

SISTEMA MEDICAMENTOSO PARA VEICULAÇÃO TÓPICA DE EXTRATO DE INFLORESCÊNCIAS DA *CANNABIS SATIVA* L. INDICADO PARA O TRATAMENTO DE PSORÍASE: DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE

Stéphanie de Albuquerque Botega (IC) e Marcelo Guimarães (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele e das articulações, cíclica, de caráter imunomediado e não contagioso que afeta cerca de 125 milhões de indivíduos em todo o mundo. Os tratamentos tópicos são comumente usados como terapia de primeira linha para a maioria dos tipos de psoríase e os canabinoides têm atraído interesse em estudos de laboratório, em decorrência de suas aplicações multifuncionais. Esse trabalho tem como objetivo desenvolver e avaliar a estabilidade de um sistema medicamentoso, com extrato de *Cannabis sativa*, sensorialmente atraente que garantirá a proteção do fármaco, permitindo sua eficácia. A forma farmacêutica foi uma emulsão semissólida. A escolha dos componentes visou constituir um veículo medicamentoso com textura agradável e características emolientes. Foram realizados testes de estresse no produto no momento zero, no final do 1º ciclo e após 3 semanas, sendo que os parâmetros avaliados foram: testes organolépticos, pH, teste de centrifugação e viscosidade. Tanto as amostras com extrato quanto o branco apresentaram sinais de instabilidades nas avaliações, sobretudo no ciclo térmico, nos valores de pH e viscosidade. Diante dos resultados, melhorias na formulação seriam necessárias, possivelmente com a adição de um espessante, além de testes mais robustos, para confirmar a preservação dos parâmetros físico-químicos do creme.

Palavras-chave: Psoríase. *Cannabis sativa*. Estudo de Estabilidade.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, cyclic, immune-mediated, non-contagious inflammatory disease of the skin and joints that affects approximately 125 million individuals worldwide. Topical treatments are commonly used as first-line therapy for most types of psoriasis, and cannabinoids have attracted interest in laboratory studies, due to their multifunctional applications. This work aims to develop and evaluate the stability of a drug system, with *Cannabis sativa* extract, sensorially attractive that will ensure the protection of the drug, allowing its effectiveness. The dosage form was a semi-solid emulsion. The choice of components aimed to create a medicated vehicle with a pleasant texture and emollient characteristics. Stress tests were performed on the product at time zero, at the end of the 1st cycle and after 3 weeks, and the parameters evaluated were: organoleptic tests, pH, centrifugation test and viscosity. Both the extract and the blank samples showed signs of instabilities in the evaluations, especially in the thermal cycle, in the pH and viscosity values. Given the results, formulation improvements would be needed, possibly with the addition of a thickener, in addition to more robust tests, to confirm the preservation of the physicochemical parameters of the cream.

Keywords: Psoriasis. *Cannabis sativa*. Stability Study.

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele e das articulações, cíclica, de caráter imunomediado e não contagioso que afeta cerca de 125 milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo que, pelo menos, 5 milhões estão no Brasil. Do ponto de vista clínico, pode ser vista como um amplo espectro de várias manifestações cutâneas (Figura 1). A qualquer momento, várias formas podem estar presentes em um indivíduo concomitantemente. Todas as lesões têm características comuns, incluindo eritema, espessamento e escamas (SARAC, KOCA, BAGLAN, 2016; SBD, 2017; SBD, 2020).

Figura 1 - Exemplos de manifestações cutâneas causadas pela psoríase



Fonte: SBD, 2017.

A doença atinge principalmente a população com idades entre 20 e 40 anos, afetando igualmente homens e mulheres, todavia, em 15% dos casos surge na infância. A predisposição genética é um fator importante na psoríase, a qual possui herança poligênica com um maior risco (em torno de 10 vezes) para familiares de primeiro grau. Em um nível básico, é um distúrbio do sistema imunológico. Os linfócitos T auxiliares tornam-se hiperativos, produzindo quantidades excessivas de citocinas, como fator de necrose tumoral, interleucina-2 e interferon-gama, resultando em inflamação na pele e em outros órgãos. Consequentemente, na pele, são produzidos três achados característicos: vasos sanguíneos dilatados, acúmulo de glóbulos brancos e multiplicação anormalmente rápida de queratinócitos, as principais células da camada externa da pele (SAÚDE, 2017; CARDOSO, 2017; HARVARD, 2019).

A doença requer uma terapia de longo prazo e visa a redução do desconforto. Sua escolha é determinada pela gravidade da psoríase, comorbidades e acesso aos cuidados de saúde dos pacientes. Os tratamentos tópicos são comumente usados como recursos terapêuticos de primeira linha. No entanto, podem ser sinuosos e demorados, além de apresentarem odores e/ou texturas desagradáveis. Para os pacientes que manifestam a

doença no couro cabeludo, a descoloração do cabelo é outra potencial complicação. Como resultado dos muitos inconvenientes (como: custo, frequência de aplicação, duração do tratamento), a taxa de adesão do paciente ao tratamento é baixa e os resultados clínicos muitas vezes estão longe do ideal (LEE, MAIBACH, 2006; KIRCIK, KUMAR, 2010; ZSCHOCK *et al.*, 2014; ALDREDGE, HIGHAM, 2018).

