

Estabilidade de formulações de *Cannabis*: uma revisão sistemática

Stability of Cannabis Formulations: A Systematic Review

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2025.1811>

Santos, Mirian Lima dos^{1*}

 <https://orcid.org/0000-0002-8817-1212>

Fortes, Paulo Jordão de Oliveira Cerqueira³

 <https://orcid.org/0000-0003-38738396>

Silva, Antonio Paulo Ferreira da²

 <https://orcid.org/0000-0002-7034-0516>

Costa, João Victor Santos¹

 <https://orcid.org/0000-0002-2155-5852>

Silva, Francisco Mayron de Sousa e¹

 <https://orcid.org/0000-0002-3916-880X>

Nunes, Lívio Cesar Cunha¹

 <https://orcid.org/0000-0002-1178-7940>

¹Universidade Federal do Piauí, UFPI, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Campus Universitário Ministro Petrônio Portella s/n, Ininga, CEP 64049-550, Teresina, PI, Brasil.

²Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Departamento de Ciências do Esporte. Avenida Tutunas, 1474/1475, LAPEPAF, Sala 205, Vila Celeste, CEP 38061500, Uberaba, MG, Brasil.

³Universidade Federal do Piauí, UFPI, Coordenação do Curso de Administração/CCHL, Campus Universitário Ministro Petrônio Portella s/n, Ininga, CEP 64049-550, Teresina, PI, Brasil.

*Correspondência: mirian11lima.ml@gmail.com.

Resumo

Estudos sobre as propriedades farmacológicas da *Cannabis* têm destacado seu potencial terapêutico. Com cerca de 500 moléculas, os canabinóides THC e CBD são os mais estudados. A estabilidade desses compostos é crucial para a eficácia dos medicamentos. Uma revisão sistemática, seguindo o protocolo PRISMA, analisou 15 estudos de estabilidade em formulações de *Cannabis* de diferentes países, com a Itália liderando devido à legislação progressista. Dos 928 artigos inicialmente identificados, 24 atenderam aos critérios de inclusão, com 15 incorporados ao estudo. Formulações como emulsões e cápsulas foram estudadas, destacando-se a temperatura, umidade e luz como fatores críticos para a estabilidade. A discussão abordou a importância dos estudos de estabilidade na indústria farmacêutica, com ênfase na necessidade de métodos de quantificação precisa dos canabinóides. A análise das políticas em diferentes países ressalta as barreiras legais enfrentadas pelos pesquisadores. O estudo destaca a importância da estabilidade nas formulações à base de *Cannabis* para garantir produtos seguros e eficazes, enfatizando a colaboração global e o compartilhamento de conhecimento para avançar no campo, superando desafios legais e beneficiando pacientes em escala global.

Palavras-chave: Estabilidade; Formulação; *Cannabis*.

Abstract

Studies on the pharmacological properties of *Cannabis* have highlighted its therapeutic potential. With approximately 500 molecules, the cannabinoids THC and CBD are the most studied. The stability of these compounds is crucial for the effectiveness of medications. A systematic review, following the PRISMA protocol, analyzed 15 stability studies in *Cannabis* formulations from different countries, with Italy leading due to progressive legislation. Out of 928 articles initially identified, 24 met the inclusion criteria, with 15 incorporated into the study. Formulations such as emulsions and capsules were studied, highlighting temperature, humidity, and light as critical factors for stability. The discussion addressed the importance of stability studies in the pharmaceutical industry, emphasizing the need for precise quantification methods of cannabinoids. The analysis of policies in different countries underscores the legal barriers faced by researchers. The study emphasizes the importance of stability in *Cannabis*-based formulations to ensure safe and effective products, emphasizing global collaboration and knowledge sharing to advance the field, overcoming legal challenges, and benefiting patients on a global scale.

Keywords: Stability; Formulation; *Cannabis*.

Introdução

Nos últimos anos, observou-se um aumento significativo nos estudos que exploram as propriedades farmacológicas da *Cannabis* e seu potencial uso terapêutico. Sua aplicabilidade abrange desde o tratamento de dores crônicas até o manejo de condições neurológicas graves. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) relata que 18 medicamentos possuem liberação sanitária vigente, indicando o crescente reconhecimento dessas substâncias na prática clínica^[1,2].

A complexidade fitoquímica da *Cannabis* é notável, compreendendo aproximadamente 500 moléculas, das quais 100 são classificadas como canabinóides, sendo atribuído a estes o potencial terapêutico. Os canabinóides de maior interesse farmacológico são o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). A quantificação desses componentes é crucial para as formulações à base dessa planta, visando manter sua estabilidade^[3].

Os canabinóides presentes na *Cannabis* são suscetíveis à degradação, o que compromete sua presença na amostra, afetando o potencial farmacológico atribuído à planta. Essa degradação está intrinsecamente relacionada à estabilidade do composto^[4].

A análise da estabilidade desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de medicamentos, assegurando a qualidade do produto final. Ao manter as condições reais do produto, incluindo temperatura e umidade, por um período mais longo, a análise de estabilidade proporciona *insights* valiosos. Por outro lado, os estudos de estabilidade acelerada submetem o produto a condições mais rigorosas de temperatura e umidade elevadas, embora em um intervalo de tempo mais curto^[5]. Essas abordagens combinadas impactam na garantia da eficácia e segurança dos medicamentos à base de *Cannabis*, consolidando sua posição no cenário terapêutico.

