto de Engenharia concluído, foram calculadas as despesas de capital (CAPEX), bem como o investimento total, que ficará no valor de 19Milhões de euros. O projeto de implementação da unidade fabril, desde o desenho conceptual e procura do terreno de construção, até à vistoria do INFARMED, deverá demorar cerca de 4,5 anos.

Através da análise dos indicadores financeiros, VAL e TIR, foi possível concluir que o Projeto tem viabilidade económica pelo facto de a TIR>0% e a VAL é positiva. Pela Análise de Sensibilidade, o Projeto deixa de ser viável, se a Margem Bruta oscilar -39,55%.

Após a realização desta investigação, a documentação da responsabilidade do departamento de Engenharia, exigida pelo INFARMED, para o pedido de pré-licença, encontra-se

elaborada e complementada com a documentação em falta executada por outras áreas de especialidade. Assim, o projeto estaria em condições de submissão ao INFARMED.

Para complementar o estudo do projeto, sugere-se uma análise de risco, como por exemplo um FMEA, às zonas de risco com classificação ATEX e ao perigo de contaminação cruzada.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. A. Bonini *et al.*, "Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history," 2018. doi: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
- [2] A. W. Zuardi, "History of cannabis as a medicine: A review," 2006. doi: 10.1590/S1516-44462006000200015.
- [3] P. Henschke, "Cannabis: An ancient friend or foe? What works and doesn't work," *Semin Fetal Neonatal Med*, vol. 24, no. 2, 2019, doi: 10.1016/j.siny.2019.02.001.
- [4] B. M. Fonseca, A. Soares, N. Teixeira, and G. Correia-Da-Silva, "Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais," *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 2019. doi: 10.25756/rpf.v11i1.210.
- [5] Infarmed I.P., "Canábis para fins medicinais," Infarmed I.P. Accessed: Jan. 18, 2024. [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>
- [6] United States Patent, "US11672777B2: Terpene-based Compositions, Methods of Preparations and Uses Therefor," 2023
- [7] OPCM, "A Planta Canábis." Accessed: May 26, 2023. [Online]. Available: <https://opcm.pt/canabis-medicinal/#a-planta-canabis>
- [8] United States Patent, "US10517911B2: Manufacturing Methods, Compositions, and Medical Applications of Orally Administered Cannabis Pharmaceuticals Using Representative/Total/Complete Cannabis Extractions (Cannabis Infused Pills)," 2019
- [9] T. R. Spindle, M. O. Bonn-Miller, and R. Vandrey, "Changing landscape of cannabis: novel products, formulations, and methods of administration," 2019. doi: 10.1016/j.copsyc.2019.04.002.
- [10] Qsonica, "Nanoemulsion Workflow & General Information using the #Q700CA Sonicator."
- [11] A. Lewińska, "Optimizing the process design of oil-in-water nanoemulsion for delivering poorly soluble cannabidiol oil," *Processes*, vol. 9, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.3390/pr9071180.
- [12] T. S. Reddy, R. Zomer, and N. Mantri, "Nanoformulations as a strategy to overcome the delivery limitations of cannabinoids," Apr. 01, 2023, *John Wiley and Sons Ltd*. doi: 10.1002/ptr.7742.
- [13] United States Patent, "US10738268B2:Cannabis Nanoemulsion Methods," Sep. 11, 2020