Além das dimensões físicas da doença, a psoríase tem um amplo efeito emocional e psicossocial nos pacientes; podendo resultar em estigmatização, baixa autoestima e aumento do estresse, afetando o funcionamento social e as relações interpessoais (DANTAS, QUEIROZ, CANGIANI, 2019).

A prevalência de canabinoides tópicos aumentou acentuadamente nos últimos anos. Os compostos têm atraído interesses em estudos de laboratório, além de uma maior atenção comercial, em decorrência de seus efeitos anti-inflamatórios. A palavra canabinoides refere-se a toda substância química, independentemente da estrutura ou origem, que se liga aos receptores próprios do corpo e do cérebro e que têm efeitos semelhantes aos produzidos pela planta *Cannabis sativa*. Modelos preliminares com esses compostos já demonstraram potencial no tratamento tópico da psoríase (HASHIM *et al.*, 2017; ADF, 2020).

Considerando os cenários mencionados anteriormente, esse trabalho tem como objetivo desenvolver e avaliar a estabilidade de um sistema medicamentoso sensorialmente agradável que garantirá a proteção do fármaco, permitindo sua eficácia. Pressupõe-se que este, também, contribuirá na elevação do estilo de vida dos pacientes e na maior adesão ao tratamento, através de uma alternativa farmacotécnica inovadora.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Cannabis sativa* L.

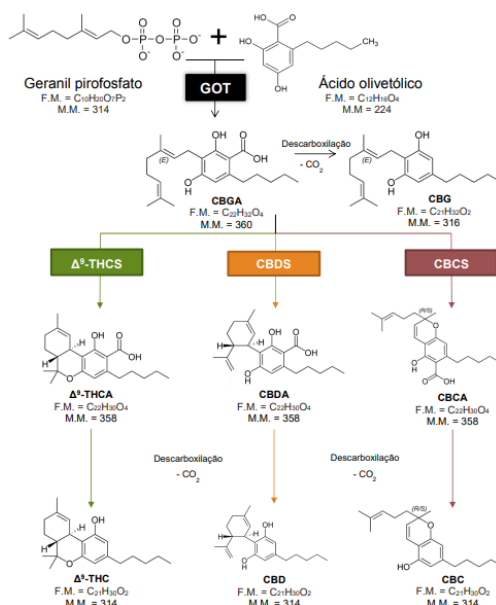
A *Cannabis sativa* L. é uma importante planta medicinal pertencente à família *Cannabaceae*, espécie herbácea originária da Ásia Central (Figura 2). Ela tem sido utilizada na medicina popular e como fonte de fibra têxtil desde os primórdios da humanidade. Recentemente, observou-se um ressurgimento por seu interesse, em decorrência de suas aplicações multifuncionais, por conta de seus fitoquímicos, fibras celulósicas e lenhosas (ANDRE, HAUSMAN, GUERRIERO, 2016; BARRALES-CUREÑO *et al.*, 2020).

Figura 2 - *Cannabis sativa* Linnaeus de Franz Eugen Köhler's Medizinal-Pflanzen

Fonte: BONINI *et al.*, 2018.

Na planta, os fitocanabinoides são biossintetizados e acumulados como ácidos canabinoides e, subsequentemente, descarboxilados em suas formas neutras. Em particular, a alquilação de ácido olivetólico com geranil-pirofosfato por uma preniltransferase produz ácido canabigerólico (CBGA). Por ação das enzimas canabinoides sintase, CBGA gera ácido canabidiólico (CBDA), ácido canabícromênico (CBCA) e ácido Δ -9-tetrahydrocanabinólico (D9-THCA) (Figura 3) (SIRIKANTARAMAS, TAURA, 2017; BONINI *et al.*, 2018).

Figura 3 - Esquema básico da biossíntese vegetal dos principais canabinoides C21 presentes na *Cannabis sativa* L.



Fonte: BORILLE, 2016.

C. sativa produz predominantemente canabinoides do tipo *alquil* que carregam uma porção *isoprenil* monoterpene (C₁₀) e uma cadeia lateral *pentil* (C₅). Os constituintes mais abundantes são Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinol (THC, o principal componente psicoativo),

Canabidiol (CBD), Canabicromeno (CBC) e Canabigerol (CBG), juntamente com suas respectivas formas ácidas (HANUŠ *et al.*, 2016; HAPPYANA, KAYSER, 2016).

A maioria das propriedades biológicas relacionadas aos canabinoides dependem de suas interações com o sistema endocanabinoide, composto por dois receptores acoplados à proteína G, CB1 e CB2, bem como dois ligantes endógenos, N-araquidonil-etanolamina (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG) (ANDRE, HAUSMAN, GUERRIERO, 2016).

2.2 Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinoide (ECS) consiste em (*i*) endocanabinoides lipídicos; (*ii*) seus receptores, como os acoplados à proteína G, CB1, CB2 e um vanilóide de canal catiônico controlado por ligante 1 (TRPV1); e (*iii*) as enzimas, como a amida-hidrolase de ácido graxo (FAAH). O ECS impacta vários aspectos da fisiologia dos mamíferos, por exemplo, desempenhando um papel crítico na manutenção da homeostase do corpo humano, que abrange o cérebro, o sistema endócrino e o sistema imunológico (DI MARZO, BIFULCO, DE PETROCELLIS, 2004; ACHARYA *et al.*, 2017; SALLABERRY, ASTERN, 2018).

