

Canabidiol: Aspectos Envolvidos na Regulamentação e Desenvolvimento Tecnológico

Cannabidiol: Aspects Involved in Regulation and Technological Development

Cristiano M. Veloso, Henrique F. E. Oliveira, Hamilton B. Napolitano & José L. R. Martins

O canabidiol (CBD) representa um dos compostos de maior prevalência entre as inúmeras substâncias químicas canabinoides encontradas na *Cannabis sativa*. O CBD tem atraído fortemente a atenção da indústria farmacêutica devido às suas inúmeras possibilidades terapêuticas e seu perfil de segurança favorável, especialmente por não possuir os efeitos psicoativos do Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC). Em um cenário regulatório ainda insipiente, que carece de robustez jurídica para fortalecer os produtos à base de canabidiol, este trabalho teve dois focos distintos, porém complementares na busca de uma formulação segura e eficaz ao uso clínico.

Palavras-chave: *cannabidiol; antioxidante; solubilidade.*

Cannabidiol (CBD) is one of the most prevalent compounds among the numerous cannabinoid chemical substances found in *Cannabis sativa*. CBD has strongly attracted the attention of the pharmaceutical industry due to its numerous therapeutic possibilities and its favorable safety profile, especially as it does not have the psychoactive effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC). In a regulatory scenario that is still in its infancy and lacks legal robustness to strengthen cannabidiol-based products, this work had two distinct but complementary focuses in the search for a safe and effective formulation for clinical use.

Keywords: *cannabidiol; antioxidant; solubility.*

Introdução

O canabidiol (CBD) é um constituinte fitocanabinoide da *Cannabis sativa* que não possui os efeitos psicoativos do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC).¹ É um composto fenólico terpeno de 21 carbonos, e sua estrutura química é composta de uma longa cadeia de hidrocarbonetos linear com um anel benzênico em uma extremidade, como mostrado na Figura 1.² Uma ampla gama de estudos pré-clínicos e clínicos tem mostrado que o CBD possui diferentes propriedades terapêuticas, incluindo atividades antipsicóticas, analgésicas, neuroprotetoras, anticonvulsivantes, antieméticas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antiartríticas e antineoplásicas.¹ No que tange a sua atividade antioxidante é importante desmistificar os conceitos e características de uma reação de oxidação, especialmente aquelas que ocorrem *in vivo*.

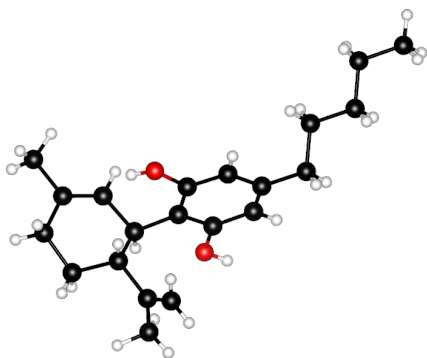


Figura 1. Fórmula estrutural do Canabidiol (CBD).

A oxidação é uma reação química que envolve a transferência de elétrons ou hidrogênio entre os reagentes, sendo que o processo de metabolização do oxigênio pelo organismo leva à formação de radicais livres, os quais são altamente reativos e podem dar início a reações em cadeia que, quando ocorrem em células (especialmente em condições fisiopatológicas), podem danificá-las ou causar a sua morte (desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes = stress

oxidativo).³ Em contrapartida os antioxidantes através de sua própria oxidação interrompem estas reações em cadeia eliminando os radicais livres intermediários e inibindo outras reações de oxidação. Tais compostos representam um conjunto heterogêneo de substâncias formadas por vitaminas, minerais, pigmentos naturais e outros compostos vegetais e, ainda, enzimas.

Do ponto de vista químico os antioxidantes são compostos aromáticos que contêm, no mínimo, uma hidroxila; podendo ser sintéticos como o butilhidroxianisol (BHA) e o butilhidroxitolueno (BHT), amplamente utilizados pela indústria, ou naturais, substâncias bioativas, tais como organosulfurados, fenólicos e terpenos.⁴ Os antioxidantes são conhecidamente substâncias imprescindíveis na regulação e/ou manutenção do equilíbrio das reações endógenas com foco na minimização do estresse oxidativo. Entretanto, a ausência de dados ou estudos *in vivo* que evidenciam a eficácia e segurança destas substâncias, tem se provado um desafio no registro de medicamentos com alegações de propriedade antioxidante, ou seja, faltam evidências conclusivas acerca da dose, duração do tratamento e forma de administração para garantir os efeitos benéficos destes compostos. Para uso oral os complexos vitamínicos são os que mais se aproximam para uma indicação ou alegação de propriedade antioxidante, especialmente as vitaminas C (ácido ascórbico) e E (acetato de racealfatocoferol), as quais possuem registro por inúmeros fabricantes na categoria regulatória de produto específico.⁵

Por ser hidrossolúvel, a Vitamina C possui ação maior no plasma sanguíneo, agindo através do ascorbato, que tem propriedade doadora de elétrons e, consequentemente, impede e protege as outras moléculas da oxidação, pois sofre esse processo antes delas.⁶ A Vitamina E, que é lipossolúvel, tem ação maior em membranas celulares, tendo a capacidade de impedir a propagação das reações em cadeia induzidas pelos radicais livres nas membranas biológicas, podendo minimizar ou até mesmo impedir alguns danos provocados pelos radicais livres associados a doenças específicas, como câncer e artrite.⁶

Embora haja uma barreira no registro de medicamentos com alegações de propriedades antioxidantes, devido à ausência de estudos clínicos que evidenciam a eficácia e segurança dos compostos alvo, várias pesquisas têm surgido, especialmente com o uso de ferramentas *in silico*, promovendo ou realçando a característica antioxidante de certas moléculas até então desconhecidas para tal finalidade. Neste cenário podemos destacar o canabidiol que, através dos grupamentos hidroxila (OH) ligados à porção aromática da molécula, é capaz de converter espécies reativas em espécies menos reativas ou até mesmo inertes. Desta forma, esta molécula torna-se uma potencial candidata como agente antienvelhecimento, considerando que este processo está relacionado ao estresse oxidativo, bem como pode estar associada à prevenção de múltiplas doenças, tais como doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares e câncer.⁷