- [14] S. Leibtag and A. Peshkovsky, "Cannabis extract nanoemulsions produced by high-intensity ultrasound: Formulation development and scale-up," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 60, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101953.
- [15] C. Qian and D. J. McClements, "Formation of nanoemulsions stabilized by model food-grade emulsifiers using high-pressure homogenization: Factors affecting particle size," *Food Hydrocoll*, vol. 25, no. 5, pp. 1000–1008, 2011, doi: 10.1016/j.foodhyd.2010.09.017.
- [16] C. A. Legare, W. M. Raup-Konsavage, and K. E. Vrana, "Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals," 2022. doi: 10.1159/000521683.
- [17] Prohibition Partners, *The Global Cannabis Report*, 3rd ed. 2022.
- [18] Infarmed I.P., "Deliberação N.º 11/CD/2019," Jan. 2019, Accessed: Aug. 12, 2023. [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicac%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprova-das+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+d+a+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>
- [19] ISPE, *Commissioning and Qualification*, vol. 5. 2019. Accessed: Aug. 21, 2023. [Online]. Available: www.ISPE.org
- [20] "Annex 2 Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products Part 2: Interpretation of Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products."
- [21] A. 'Choudhary, "Prevention of Cross-Contamination by HVAC in Pharmaceuticals." Accessed: Jan. 04, 2024. [Online]. Available: <https://www.pharmaguide-line.com/2011/09/prevention-of-cross-contamination-by.html>
- [22] Paralab, *Solutions for Cannabis and Cannabinoids Production*. 2023.
- [23] A. Gomes Mota and C. Custódio, *Finanças da Empresa*, 7th ed. bnomics, 2012.
- [24] Prohibition Partners, *The Cannabis Legal Report*. 2019.
- [25] Prohibition Partners, *The Global Cannabis Report*, 4th ed. 2023.
- [26] Prohibition Partners, *The European Cannabis Report*, 8th ed. 2023.
- [27] Towards Healthcare, "Medical Cannabis Market Size 2022 to 2032 (USD Billion)." Accessed: Jan. 03, 2024. [Online]. Available: www.towardshealthcare.com
- [28] Precedence Research, "Medical Cannabis Market Size Projected to Reach \$40.48 Billion by 2032." Accessed: Jan. 04, 2024. [Online]. Available: <https://www.globenews-wire.com/en/news-release/2024/02/23/2834555/0/en/Medical-Cannabis-Market-Size-Projected-to-Reach-40-48-Billion-by-2032.html>

- [29] statista, "Medical Cannabis - Worldwide." Accessed: Apr. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.statista.com/outlook/hmo/cannabis/medical-cannabis/worldwide#users>
- [30] Grand View Research, "Medical Marijuana Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product Type (Flower, Oil & Tinctures), By Application (Chronic Pain, Arthritis, Migraine, Cancer, Diabetes, AIDS, Epilepsy, Parkinson's Disease), By Region, And Segment Forecasts, 2023 - 2030." Accessed: Jan. 03, 2024. [Online]. Available: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/medical-marijuana-market>
- [31] Prohibition Partners, *The North American Cannabis Report*, 2nd ed. 2020.
- [32] Prohibition Partners, *The North American Cannabis Report*, 3rd ed. 2022.
- [33] MJBiz, "Projected US cannabis market size." Accessed: Jan. 06, 2024. [Online]. Available: <https://mjbizdaily.com/us-cannabis-sales-estimates/>
- [34] Global Market Insights, "U.S. Medical Marijuana Market - By Application (Pain Management, Muscle Spasms, Nausea, Anorexia, Seizures), By Route of Administration, (Inhalation, Oral, Topical), By Distribution Channel (Dispensaries, Online) & Forecast, 2022-2030." Accessed: Jan. 20, 2024. [Online]. Available: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/us-medical-marijuana-market>
- [35] EY-Parthenon, "Canábis medicinal: um cluster emergente em Portugal?" Accessed: Apr. 01, 2023. [Online]. Available: https://www.ey.com/pt_pt/strategy/canabis-medicinal-um-cluster-emergente-em-portugal
- [36] Prohibition Partners, *The Oceania Cannabis Repor.* 2018.
- [37] T. Schoerie, "Australian Medicinal Cannabis," 2018.
- [38] Business of Cannabis, "UK Medical Cannabis Imports Have Tripled in Size This Year." Accessed: Feb. 26, 2024. [Online]. Available: <https://businessofcannabis.com/uk-medical-cannabis-imports-have-tripled-in-size-this-year/>
- [39] statista, "Medical Cannabis - Australia." Accessed: Jan. 26, 2024. [Online]. Available: <https://www.statista.com/outlook/hmo/cannabis/medical-cannabis/australia>
- [40] Infarmed I.P., "Canábis medicinal - Evolução da Atividade," Mar. 2023, Accessed: Aug. 14, 2023. [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>
- [41] Prohibition Partners, *The European Cannabis Report*, 4th ed. 2019.
- [42] Prohibition Partners, *The European Cannabis Report*, 5th ed. 2020.
- [43] Prohibition Partners, *The European Cannabis Report*, 6th ed. 2021.
- [44] Prohibition Partners, *The Global Cannabis Report.* 2019.
- [45] Prohibition Partners, *The Global Cannabis Report*, 2nd ed. 2021. [Online]. Available: www.prohibitionpartners.com