A realização de testes de estabilidade representa um elemento crucial no desenvolvimento de formulações, especialmente no caso de medicamentos à base de *Cannabis*, onde a concentração de canabinóides desempenha um papel importante em sua eficácia. Nesse contexto, o presente trabalho tem como propósito conduzir uma revisão sistemática, sintetizando as evidências disponíveis na literatura relacionadas aos estudos de estabilidade em formulações de *Cannabis*. O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar a estabilidade de formulações contendo *Cannabis*, analisando estudos de diferentes países e destacando fatores críticos que afetam a estabilidade dessas formulações, como temperatura, umidade e luz. Além disso, buscou-se discutir a importância dos estudos de estabilidade na indústria farmacêutica, evidenciando a necessidade de métodos precisos de quantificação de canabinóides e abordando as implicações das políticas regulatórias em diferentes países.

Metodologia

Este estudo foi conduzido em conformidade com o protocolo PRISMA (20) durante os meses de julho a novembro de 2023. O procedimento metodológico envolveu a busca eletrônica nas bases de dados científicas, incluindo PubMed (*National Library Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Web of Science e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), bem como *ScienceDirect*. A busca foi realizada utilizando termos-chave em língua portuguesa ("Estabilidade", "Formulação" e "Cannabis") e em língua inglesa ("Stability", "Formulation" e "Cannabis"), combinados com operadores booleanos.

A seleção dos artigos foi realizada criteriosamente, focando na identificação de trabalhos que estivessem diretamente relacionados aos descritores mencionados no título, resumo ou palavras-chave. Esse processo de seleção foi conduzido com rigor, garantindo apenas os estudos mais pertinentes e relevantes para a temática do estudo de estabilidade de formulações a base de *Cannabis*.

Nesta revisão sistemática, foram avaliadas variáveis cruciais, incluindo formulação, tipo de estudo de estabilidade, métodos e desfechos relevantes para o escopo do estudo. O período de inclusão para as publicações consideradas foi de 2015 a 2023, uma escolha fundamentada no fato de que em 2015 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil autorizou a prescrição de medicamentos à base de canabidiol (CBD), um dos componentes da *Cannabis*, para tratamentos de saúde específicos. Cumpre ressaltar que foram excluídos desta revisão sistemática os artigos não escritos em inglês ou português, revisões, artigos publicados em anais de conferências, teses, editoriais e quaisquer outros relatórios que não fossem originais.

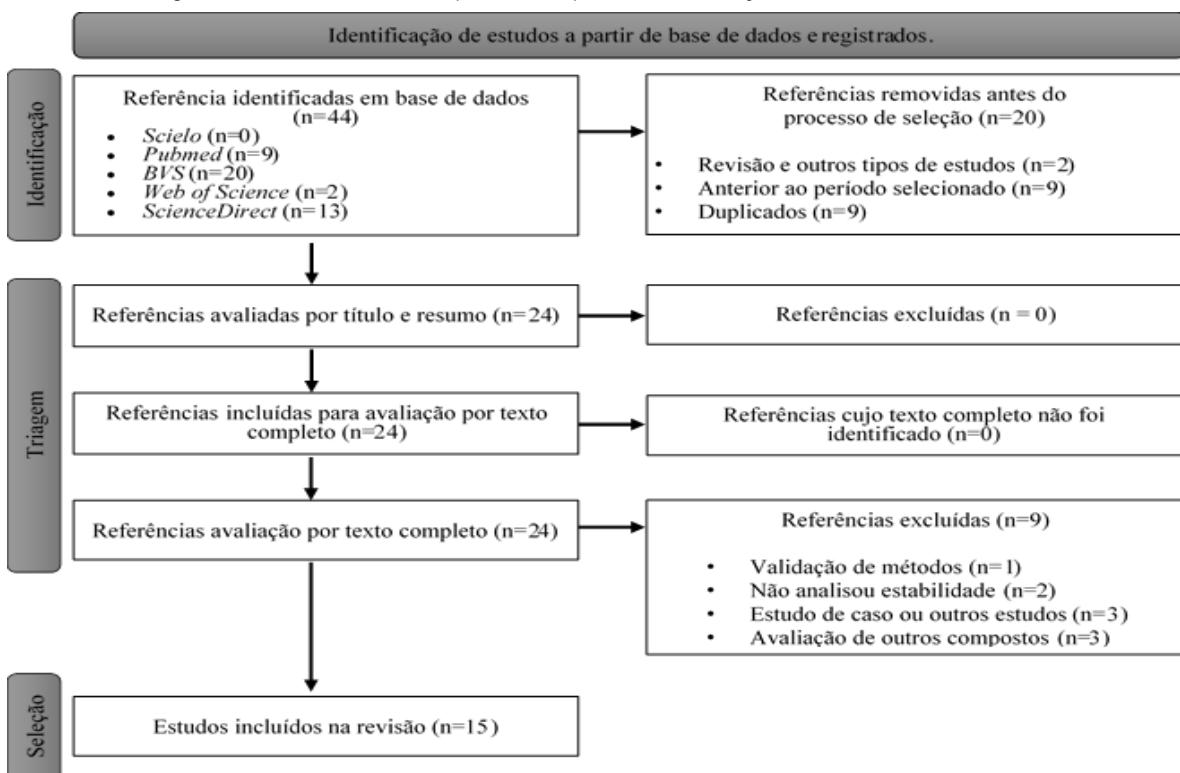
O processo de revisão envolveu a exclusão de referências duplicadas, seguida de uma análise minuciosa dos títulos e resumos dos artigos. Os textos completos dos artigos restantes foram examinados para extrair dados pertinentes à pesquisa. Esta análise crítica foi conduzida de acordo com um protocolo detalhado, e todas as etapas do processo podem ser visualizadas no fluxograma apresentado na **FIGURA 1**.

Os dados pertinentes foram importados e armazenados no software *StArt*, uma ferramenta gratuita desenvolvida no Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software (LaPES) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR). A apresentação dos dados foi realizada de forma organizada, utilizando quadros e figuras, para proporcionar uma compreensão visual e clara dos resultados obtidos.