Certamente, devido à presença difusa do ECS no cérebro e na periferia, sua ativação ou inibição regula vários fenômenos fisiopatológicos. O uso de diferentes preparações de *C. sativa* (naturais e sintéticas) está associado com estratégias terapêuticas para muitas doenças, entre elas a psoríase (MASTINU *et al.*, 2018).

2.3 Tratamento tópico com extrato de inflorescências da *Cannabis sativa* L.

Um estudo encontrou níveis elevados de AEA e 2-AG no plasma de pacientes com psoríase, indicando um potencial envolvimento da desregulação dos endocanabinoides na patogênese da doença. Ademais, nos granulócitos dos pacientes, as atividades das enzimas FAAH e monoacilglicerol-lipase (MAGL) foram aumentadas, e a expressão de GPR55 (receptor canabinoide) também foi regulada para cima. Com relação aos receptores "clássicos", os autores descobriram que a expressão CB1 estava apenas elevada em granulócitos de pacientes que sofriam de artrite psoriática, enquanto CB2 estava regulado positivamente naqueles pacientes com psoríase que não apresentavam complicações articulares (AMBROŻEWICZ *et al.*, 2018; TÓTH *et al.*, 2019).

Pesquisas demonstraram a eliminação de prurido em 38% dos pacientes com prurido urêmica com a aplicação tópica de um creme com lipídeos fisiológicos estruturados e canabinoides endógenos, durante três semanas; validando, assim, seu uso para a psoríase. Essas substâncias têm se mostrado promissores no tratamento da doença através de vários mecanismos. Recentemente, foi sugerido que os fitocanabinoides ofereciam uma opção terapêutica por meio de efeitos antiproliferativos em queratinócitos humanos e estimulação do nervo vago, levando ao aumento da liberação de acetilcolina e subsequente imunomodulação

mediante a inibição da produção de Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) por macrófagos produtores de citocinas. Já em outro estudo, foram descobertos que os canabinoides têm a capacidade de inibir a proliferação de queratinócitos *in vitro*. Todavia, foi sugerido que os compostos foram mediados principalmente por Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR γ), indicando, assim, que receptores CB possam ter um papel circunstancial na proliferação de queratinócitos, mas não contribuem significativamente para este processo (WILKINSON, WILLIAMSON, 2007; DERAKHSHAN, KAZEMI, 2016; MOUNESSA *et al.*, 2017; SCHEAU *et al.*, 2020).

Em contraposição, estudos apoiaram o envolvimento da ativação de CB1 neste processamento através da regulação negativa da expressão das queratinas K6 e K16. Em culturas de pele humana, o agonista CB1 sintético Araquidonil-2'-cloroetilamida (ACEA) inibiu a proliferação de células de queratinócitos *in situ*, enquanto diminuiu a expressão de K6 e K16 em amostras de pele humana cultivadas em órgãos (RAMOT *et al.*, 2013; DERAKHSHAN, KAZEMI, 2016; EAGLESTON *et al.*, 2018; SCHEAU *et al.*, 2020). Os efeitos benéficos dos fitocannabinoides THC e CBD na psoríase seriam a conversão do perfil T-Helper 1 pró-inflamatório em uma expressão do tipo T-Helper 2 anti-inflamatório e as propriedades antiproliferativas nos queratinócitos (WILKINSON, WILLIAMSON, 2007).

Essas descobertas apoiam os fitocannabinoides como drogas promissoras no tratamento da psoríase, todavia, ainda são necessárias mais investigações sobre o assunto.

2.4 Emulsões farmacêuticas

Conforme a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (2019) emulsão é “forma farmacêutica líquida de um ou mais princípios ativos que consiste em um sistema de duas fases que envolvem pelo menos dois líquidos imiscíveis e na qual um líquido é disperso na forma de pequenas gotas (fase interna ou dispersa) através de outro líquido (fase externa ou contínua)”. Essa apresentação é estabilizada, geralmente, por meio de um ou mais agentes emulsificantes. São termodinamicamente instáveis (metaestáveis), em decorrência da positiva e elevada energia livre (tensão interfacial) existente entre as duas fases (PEREIRA, GARCIA-ROJAS, 2015).

Creme é a forma farmacêutica semissólida que consiste em uma emulsão, formada por uma fase lipofílica e uma fase hidrofílica. Pode conter um ou mais princípios ativos dissolvidos ou dispersos em uma base apropriada. Normalmente, é utilizada para aplicação externa na pele ou nas membranas mucosas (BRASIL, 2012; CASTRO, 2014).

Considerando tais cenários, a forma farmacêutica de escolha desse projeto foi uma emulsão semissólida, na forma de um creme O/A.

3. METODOLOGIA

3.1 Obtenção da amostra

O extrato de inflorescências *Cannabis sativa* L. utilizada no projeto foi doado pela empresa suíça Medropharm GmbH, a qual é especializada na extração, produção e comercialização de canabinoides de grau farmacêutico. Suas plantas possuem genética específica e método de extração padronizado. A tintura consiste em um extrato etanólico purificado, que é posteriormente dissolvido em propilenoglicol. Como tal, a tintura não contém óleo, proporcionando uma vida útil de armazenamento especialmente longa.