- [46] Prohibition Partners, *The European Cannabis Report*, 7th ed. 2022.
- [47] A. Valdovinos, "Trends of Cannabis Supply in Germany: 31 tonnes imported in 2023." Accessed: Mar. 26, 2024. [Online]. Available: <https://cannamonitor.com/import-trends-of-cannabis-to-germany-31-tonnes-in-2023/>
- [48] N. Smith, "An Overview of the United Kingdom's legal marijuana industry." Accessed: Dec. 27, 2023. [Online]. Available: <https://www.commercialdehydrators.co.uk/post/an-overview-of-the-united-kingdoms-legal-marijuana-industry#continue>
- [49] Pascual Alfredo, "Portugal tries to position itself as Europe's top medical cannabis exporter, but companies face challenges," MjBiz. Accessed: Jan. 27, 2024. [Online]. Available: <https://mjbizdaily.com/portugal-tries-to-position-itself-as-europes-top-medical-cannabis-exporter-but-companies-face-challenges/>
- [50] G. Correia, "A partir de abril começará a ser vendida canábis medicinal nas farmácias," Feb. 25, 2021. Accessed: Dec. 27, 2023. [Online]. Available: <https://observador.pt/2021/02/25/a-partir-de-abril-comecara-a-ser-vendida-canabis-medicinal-nas-farmacias/>
- [51] OPCM, "Substâncias e Preparações Aprovadas em Portugal, pelo Infarmed, I.P." Accessed: Feb. 07, 2024. [Online]. Available: <https://opcm.pt/canabis-medicinal-aprovada/>
- [52] Infarmed I.P., "Substâncias e Preparações Aprovadas em Portugal, pelo Infarmed, I.P." Accessed: May 26, 2023. [Online]. Available: <https://opcm.pt/canabis-medicinal-aprovada/>
- [53] S. Schubert-Bast *et al.*, "Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data," *Epilepsy and Behavior*, vol. 126, 2022, doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108442.
- [54] D. Schmidt, "Epilepsy care in Germany," *Neurology*, vol. 48, no. 6_suppl_8, 1997, doi: 10.1212/wnl.48.6_suppl_8.s25.
- [55] Tourette Society Germany e. V., "Tourette Syndrome".
- [56] M. Zimmermann, "Der chronische schmerz: Epidemiologie und versorgung in Deutschland," 2004. doi: 10.1007/s00132-003-0609-9.
- [57] "Glaucoma Epidemiology Forecast Report 2020-2030: Germany Experienced Highest Diagnosed Population with 1,042,465 Cases in 2020," ResearchAndMarkets. Accessed: Dec. 27, 2023. [Online]. Available: https://finance.yahoo.com/news/glaucoma-epidemiology-forecast-report-2020-080300389.html?guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xlMnNvbS8&guce_referrer_sig=AQAAIK5kPZH6JTUsJYsSBsky1DzreneMKDXcGvn-XngPZUWE9uPU_IJ-

MSSVbSsocouV0pAfgVq-5wx0ofGc9sZapEkJ9QpTeqNI-
 BYyKuWfU1yv07RMTXAWsa6DPipFFeQg1SEAex4BqGjlgNqaEb9kuTO9SmUmxHPLN-
 WexG7SoML9a&guccounter=2

- [58] "Database update: Cancer data up to 2022," Zentrum Fur Krebsregisterdaten. Accessed: Dec. 27, 2023. [Online]. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Home/homepage_node.html
- [59] S. Silva, P. Rothes, and M. S. Carvalho, "Cerca de 350 mil pessoas foram amputadas em Portugal." Accessed: Dec. 27, 2023. [Online]. Available: https://www.rtp.pt/noticias/pais/cerca-de-350-mil-pessoas-foram-amputadas-em-portugal_v866761
- [60] T. Varela, "A dor crónica, pelas suas consequências, deverá ser vista como uma doença em si mesma," 2020. Accessed: Dec. 27, 2023. [Online]. Available: <https://justnews.pt/artigos/a-dor-cronica-pelas-suas-consequencias-devera-ser-vista-como-uma-doenca-em-si-mesma>
- [61] A. Volpi, G. Gross, J. Hercogova, and R. W. Johnson, "Current management of herpes zoster: The European view," 2005. doi: 10.2165/00128071-200506050-00005.
- [62] "HIV adult prevalence rate," Wikipedia. Accessed: Dec. 27, 2024. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/HIV_adult_prevalence_rate
- [63] "Number of people with MS," Atlas of MS. Accessed: Dec. 27, 2023. [Online]. Available: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
- [64] National Institute of Integrative Medicine - NIIM, "Medicinal Cannabis Dosing Guidelines."
- [65] "Market Penetration Strategy: A Guide for Businesses," GoCardless. Accessed: Dec. 27, 2023. [Online]. Available: <https://gocardless.com/en-us/guides/posts/market-penetration/>
- [66] Green Brothers, "Products Catalogue," 2024. Accessed: Jan. 27, 2024. [Online]. Available: https://greenbrothers.ch/catalogue/catalogue_EN.pdf
- [67] "Live-Bestand_Extrakte & Kapseln," Grunhorn. Accessed: Jan. 29, 2024. [Online]. Available: <https://www.gruenhorn.de/live-bestand/extrakte-kapseln/>
- [68] "Water Soluble CBD Nano Drops," CBD2GO. Accessed: Jan. 29, 2024. [Online]. Available: <https://cbd2go.co/shop/all-products/nano-drops-250mg-30ml-bottle/>
- [69] "2,5% CBD nanoemulsion," Nanoemulsions. Accessed: Jan. 29, 2024. [Online]. Available: <https://nanoemulsions.hr/en/shop/cbd-nanemulsion-2-5/>
- [70] "CBD Isolate Powder," Crescentcanna. Accessed: Jan. 29, 2024. [Online]. Available: <https://www.crescentcanna.com/product/cbd-isolate-powder/>