Resultados e discussão

Inicialmente, 928 artigos foram identificados na Scielo, Pubmed, BVS, Web of Science e ScienceDirect. Após a eliminação de duplicatas e a seleção dos títulos e resumos pertinentes, 64 artigos passaram por avaliação dos materiais e métodos. Dentre estes, 24 artigos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. A progressão do processo de seleção, bem como o número de artigos em cada etapa, é visualmente representada no Fluxograma da **FIGURA 1**. Uma compreensão geral dos 15 artigos incorporados neste estudo é fornecida na **TABELA 1**. Essa compilação cuidadosa fornece uma visão abrangente das características dos estudos realizados e serve como um recurso valioso para entender as técnicas usadas na investigação das propriedades anti-inflamatórias de plantas medicinais que são populares no Brasil.

FIGURA 1: O diagrama de fluxo do PRISMA representa os processos de seleção e revisão.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Apresentando uma ampla variedade de estudos científicos, a **TABELA 1** destaca pesquisas recentes sobre a estabilidade de formulações à base de *Cannabis*. Diferentes métodos e técnicas foram empregados para avaliar a estabilidade física e química dessas formulações, abrangendo desde emulsões e nanoemulsões até cápsulas rígidas e produtos comerciais. O foco dessas análises variou, desde a estabilidade de proteínas da semente de cânhamo até a estabilidade contra fluidos gástricos e fenômenos de coalescência. Essas investigações detalhadas são essenciais para garantir a qualidade e eficácia de produtos relacionados à *Cannabis*, contribuindo significativamente para o avanço científico nesse campo.

TABELA 1: Estudos que descrevem testes de estabilidade de formulações de Cannabis.

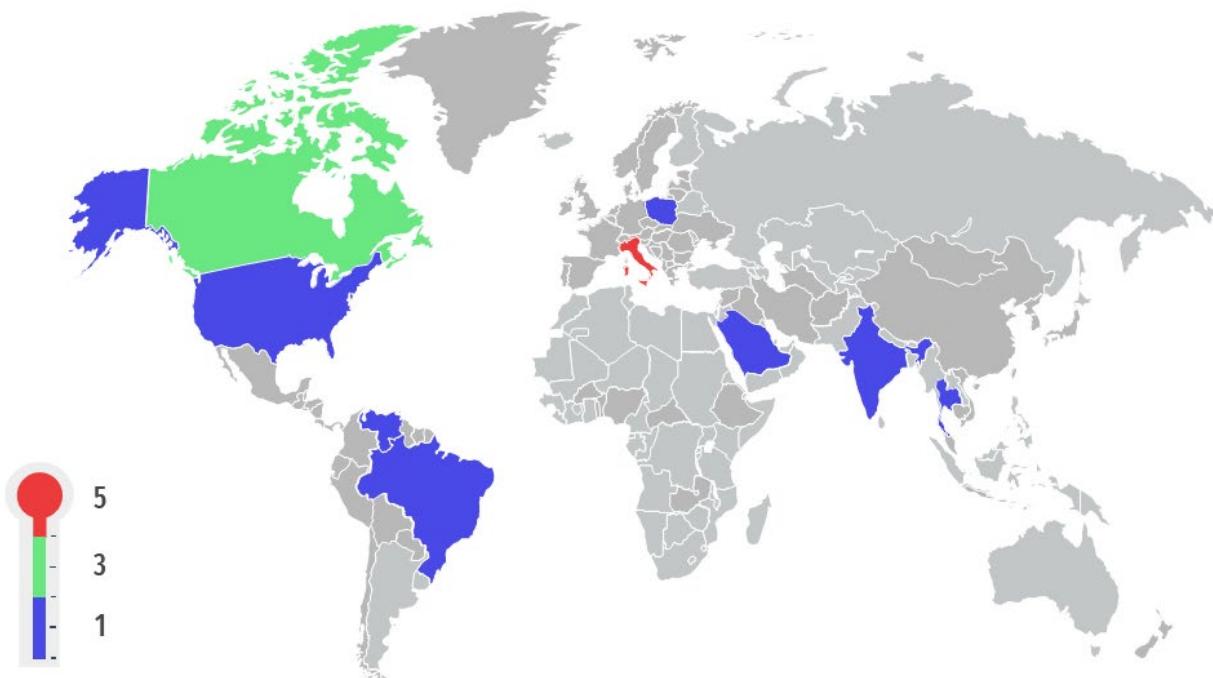
Ano	Referência	Formulação	Tipo de Estabilidade Estudada	Método
2015	[6]	Emulsão	Estabilidade de proteínas da semente de cânhamo	Eletroforese em gel Fluorescência intrínseca Dicroísmo circular
2020	[7]	OEs obtidos de diferentes variedades de cânhamo* que foram encapsulamento em nanoemulsões	Estabilidade física e química	Índice de polidispersidade Potencial zeta
2021	[8]	Nanoemulsões	Estabilidade Física e química	Tamanho das gotas Potencial zeta Teste de estresse HPLC
2021	[9]	Nanopartículas lipídicas (óleo da semente da <i>Cannabis sativa</i>)	Estabilidade física e química	HPLC Índice de polidispersidade Simulando meios gástricos e intestinais
2021	[10]	Emulsão derivada do óleo de semente de cânhamo (sementes de <i>Cannabis sativa L</i>)	Estabilidade física	Índice de polidispersidade Índice de emulsificação Tamanho das gotas
2021	[11]	Nanoemulsões de óleo de semente de cânhamo (<i>Cannabis sativa L</i>)	Estabilidade física e química Estabilidade de Armazenamento	tamanho e distribuição das partículas tamanho de partícula (nm), PDI, potencial zeta e EE (%)
2021	[3]	Cápsulas rígidas	Estabilidade de Armazenamento	Após armazenamento refrigerado (2–8 °C) e em temperatura ambiente (15–25 °C) UPLC acoplado a um espectrômetro de massa
2022	[12]	Óleos comerciais de CBD Produtos aquosos com CBD Outros produtos como barras de chocolate a adesivos transdérmicos	Estabilidade dos produtos comerciais em comparação com os dados disponibilizados nos rótulos.	HPLC
2022	[13]	Formulações pó-líquido-sólido, contendo extrato de <i>Cannabis</i> .	Estabilidade física e química	Teste de estabilidade acelerada HPLC
2022	[14]	Nanoemulsão do óleo de <i>Cannabis</i> (Sementes)	Estabilidade Física	Índice de polidispersidade Potencial zeta
2022	[15]	Emulsão Oral	Estabilidade Física e química	HPLC pH Separação de fases Formato e o tamanho das gotas
2022	[16]	Hidrogel	Estabilidade térmica	Análise termogravimétrica
2023	[17]	Nanoemulsão do óleo de <i>Cannabis</i>	Estabilidade de nanoemulsão à base de óleo para identificar as condições ideais de formulação para alcançar um sistema estável.	HPLC
2023	[18]	Micelas poliméricas	Estabilidade contra fluidos gástricos	HPLC
2023	[19]	Nanoemulsão	Estabilidade contra fenômenos de coalescência e amadurecimento de Ostwald Estabilidade térmica	HPLC Distribuição de tamanho de gotículas Índice de polidispersidade Análise termogravimétrica