Cabendo destacar que, em certos estudos, o CBD tem se provado mais protetor contra a neurotoxicidade do glutamato do que o ascorbato ou a Vitamina E, devido ao seu potencial antioxidante.⁸ Neste contexto de inúmeras possibilidades terapêuticas, o canabidiol tem chamado a atenção da indústria farmacêutica nos últimos anos e atrelado a este interesse novos estudos têm surgido com foco na avaliação dos efeitos adversos e/ou psicoativos. Uma revisão de potenciais efeitos colaterais em humanos descobriu que o CBD foi bem tolerado em uma ampla faixa de dosagem, até 1.500 mg/dia (por via oral), sem relatos de lentidão psicomotora, efeitos negativos de humor ou anormalidades de sinais vitais observadas.¹ Em outro estudo os dados disponíveis de ensaios clínicos sugerem que o CBD é bem tolerado e tem relativamente poucos efeitos adversos sérios, no entanto, interações com outros medicamentos devem ser monitoradas cuidadosamente.⁹ Portanto, destaca-se que em vários países este perfil de segurança favorável tem levado à recente mitigação de barreiras legais e/ou regulatórias em torno dos produtos à base de CBD, bem como tem estimulado o interesse em tratamentos com canabidiol.¹⁰

Regulamentação

No Brasil a regulamentação dos produtos medicinais a base de Cannabis originou-se de discussões recentes, ou seja, estão autorizados pela ANVISA como uma nova categoria regulatória, única e separada, denominada “Produtos de cannabis”, e estão sujeitos à autorização sanitária, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019: “Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências”.¹¹ De acordo com a referida legislação duas categorias de produtos podem ser registradas ou autorizadas para comercialização em nosso mercado: produtos de Cannabis contendo minimamente o CBD e até 0,2% de THC (Tetrahydrocannabinol) ou produtos de Cannabis contendo minimamente o CBD e acima de 0,2% de THC.

No art. 4º da RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019, “Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC). Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais”.¹¹ A maior cautela e/ou preocupação ligada ao THC reside no fato deste componente desempenhar função psicoativa preponderante e, consequentemente, apresentar maior potencial de efeitos colaterais, além de causar dependência física ou psíquica. Indo ao encontro desta preocupação destacasse que a prescrição do produto com THC até 0,2% deve ser acompanhada da Notificação de Receita “B”, enquanto a prescrição do produto com THC acima de 0,2% deve ser acompanhada da Notificação de Receita “A”, nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 e suas atualizações. Além disso, os rótulos das

embalagens de produtos de Cannabis devem apresentar para produto com THC até 0,2% as seguintes frases de alerta em caixa alta, “VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA” e “SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA”, enquanto para produto com THC acima de 0,2% as seguintes frases de alerta são mandatórias, “VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA” e “ATENÇÃO: USO DESSE PRODUTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA”. Dado que diversos fatores como interações com medicamentos e alimentos, condições clínicas, exposição prévia, idade e fatores genéticos podem influenciar a eficácia e segurança, a falta dos estudos clínicos definidos pela ANVISA impedem a regularização ou categorização de tais compostos no mesmo patamar dos medicamentos convencionais. Além disso, a ausência de dados clínicos restringe as evidências de alto nível sobre dose e frequência, limitando as informações sobre a dose ideal, portanto, todo tratamento deve ser iniciado com a menor dose e aumentado conforme a resposta clínica, sendo esta avaliação (indicação, dose e frequência) a critério médico.

No art. 5º da RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019, diz: “Os produtos de Cannabis podem ser prescritos quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro”.⁹ Destaca-se ainda que a prescrição de “Produtos de cannabis” deve ser precedida da assinatura pelo paciente ou representante legal do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme modelo estabelecido no Anexo III da referida Resolução: “Estou ciente que durante o tratamento podem surgir complicações de diferentes naturezas, como possíveis efeitos adversos ainda não descritos ou reações alérgicas inesperadas. Fui informado que o produto de Cannabis ainda não é registrado como medicamento, mas que segue o padrão de qualidade estabelecido pela Anvisa, e que seu uso está sendo feito em caráter excepcional, devido à ausência de resposta de minha doença às outras medicações disponíveis. Também fui informado que o médico responsável poderá responder às minhas dúvidas quando necessário. Sou igualmente sabedor que, apesar do empenho do meu médico, não

existe garantia absoluta no resultado deste produto de Cannabis com relação à melhora dos sintomas da minha doença.” A ausência de estudos clínicos, especialmente para respaldar a segurança e eficácia dos produtos à base de Cannabis, limita não apenas as prescrições, mas também restringe as tecnologias e diversas possibilidades de desenvolvimento farmacêutico ao delimitar o uso apenas pelas vias de administração oral e nasal.¹¹

No art. 10 da RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019, diz que: “Os produtos de Cannabis serão autorizados para utilização apenas por via oral ou nasal. § 4º Os produtos de Cannabis não podem ser de liberação modificada, nanotecnológicos e peguilhados. § 5º Não são considerados produtos de Cannabis para fins medicinais os cosméticos, produtos fumígenos, produtos para a saúde ou alimentos à base de Cannabis spp. e seus derivados”.¹¹ O parágrafo 5º reforça o entendimento de que não há autorização para o uso de CBD em alimentos, mesmo como ingrediente funcional, bem como está negado o uso em cosméticos. Consequentemente, uma mudança deste cenário dependerá de uma atualização nas convenções e/ou legislações nacionais que tratam da proscrição da planta *Cannabis sativa* e sua internalização no Brasil.

Em seu art. 18, a RDC 327/2019 estabelece que para a fabricação e comercialização de “Produtos de cannabis” em território nacional a empresa deve importar o insumo farmacêutico nas formas de derivado vegetal, fitofármaco, a granel ou produto industrializado, ou seja, não é permitida a importação da planta ou partes da planta de Cannabis spp., bem como não está liberado o plantio no Brasil para extração do IFA.