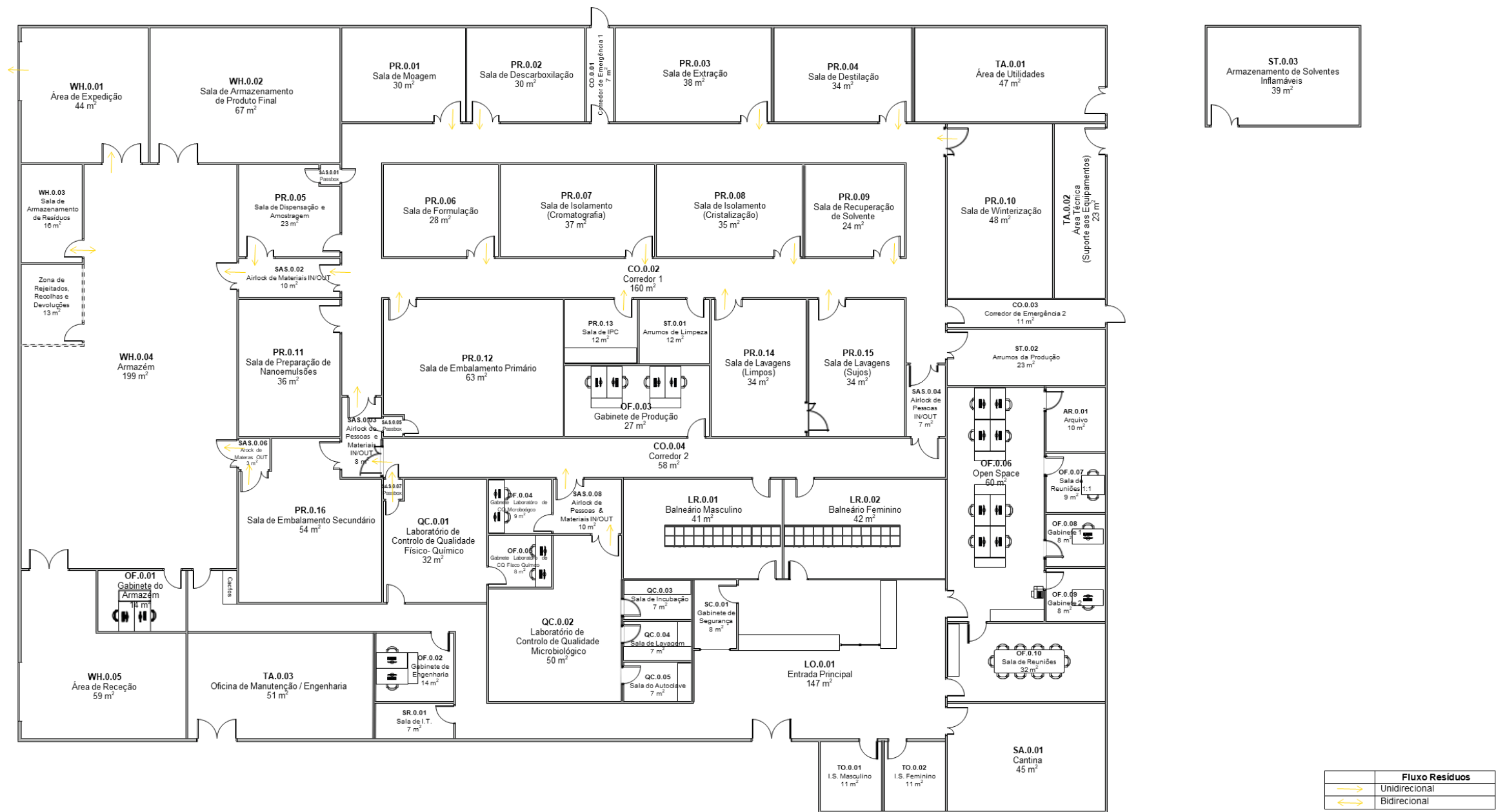
- [71] "Pharmaserv active pharmaceutical ingredients," GreenBrothers. Accessed: Jan. 29, 2024. [Online]. Available: https://greenbrothers.ch/catalogue/pharmaserv/PHS_catalogue.pdf
- [72] "Bulk CBD Isolate," Extract Labs. Accessed: Jan. 27, 2024. [Online]. Available: <https://www.extractlabs.com/product/bulk-cbd-isolate/>
- [73] L. J. Rovetto and N. V. Aieta, "Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L.," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 129, 2017, doi: 10.1016/j.supflu.2017.03.014.
- [74] S. Qamar, Y. J. M. Torres, H. S. Parekh, and J. Robert Falconer, "Extraction of medicinal cannabinoids through supercritical carbon dioxide technologies: A review," Mar. 15, 2021, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122581.
- [75] M. P. Lazarjani, O. Young, L. Kebede, and A. Seyfoddin, "Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review," *J Cannabis Res*, vol. 3, no. 1, p. 32, Dec. 2021, doi: 10.1186/s42238-021-00087-9.
- [76] Paralab, *Solutions for Cannabis and Cannabinoids Production*. 2023.
- [77] United States Patent, "US11672777B2: Terpene-Based Compositions, Methods of Preparations and Uses Thereof," Jun. 13, 2023
- [78] Prohibition Partners, "The Cannabis Extraction Report," 2020, Accessed: Aug. 28, 2023. [Online]. Available: <https://prohibitionpartners.com/reports/the-cannabis-extraction-report/>
- [79] "What is the Best Extraction Technique: CO2 extraction method or ethanol extraction?," ekstrakLAB. Accessed: Aug. 28, 2023. [Online]. Available: <https://extraktlab.com/co2-extraction-vs-ethanol/>
- [80] "A Complete Guide to CO2 Extraction," ekstrakLAB. Accessed: Aug. 28, 2023. [Online]. Available: <https://extraktlab.com/co2-extraction/>
- [81] "High Quality, High Capacity CBD Extraction Machinery," ekstrakLAB. Accessed: Aug. 28, 2023. [Online]. Available: <https://extraktlab.com/co2-cbd-extraction/>
- [82] "How to Make Cannabis Oil," ekstrakLAB. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: <https://extraktlab.com/how-to-make-cannabis-oil/>
- [83] T. Martinez, "The CO2 Extraction Method," Jan. 2022. Accessed: Sep. 28, 2023. [Online]. Available: <https://blog.signature-products.com/the-co2-extraction-method/>
- [84] M. Valizadehderakhshan, M. Kazem-Rostami, A. Shahbazi, M. Azami, A. Bhowmik, and L. Wang, "Refining Cannabidiol Using Wiped-Film Molecular Distillation: Experimentation, Process Modeling, and Prediction," *Ind Eng Chem Res*, 2022, doi: 10.1021/acs.iecr.2c00290.