*Cânhamo, cânave ou cânhamo industrial são variedades da planta *Cannabis sativa* e a fibra que se obtém destas que tem, entre outros, usos têxteis. Fonte: autoria própria (2023).

A **FIGURA 1** apresenta uma visão abrangente da distribuição global dos estudos recentes sobre a estabilidade de formulações à base de *Cannabis*. Os dados indicam uma variedade de países envolvidos nesse campo de pesquisa, evidenciando o interesse internacional neste tópico. A Itália lidera com cinco estudos, indicando um forte engajamento da comunidade científica italiana na investigação da estabilidade dessas formulações. O Canadá segue de perto, com três estudos, destacando a significativa contribuição do país para o avanço do conhecimento nessa área.

Além disso, países como Arábia Saudita, Brasil, Colômbia, Estados Unidos, Índia, Polônia e Tailândia também estão representados na **FIGURA 2**, cada um com um estudo. Essa diversidade geográfica reflete a crescente relevância global da *Cannabis* em pesquisas científicas, envolvendo uma variedade de nações e culturas.

FIGURA 2: Cenário Mundial: Visualização espacial dos estudos sobre estabilidade de formulações a base de *Cannabis* por países.



Fonte: autoria própria (2023).

A **TABELA 2** oferece um panorama detalhado das políticas e legislações referentes à *Cannabis* em diferentes países, contextualizando o cenário legal para os estudos realizados nesses locais. Na Itália, a Lei 242 de 2016 legalizou produtos de *Cannabis* com baixo nível de THC, estimulando a produção sustentável e levando ao surgimento da "*Cannabis light*". No Canadá, o Ato da *Cannabis* de 2018 legalizou o uso cultural, enquanto o uso medicinal já era permitido desde 2001. Na Arábia Saudita, o uso e estudo da *Cannabis* são altamente regulamentados e, em grande parte, proibidos. No Brasil, apesar de restrições, regulamentações como a RDC 327/2019^[20] e leis estaduais, como a lei 11.972/21 na Paraíba e a lei 8.872/2020 no Rio de Janeiro, incentivam pesquisas e tratamentos medicinais.

A Colômbia descriminalizou pequenas quantidades em 2012 e legalizou a *Cannabis* medicinal em 2016. Nos Estados Unidos, a legislação federal classifica a *Cannabis* como droga de Classe I, mas estados individuais têm suas próprias leis, permitindo usos médicos, industriais e recreativos em várias jurisdições.

Na Índia, todas as formas de *Cannabis* são ilegais, exceto algumas preparações tradicionais. Na Polônia, o uso para pesquisa é estritamente regulamentado, enquanto na Tailândia, o uso medicinal foi legalizado em 2018, requerendo permissões específicas para pesquisa. Essas variações nas políticas e regulamentações destacam a complexidade global que envolve o estudo da *Cannabis*, refletindo a necessidade de uma abordagem cautelosa e adaptável à medida que a pesquisa avança nesse campo dinâmico e multifacetado.

TABELA 2: Legislação para estudo da *Cannabis* por país.