Vale ressaltar que o processo de importação foi autorizado pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, para fins de pesquisa. O extrato de *Cannabis sativa* é um produto sujeito a controle especial, necessitando de Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa, em conformidade com a RDC nº 367, de 6 de abril de 2020, a qual estabelece o controle para a importação e a exportação, com qualquer finalidade, de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial (BRASIL, 1998; BRASIL, 2020).

Após ser transportado para o Laboratório Semi-industrial do curso de Farmácia da Universidade, este foi devidamente armazenado (em refrigerador, entre 2°C e 8°C), garantindo, assim, a preservação da qualidade do insumo farmacêutico.

3.2 Desenvolvimento da formulação

3.2.1 Componentes da formulação tópica

Os tratamentos tópicos são comumente usados como terapia de primeira linha para a maioria dos tipos de psoríase e a escolha dos componentes (Quadro 1) visou constituir um veículo medicamentoso com textura agradável e características emolientes, para manter a pele lubrificada diariamente, reduzindo a vermelhidão e a coceira, características da psoríase.

Quadro 1 - Formulação da tópica em estudo

COMPONENTE	FASE	CARACTERÍSTICAS	FUNÇÃO
Croda Base®	Oleosa	Base semissólida, branca, com odor levemente característico.	Base autoemulsionante não-iônica com propriedades emolientes e umectantes para cremes e loções O/A (MORAES, 2012).
Crodamol®	Oleosa	Um óleo viscoso, com odor levemente característico, límpido, incolor a levemente amarelado.	Emoliente, formador de filme não oclusivo sobre a superfície da pele. Alternativa para o óleo mineral e é compatível com silicones e ésteres sintéticos (MORAES, 2012).

Óleo de Abacate	Oleosa	Um óleo viscoso, com odor levemente característico, límpido, incolor a levemente amarelado.	Agente emoliente (ROHR, 2018).
Imidazolidinil Uréia	Aquosa	Pó branco, de fluxo livre e inodoro.	Conservante antimicrobiano de amplo espectro (ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009).
EDTA	Aquosa	Pó cristalino, branco, praticamente inodoro.	Agente quelante (MORAES, 2012).
Vitamina E (acetato)	Oleosa	Um óleo viscoso praticamente inodoro, límpido, amarelo ou amarelo-esverdeado que pode solidificar com o frio (ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009).	O alfa tocoferol é principalmente reconhecido como uma fonte de vitamina E, exibindo propriedades antioxidantes (ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009).
Água Purificada	Aquosa	Líquido inodoro, incolor e límpido.	Veículo (MORAES, 2012).
Extrato de <i>Cannabis sativa</i>	-	Líquido verde escuro, opaco, odor característico (levemente acre).	Fármaco.

Fonte: autoria própria, 2021.

3.2.2 Desenvolvimento da emulsão

As fases aquosa e oleosa foram aquecidas separadamente à temperatura de $75 \pm 5^\circ\text{C}$ (condição a qual todos os elementos lipofílicos sólidos apresentavam-se na forma líquida). Em seguida, a fase aquosa foi vertida lentamente sobre a oleosa sob agitação manual constante com o auxílio do bastão de vidro, até que a emulsão atingisse temperatura ambiente (25°C), de acordo com o método *Continental* (Figura 3). Posteriormente, a base foi dividida em duas partes, sendo que em uma delas foi adicionado 1% p/p do extrato de *Cannabis sativa*, para a realização dos testes de estabilidade (Figura 4).

Figura 4 - Emulsão base e extrato de *C. sativa*



Fonte: autoria própria, 2021.

Figura 5 - Emulsão base (esquerda) e Emulsão com 1% p/p do extrato de *C. sativa* (direita)



Fonte: autoria própria, 2021.

3.3 Testes de estabilidade

O Estudo de Estabilidade é projetado para testar e prover evidência quanto à variação da qualidade do medicamento em função do tempo, diante à influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, além de outros fatores relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas, forma farmacêutica, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem, com o objetivo de estabelecer o Prazo de Validade do IFA e do medicamento (BRASIL, 2019).

Foram realizados testes de estresse no produto, os quais fazem parte de estratégias de desenvolvimento de produtos e são normalmente realizados sob condições mais severas que as análises aceleradas (estudos projetados para avaliar possíveis alterações físicas, químicas e microbiológicas de IFA ou medicamentos, em condições forçadas de armazenamento). Eles ajudam a identificar e esclarecer os prováveis produtos da degradação e a estabilidade intrínseca da formulação, informações bastante relevantes, principalmente para o quesito segurança do produto (ORIQUI, 2012; BRASIL, 2019).

As amostras foram divididas em quatro grupos, branco (ambiente + ciclo térmico) e com extrato (ambiente + ciclo térmico) (Figura 5).

Figura 6 - Grupos branco (ambiente + ciclo térmico) e com extrato (ambiente + ciclo térmico).



Fonte: autoria própria, 2021.

As amostras em temperatura ambiente foram submetidas a 25°C. Já as emulsões do ciclo térmico: -2°C em congelador, por 24 horas, e 37°C, por 24 horas, em Câmara Climática. Todos os grupos foram armazenados em embalagem plástica opaca.

As leituras foram realizadas no momento zero, no final do 1º ciclo (48 horas) e após 3 semanas. Os parâmetros avaliados foram: testes organolépticos, pH, teste de centrifugação e viscosidade.

Vale ressaltar, que não houve medições nas amostras submetidas em ciclo térmico, no tempo zero, apenas após o primeiro ciclo.