- [85] Cannasol Technologies, "How to make a 10L batch of concentrated nano-emulsified product using #Q2000F Sonicator with Cannasol Technologies NanoOptimize."
- [86] Y. Nakano, M. Tajima, E. Sugiyama, V. H. Sato, and H. Sato, "Development of a Novel Nano-emulsion Formulation to Improve Intestinal Absorption of Cannabidiol," *Med Cannabis Cannabinoids*, vol. 2, no. 1, pp. 35–42, Sep. 2019, doi: 10.1159/000497361.
- [87] World Intellectual Property Organization, "WO2020/081550A1: International Application Under The Patent Cooperation Treaty (PCT)," Apr. 23, 2020
- [88] "High Pressure Homogenizer," Genizer. Accessed: Sep. 28, 2023. [Online]. Available: https://www.genizer.com/art/high-pressure-homogenizer-introduction_a0049.html
- [89] United States Patent, "US11117852B2: Isolation Of Pure Cannabinoids From Cannabis," Sep. 14, 2021
- [90] M. Valizadehderakhshan, M. Kazem-Rostami, A. Shahbazi, M. Azami, A. Bhowmik, and L. Wang, "Refining Cannabidiol Using Wiped-Film Molecular Distillation: Experimentation, Process Modeling, and Prediction," *Ind Eng Chem Res*, 2022, doi: 10.1021/acs.iecr.2c00290.
- [91] European Medicines Agency, *ICH Topic Q7: Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients*. 2000.
- [92] European Commission, *Eudralex-Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, vol. Volume 4. 2022.
- [93] "O que é o certificado ATEX?," Zeben. Accessed: Feb. 29, 2024. [Online]. Available: <https://zeben.pt/pt/o-que-e-o-certificado-atex>
- [94] "Homologação FM," Index. Accessed: Feb. 29, 2024. [Online]. Available: <https://www.indexfix.com/pt/qualidade-certificada/fm-approved>
- [95] Infarmed I.P., "Gestão de Resíduos de Canábis, no âmbito de atividades que produzem canábis para fins medicinais," 2021.
- [96] Kazi, "What is cross contamination in pharmaceutical industry." Accessed: Feb. 26, 2024. [Online]. Available: <https://www.gmpsop.com/whats-cross-contamination-in-pharmaceutical-industry/>
- [97] A. Valdovinos, "Clinics Drive Exponential Growth in the UK's Medical Cannabis Market." Accessed: Feb. 27, 2024. [Online]. Available: <https://cannamonitor.com/exponential-growth-in-the-uks-medical-cannabis-market/>
- [98] statista, "Annual Medical cannabis market revenue in the United Kingdom (UK) from 2019 to 2024." Accessed: Jan. 27, 2024. [Online]. Available: <https://www.statista.com/statistics/1088474/medical-cannabis-market-in-the-uk-forecast/>