País	Estudos	Política / Legislação
Itália	5	A Lei 242 de 2016 legalizou a venda de produtos de <i>Cannabis</i> com baixo nível de THC levando ao surgimento da chamada “ <i>Cannabis light</i> ”, que é uma variedade com um nível muito baixo de THC. A Lei foi aprovada para facilitar as crescentes restrições aos produtos de cânhamo industrial e incentivar a sustentabilidade agrícola
Canadá [8,11,6]	3	A legalização do uso recreativo da maconha foi realizada através do “Ato da <i>Cannabis</i> ”, também conhecido como projeto de lei C-451 de 2018. Além disso, o uso medicinal da maconha já era permitido desde 2001. Em setembro de 2022, houve uma revisão da legalização do uso recreativo de <i>Cannabis</i> para avaliar seu impacto em grupos específicos e para analisar seu efeito na economia e no mercado ilegal de maconha.
Arábia saudita [14]	1	Na Arábia Saudita, a política e a legislação em relação à <i>Cannabis sativa</i> são bastante restritivas e o uso e o estudo da <i>Cannabis sativa</i> para fins medicinais ou recreativos são altamente regulamentados e geralmente proibidos.
Brasil [19]	1	O acesso e uso de <i>Cannabis</i> é restrinido no Brasil. Contudo, a RDC 327/2019 elenca os requisitos necessários para a regularização de produtos de <i>Cannabis</i> para fins medicinais. Um dos destaques é a autorização para importação de produtos do gênero regulamentado pela Anvisa em prol para tratamento médico por meio de ativos da <i>Cannabis</i> . Em 2020 estes requisitos foram atualizados pela RDC 335. O Estado da Paraíba através da lei 11.972/21 fomenta o estudo e o tratamento medicinal com a <i>Cannabis</i> , e no Estado do Rio de Janeiro houve a criação de política de prevenção da saúde e de incentivo às pesquisas científicas com <i>Cannabis</i> medicinal, através da lei 8.872/2020. Conforme essa legislação, pesquisadores precisam obter permissões e licenças específicas da ANVISA.
Colômbia [18]	1	Em 2012, a Colômbia descriminalizou o porte de até 20g de <i>Cannabis</i> e de 1g de cocaína. Em 2016, a legislação nº 1.787 permitiu o cultivo, fabricação, importação e exportação de produtos de <i>Cannabis</i> para fins medicinais. Em 2017, a Colômbia legalizou a plantação do cânhamo para uso industrial e se tornou um importante exportador.
Estados Unidos [12]	1	A política e a legislação para o estudo da <i>Cannabis sativa</i> nos Estados Unidos são complexas e variam de estado para estado. A nível federal, a <i>Cannabis</i> é classificada como uma droga de Classe I sob a Lei de Substâncias Controladas, de 1970 (<i>Controlled Substances Act</i>) sendo considerada “não aceita para uso médico” e com alto potencial para abuso e dependência física ou psicológica. O uso de <i>Cannabis</i> é ilegal por qualquer motivo, com exceção dos programas de pesquisa aprovados pelo FDA. No entanto, muitos estados têm leis que permitem isenções para vários usos, incluindo para fins médicos, industriais e recreativos.
Índia [16]	1	Na Índia, todas as formas de <i>Cannabis</i> são ilegais, com algumas exceções para algumas preparações tradicionais.
Polônia [10]	1	A legislação relacionada ao uso de <i>Cannabis sativa</i> para fins de pesquisa na Polônia era bastante restrita. A Polônia possui leis muito rigorosas em relação à <i>Cannabis</i> para uso medicinal ou recreativo, e o uso da planta para fins de pesquisa é estritamente regulamentado.
Tailândia [13]	1	Em 2018 a Tailândia legalizou o uso medicinal da <i>Cannabis</i> e produtos à base da planta para fins medicinais e de pesquisa por meio da Lei de Uso Medicinal da <i>Cannabis</i> . Conforme essa legislação, pesquisadores precisam obter permissões e licenças específicas do Ministério da Saúde Pública tailandês.

Fonte: autoria própria (2023).

Dentro da indústria farmacêutica, a estabilidade tem um papel crucial no desenvolvimento de produtos. Através dela é possível esclarecer as propriedades físico-químicas dos fármacos, garantindo assim o controle da qualidade dos mesmos^[21]. A diminuição do efeito terapêutico ou a formação de produtos de degradação tóxicos podem estar diretamente associados à diminuição da estabilidade de um medicamento^[22].

Os produtos farmacêuticos são sensíveis a uma variedade de fatores, tanto ambientais quanto intrínsecos. A temperatura, umidade, luz, além das propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e excipientes, a forma farmacêutica, composição, processo de fabricação e materiais de embalagem desempenham papéis críticos na estabilidade dos produtos. Estudos de estabilidade são fundamentais para assegurar a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do fármaco e da forma farmacêutica ao longo do tempo. Eles são essenciais para garantir que o produto mantenha suas características desejadas, mesmo diante da influência desses fatores ambientais e intrínsecos. Estes estudos são a âncora da qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos, proporcionando confiança na eficácia e segurança dos tratamentos oferecidos aos pacientes^[23-25].

Dentre as diversas possibilidades de formulações as que utilizam *Cannabis* na sua composição despertam interesse dos pesquisadores, pois o "uso medicinal de *Cannabis* e canabinóides" pode abranger uma ampla gama de preparações e produtos que contêm ingredientes ativos variados e são administrados por diferentes vias, tais como emulsões^[15,6,10], óleos essenciais^[12,7], nanoemulsões^[8,19,17,11,14], nanopartículas lipídicas^[9], capsulas rígidas^[3], formulações de pó-líquido-sólido^[13], hidrogel^[16] e micelas poliméricas^[18]. Apesar da classificação da *Cannabis* como droga ilícita, seu uso terapêutico tem suscitado interesse contínuo tanto na comunidade clínica quanto entre o público em geral. No entanto, há poucas informações disponíveis sobre esta planta complexa, incluindo a estabilidade das formulações de *Cannabis* medicinal^[26].

Uma das exigências da ANVISA para comercializar produtos feitos com *Cannabis* no Brasil é que sejam feitos relatórios de testes de estabilidade. Esses relatórios mostram como o produto se comporta com o tempo e são necessários, não importando a forma farmacêutica empregada. Esses estudos têm se tornado mais importantes, evidenciando assim a necessidade cada vez maior deles, já que nos últimos anos no Brasil o número de registro de produtos de *Cannabis* teve um crescimento exponencial^[5].

