

# DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEL UTILIZANDO FITOCOMPLEXO DE CANNABIS SP RICO EM CANABIDIOL

**Palavras-Chave:** Canabidiol, hidrogel, anti-inflamatório, forma farmacêutica

**Autores(as):**

**Nicole Ferrari de Carvalho, FCF – UNICAMP**

**M<sup>a</sup>. Luiza Aparecida Luna Silvério, FCF – UNICAMP**

**Dr<sup>a</sup> Janaína Artem Ataide, FCF – UNICAMP**

**M<sup>a</sup>. Claudete da Costa Oliveira, FCM - UNICAMP**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscila Gava Mazzola (orientadora), FCF – UNICAMP**

---

## INTRODUÇÃO:

Os canabinoides são a principal classe de compostos químicos encontrados na *Cannabis sativa* L., sendo o delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) e o canabidiol (CBD) os mais estudados. Os efeitos farmacológicos e terapêuticos dos canabinoides ocorrem pela interação com o sistema endocanabinóide, um sistema neuromodulador que inclui os receptores canabinoides CB1 e CB2. Compostos que atuam nesse sistema são responsáveis pelo potencial terapêutico das respostas anti-inflamatórias.

Para melhorar os tratamentos existentes e evitar o efeito de primeira passagem hepático, a via tópica torna-se uma opção viável, especialmente através do uso de hidrogel. O hidrogel possui diversas vantagens, como propriedades hidratantes, facilidade de aplicação, baixa pegajosidade, não adere às roupas e, em geral, não causa irritações dérmicas.

Desse modo, pretende-se desenvolver produto farmacêutico de uso tópico para alívio da dor e inflamação. Para isso, foi desenvolvido um hidrogel à base de alginato de sódio e goma arábica com incorporação de CBD, e avaliado segundo teste de intumescimento, teste de liberação e caracterização mecânica.

## METODOLOGIA:

O extrato etanólico de *Cannabis sativa* L., quimiotipo alto CBD, foi produzido e fornecido pela APEPI (Associação de Apoio à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal), tendo sido obtido por maceração alcoólica e armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o momento do uso. O teor de canabinóides no extrato foi determinado pelo método analítico de CLAE-DAD (cromatografia líquida de alta eficiência com detector de diodo), segundo metodologia desenvolvida e validada pelo Prof. José Luís da Costa do Centro de Informações e Assistência Toxicológica (Ciatox) da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP.

Para a obtenção da formulação do hidrogel, utilizou-se o alginato de sódio e goma arábica como base para a incorporação do CBD.

**Tabela 1.** Formulação do hidrogel com CBD (\*)

<b>Composição</b>	<b>% (m/m)</b>
Alginato de sódio	1,5
Goma arábica	0,5
Água	86,4
Tween 80	0,8
Glicerina	1
Solução de cloreto de cálcio (1%)	9
Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. rico em CBD	0,8

\*o número de hidrogéis obtidos depende do volume final

A solução resultante foi mantida em agitação até completa solubilização, seguida de acondicionamento em placas de 6 poços e secas por 20 horas em estufa à 30°C. Após a secagem, os hidrogéis foram cobertos com 2 mL de solução de cloreto de cálcio (3%, m/v) por 15 minutos e retornaram a estufa por 40 horas. Por fim, os hidrogéis secos foram avaliados visualmente e pesados. Os mesmos procedimentos foram utilizados para produção do hidrogel branco, sem a adição do extrato em sua composição.

As propriedades mecânicas dos hidrogéis polimerizados foram avaliadas usando um analisador de textura TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltda., Godalming, Reino Unido) com uma plataforma Film Support Rig.

Foi conduzido um ensaio de intumescimento, com tempo total de 4 horas de experimentação. O teste foi realizado com a fabricação de 6 hidrogéis. Sendo eles, 3 padrões e 3 contendo o extrato de CBD. Em todo o experimento, manteve-se o volume de imersão constante em 5 mL. A variação de peso dos hidrogéis foi acompanhada inicialmente a cada 15 minutos na primeira hora e depois a cada hora.