Além disso, o art. 21 destaca as documentações e/ou licenças mínimas necessárias para solicitação de autorização sanitária de “Produtos de cannabis”, dentre as quais é importante referenciar as seguintes: autorização de funcionamento de empresa (AFE) emitida pela Anvisa com atividade de fabricar ou importar medicamento; autorização especial (AE); certificado de boas práticas de fabricação (CBPF) de medicamentos para a empresa fabricante do produto; boas práticas de distribuição e armazenagem de medicamento.¹¹ Outro

ponto de extrema relevância e impacto para a fabricação e/ou comercialização de “Produtos de cannabis” no Brasil é destacado no art. 30 da referida norma, no qual é imperativo que o controle de qualidade do produto acabado seja realizado em território nacional para todos os lotes importados.¹¹ Desta forma, as autorizações para fabricação e/ou comercialização concebidas no âmbito da RDC 327/2019 terão validade improrrogável de 5 anos, sendo que as empresas interessadas em continuar com os produtos deverão, dentro do prazo de vigência da autorização, pleitear a regularização do produto pelas vias de registro de medicamento, seguindo as legislações específicas vigentes, necessitando, para isso, que os dados de qualidade, segurança e eficácia sejam apresentados para avaliação da Anvisa.¹¹

Em complemento à RDC 327/2019, é importante destacar a Instrução Normativa - Nº 71, DE 1º DE SETEMBRO DE 2020: “Dispõe sobre a inclusão de declaração sobre nova fórmula na rotulagem de medicamentos notificados de baixo risco, produtos tradicionais fitoterápicos e produtos de cannabis quando da alteração de sua composição.”, a qual mais especificamente em seu art. 3º, determina: “A expressão “NOVA FÓRMULA” deve ser declarada nos rótulos dos produtos abrangidos por esta Instrução Normativa quando das alterações qualitativas de excipientes em que a empresa desejar manter o nome comercial e a mesma indicação terapêutica”.¹²

Por fim, mas ainda dentro do arcabouço legal que abrange produtos de cannabis, faz-se necessário mencionar a - RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022: “Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.” O foco aqui não reside na fabricação ou comercialização de produtos de cannabis no mercado brasileiro e sim concentra-se no paciente. A referida resolução em seu art. 4º determina que o produto a ser importado deve ser produzido e distribuído por estabelecimentos devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem, bem como seu art. 7º torna imperativo que para o cadastramento

junto a Anvisa “é necessário apresentar a prescrição do produto por profissional legalmente habilitado contendo obrigatoriamente o nome do paciente e do produto, posologia, data, assinatura e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe.” Atrelado a isto, o art. 15 destaca que “é vedada a alteração de finalidade desta importação, sendo o uso do produto importado estritamente pessoal e intransferível e proibida a sua entrega a terceiros, doação, venda ou qualquer outra utilização diferente da indicada.”¹³

INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

O insumo farmacêutico ativo (IFA) a ser utilizado na fabricação de produtos de cannabis poderá ser oriundo exclusivamente de uma das seguintes fontes: derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*. Portanto, a fim de que haja uma adequada interpretação de cada uma das fontes de IFA segue abaixo a definição de ambas:

Derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros.¹⁴

Fitofármacos: substâncias purificadas e isoladas a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida.

O canabidiol (CBD) representa um dos compostos de maior prevalência entre as inúmeras substâncias químicas canabinoides encontradas na *Cannabis sativa*, ou seja, constitui grande parte da planta, podendo representar mais de 40% de seus extratos. Além disso, se destaca por não produzir euforia e nem intoxicação, diferentemente do principal canabinoide psicoativo, o tetrahidrocanabinol (THC). O CBD é insolúvel em água, mas é solúvel em solventes orgânicos como o pentano. À temperatura ambiente, é um sólido cristalino incolor, em meios fortemente básicos e na presença de ar, é oxidado para uma quinona, já em condições ácidas cicliza para THC.¹⁵ De CAS Nº 13956-29-1, possui fórmula molecular $C_{21}H_{30}O_2$, massa molar de 314.46 g/mol e é nomeado pela IUPAC com a seguinte descrição química: ((1'R,2'R)-5'-Methyl-4-pentyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]- 2,6-diol).¹⁶ Além disso,

apresenta ponto de fusão característico na temperatura de 67 °C e ebulição em 188,5 °C.¹⁷ Sua conformação estrutural formada por uma longa cadeia linear de hidrocarboneto ligada a um anel benzênico em uma extremidade lhe confere uma grande área hidrofóbica, o que contribui para sua lipofilicidade e hidrofobicidade.²

Este fitofármaco faz parte da classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), ou seja, apresenta baixa solubilidade aquosa (0,01 µg/mL), mas em contrapartida alta permeabilidade.¹⁸ Essa característica traz desafios em âmbito de formulação haja visto o consenso de que o resultado de um estudo de biodisponibilidade é fortemente influenciado pela solubilidade do fármaco, enquanto a permeabilidade ou extensão do metabolismo causam menores impactos. Tal entendimento se justifica pelo fato de a taxa de dissolução ser crítica para os fármacos desta classe, onde a absorção *in vivo* pode ser afetada por vários fatores, tais como: o volume e o pH dos líquidos intestinais, a presença de sais biliares, comida, enzimas, bactérias, a mobilidade e a viscosidade do lúmen intestinal.

Além disso, o CBD apresenta um alto metabolismo hepático de primeira passagem, o que resulta em uma biodisponibilidade estimada de 6%.¹⁸ Após uma única administração oral, as concentrações plasmáticas máximas de CBD geralmente ocorrem dentro de duas a quatro horas e os níveis sanguíneos são menores em comparação com a inalação de cannabis fumada, dado que a absorção oral é mais lenta principalmente por influência da solubilidade/dissolução.¹⁹ Essa absorção errática leva a uma alta variabilidade das concentrações plasmáticas na população clínica.¹⁸ Em contrapartida, o volume de distribuição no organismo é altamente influenciado por sua lipofilicidade, fazendo com que o composto se acumule no tecido adiposo, portanto, a liberação a partir deste tecido é o mecanismo responsável pela meia-vida de eliminação terminal prolongada.¹⁷

Formulação

Tomando por base as discussões realizadas até o momento, com foco especial na baixa solubilidade ou hidrofobicidade do IFA canabidiol, fica explícito que um dos maiores desafios no desenvolvimento de novas

formulações ou medicamentos à base de CBD reside na sua baixa e variável biodisponibilidade. Neste contexto, uma variedade de abordagens e estudos tem surgido no intuito de melhorar a biodisponibilidade do CBD e pavimentar o caminho para novas formulações, incluindo sistemas baseados em nanoemulsão, formulações lipídicas, pró-fármacos e nanocarreadores, bem como vias alternativas de administração.²

A princípio e a julgar pela maior facilidade de desenvolvimento, destacaram-se as formulações à base de uma solução oleosa para administração oral, em cápsula ou não. No entanto, as formulações lipídicas sofrem de algumas desvantagens, como a sensibilidade à oxidação ou a compatibilidade com a cápsula quando o encapsulamento é considerado. Consequentemente, o desenvolvimento de uma forma de dosagem sólida oral é algo desafiador e que merece ser estudado, especialmente porque esta forma farmacêutica detém a preferência dos pacientes e apresenta maior estabilidade se comparado a outras formulações líquidas.¹⁸