ANEXO A - PREÇO MÉDIO POR GRAMA DE CANNABINOÍDE

Preço do produto na farmácia		Concentração	Preço de venda ao paciente		Preço à farmácia 60% de margem de lucro		Preço a distribuidor (50% de margem de lucro)	
4,72€ perml		20 mg/ml	236,00 €	/gram of cannabinoind	94,40 €	/gram of cannabinoind	47,20 €	/gram of cannabinoind
9,33€ perml		26 mg/ml	358,85 €	/gram of cannabinoind	143,54 €	/gram of cannabinoind	71,77 €	/gram of cannabinoind
9,99€ perml		50 mg/ml	199,80 €	/gram of cannabinoind	79,92 €	/gram of cannabinoind	39,96 €	/gram of cannabinoind
16,66€ perml		51 mg/ml	326,67 €	/gram of cannabinoind	130,67 €	/gram of cannabinoind	65,33 €	/gram of cannabinoind
4,66€ perml		26 mg/ml	179,23 €	/gram of cannabinoind	71,69 €	/gram of cannabinoind	35,85 €	/gram of cannabinoind
9,99€ perml		53 mg/ml	188,49 €	/gram of cannabinoind	75,40 €	/gram of cannabinoind	37,70 €	/gram of cannabinoind
6,49€ perml		11 mg/ml	590,00 €	/gram of cannabinoind	236,00 €	/gram of cannabinoind	118,00 €	/gram of cannabinoind
6,49€ perml		22 mg/ml	295,00 €	/gram of cannabinoind	118,00 €	/gram of cannabinoind	59,00 €	/gram of cannabinoind
3,99€ perml		22 mg/ml	181,36 €	/gram of cannabinoind	72,55 €	/gram of cannabinoind	36,27 €	/gram of cannabinoind
4,33€ perml		22 mg/ml	196,82 €	/gram of cannabinoind	78,73 €	/gram of cannabinoind	39,36 €	/gram of cannabinoind
6,16€ perml		25 mg/ml	246,40 €	/gram of cannabinoind	98,56 €	/gram of cannabinoind	49,28 €	/gram of cannabinoind
3,96€ perml		25 mg/ml	158,40 €	/gram of cannabinoind	63,36 €	/gram of cannabinoind	31,68 €	/gram of cannabinoind
6,25€ perml		50 mg/ml	125,00 €	/gram of cannabinoind	50,00 €	/gram of cannabinoind	25,00 €	/gram of cannabinoind
5,91€ perml		20 mg/ml	295,50 €	/gram of cannabinoind	118,20 €	/gram of cannabinoind	59,10 €	/gram of cannabinoind
7,89€ perml		25 mg/ml	315,60 €	/gram of cannabinoind	126,24 €	/gram of cannabinoind	63,12 €	/gram of cannabinoind
12,65€ perml		40 mg/ml	316,25 €	/gram of cannabinoind	126,50 €	/gram of cannabinoind	63,25 €	/gram of cannabinoind
8,29€ perml		25 mg/ml	331,60 €	/gram of cannabinoind	132,64 €	/gram of cannabinoind	66,32 €	/gram of cannabinoind
9,48€ perml		25 mg/ml	379,20 €	/gram of cannabinoind	151,68 €	/gram of cannabinoind	75,84 €	/gram of cannabinoind
8,69€ perml		30 mg/ml	289,67 €	/gram of cannabinoind	115,87 €	/gram of cannabinoind	57,93 €	/gram of cannabinoind
15,83€ perml		50 mg/ml	316,60 €	/gram of cannabinoind	126,64 €	/gram of cannabinoind	63,32 €	/gram of cannabinoind