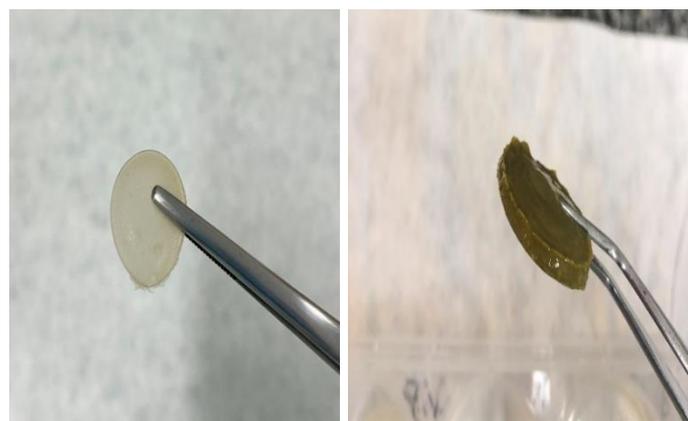
Antes do teste de liberação, a solubilidade do extrato de Cannabis foi avaliada em quatro soluções: (i) PBS (70%) com etanol (25%) e Tween (5%); (ii) PBS (75%) com etanol (25%); (iii) PBS (75%) com isopropanol (25%); e (iv) PBS (70%) com isopropanol (25%) e Tween (5%). Amostras foram coletadas e analisadas por CLAE-DAD. Além disso, um hidrogel foi imerso em cada solução para avaliar se havia desintegração ou alterações visuais.

Após o teste de solubilidade, a solução com o melhor resultado foi selecionada para o teste de liberação. Hidrogéis carregados com CBD foram imersos em 3 mL dessa solução em uma placa de 6 poços e armazenados a 36°C. Amostras foram coletadas nos tempos de 15, 30, 45, 60, 120 e 180 minutos e quantificadas por CLAE-DAD.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

Através da análise de cromatografia, foi possível identificar majoritariamente quatro canabinóides no extrato: 89,5% de canabidiol (CBD), 3,8% de canabigerol (CBG), 3,5% Δ9-tetrahidrocanabinol (Δ9 -THC) e 3,3% de canabicromeno (CBC).

O hidrogel branco (sem extrato) apresentou um aspecto opaco, textura macia e gelatinosa, sem odor, incolor e com consistência sólida. Já o hidrogel com extrato possui aspecto opaco, textura macia e gelatinosa, com odor característico do extrato, cor verde e com consistência sólida (Figura 1).



**Figura 1.** Hidrogéis branco (esquerda) e com extrato (direita)

No teste de intumescimento com 4h de duração, foi observado um platô do ganho de peso, e com hidrogéis com massa inicial mais próxima, com os seguintes resultados (Tabela 2):

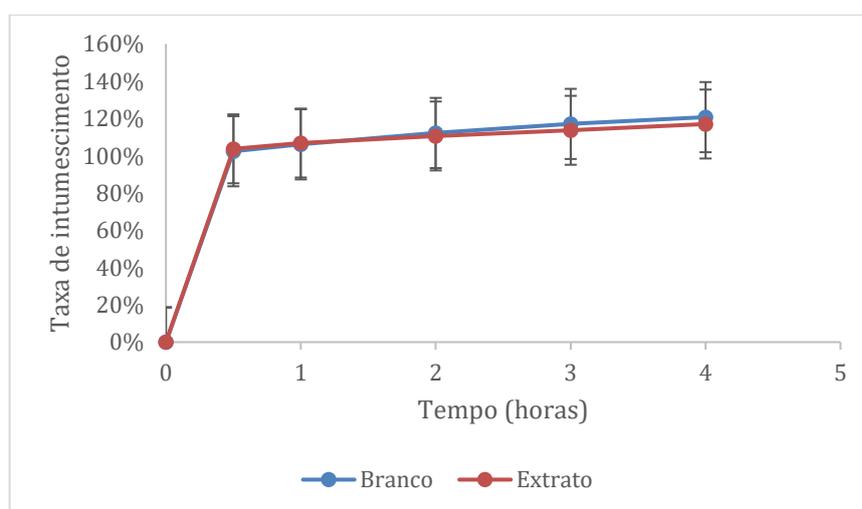
**Tabela 2:** Massas iniciais e finais dos hidrogéis

brancos e com extrato no teste de intumescimento com duração de 4 horas.