O desenvolvimento de um sólido oral contendo fármacos de classe II pode partir de inúmeras técnicas que visam melhorar a solubilidade, como a complexação em ciclodextrinas, a formação de dispersões sólidas, especialmente por extrusão a quente (Hot Melt Extrusion - HME) e a técnica de “spray drying”. A técnica de HME, se comparada ao “spray drying”, tem a vantagem de trabalhar sem o uso de solventes caros e poluentes. Essa técnica envolve o aquecimento de uma mistura entre um IFA e um ou mais polímeros compatíveis para obtenção de um filamento em forma de espaguete ou filme, o qual pode ser peletizado e preenchido em cápsulas, usado diretamente como implante, ser moído e comprimido ou moldado por impressão 3D.¹⁸

Como medicamento o CBD foi inicialmente formulado e registrado no Canadá em uma formulação 1:1 com tetrahidrocanabinol (formulação conhecida como “nabiximols”), cuja marca do produto é o Sativex®.¹⁹ Trata-se de uma solução para pulverização oromucosa, contendo em cada 100µL (1 pulverização) 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD, formulado com os

excipientes etanol anidro (0,04g/100µL), propilenoglicol e óleo de hortelã-pimenta.²⁰

No Brasil este mesmo produto está registrado desde 09/2023 sob a marca de Mevatyl®, na categoria regulatória de medicamento “Específico”.²¹ O Sativex® é aprovado para uso como tratamento adjuvante para alívio sintomático da espasticidade em pacientes adultos com esclerose múltipla (EM), bem como recebeu um “Aviso de Conformidade Condicional” para uso como tratamento adjuvante para o alívio sintomático da dor neuropática em pacientes adultos com esclerose múltipla e como tratamento analgésico adjuvante para dor moderada a grave em pacientes adultos com câncer avançado.¹⁹ Em 25 de junho de 2018, o FDA aprovou o Epidiolex® (solução oral de canabidiol), o primeiro produto à base de CBD disponível no mercado dos EUA. O medicamento é indicado para o tratamento de duas formas raras de epilepsia e que estão entre os tipos mais difíceis de tratar: síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet.

O Epidiolex recebeu a designação de “Medicamento Órfão” e, conseqüentemente, obteve a aprovação “Fast Track” do FDA (revisão e aprovação em 60 dias) em que parte dos estudos de segurança e eficácia podem ser apresentados em paralelo à comercialização. Notavelmente, os ensaios clínicos de fase 3 do Epidiolex demonstraram melhora clinicamente significativa nas síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet.¹⁹ O produto contém 100 mg/ml de canabidiol (CBD), formulado com os excipientes etanol anidro, óleo de semente de gergelim, aromatizante de morango e sucralose.²² Além do Epidiolex® (medicamento de prescrição) é possível encontrar no mercado americano outras formas farmacêuticas à base de CBD em concentrações mais baixas e de venda livre (over-the-counter), como óleo de CBD, gomas, cremes tópicos ou soluções de vaporização, os quais ainda não são regulados pelo FDA e, muitas vezes, são de concentração e pureza incertas.²³

No Brasil a primeira autorização para comercialização de “Produtos de cannabis” com base na RDC Nº 327/2019 remete a data de 04/2020, cuja empresa detentora é a Prati-Donaduzzi. O produto é fabricado a partir do canabidiol

isolado, sem nenhuma outra substância da Cannabis, ou seja, é livre de THC. Atualmente, o canabidiol da Prati-Donaduzzi está disponível em três concentrações (20 mg/mL, 50 mg/mL e 200 mg/mL) e sua formulação é composta pelos seguintes excipientes: óleo de milho e butilhidroxianisol. Reforçando seu pioneirismo e em atendimento aos parágrafos 1º e 2º do art. 8º da RDC 327/2019, a Prati-Donaduzzi saiu na frente para a regularização de seu produto pela via de registro de medicamentos, ou seja, o estudo clínico realizado em parceria com a Universidade de São Paulo (USP) de Ribeirão Preto teve sua fase 3 concluída em 12/2022 e já foi submetido para avaliação da Anvisa.²⁴

Além do produto descrito acima inúmeras outras autorizações sanitárias, com base na RDC Nº 327/2019, foram concedidas para diversas empresas entre 2021 e 2024. Toda essa gama de produtos possui formulações oleosas e em certos casos acrescido de solventes visando mitigar a baixa solubilidade do CBD em meio aquoso, por exemplo: o “produto de cannabis Eurofarma” contém os excipientes óleo de gergelim e etanol anidro²⁵; O “produto de cannabis Ease Labs Pharma” possui em sua fórmula o acetato de racealfatocoferol e triglicerídeos de cadeia média²⁶; O “produto de cannabis Aura Pharma LTDA” contém apenas triglicerídeos de cadeia média como constituinte inerte.²⁷ Portanto, em uma observação mais profunda destas inúmeras formulações orais autorizadas pela Anvisa, fica explícito uma tendência ao uso do excipiente triglicerídeos de cadeia média (MCT), o qual atua como um veículo eficiente, melhorando a absorção e biodisponibilidade, que por sua vez representa uma estratégia para maximizar os benefícios do CBD.

Com foco na atividade antioxidante do CBD, destaca-se que ainda há uma limitação de formulações combinadas ao referido fitofármaco que visam alegações terapêuticas como antienvhecimento e/ou ação promissora contra doenças inflamatórias, tais como: doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares e câncer.²⁸

Esse escasso número de estudos ou pesquisas ainda insipientes nesta área terapêutica com o uso do CBD pode ser justificado pelo receio do estereótipo que envolve

o uso dos derivados da cannabis. Portanto, a fim de contornar essa limitação e principalmente evitar a “velha” estratégia de desenvolvimento farmacêutico que preconiza a combinação de compostos/formulação por “tentativa e erro”, ressalta-se a necessidade do uso de desenvolvimento tecnológico mais inovador e assertivo, ou seja, buscar formular medicamentos à base de CBD através da similaridade estrutural e/ou físico-química com outros compostos/fármacos já amplamente utilizados em formulações reconhecidas como seguras e eficazes dentro das referidas alegações terapêuticas pretendidas.