A estabilidade física e química de substâncias ativas é crucial para a eficácia e segurança de produtos farmacêuticos. A estabilidade física, que está relacionada à integridade da substância ativa e seus produtos de degradação, determina propriedades essenciais como solubilidade e biodisponibilidade. Por outro lado, a estabilidade química está relacionada à capacidade do fármaco em manter a identidade molecular e conformação espacial sendo o aspecto mais importante da estabilidade farmacêutica sofrendo interferência de fatores como temperatura, umidade, luz e pH^[27]. Estes recentes buscam compreender a estabilidade física e química de formulações as que utilizam *Cannabis* na sua composição^[3,7-11,13-15].

Um aspecto comum identificado nas pesquisas^[3,8,9,12,13,15,17-19] foi a utilização da quantificação dos canabinoides como método para avaliar a estabilidade das formulações. Isso se justifica pelo papel fundamental que esses componentes desempenham nas propriedades da planta. Assim, a precisa quantificação dos canabinóides assume um papel importante no controle de qualidade das formulações de *Cannabis*. Esse aspecto ganha ainda mais relevância devido à susceptibilidade dos níveis de canabinoides

a fatores ambientais, tais como temperatura, exposição à luz, condições de armazenamento, entre outros, conforme evidenciado em todas as análises realizadas^[28].

Dentre estes parâmetros, algumas variáveis são de grande relevância, pois influenciam mais de um desses fatores. Por exemplo, a temperatura de extração influencia tanto no custo da extração quanto na estabilidade das canabinóides^[29,30]. Calor, luz, umidade, acidificação e oxidação também afetam a estabilidade da *Cannabis* e dos canabinoídes^[31,32]. Especificamente no canabidiol (CBD) a exposição à luz apresenta um impacto no processo de degradação durante o período de armazenamento, assim como pH e a temperatura^[33].

No estudo de Banerjee *et al.*^[8] a estabilidade das nanoemulsões sofreu impacto direto na quantificação dos canabinóides. Essa formulação mostrou-se particularmente instável em valores de pH ≤ 2 e com concentrações de sal moderadamente altas (> 100 mM). Por outro lado, a pesquisa de D'Angelo *et al.*^[17] demonstrou que a nanoemulsão é significativamente mais estável. Isso foi confirmado pela análise quantitativa do THC ao longo do tempo e em diferentes temperaturas, revelando uma diminuição na quantidade destes canabinoídes após 7 dias de incubação a 25°C e 37°C^[17].

Conforme divulgado pelo Ministério da Saúde do Canadá, dados sobre a estabilidade da *Cannabis* indicam que quando armazenada em refrigeradores (4 °C ± 1 °C) ou freezers (-17°C à -20°C ±1°C), o produto permanece estável por mais de 2 anos, sem uma conversão significativa de Δ 9 -THCA para Δ 9 -THC, além de não apresentar alterações em cor ou aroma durante esse período. A umidade do produto lacrado se mantém constante entre 11-12% ao longo de 12 meses. Em contrapartida, quando a *Cannabis* é armazenada em temperatura ambiente (20°C ± 2°C), observa-se que alterações na cor e no aroma são detectadas no produto em 9 meses. Além disso, a conversão de Δ9 -THCA para Δ 9 -THC pode ser detectada em até 1 mês e meio, aumentando em até 25% em 18 meses (informação do Ministério de Saúde do Canadá). Portanto, a temperatura ideal para o armazenamento da *Cannabis* seca finalizada é de 2° a 6°C, com um tempo recomendado de armazenamento de 12 meses, de acordo com as diretrizes do Ministério de Saúde do Canadá.

Jaipakdee *et al.*^[13] descreveram que a degradação dos canabinóides é notável em altas temperaturas, indicando que a refrigeração é importante para manter a estabilidade das formulações. Estabelecendo assim o armazenamento a 5 ± 3 °C durante 3 meses^[13].

Em análises mais aprofundadas, é possível identificar a estabilidade dos produtos, através da degradação ao combinar diversas técnicas como UPLC^[3] e HPLC^[3,8,9,12,13,17-19]. Através da utilização de um sistema cromatográfico, como o HPLC, em conjunto com uma abordagem quantitativa, sensível e específica, é viável detectar impurezas em misturas complexas, como formulações. Esse processo proporciona informações mais abrangentes sobre a rota de degradação envolvida^[34].

Estudos^[3,15] foram conduzidos para avaliar a estabilidade de formulações à base de *Cannabis*. Em um desses estudos^[3], cápsulas contendo óleo da planta foram preparadas e analisadas usando UPLC. Os resultados mostraram que as moléculas ativas mantiveram uma variação inferior a 10% ao longo de 180 dias, tanto em condições refrigeradas quanto à temperatura ambiente. Em uma abordagem alternativa^[15], uma emulsão foi analisada por HPLC, revelando que as flutuações nas concentrações de THC e CBD entre diferentes lotes da emulsão foram inferiores a 10%. Além disso, ao longo de 28 dias, não foram observadas

alterações superiores a 10% na concentração desses compostos. Esses achados destacam a estabilidade dessas formulações, tanto em cápsulas quanto em emulsões, indicando a viabilidade de seu uso prolongado e consistente.

No entanto, é crucial enfatizar a necessidade de incorporação de uma gama diversificada de avaliações, com destaque para os testes de fotoestabilidade, que desempenham um papel essencial na determinação precisa da estabilidade dos canabinóides. É notável a escassez de estudos que abordam especificamente a fotoestabilidade, apesar de seu impacto substancial na quantificação desses compostos. Portanto, a inclusão de testes de fotoestabilidade em investigações futuras sobre a estabilidade de canabinóides emerge como uma via necessária^[21].