	Massa inicial (g)	Massa final (g)	%
<b>Hidrogel branco</b>	0,82 ± 0,16	0,99 ± 0,13	120,7 <sup>a</sup>
<b>Hidrogel extrato</b>	0,88 ± 0,11	1,03 ± 0,11	117 <sup>a</sup>

Os resultados estão apresentados como média ± desvio padrão (n=3). Letras iguais na mesma coluna indicam que não há diferença significativa entre as amostras de acordo com o one-way ANOVA (p<0.05) e teste de Tukey.

**Figura 1:** Curva de intumescimento das amostras branco (em azul) e carregada com extrato (em vermelho) em termos de porcentagem ao longo de 4 horas.



Para hidrogéis com massas iniciais semelhantes, observa-se semelhança e consistência na taxa de intumescimento ao longo do tempo. Quanto às propriedades mecânicas do hidrogel com e sem a incorporação de extrato de *Cannabis sativa* L., obteve-se os seguintes resultados (Tabela 3):

**Tabela 3:** Propriedades mecânicas do hidrogel branco e carregado com extrato em termos de força de rompimento e distância de alongamento.

	Força (g)	Distância (mm)
<b>Branco</b>	204,410 ± 10,505 <sup>a</sup>	6,649 ± 0,087 <sup>a</sup>
<b>Com extrato</b>	298,293 ± 12,522 <sup>b</sup>	8,209 ± 0,630 <sup>b</sup>

Os resultados estão apresentados como média ± desvio padrão (n=3). Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa entre as amostras de acordo com o *one-way* ANOVA (p<0.05) e teste de Tukey.

Sendo assim, a força de perfuração do hidrogel do hidrogel e a distância, se alterou com a adição do extrato, essa alteração pode ser justificada pela interação entre os componentes do extrato e a matriz polimérica do hidrogel. O extrato pode conter compostos que interagem com as cadeias poliméricas, alterando suas propriedades mecânicas.

Para o teste de solubilidade, os resultados da análise por HPLC indicaram que as soluções de PBS (70%), etanol (25%) e Tween (5%) e PBS (70%), isopropanol (25%) e Tween (5%) solubilizaram melhor o CBD. Não foi observada desintegração ou alterações visuais quando o hidrogel foi colocado em contato com a solução de PBS (70%), etanol (25%) e Tween (5%), apresentando o melhor resultado, sendo essa a escolhida para prosseguir com o teste de liberação (Tabela 4):

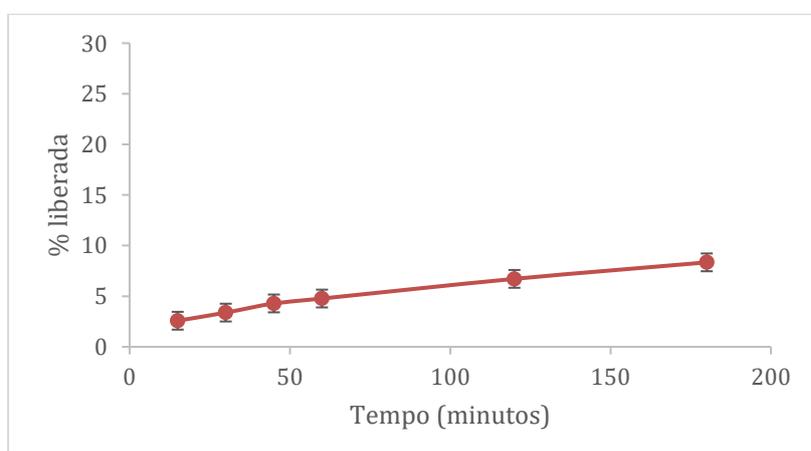
**Tabela 4:** Resultados teste de solubilidade do extrato bruto

	Solubilidade (µg/mL)
<b>PBS (75%), etanol (25%)</b>	22 ± 38,105 <sup>a</sup>
<b>PBS (70%), etanol (25%), Tween (5%)</b>	10016,51 ± 1673,628 <sup>b</sup>
<b>PBS (75%), isopropanol (25%)</b>	5285,733 ± 2372,314 <sup>c</sup>
<b>PBS (70%), isopropanol (25%), Tween (5%)</b>	8566,097 ± 546,619 <sup>b, c</sup>

Os resultados estão apresentados como média ± desvio padrão (n=3). Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa entre as amostras de acordo com o *one-way* ANOVA (p<0.05) e teste de Tukey.