Neste contexto de similaridade entre compostos, destaca-se o uso de formulações contendo Vitamina E ou tocoferol, a qual assim como o CBD, refere-se a uma molécula com elevado potencial antioxidante não sintetizada pelo organismo, mas apenas produzida por plantas e, portanto, é preciso ingeri-la por meio da alimentação ou em sua grande maioria através da suplementação orientada por médicos. Além disso, certas características físico-químicas que estão intimamente relacionadas entre as moléculas de CBD e Vitamina E, merecem atenção especial dos formuladores no momento do desenvolvimento pois podem impactar diretamente na performance do medicamento, por exemplo, ambos os compostos são lipossolúveis e situam-se na classe II dentro do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (baixa solubilidade e alta permeabilidade).²⁹

Neste cenário em que a Vitamina E é amplamente conhecida e fortemente utilizada em vários cosméticos e produtos farmacêuticos orais com a alegação terapêutica de produto antioxidante, bem como atrelado à toda discussão do parágrafo anterior quanto à similaridade de certas características físico-químicas comparativamente ao CBD, ressalta-se que um olhar para as formulações registradas contendo Vitamina E torna-se um facilitador ou um ponto de partida no desenvolvimento de medicamentos à base de canabidiol, valendo destacar as formulações das formas farmacêuticas em cápsula gelatinosa mole, as quais em sua grande maioria trazem em sua base os seguintes excipientes: água purificada, glicerol, óleo de soja e gelatina.³⁰

A baixa solubilidade em água da Vitamina E, similarmente ao que ocorre com o CBD, tem se mostrado um desafio no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e, conseqüentemente, causado limitação em suas aplicações. Entretanto, motivados pela superação de tais desafios, inúmeros estudos foram conduzidos e, através de uma esterificação do D- α -tocoferol succinato ligado ao polietilenoglicol 1000, foi sintetizado o composto D- α -tocoferol polietilenoglicol 1000 succinato (simplesmente Vitamina E TPGS ou TPGS), conforme estrutura destacada na Figura 2. Tal composto é um derivado solúvel em água da Vitamina E natural, sendo que tal melhoria de solubilidade foi possível devido a estrutura anfifílica que compreende uma porção de cabeça polar hidrofílica e uma cauda alquil lipofílica.

O TPGS foi reconhecido e aprovado pelo FDA como um adjuvante seguro e que pode ser usado com um veículo eficiente em sistemas de administração de medicamentos, especialmente devido as suas propriedades biológicas e físico-químicas, como alta biocompatibilidade, aumento da solubilidade de fármacos classe II e IV, melhoria da permeação do medicamento e atividade antitumoral seletiva.³¹ Além disso, nesta conformação molecular o composto TPGS pode ser utilizado como uma fonte oral biodisponível de vitamina E.

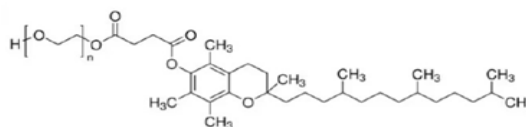


Figura 2. Fórmula estrutural da Vitamina E TPGS ou TPGS.

Tais estudos, realizados com a molécula de Vitamina E associado à comparabilidade ou similaridade de características físico-químicas com a molécula de CBD, já discutido acima, podem servir de base para uma avaliação de possibilidades no rearranjo molecular do canabidiol de forma a promover ganhos similares. Principalmente a combinação do TPGS com o CBD via desenvolvimento farmacotécnico, que pode ser uma abordagem inovadora

ao favorecer a biodisponibilidade do composto alvo bem como ter um efeito sinérgico na função antioxidante.

A Importância do Conhecimento Estrutural no Desenvolvimento Farmacêutico

A descoberta de novas moléculas candidatas a novos fármacos pode ocorrer de diversas maneiras, por exemplo: por meio de identificação e elucidação de um alvo para o composto; planejamento racional do fármaco, com base no conhecimento dos mecanismos biológicos e estrutura dos receptores; modificações químicas de uma molécula conhecida; triagem de grande número de produtos naturais à procura de atividade biológica.³²

Neste cenário cabe destaque aos produtos naturais por sua relevância no desenvolvimento farmacêutico, haja visto que uma grande parcela dos fármacos em uso atualmente deriva-se de fontes naturais e/ou foram desenvolvidos por síntese química planejada a partir de produtos naturais, ou seja, as plantas, fungos, insetos, organismos marinhos e bactérias constituem importantes fontes de substâncias biologicamente ativas.³²

Considerando todas essas possibilidades e “matérias-primas” disponíveis, é imprescindível um conhecimento estrutural apurado das moléculas em estudo, que, atrelado a química computacional, irá desempenhar papel fundamental na definição de quais modificações moleculares se fazem necessárias, visando melhorias nas propriedades farmacodinâmica e farmacocinética.

De forma similar, o desenvolvimento farmacotécnico de um medicamento exige um delineamento específico para cada produto, englobando principalmente um estudo prévio minucioso das propriedades físicas e químicas do fármaco. Propriedades como solubilidade, formas polimórficas, estabilidade e interações entre fármaco e adjuvantes podem ter um efeito significativo sobre a disponibilidade fisiológica e a estabilidade física e química do fármaco. Mediante a combinação desses dados e de outros procedimentos de estudos farmacológicos e biológicos, podem ser selecionados o fármaco e os adjuvantes que melhor se ajustem à formulação da forma farmacêutica desejada.³³

O quesito solubilidade do fármaco é um dos parâmetros mais críticos em âmbito de desenvolvimento farmacêutico pois impacta significativamente na biodisponibilidade da droga, sendo inclusive mais relevante do que o parâmetro permeabilidade. Portanto, fármacos de classificação biofarmacêutica II ou IV (baixa solubilidade) tornam seu processo de desenvolvimento muito mais desafiador em comparação aos fármacos de classes I e III (alta solubilidade). Frente a este conhecimento as autoridades reguladoras internacionais, bem como a Anvisa, mostram-se cautelosas quanto a avaliação da solubilidade dos fármacos em processos de pedido de registro de medicamentos. No caso do Brasil, mesmo na presença de inúmeros dados de literatura e/ou diferentes técnicas de avaliação que possam destacar ou justificar que determinado fármaco é altamente solúvel versus sua dose máxima administrada, os fabricantes de medicamentos que desejam registrar um produto pleiteando a bioisenção, baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), deverão provar a solubilidade através dos parâmetros definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 749, DE 5 DE SETEMBRO DE 2022: “Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa”.³⁴