Na esfera de realização de estudos, a Itália^[3,7,9,15,17] emerge como um cenário proeminente, possivelmente devido à sua legislação progressista. A Lei 242 de 2016 legalizou a venda de produtos de *Cannabis* com baixo teor de THC, resultando na criação da chamada “*Cannabis light*” — uma variedade de *Cannabis* com níveis muito reduzidos de THC. Esta legislação foi implementada para aliviar as crescentes restrições sobre os produtores de cânhamo industrial e promover a sustentabilidade agrícola. É notável que os estudos identificados realizados no país ocorreram após a aprovação dessa lei, o que pode reforçar as conclusões encontradas, indicando o impacto positivo dessa mudança legal nas pesquisas científicas relacionadas à *Cannabis*.

Por outro lado, países como Arábia Saudita, Brasil, Estados Unidos, Índia e Polônia, que possuem leis mais restritas para o uso e comercialização da *Cannabis*, apresentaram um número significativamente menor de estudos. Essa observação pode estar diretamente relacionada a essas políticas restritivas.

Na Polônia, por exemplo, a *Cannabis* para fins de pesquisa é altamente restrita. No Brasil, o acesso e uso da *Cannabis* são estritamente controlados, exigindo autorização de órgãos como a Anvisa para utilização. Na Arábia Saudita, as políticas e leis relacionadas à *Cannabis sativa* são extremamente rigorosas, com o uso e estudo da planta para fins medicinais ou recreativos sendo altamente regulamentados e, em sua maioria, proibidos. Nos Estados Unidos, o uso da *Cannabis* é ilegal para qualquer finalidade, exceto em programas de pesquisa aprovados pelo FDA. Essas restrições legais e políticas desafiadoras podem estar diretamente correlacionadas com a escassez de estudos científicos nessas regiões, refletindo os desafios enfrentados pelos pesquisadores devido às barreiras legais existentes.

Conclusão

A pesquisa revela uma diversidade de métodos empregados para avaliar a estabilidade dessas formulações, crucial para a eficácia e segurança dos produtos farmacêuticos. Esses estudos enfatizam a necessidade de testes de fotoestabilidade, dados os efeitos sensíveis dos canabinóides à luz. A colaboração global e o compartilhamento de conhecimento são essenciais para superar barreiras legais, promovendo pesquisas neste campo dinâmico. A estabilidade física e química das formulações é vital, especialmente diante de fatores como temperatura e umidade, influenciando diretamente a qualidade dos produtos. A quantificação precisa dos canabinóides, através de técnicas como HPLC e UPLC, é crucial para o controle de qualidade. Este estudo oferece uma visão abrangente da pesquisa atual sobre a estabilidade das formulações à base de *Cannabis*, destacando avanços, desafios e áreas para investigações futuras. Progressos neste domínio não só aprimorarão a compreensão científica da *Cannabis*, mas também

impulsionarão o desenvolvimento de produtos farmacêuticos seguros e eficazes, beneficiando pacientes de todo o mundo.

Fontes de Financiamento

Não houve.

Conflito de Interesses

Não há conflitos de interesses.

Colaborador

Forma de estudo: MLS; APFS; FMSS; PJOFC; JVSC; LCCN

Curadoria de dados: MLS; APFS; FMSS; PJOFC; JVSC; LCCN

Recolha de dados: MLS; APFS; FMSS; PJOFC; JVSC; LCCN

Análise de dados: MLS; APFS; FMSS; PJOFC; JVSC; LCCN

Redação do manuscrito original: MLS; APFS; FMSS; PJOFC; JVSC; LCCN

Escrevendo a revisão e edição: MLS; APFS; FMSS; PJOFC; JVSC; LCCN

Referências

1. Silva VG, Silva KK, Dantas BB. *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae): uma alternativa para o tratamento da dor oncológica. **Rev Fitos.** 2022; 17(1): 119-127. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1384>].
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. **Consultas Anvisa** [Online]. [acesso em: 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/Cannabis/q/?substancia=2572>.
3. Baratta F, *et al.* Cannabis-based oral formulations for medical purposes: Preparation, quality and stability. **Pharmaceuticals.** 2021; 14(2). [<https://doi.org/10.3390/ph14020171>].
4. Djilali E, *et al.* Effects of the storage conditions on the stability of natural and synthetic *Cannabis* in biological matrices for forensic toxicology analysis: an update from the literature. **Metabolites.** 2022; 12(9): 801-813. [<https://doi.org/10.3390/metabo12090801>].
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 318**, de 6 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. [acesso em: 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/Cannabis/q/?substancia=25722>.
6. Malomo SA, Aluko RE. A comparative study of the structural and functional properties of isolated hemp seed (*Cannabis sativa* L.) albumin and globulin fractions. **Food Hydrocolloids.** jan. 2015; 43: 743-752. [<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.08.001>].
7. Rossi P, *et al.* Mosquitocidal and Anti-Inflammatory Properties of The Essential Oils Obtained from Monoecious, Male, and Female Inflorescences of Hemp (*Cannabis sativa* L.) and Their Encapsulation in Nanoemulsions. **Molecules.** 2020; 25(15): 3451-3458. [<https://doi.org/10.3390/molecules25153451>].