3.3.1 Testes organolépticos (T.O.)

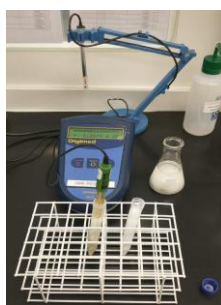
As propriedades organolépticas são aquelas que podem ser facilmente percebidas pelos sentidos: olfato, visão, paladar e tato (UENF, 2016). No estudo foram observados cor, aspecto e odor das formulações a fim de verificar possíveis instabilidades.

3.3.2 pH

O pH é um dos principais fatores na determinação da estabilidade de um produto farmacêutico. A degradação de várias drogas, em especial por hidrólise, está diretamente relacionada com concentrações de íons hidroxila e íons hidrogênio (FERREIRA, BRANDÃO, SILVA, 2002; WANCZINSKI, SANCHES, WOLF, 2007).

As amostras foram homogeneizadas e diluídas com água destilada isenta de dióxido de carbono, conforme estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (2019). A seguir, o pH foi determinado por meio do instrumento potenciométrico, pela inserção direta do eletrodo nas formulações (Figura 6).

Figura 7- Amostras submetidas no medidor de pH



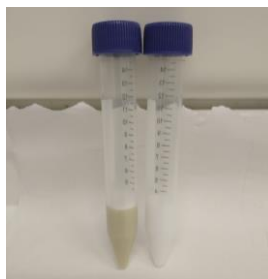
Fonte: autoria própria, 2021.

3.3.3 Teste de centrifugação (T.C.)

O teste de centrifugação visa determinar qualquer sinal de instabilidade indicativa de necessidade de reformulação, sendo utilizado para avaliar as características físicas das emulsões, assim, quando submetidos ao processo, caso o creme não tenha boa estabilidade, haverá a tendência de separação dos componentes (BRASIL, 2004; FIRMINO *et al.*, 2011).

As emulsões classificadas macroscopicamente como estáveis foram submetidas ao teste de centrifugação (Figura 7). Foram centrifugadas nas velocidades de 3.000 rpm., durante 5 min cada ciclo. Em seguida, as amostras foram visualmente avaliadas em relação ao seu aspecto, precipitações, separações de fases, formação de *caking* e coalescências.

Figura 8- Amostras submetidas ao teste de centrifugação



Fonte: autoria própria, 2021.

3.3.4 Viscosidade (V)

A Reologia é a parte da físico-química que trata das características de fluxo de sistemas sólidos, semissólidos e líquidos (LAHOUD; CAMPOS, 2010); sendo a viscosidade um dos parâmetros mais importantes.

A viscosidade de uma forma farmacêutica pode ser determinada por um viscosímetro de *Brookfield*, que mede o parâmetro pela força necessária para girar o *spindle* no líquido que está sendo testado. A aparelhagem gira um disco ou cilindro em uma amostra de fluido e mede o torque necessário para superar a resistência viscosa ao movimento induzido (LUBRIZOL, 2013; BRASIL, 2019).

A determinação da viscosidade e do comportamento reológico das amostras foi realizada em Reômetro, utilizando um *spindle* 3, em 6rpm (Figura 8).

Figura 9 - Amostras submetidas no viscosímetro de Brookfield



Fonte: autoria própria, 2021.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

As amostras foram divididas em quatro grupos, analisadas no momento zero, após 48 horas (final 1º ciclo) e 3 semanas posteriores, como verificado no Quadro 2:

Quadro 2 - Resultados obtidos das análises de estabilidade em temperatura ambiente e ciclo térmico

	Local	BRANCO			EXTRATO		
		Tempo zero	48 horas	3 semanas	Tempo zero	48 horas	3 semanas
T.O.	Ambiente	Base homogênea, branca, com odor levemente característico.	Base homogênea, branca, com odor levemente característico.	Base homogênea, branca, com odor levemente característico.	Base homogênea, esverdeada, com odor levemente característico do extrato.	Base homogênea, esverdeada, com odor levemente característico do extrato.	Base homogênea, esverdeada, com odor levemente característico do extrato.
	Ciclo térmico	-	Base com separação de fases, branca, com odor levemente característico.	Base com separação de fases mais acentuada, branca, com odor levemente característico.	-	Base com separação de fases, esverdeada, com odor levemente característico do extrato.	Base com separação de fases mais acentuada, esverdeada, com odor levemente característico do extrato.

pH	Ambiente	7,84	7,67	6,71	6,89	6,45	6,65
	Ciclo térmico	-	5,9	6,11	-	5,43	5,73
T.C.	Ambiente	Não ocorreu separação de fases, apenas formação de espuma.	Não foi evidenciado o separação de fases, apenas formação de espuma.	Não foi evidenciado separação de fases, apenas formação de espuma.	Não ocorreu separação de fases, apenas formação de espuma.	Não foi evidenciado separação de fases, apenas formação de espuma.	Não foi evidenciado separação de fases, apenas formação de espuma.
	Ciclo térmico	-	Não foi evidenciado o separação de fases, apenas formação de espuma.	Não foi evidenciado separação de fases, apenas formação de espuma.	-	Não foi evidenciado separação de fases, apenas formação de espuma.	Não foi evidenciado separação de fases, apenas formação de espuma.
V.	Ambiente	14, 81 Pa.s	12,5 Pa.s	11,1 Pa.s	12,96 Pa.s	10,58 Pa.s	10,18 Pa.s
	Ciclo térmico	-	8,32 Pa.s	7,54 Pa.s	-	6,19 Pa.s	6,4 Pa.s

Fonte: autoria própria, 2021.