No art. 31 diz que: Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 mL de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a 37 ± 1 °C.³⁴

O art. 34 determina que “Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH (1,2; 4,5 e 6,8), utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação (CV%) ser menor que 5% (cinco por cento),³⁴ e no art. 36 define que “Deverá ser utilizado método para estudos de solubilidade em equilíbrio, usando a técnica de shake-flask ou um método alternativo, se justificado”.³⁴

A cautela e preocupação da Anvisa, em não aceitar apenas dados de literatura para justificativa da solubilidade dos fármacos, torna-se legítima devido ao entendimento

e consenso de que tal característica é influenciada por diversos fatores, dentre os quais se destacam os seguintes: dosagem máxima por administração conforme descrito em bula, ou seja, quanto maior for a dose posológica para determinada indicação terapêutica, maior será o desafio da solubilidade, haja visto que o volume de 250 mL é fixo para cada uma das soluções tampão; a granulometria ou tamanho das partículas é inversamente proporcional a área superficial, consequentemente, menores partículas terão maior área superficial e por sua vez maior solubilidade; presença de polimorfismo é outro fator da caracterização estrutural que deve ser cuidadosamente avaliado pois pode trazer grande variabilidade no parâmetro solubilidade.

Frente a tais variáveis é importante repensar ou rediscutir a classificação biofarmacêutica dada ao canabidiol pela literatura (classe II – baixa solubilidade / alta permeabilidade), pois a depender da indicação terapêutica e respectiva dose posológica máxima, bem como a granulometria e polimorfo, a serem utilizados em determinada forma farmacêutica (ex.: sólido oral), poderemos ter uma melhoria da solubilidade e, consequentemente, na biodisponibilidade.³³

O polimorfismo, assim como o parâmetro solubilidade, merece atenção especial no desenvolvimento farmacêutico, devido ao seu impacto, especialmente em formas farmacêuticas sólidas. De acordo com a literatura diferentes polimorfos podem variar em suas propriedades físicas, como solubilidade/dissolução e estabilidade do estado sólido, bem como impactar seu comportamento tecnológico em termos de fluxo de pós e compactação durante processos de compressão.³³

O emprego de uma forma polimórfica inadequada no estágio de formulação ou qualquer transformação entre fases durante o processamento e estocagem pode resultar em ineficácia farmacêutica ou até mesmo em toxicidade.³⁵ A caracterização polimórfica por ser realizada por inúmeras técnicas ou métodos como por exemplo: microscopia, análise térmica (por exemplo, DSC, análise gravimétrica térmica e microscopia de estágio quente) e espectroscopia (por exemplo, IR, Raman e ressonância magnética nuclear de estado sólido (ssNMR)).³⁶

Entretanto, a Anvisa reconhece como principal método de caracterização de polimorfismo a difração de raios X pelo método de pó (DRXP),³⁶ o qual encontra-se devidamente descrito no capítulo geral 5.2.31 da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, volume I.³⁷ Após caracterizado, o polimorfo deve ser avaliado quanto a ser um atributo crítico de qualidade do IFA, atrelado a sua performance no produto acabado, conforme racional da árvore decisória #4 do guia ICH Q6A,³⁸ por exemplo, não há criticidade para IFAs que somente são usados totalmente dissolvidos na preparação de medicamentos.³⁶

Tal avaliação de risco deve fundamentar a necessidade de se estabelecer o controle na rotina e/ou no estudo de estabilidade. Além disso, caso o IFA seja submetido a qualquer processo físico para redução do tamanho de partícula (ex. micronização), uma discussão sobre o seu impacto no polimorfismo do IFA deve ser fornecida.³⁶ Estudos recentes para caracterização polimórfica do CBD demonstraram que este composto apresenta duas estruturas cristalinas: Forma 1 e Forma 2.

A forma cristalina 2 em experimentos de ponto de fusão derrete na faixa de 43 e 46 °C, ao passo que a forma cristalina 1 apresenta ponto de fusão em torno de 66 °C, portanto, considerando que a forma 2 tem um ponto de fusão menor do que a forma 1 em aproximadamente 20 °C, sugere-se que a forma 2 é um polimorfo metaestável formado cineticamente “via modelagem”, enquanto a forma 1 representa o polimorfo mais estável termodinamicamente.³⁹ Em âmbito de desenvolvimento farmacêutico é importante destacar a necessidade de que ambas as formas polimórficas sejam testadas para fins de formulação, especialmente para formas farmacêuticas sólidas, pois a forma 2 (metaestável) pode demonstrar melhoria na solubilidade/dissolução em comparação com a forma 1, enquanto, a combinação adequada dos excipientes, processo de fabricação e material de embalagem poderá superar o desafio da estabilidade e garantir um prazo de validade satisfatório para determinada composição que seja formulada com o polimorfo 2.

Outro aspecto crucial do conhecimento estrutural é a avaliação dos fármacos quanto a presença ou não de grupos funcionais críticos que possam impactar diretamente

na estabilidade da droga e, consequentemente, do medicamento. Este cenário é de tamanha criticidade que nos últimos anos tem se tornado o foco de exigências e regulamentações da Anvisa, sendo criteriosamente avaliado em todos os processos de registro e pós-registro de medicamentos genéricos, similares e novos.

Como base legal nossa agência reguladora se ampara na RDC 53/2015⁴⁰ e Guia 04/2015,³⁸ as quais determinam que as empresas tenham conhecimento aprofundado dos possíveis riscos e/ou produtos de degradação que cada fármaco esteja sujeito em decorrência da presença de grupos funcionais críticos, bem como sejam determinadas medidas de mitigação (ex. ajuste de formulação, processo de fabricação ou material de embalagem) capazes de resguardar a qualidade e segurança dos produtos. De acordo com o Guia 04/2015 é na avaliação crítica ou, como alguns autores preferem tratar, na predição de degradação teórica, que se concentra a necessidade de avaliação dos grupos funcionais da molécula do(s) ativo(s) mais suscetíveis à degradação, como por exemplo, ésteres, amidas ou aminas, e como resultado esta abordagem possibilita prever os produtos de degradação teóricos considerando as reações mais comuns oriundas destes grupos.⁴¹

A presença de grupamentos críticos é imprescindível que o pesquisador acenda o “farol amarelo” pois há vasta literatura destacando, por exemplo, que grupamentos ésteres ($R-COO-R'$, sendo R o radical orgânico) ou amidas (N ligado a uma carbonila, $C=O$) são passíveis de hidrólise na presença de água ou umidade, assim como o grupamento tiol (grupo SH ligado a um carbono saturado) apresenta tendência para reações de oxidação.