8. Banerjee S, Strang J, Caulfield J, Dempsey C, Enrico G, Iversen L, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal study. *Lancet Psychiatry*. 2021 Oct; 8(10): 900-7. [[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00264-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00264-2)].
9. Vanti G, et al. Nanostructured Lipid Carriers Can Enhance Oral Absorption of Khellin, a Natural Pleiotropic Molecule. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2021; 26(24): 7674. [<https://doi.org/10.3390/molecules26247657>].
10. Smulek W, et al. Whey Proteins as a Potential Co-Surfactant with *Aesculus hippocastanum* L. as a Stabilizer in Nanoemulsions Derived from Hempseed Oil. *Molecules*. 2021; 26(19): 5856-5875. [<https://doi.org/10.3390/molecules26195856>].
11. Fathordooabady F, et al. Comparing microfluidics and ultrasonication as formulation methods for developing hempseed oil nanoemulsions for oral delivery applications. *Scient Reports*. 2021; 11: 1-12. [<https://doi.org/10.1038/s41598-020-79161-w>].
12. Miller OS, et al. Analysis of cannabidiol (CBD) and THC in nonprescription consumer products: Implications for patients and practitioners. *Epilepsy & Behavior*. fev. 2022, 127: 108514. [<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108514>].
13. Jaipakdee N, Tabboon P, Limpongsa E. Application of a liquisolid technique to *Cannabis sativa* extract compacts: Effect of liquid vehicles on the dissolution enhancement and stability of cannabinoids. *Int J Pharm*. 2022; 612: 121277. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121277>].
14. Qushawy M, et al. Formulation and Characterization of O/W Nanoemulsions of Hemp Seed Oil for Protection from Steatohepatitis: Analysis of Hepatic Free Fatty Acids and Oxidation Markers. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(7): 864-884. [<https://doi.org/10.3390/ph15070864>].
15. Baratta F, et al. Cannabis-Based Oral Emulsion for Medical Purposes to Meet the Needs of Patients: Formulation, Quality and Stability. *Pharmaceutics*. 2022; 14(3). [<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030513>].
16. Sethi V, et al. Unravelling the role of hemp straw derived cellulose in CMC/PVA hydrogel for sustained release of fluoroquinolone antibiotic. *Int J Biol Macromol*. 2022; 222: 844-855. [<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.212>].
17. D'angelo I, et al. Transmucosal delivery of the medical Cannabis oil via a nanoemulsion formulation. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023; 79: 104004-104013. [<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104004>].
18. Román-Vargas Y, et al. Evaluation of the Analgesic Effect of High-Cannabidiol-Content Cannabis Extracts in Different Pain Models by Using Polymeric Micelles as Vehicles. *Molecules*. 2023; 28(11): 4299-4316. [<https://doi.org/10.3390/molecules28114299>].
19. Barradas TN, et al. Development, characterization and evidence of anti-endometriotic activity of Phytocannabinoid-Rich nanoemulsions. *Int J Pharmaceutics*. 2023; 643: 123049-123063. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123049>].
20. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 327**, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os requisitos para a regularização de produtos de terapias avançadas. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 10 dez. 2019. Seção 1, p. 140. [acesso em: 03 ago. 2023]. Disponível em: [https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327_09_12_2019.pdf].
21. Yangsud J, et al. Stability of cannabidiol, Δ 9-tetrahydrocannabinol, and cannabinol under stress conditions. *Advanc Tradit Medic*. 2021; 21(3): 475-484. [<https://doi.org/10.1007/s13596-021-00590-7>].

22. Kommanaboyina B, Rhodes CT. Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage. **Drug Develop Ind Pharm.** 1999; 25(7): 857-868. [<https://doi.org/10.1081/DDC-100102246>].
23. Facci J, et al. Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos. **Quím Nova.** 2020; 43(7): 959-973. [<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170565>].
24. Oliveira MA, Yoshida MI, Gomes ECL. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Quím Nova.** 2011; 34(7): 1224-1230. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000700022>].
25. Xing Y, Zhang J, Wei L, Yang L, Wang L, Qin L. The effectiveness of cannabis on mental health and quality of life in patients with post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Front Psychiatry.** 2023 Aug 3; 14: 1204563 [<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1204563>].
26. Dryburgh LM, et al. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. **British J Clin Pharmacol.** 2018; 84(11): 2468–2476. [<https://doi.org/10.1111/bcp.13695>].
27. Meirelles LM. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. **Rev Eletr Farm.** 2014; 4(11): 06-26. [<https://doi.org/10.5216/ref.v1i14.30909>].
28. Carvalho VM, et al. Quantificação de cannabinoides em extratos medicinais de *Cannabis* por cromatografia líquida de alta eficiência. **Quím Nova.** 2020; 43(1): 90-97. [<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170457>].
29. Anand P, Whiteside G, Fowler CJ, Hohmann AG. Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. **Brain Res Rev.** 2009; 60: 255-266. [<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.003>].
30. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. **Chem Biodivers.** 2007 Aug; 4(8): 1770-804. [<https://doi/10.1002/cbdv.200790152>].
31. Fairbairn JW, et al. The stability of *Cannabis* and its preparations on storage. **J Pharm Pharmacol.** 1976; 28(1): 1-7. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb04014.x>].
32. Garrett ER, Hunt CA. Physicochemical Properties, Solubility, and Protein Binding of Δ9 - Tetrahydrocannabinol. **J Pharmac Sci.** 1974; 63(7): 1056–1064. [<https://doi.org/10.1002/jps.2600630705>].
33. Zheng H, Chen B, Rao J. Nutraceutical potential of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) extracts: physicochemical, and bioaccessibility of cannabidiol (CBD) nanoemulsions. **Food Function.** 2022. [<https://doi.org/10.1039/D1FO04433H>].
34. Silva LAD, Sandini TM, Reis-Silva TM, Queiroz RHC, Moreira HTA, Auada AVV, et al. Determinação de cannabinoides em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC): desenvolvimento e validação de método. **Rev Bras Ciênc Farm.** 2009 Dec; 45(4): 667-75. [<https://doi.org/10.1590/S1516-93322009000400008>].

Histórico do artigo | Submissão: 03/12/2024 | Aceite: 06/10/2025

Como citar este artigo: Santos ML, Silva APF, Silva FMS, Fortes PJOC, et al. Estabilidade de formulações de Cannabis: uma revisão sistemática. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2025; 19(1): e1811. e-ISSN 2446-4775. Disponível em: <<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2025.1811>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