7,89€ perml		25 mg/ml	315,60 €	/gram of cannabinoind	126,24 €	/gram of cannabinoind	63,12 €	/gram of cannabinoind
9,95€ perml		50 mg/ml	199,00 €	/gram of cannabinoind	79,60 €	/gram of cannabinoind	39,80 €	/gram of cannabinoind
3,96€ perml		25 mg/ml	158,40 €	/gram of cannabinoind	63,36 €	/gram of cannabinoind	31,68 €	/gram of cannabinoind
6,25€ perml		50 mg/ml	125,00 €	/gram of cannabinoind	50,00 €	/gram of cannabinoind	25,00 €	/gram of cannabinoind
2,49€ perml		10 mg/ml	249,00 €	/gram of cannabinoind	99,60 €	/gram of cannabinoind	49,80 €	/gram of cannabinoind
1,58€ perml		2,5 mg/ml	632,00 €	/gram of cannabinoind	252,80 €	/gram of cannabinoind	126,40 €	/gram of cannabinoind
26,93€ perml		100 mg/ml	269,30 €	/gram of cannabinoind	107,72 €	/gram of cannabinoind	53,86 €	/gram of cannabinoind
16,67€ perml		40 mg/ml	416,75 €	/gram of cannabinoind	166,70 €	/gram of cannabinoind	83,35 €	/gram of cannabinoind
12,67€ perml		30 mg/ml	422,33 €	/gram of cannabinoind	168,93 €	/gram of cannabinoind	84,47 €	/gram of cannabinoind
4,45€ perml		25 mg/ml	178,00 €	/gram of cannabinoind	71,20 €	/gram of cannabinoind	35,60 €	/gram of cannabinoind
3,96€ perml		25 mg/ml	158,40 €	/gram of cannabinoind	63,36 €	/gram of cannabinoind	31,68 €	/gram of cannabinoind
6,25€ perml		50 mg/ml	125,00 €	/gram of cannabinoind	50,00 €	/gram of cannabinoind	25,00 €	/gram of cannabinoind
3,96€ perml		25 mg/ml	158,40 €	/gram of cannabinoind	63,36 €	/gram of cannabinoind	31,68 €	/gram of cannabinoind
6,25€ perml		50 mg/ml	125,00 €	/gram of cannabinoind	50,00 €	/gram of cannabinoind	25,00 €	/gram of cannabinoind
3,96€ perml		25 mg/ml	158,40 €	/gram of cannabinoind	63,36 €	/gram of cannabinoind	31,68 €	/gram of cannabinoind
5,51€ perml		20 mg/ml	275,50 €	/gram of cannabinoind	110,20 €	/gram of cannabinoind	55,10 €	/gram of cannabinoind
6,99€ perml		25,5 mg/ml	274,12 €	/gram of cannabinoind	109,65 €	/gram of cannabinoind	54,82 €	/gram of cannabinoind
7,96€ perml		20 mg/ml	398,00 €	/gram of cannabinoind	159,20 €	/gram of cannabinoind	79,60 €	/gram of cannabinoind
11,19€ perml		25 mg/ml	447,60 €	/gram of cannabinoind	179,04 €	/gram of cannabinoind	89,52 €	/gram of cannabinoind
13,79€ perml		50 mg/ml	275,80 €	/gram of cannabinoind	110,32 €	/gram of cannabinoind	55,16 €	/gram of cannabinoind
8,99€ perml		24,3 mg/ml	369,96 €	/gram of cannabinoind	147,98 €	/gram of cannabinoind	73,99 €	/gram of cannabinoind
			274,81 €		109,92 €		54,82 €	
			PREÇO Médio por grama de canabinoide					