Tal predição teórica deverá ser validada ou confirmada via estudos de estresse experimentais e sempre que necessário devem ser determinadas as tratativas ou ações de mitigação para os casos críticos, por exemplo, fármaco sensível a via de degradação oxidativa poderá ser formulado na presença de antioxidantes e/ou com inclusão de nitrogênio durante o processo produtivo, bem como o uso de material de embalagem primária impermeável (ex.: frascos de vidro) pode ser uma alternativa.

Trazendo esse olhar para a molécula de CBD (Figura 01) é possível concluir que não há grupamentos funcionais críticos com propensão à degradação e, consequentemente, não é esperado grandes desafios de estabilidade para o formulador, fato este que se complementa à teoria de que sólidos cristalinos ou fármacos de baixa solubilidade tendem a apresentar maior estabilidade termodinâmica, entretanto, como premissa do Guia 04/2015 é importante reiterar que todo esse racional teórico deverá ser validado via estudos de estresse experimentais para qualquer formulação contendo CBD.

Neste contexto fica evidente de que um desenvolvimento farmacêutico dentro das melhores práticas internacionais e regulatórias é amparado por um conhecimento estrutural ou uma compreensão abrangente das propriedades moleculares dos fármacos, que combinado a uma escolha apropriada dos excipientes conforme via de administração pretendida, irá proporcionar a concepção de uma formulação segura e eficaz. Portanto, todo esse racional e preocupação quanto à solubilidade, caracterização polimórfica, estabilidade e combinação fármaco/excipiente adequadamente ajustada à forma farmacêutica alvo deve ser aplicável ao desenvolvimento de qualquer formulação contendo CBD e, consequentemente, os principais desafios serão mitigados culminando com um produto de qualidade e eficácia assegurada ao uso clínico.

Considerações Finais

O desenvolvimento de medicamentos à base de canabidiol tem atraído a atenção da indústria farmacêutica nos últimos anos, especialmente devido às inúmeras possibilidades terapêuticas e perfil de segurança favorável atrelado a este fármaco. Entretanto, apesar de vários estudos já disponíveis, ainda há grandes desafios a serem superados, tanto em âmbito regulatório e de formulação quanto em pesquisa clínica. Os produtos disponíveis no mercado brasileiro são recentes, tendo sido autorizados a partir de 2020 e encontram-se amparados principalmente pela RDC 327/2019. Esta legislação já nos coloca em um cenário desafiador, uma vez que, conforme parágrafo único do art. 77, tal norma deveria ter passado por uma revisão

em no máximo 3 (três) anos após a sua publicação, ou seja, o ato encontra-se “desatualizado” desde dezembro de 2022, fato este que traz certa “fragilidade” jurídica pois a qualquer momento as empresas autorizadas à fabricação e/ou comercialização de produtos de Cannabis poderão se deparar com mudanças significativas no ato normativo e a manutenção dos produtos no mercado poderá depender das alterações propostas.

Além disso, o art. 8º destaca que as autorizações para fabricação e/ou comercialização, concebidas no âmbito da RDC 327/2019, terão validade improrrogável de 5 anos e, conforme parágrafo 1º, as empresas interessadas em continuar com os produtos deverão, dentro deste prazo, pleitear a regularização do produto pelas vias de registro de medicamento apresentando a comprovação de eficácia e segurança das suas formulações para avaliação da Anvisa.

Esta necessidade de regularização com provas de segurança e eficácia poderá ajustar a oferta e concorrência dos produtos de Cannabis. Em âmbito de desenvolvimento farmacêutico e considerando a preferência dos pacientes por uma forma de dosagem sólida oral, atrelado ao fato desta forma farmacêutica apresentar maior estabilidade se comparado a outras formulações líquidas, a concepção de comprimidos ou cápsulas contendo CBD deverá superar especialmente o desafio da solubilidade.

Neste sentido inúmeras técnicas podem ser adotadas, cabendo destacar a complexação em ciclodextrinas, a técnica de formação de dispersões sólidas, especialmente por extrusão a quente (Hot Melt Extrusion - HME), a associação em dose fixa do canabidiol com a Vitamina E TPGS, bem como o rearranjo molecular do canabidiol pode ser uma alternativa. Entretanto, o uso das tecnologias farmacêuticas na determinação de formulações inovadoras, robustas e eficazes para as indicações terapêuticas pretendidas, dependerá sempre de um conhecimento profundo das características estruturais dos fármacos.

Referências

- BLESSING, E. M.; STEENKAMP, M. M.; MANZANARES, J.; MARMAR, E. C. R.; “Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders,” *The American Society for Experimental Neuro Therapeutics* **2015**, p. 825–836.
- HOSSAIN, K. R.; ALGHALAYINI, A.; VALENZUELA, E. S. M. “Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility,” *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, p. 1-15.
- DE VASCONCELOS, T.B. et al. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo?. *Journal of Health Sciences* 2014, v. 16, n. 3,
- FOOD INGREDIENTS BRASIL Nº 6, “OS ANTIOXIDANTES,” 2009. [Online]. Available: <https://www.unirio.br/ib/dmp/nutricao-integral/fontes-de-consulta-complementar/Antioxidantes%20-%20FOOD%20INGREDIENTS%20BRASIL%20No6%20-%202009.pdf/view>. Acesso em 19 Out. **2024**.
- ANVISA, RDC Nº 24, DE 14 DE JUNHO DE 2011 - Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos, **2011**.
- MOSCA, S. S.; SANCHES, R. A.; COMUNE, E A.C. “A importância dos antioxidantes na neutralização dos radicais livres: uma revisão,” *Revista Saúde em Foco* **2017**, ed. 9, p. 563-574.
- VANIN, Ana Paula et al. Neuroprotective potential of *Cannabis sativa*-based oils in *Caenorhabditis elegans*. *Scientific reports* **2022**, v. 12, n. 1, p. 15376.
- HAMPSON, A. J.; GRIMALDI, M.; AXELROD, J.; WINK, D. “Cannabidiol and (-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants,” *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, USA 95, p. 8268–8273.
- CHESNEY, E.; OLIVER, D.; GREEN, A.; SOVI, S.; WILSON, J.; ENGLUND, A.; FREEMAN, T. P.; MCGUIRE, P. “Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials,” *American College of Neuropsychopharmacology* **2020**, p. 1799-1806, 08 April.
- RAPIN, L.; GAMAOUN, R.; EL HAGE, C.; ARBOLEDA, M. F.; PROSK, E. “Cannabidiol use and effectiveness: realworld evidence from a Canadian medical cannabis clinic,” *Journal of Cannabis Research* **2021**, p. 1-10.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019 - Acesso em: 02 Nov. **2024**.
- ANVISA, IN Nº 71, DE 1º DE SETEMBRO DE 2020 - Dispõe sobre a inclusão de declaração sobre nova fórmula na rotulagem de medicamentos notificados de baixo risco, produtos tradicionais fitoterápicos e produtos de cannabis quando da alteração de sua composição, **2020**.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução nº660, de 30 de março de 2022. Acesso em: 15 de nov. **2024**.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução nº 26, de 13 de maio de 2014. Acesso em: 25 de nov. **2024**.
- WIKIPÉDIA A enciclopédia livre, “Canabidiol,” [Online]. Available: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Canabidiol>. Acesso em: 19 Out. 2024.
- UNITED STATES PHARMACOPEIAL (USP). “USP Cannabidiol Certificate (LOT: F138M0),” *The United States Pharmacopeial Convention* 2020. Acesso em: 02 Nov. **2024**.