Durante os testes organolépticos, tanto o branco quanto a formulação com extrato mantiveram-se estáveis em temperatura ambiente, durante todas as análises (Figuras 9 e 10). Já em ciclo térmico, após 48 horas (Figura 11) ocorreu separação de fases nos grupos com e sem extrato, ficando mais acentuado após a terceira semana (Figura 12). Não há indicativos que o extrato de *Cannabis sativa* tenha interferido no aspecto da formulação, uma vez que ambas as amostras (com e sem extrato) apresentaram separação de fases. Os parâmetros de cor e odor não foram consideravelmente alterados durante as semanas.

A elevação da temperatura aumenta a quantidade de choques moleculares e acelera a separação, uma vez que o aumento da energia cinética impacta no equilíbrio termodinâmico (FRANZOL, REZENDE, 2015). Houve separação de fases nas amostras submetidas ao ciclo térmico, indicando uma possível incompatibilidade das amostras com extremos de temperaturas.

Figura 10 – Amostras após 48 horas em temperatura ambiente



Fonte: autoria própria, 2021.

Figura 11 – Amostras após 3 semanas em temperatura ambiente



Fonte: autoria própria, 2021.

Figura 12 – Amostras após 48 horas em ciclo térmico



Fonte: autoria própria, 2021.

Figura 13 – Amostras após 3 semanas em ciclo térmico



Fonte: autoria própria, 2021.

O branco, em temperatura ambiente, apresentou maiores alterações de pH a partir da 3ª semana, com uma redução de, aproximadamente, 14,41% do valor da análise, em comparação com o momento zero. Já no ciclo térmico, após 48 horas, houve uma queda nos resultados, por volta, de 24,75%. As amostras com extrato, a partir do segundo dia, apresentaram uma redução dos valores de pH perto de 6,39% (temperatura ambiente) e 21,19% (ciclo térmico).

A determinação dos valores de pH, fornece informações sobre a integridade das fases da emulsão, sugerindo que uma alteração do mesmo pode indicar uma decomposição química dos componentes presentes na formulação (MORAIS, 2006). O sistema binário etanol + água é considerado como uma mistura não ideal do ponto de vista termodinâmico, devido

às mudanças não lineares das propriedades físicas da mistura à medida que mais etanol está presente (DICKINSON; STAINSBY, 1987; KHATTAB *et al.*, 2012). O extrato consiste numa solução etanólica purificada, que é posteriormente dissolvido em propilenoglicol; a sua presença pode ter interferido na estabilidade das emulsões, por isso apresentaram um comportamento diferente das amostras sem o extrato.

No decorrer do teste de centrifugação, não houve separação de fases em nenhuma das amostras, apenas formação de espuma. Apesar dessa análise ser um indicador, ou não, de instabilidades em formulações, ela não é robusta, uma vez que, em outros testes, como o organoléptico, foi possível notar heterogeneidade dos produtos estudados.

Entretanto, é válido mencionar que apenas foi coletado o material superficial das amostras (Figura 13), não houve uma homogeneização prévia, podendo ser um indicativo das divergências de resultados entre as análises organolépticas e de centrifugação.

Figura 14 - Amostras submetidas ao teste de centrifuga



Fonte: autoria própria, 2021.

A amostra sem o extrato, em temperatura ambiente, apresentou uma redução de, aproximadamente, 15,60% do valor de viscosidade após 48 horas. Sendo mais evidente no ciclo térmico, com uma alteração, próximo, de 43,83%. Assim como o branco, a amostra com extrato apresentou maiores alterações do valor de viscosidade no fim do primeiro ciclo, em especial no ciclo térmico, com uma diminuição de 52,24%.

A formulação do extrato, o qual possui álcool etílico, pode ter influenciado nas divergências de resultados de viscosidade entre os grupos. Propriedades como viscosidade, tensão superficial e densidade, por exemplo, variam consideravelmente com a adição de etanol e, por isso, têm impacto significativo na preparação e estabilidade das emulsões (MEDINA-TORRES *et al.*, 2009; MCCLEMENTS, 2015). Ademais, a elevação da temperatura aumenta a quantidade de choques moleculares e acelera a separação (FRANZOL, REZENDE, 2015), podendo resultar, também, numa alteração dos valores de viscosidade. A adição de um espessante, como monoestearato de glicerila (MEG), poderia ajudar na melhor preservação desta propriedade.

Vale ressaltar, que todas as amostras foram homogeneizadas durante a realização desse teste (Figura 14).

Figura 15 - Amostras submetidas ao teste de viscosidade



Fonte: autoria própria, 2021.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os testes de estresse ajudam a esclarecer sobre os caminhos da degradação e a estabilidade intrínseca da formulação. As propriedades físico-químicas de emulsões variam consideravelmente com a adição de etanol, ademais, essa forma farmacêutica é metaestável, sendo sensível à extremos de temperatura.

Apesar das amostras contendo extrato apresentarem mudanças superiores quando comparadas com o branco, ambos apresentaram sinais de instabilidades, principalmente nos valores de viscosidade. Diante dos resultados, melhorias na formulação seriam necessárias, possivelmente com a adição de um espessante, além de testes mais robustos, para confirmar a preservação dos parâmetros físico-químicos do creme, uma vez que foi realizado apenas a análise de um lote da emulsão base.