ANEXO B - DIAGRAMA DE FLUXO DE RESÍDUOS



Copyright © Rita Victória Abrantes, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.					
- Diagrama de Fluxo de Resíduos					
Desenho nº.	Rev. Nº. 0	5 de 8	A3	ESCALA: 1:200	Elaborado por: Rita Abrantes
Revisão nº.	Razão da revisão				

ANEXO C - ORÇAMENTO DE EQUIPAMENTOS

Por questões de confidencialidade, este Anexo foi retirado

ANEXO D-PRESSUPOSTOS DO PLANO DE NEGÓCIO

General assumptions												2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037
Unit																									
Months in operation per year													-	-	-	-	6,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
<u>Estado de Mercado</u>																									
Market Share - target Portugal e Alemanha												14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	3.50%	3.50%	3.70%	3.90%	4.10%	4.30%	4.50%	4.70%	4.90%
Mercado												14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423	14.423
Volume de mercado - FN												-	-	-	-	-	505	505	534	562	591	620	649	678	707
Produção anual total												-	-	-	-	270	540	670	799	918	1.036	1.134	1.242	1.372	1.491
Third Party Dry flower												-	-	-	-	2.500.000	5.000.000	6.200.000	7.400.000	8.500.000	9.500.000	10.500.000	11.500.000	12.700.000	13.800.000
Cost of dry flower												€	0,80	€	€	2.000.000,00	4.000.000,00	4.960.000,00	5.920.000,00	6.880.000,00	7.600.000,00	8.400.000,00	9.200.000,00	10.160.000,00	11.040.000,00
<u>Produção de Cannabis Isolada e da Nanemulsão</u>																									
CBD isolate -99% pure price per gram												€/g	11	€/g	50										
Nanemulsion price per gram of cannabinoid												€/g	50	€/g	50										
Flor processada por dia												kg	17	kg	150	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Dias de trabalho por ano												20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%
Polvo da flor seca (conteúdo CBD)												%	20%	%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%
<u>Extração</u>																									
Eficiência de decarboxilação												97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%
Massa perdida na decarboxilação												15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Massa perdida na extração												75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%
Eficiência da extração												90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Massa de crude após extração												kg	/da	kg	/da	3,48	5,22	6,47	7,73	8,87	9,92	10,96	12,01	13,26	14,41
Razão solvente ET: cannabinóides (10:1)												L	/da	L	/da	38,28	57,42	71,20	84,98	97,61	109,10	120,58	132,07	145,85	158,48
Winterização - volume de solução etanólica												%	97%	%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%
Eficiência da evaporação												97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%	97%
Cannabinóides no PSO												kg	/da	kg	/da	2,38	3,57	4,43	5,29	6,07	6,79	7,50	8,22	9,08	9,86
<u>Purificação</u>																									
Eficiência da Destilação												80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Polvo do destilado												%	92%	%	92%	92%	92%	92%	92%	92%	92%	92%	92%	92%	92%
Massa de destilado												kg	/da	kg	/da	2,07	3,11	3,85	4,60	5,28	5,90	6,52	7,15	7,89	8,58
Quantidade de destilado que é cristalizado												kg	/da	kg	/da	1,04	1,55	1,93	2,30	2,64	2,95	3,26	3,57	3,95	4,29
Eficiência da Cristalização												90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Polvo do líquido isolado												%	99,5%	%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%
Massa do líquido isolado												kg	/da	kg	/da	0,94	1,41	1,74	2,08	2,39	2,67	2,95	3,23	3,57	3,88
Eficiência da Cristalização												90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Polvo dos cristais												%	99,5%	%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%
Massa de cristais												kg	/da	kg	/da	0,85	1,27	1,58	1,88	2,16	2,41	2,67	2,92	3,23	3,51
Quantidade de isolado de CBD												kg	/ano	kg	/ano	127	254	315	376	432	483	534	585	646	702
<u>Produção anual de Isolado</u>																									
Quantidade de isolado de CBD												kg	/ano	kg	/ano	127	254	315	376	432	483	534	585	646	702
Massa de destilado para nanemulsão												g	/da	g	/da	1,04	1,55	1,93	2,30	2,64	2,95	3,26	3,57	3,95	4,29
Volume do frasco												ml	30	ml	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Percentagem de CBD por frasco												10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Quantidade de CBD por frasco												kg	/frasco	kg	/frasco	345	518	642	766	880	984	1087	1191	1315	1429
nº frascos produzidos por dia												uni	/dia	uni	/dia	51.784	103.569	128.425	153.281	176.067	196.760	217.494	238.208	263.064	283.849
nº frascos produzidos por ANO												UNI		UNI											