17. CAS Common Chemistry, "Cannabidiol," [Online]. Available: https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=13956-29-1. Acesso em: 20 Out. **2024**.
18. JENNOTTE O.; KOCH N.; LECHANTEUR A.; EVRARD, B. "Formulation and quality consideration of cannabidiol printed forms produced by fused-deposition modeling," *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2023**, v. 87. p.104837.
19. DRUGBANK ONLINE, "Cannabidiol," [Online]. Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09061>. Acesso em 19 Out. **2024**.
20. OPCM - Observatório Português de Canábis Medicinal, "Folheto Sativex," [Online]. Available: <https://opcm.pt/wpcontent/uploads/2021/02/sativex-RESUMO-DAS-CARACTER%C3%8DSTICAS-DO-MEDICAMENTO.pdf>. Acesso em: 20 Out. **2024**.
21. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). "Consulta Mevatyl," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3641840?numeroProcesso=25351247345202371>. Acesso em: 20 Out. **2024**.
22. FDA - U.S. Food and Drug Administration, "Folheto EPIDIOLEX," [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf. Acesso em: 20 Out. **2024**.
23. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, "Cannabidiol - LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury," 16 February 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548890/>. Acesso em: 20 Out. **2024**.
24. PRATI DONADUZZI, "Canabidiol ganha mercado e chega a 4 anos de comercialização," [Online]. Available: <https://www.pratidonaduzzi.com.br/imprensa/noticias/item/2309-canabidiol-ganha-mercado-e-chegaa-4-anos-de-comercializacao-em-farmacias-desde-que-foi-lancado-por-farmaceutica-que-abriu-setor-no-brasil>. Acesso em: 20 Out. **2024**.
25. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). "CANABIDIOL EUOFARMA 100 mg/mL. Folheto Informativo," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/25351596855202298/?substancia=25722>. Acesso em: 02 Nov. **2024**.
26. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). "CANABIDIOL EASE LABS 100 mg/mL. Folheto Informativo," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/25351520419202248/?substancia=25722>. Acesso em: 22 Nov. **2024**.
27. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). "CANABIDIOL AURA PHARMA. Folheto Informativo," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/25351196649202362/?substancia=25722>. Acesso em: 02 Nov. **2024**.
28. FLORES, L.E.; ZAMIN, L.L. Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* **2017**, v. 16, n. 2, p. 224-229.
29. SALDANHA, L.; VALE, N. "The First Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model for an Oral Vaccine Using Alpha-Tocopherol as an Adjuvant," *Pharmaceutics* **2023**, p. 1-27.
30. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). "Consulta de Bulário Eletrônico. Bula EPHYNAL 400 mg/cáps. BAYER S.A.," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=170560013>. Acesso em: 02 Nov. **2024**.
31. YANG, C.; WU, T.; QI, Y.; ZHANG, Z. "Recent Advances in the Application of Vitamin E TPGS for Drug Delivery," *Theranostics* **2018**, Vol. 8, Issue 2, p. 464-485.
32. NASCIUTTI, P. R. "DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS," 2012. [Online]. Available: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/1%C2%B0_Semin%C3%A1rio_PRISCILLA_NASCIUTTI.pdf?1350665635. Acesso em: 26 Out. **2024**.
33. AULTON M. E.; TAYLOR, K. M. G. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*, 4ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, **2016**.
34. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC Nº 749, DE 5 DE SETEMBRO DE 2022. Acesso em: 22 Nov. **2024**.
35. SENAI GOIÁS, "Polimorfismo Molecular," [Online]. Available: <https://senaigoias.com.br/paraindustria/polimorfismo/anvisa>. Acesso em: 26 Out. **2024**.
36. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). "Seminário CADIFA 2023," [Online]. Available: https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/seminario-cadifa2023_assuntos-tecnicos.pdf. Acesso em: 26 Out. **2024**.
37. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). "Farmacopeia Brasileira, 6ª edição," em 5.2.31 DIFRAÇÃO DE RAIOS X, ANVISA **2019**, v. 1, p. 253-258.
38. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, Q6A - specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances, ICH - INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION **1999**.
39. STRAKER, H. E.; MCMILLAN, L.; MARDIANA, L.; HEBBERD, G. R.; WATSON, E.; WADDELL, P. G.; PROBERT, M. R.; HALL, M. J. "Polymorph prediction through observed structural isomorphism leading to a new crystalline form of cannabidiol," *The Royal Society of Chemistry* **2023**, p. 2479-2484.
40. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC Nº 53, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2015. Acesso em: 02 Nov. **2024**.
41. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). GUIA Nº 04/2015 - Versão 1 - Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Acesso em: 02 Nov. **2024**.

**Cristiano M. Veloso¹, Henrique
F. E. de Oliveira², Hamilton
B. Napolitano¹, José L. R.
Martins^{1,2*}**

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, Anápolis-GO, Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Irrigação do Cerrado, Instituto Federal Goiano, Campus Ceres, Ceres-GO, Brasil.

*E-mail: jose.martins@docente.unievangelica.edu.br