6. REFERÊNCIAS

- ACHARYA, N. *et al.* Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. **PNAS**, v. 114, n.19, p.5005–5010, 2017.
- ALCOHOL AND DRUG FOUNDATION (ADF). **What are cannabinoids?** Australia, 2020. Disponível em: < <https://adf.org.au/drug-facts/cannabinoids/> >. Acesso em: 13 mar. 2021.
- ALDREDGE, L.M.; HIGHAM, R.C. Manifestations and Management of Difficult-to-Treat Psoriasis. **J. Dermatol. Nurses Assoc.**, v.10, n.4, p.189-197, 2018.
- AMBROŻEWICZ, E. *et al.* Pathophysiological Alterations of Redox Signaling and Endocannabinoid System in Granulocytes and Plasma of Psoriatic Patients. **Cells**, v. 7, n.10:159, 2018.
- ANDRE, C.M., HAUSMAN J.F., GUERRIERO, G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. **Front. Plant. Sci**, v.7, n.19, 2016.
- BARRALES-CUREÑO, H. *et al.* Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review. **Braz. arch. biol. technol.**, Curitiba, v. 63:e20190222, 2020.
- BONINI, S.A. *et al.* Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **J. Ethnopharmacol.**, v.227, p.300-315, 2018.

BORILLE, B.T. **Caracterização química da planta Cannabis sativa L. a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no estado do Rio Grande do Sul.** Orientador: Profa. Dr. Renata Pereira Limberger. 2016. 230 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira.** 6ª ed. Brasília: ANVISA, 2019. 874 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional Da Farmacopeia Brasileira.** 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012. 224p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos.** 1ª ed. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 318, de 06 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União** 07 nov 2019; Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União** 15 maio 1998; Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 367, de 06 de abril de 2020. Dispõe sobre o controle de importação e exportação de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial, e dá outras providências. **Diário Oficial da União** 08 abr 2020; Seção 1.

CARDOSO, M.M.G. **Psoríase:** Mecanismo da Doença e Abordagens Terapêuticas. Orientador: Prof. Dr.Sergio Seabra. 2017. 48 p. Monografia (Título de Biomedicina.) - Instituto Brasileiro de Medicina de Reabilitação, Rio de Janeiro, 2017.

CASTRO, R.M.L. **Emulsão:** uma revisão bibliográfica. 2014. 59 f. Monografia (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

DANTAS, N.S; QUEIROZ, F.J.G.; CANGIANI, E.E. Estudo Característico Fisiopatológico e Terapêutico da Psoríase. **Revista Eletrônica de Ciências da Saúde**, Águas Claras, v.1, n.1, 2019.

DERAKHSHAN, N.; KAZEMI, M. Cannabis for Refractory Psoriasis-High Hopes for a Novel Treatment and a Literature Review. **Curr. Clin. Pharmacol.**, v.11, n.2, p.146-7, 2016.

DI MARZO, V.; BIFULCO, M.; DE PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v.3, n.9, p.771-84, 2004.

DICKINSON, E.; STAINSBY, G. Progress in the formulation of food emulsions and foams. **Food Technology**, v.41, n.9, p.74–81, 1987.

EAGLESTON, L.R.M. *et al.* Cannabinoids in dermatology: a scoping review. **Dermatol. Online J.**, v.24, n.6, 2018.

FERREIRA, A.O.; BRANDÃO, M.F.; SILVA, M.A.D.C.C. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** 2 ed. Juiz de Fora, 2002.

FIRMINO, C.R. *et al.* Avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no município de Jundiaí – SP. **RMS**, São Paulo, ano 3, n. 05, p. 2-14, 2011.

FRANZOL, A.; REZENDE, M.C. Estabilidade de emulsões: um estudo de caso envolvendo emulsionantes aniônico, catiônico e não-iônico. **Polímeros**, v.25, p.1-9, 2015

HANUŠ, L.O. *et al.* Phytocannabinoids: a unified critical inventory. **Nat. Prod. Rep.**, v.33, n.12, p.1357–1392, 2016.

HAPPYANA, N.; KAYSER, O. Monitoring Metabolite Profiles of Cannabis sativa L. Trichomes during Flowering Period Using 1H NMR-Based Metabolomics and Real-Time PCR. **Planta Med.**, v.82, n.13, p.1217-23, 2016.

HARVARD. **Psoriasis**: More than skin deep. EUA, 2019. Disponível em:<<https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/psoriasis-more-than-skindeep>>. Acesso em: 13 mar. 2021.

HASHIM, P.W. *et al.* Topical cannabinoids in dermatology. **Cutis**, v.100, n.1, p.50-52, 2017.

KHATTAB, I.S. *et al.* Density, viscosity, and surface tension of water+ethanol mixtures from 293 to 323K. **Korean J. Chem. Eng.**, v.29, n.6, p.812–817, 2012.

KIRCIK L. H.; KUMAR S. Scalp psoriasis. **J. Drugs Dermatol.**, v.9, n.8, Suppl. ODAC Conf. Pt. 2, p.s101–s105, 2010.

LAHOUD, M.H.; CAMPOS, R. Aspectos Teóricos Relacionados à Reologia Farmacêutica. **Revista Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 11, n. 1, p. 65-73, 2010.