No teste de liberação, houve aumento da liberação de canabinoides conforme o tempo. No entanto, outros testes serão realizados, alterando as condições do experimento, para aumentar a taxa de liberação (Figura 2):

**Figura 2:** Perfil de liberação em porcentagem do canabidiol a partir de hidrogéis contendo extrato de *Cannabis sativa L.* ao longo de 3 horas.



## CONCLUSÕES:

A *Cannabis sativa L.* é reconhecida por seus benefícios medicinais, graças aos fitocanabinoides e terpenoides que contém. Sendo assim, torna-se relevante o estudo de novas formas farmacêuticas para aproveitar esse potencial. O hidrogel exibiu resultados satisfatórios, mostrando-se uma forma farmacêutica estável que retém o extrato da planta rico em CBD. Além disso, apresentou bons resultados na caracterização mecânica, com uma força adequada de perfuração. Dessa forma, ressalta-se o potencial da utilização da Cannabis na indústria farmacêutica. Por fim, o teste de liberação será repetido e testes de permeação serão realizados com o intuito de analisar a permeabilidade do CBD na pele a partir da formulação, bem como a ação antioxidante e anti-inflamatória da formulação.

## BIBLIOGRAFIA

- A. R. AMBROSIO, Jéssica e colab. **Estudo do Efeito da Concentração de Gelatina na Morfologia e no Grau de Intumescimento do Hidrogel.** Revista Processos Químicos, v. 17, n. 31, p. 45–51, 2022.
- APPENDINO, G. e CHIANESE, G. e TAGLIALATELA-SCAFATI, O. **Cannabinoids: Occurrence and Medicinal Chemistry.** Current Medicinal Chemistry, v. 18, n. 7, p. 1085– 1099, 2011.
- ATAIDE, Janaína Artem e colab. **Complimentary and personal copy for Bromelain Loading and Release from a Hydrogel Formulated Using Alginate and Arabic Gum Bromelain Loading and Release from a Hydrogel Formulated Using Alginate and Arabic Gum.** 2017
- BASWAN, Sudhir M. e colab. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, v. 13, p. 927, 2020.
- BHATIA, Saurabh e colab. **Fabrication, Characterization, and Antioxidant Potential of Sodium Alginate/Acacia Gum Hydrogel-Based Films Loaded with Cinnamon Essential Oil.** Gels, v. 9, n. 4, p. 1–14, 2023.
- GRAHAM, J. D.P. e LI, D. M.F. **Cardiovascular and respiratory effects of cannabis in cat and rat.** British Journal of Pharmacology, v. 49, n. 1, p. 1–10, 1973.
- LIU, Xinyue e colab. **Ingestible hydrogel device.** Nature Communications 2019 10:1, v. 10, n. 1, p. 1–10, 30 Jan 2019.
- SAVIĆ GAJIĆ, Ivana M. e SAVIĆ, Ivan M. e SVIRČEV, Zorica. **Preparation and Characterization of Alginate Hydrogels with High Water-Retaining Capacity.** Polymers, v. 15, n. 12, 2023.
- TUAN MOHAMOOD, Nur Fattima' Al Zahara' e ABDUL HALIM, Abdul Hakam e ZAINUDDIN, Norhazlin. **Carboxymethyl cellulose hydrogel from biomass waste of oil palm empty fruit bunch using calcium chloride as crosslinking agent.** Polymers, v. 13, n. 23, 2021
- ZACTITI, E. M. e KIECKBUSCH, T. G. **Release of potassium sorbate from active films of sodium alginate crosslinked with calcium chloride.** Packaging Technology and Science, v. 22, n. 6, p. 349–358, 2009