LEE, I.A.; MAIBACH, H.I. Pharmionics in dermatology: A review of topical medication adherence. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v.7, n.4, p.231–236, 2006.

LUBRIZOL. Determination of Viscosity Using A Brookfield Viscometer for Conditioning Polymers. **Lubrizol Test Procedure**, Ohio, p. 1-5, 2013.

MASTINU, A. *et al.* Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. **Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.**, 2018.

MCCLEMENTS, D. J. **Food emulsions**: Principles, practices, and techniques. 3ªed. Boca Raton: CRC Press, 2015. 714 p.

MEDINA-TORRES, L. *et al.* Stability of alcoholic emulsions containing different caseinates as a function of temperature and storage time. **Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.**, v.352, n.1–3, p.38–46, 2009.

MORAES, C.A.P. **Síntese e avaliação da segurança in vitro da rutina e do succinato de rutina visando sua incorporação em formulações fotoprotetoras eficazes associados a filtros químicos e físico**. 2012. 210p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

MORAIS, G.G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves da Rocha Filho. 2006. 181 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MOUNESSA, J.S. *et al.* The role of cannabinoids in dermatology. **JAAD**, E.U.A., v.77, n.1, p.188-190, 2017.

ORIQUEI, L.R. **Guia de estabilidade para a indústria química**: definição de prazo de validade e proposição de prazo de reteste. Orientador: Dr. Milton Mori. 2012. 143 p. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

PEREIRA, L.J.B.; GARCIA-ROJAS, E.E. Emulsões múltiplas: formação e aplicação em microencapsulamento de componentes bioativos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.45, n.1, p.155-162, 2015.

RAMOT, Y. *et al.* A novel control of human keratin expression: Cannabinoid receptor 1-mediated signaling down-regulates the expression of keratins K6 and K16 in human keratinocytes in vitro and in situ. **PeerJ**, v.1:e40, 2013.

ROHR, B.N. **Desenvolvimento de Emulsão Contendo Óleo de Abacate como Adjuvante no Tratamento das Alterações Epiteliais de Pacientes Oncológicos**. Orientador: Chana de Medeiros da Silva. 2018. 69 p. Trabalho de conclusão de Curso (Título de Farmacêutico) - Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2018.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; QUINN, M.E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6ª ed. E.U.A.: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. 917 p.

SALLABERRY, C.A.; ASTERN, L. The Endocannabinoid System, Our Universal Regulator. **J. Young Invest.**, v.34, ed. 6, p.48-55, 2018.

SARAC, G.; KOCA, T.T.; BAGLAN, T. A brief summary of clinical types of psoriasis. **North Clin. Istanb.**, v.3, n.1, p. 79-82, 2016.

SAÚDE, Ministério da. **Biblioteca Virtual em Saúde**: 29/10 – Dia Nacional e Mundial da Psoríase. Brasil, 2017. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/ultimas-noticias/2533-29-10-dia-nacional-e-mundial-da-psoríase>>. Acesso em: 9 mar. 2021.

SCHEAU, C. *et al.* Cannabinoids in the Pathophysiology of Skin Inflammation. **Molecules**, v.25, n.3:652, 2020.

SIRIKANTARAMAS, S.; TAURA, F. Cannabinoids: Biosynthesis and Biotechnological Applications. In: CHANDRA, S.; LATA, H.; ELSOHLY, M.A. **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. [S. l.]: Springer, 2017. p. 183-206.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). **Psoríase**. Brasil, 2017. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/psoríase/18/>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). **Sociedade Brasileira de Dermatologia lança documento que muda protocolo de atendimento para 5 milhões de pessoas com psoríase**. Brasil, 2020. Disponível em: <<https://portalhospitaisbrasil.com.br/sbd-lanca-documento-que-muda-protocolo-de-atendimento-para-5-milhoes-de-pessoas-com-psoríase/#:~:text=SBD%20lan%C3%A7a%20documento%20que%20muda%20protocolo%20de%20atendimento%20para%205%20milh%C3%B5es%20com%20psor%C3%ADa se,-17%2F11%2F2020&text=Cinco%20milh%C3%B5es%20de%20brasileiros%20que,para%20ajustes%20em%20suas%20terapias>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

TÓTH, K.F. *et al.* Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the "C(ut)annabinoid" System. **Molecules**, v.24, n.5:918, 2019.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO (UENF). **Propriedades organolépticas da matéria**. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://ead.uenf.br/moodle/mod/page/view.php?id=816#:~:text=Chamamos%20de%20propriedades%20organol%C3%A9pticas%20aquelas,%2C%20textura%2C%20odor%20e%20sabor.>>. Acesso em: 12 mar. 2021.

WANCZINSKI, B.J.; SANCHES, D.S.; WOLF, T.G. Estabilidade de medicamentos. **Rev. UNINGÁ**, Maringá, n.12, p. 57-68, 2007.

WILKINSON, J.D.; WILLIAMSON, E.M. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. **J. Dermatol. Sci.**, v.45, n.2, p.87-92, 2007.

ZSCHOCK, I. *et al.* Non-adherence and measures to improve adherence in the topical treatment of psoriasis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.28, n.2, p. 4–9, 2014.

Contatos: bodega.stephanie@gmail.com e marcelo.guimaraes@mackenzie.br