



EXTRAÇÃO DO CANABIDIOL PARA A PRODUÇÃO DE FÁRMACOS

GIOVANNA MARCHESINI CINTRA FATURETO^{1*}, MAURO LUIZ BEGNINI²

¹Universidade de Uberaba, Graduanda em Engenharia Química

²Universidade de Uberaba, docente do curso de Engenharia Química

*e-mail: giofatureto@gmail.com

RESUMO - A *Cannabis* refere-se a um gênero de plantas com flores, pertencente às Cannabaceas, que contém substâncias aromáticas e o primeiro relato de seu uso como medicamento foi realizado na farmacopeia mais antiga do mundo, a Pen-ts'ao Ching. Uma das substâncias da *Cannabis Sativa*, é o canabidiol, também conhecido por CBD, que é uma substância canabinóide que age nos receptores canabinóides do cérebro e apresenta ações terapêuticas, muito utilizadas em ocasiões de ansiedade, epilepsia e anticonvulsivante e tem se transformado em uma molécula com componente de alto valor nutricional e de potencial tratamento, podendo ser encontrado em todas as sementes, folhas e flores de plantas de *Cannabis*, utilizando-se quase toda a planta na extração medicamentosa. Para a produção do óleo originado da *Cannabis*, é necessária uma técnica de extração, sendo uma das mais utilizadas, a técnica de extração com CO₂ supercrítico. Uma técnica que também ganha espaço no mercado é a técnica de extração por água quente pressurizada (PHWE) considerada um método de extração verde. Este artigo objetivou-se analisar o processo de extração do óleo da planta *Cannabis sativa*, as etapas de produção biotecnológica na indústria farmacêutica e seus benefícios no tratamento de doenças, através de uma revisão bibliográfica.

INTRODUÇÃO

História da *Cannabis*

A *Cannabis* refere-se a um gênero de plantas que pertence às Cannabaceas, família de plantas Rosales (plantas com flores) que contém substâncias aromáticas e canabinóides (OLIVEIRA, 2022) e o primeiro relato de seu uso como medicamento foi realizado na farmacopeia mais antiga do mundo, a Pen-ts'ao Ching, desenvolvida e embasada em tradições transmitidas desde o tempo do imperador Shen-Nung, que viveu durante os anos 2.700 a.C. (ZUARDI, 2006).

O uso de substâncias psicoativas vem sendo feito pela humanidade há milênios (ZEMEL, 2021) e nas Américas, o uso de *Cannabis* provavelmente começou na América do Sul, no século XVI, quando as sementes da planta chegaram ao Brasil trazida por escravos

africanos, principalmente os angolanos e seu uso era bastante comum entre os negros da zona rural nordestina (ZUARDI, 2006).

Legalização

Apesar da *Cannabis* ainda ser uma substância não legalizada no Brasil, em 2015 a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) tirou o canabidiol, substância encontrada na *Cannabis*, de sua lista de substâncias proibidas (JESUS *et al.*, 2017). Conforme a Resolução RE n. 1.298, de 20 de abril de 2022, a Anvisa liberou mais um produto medicinal à base de *Cannabis*, portanto o produto poderá ser importado e comercializado em farmácias e drogarias no Brasil, totalizando quinze aprovados pela Anvisa nessa categoria, até o momento (ANVISA, 2022).

A aprovação plena da *Cannabis* é um

fator de complexidade, ela ainda precisa passar por inúmeros estudos e comprovações rigorosas, para enfim ser aceita tanto na sociedade, quanto pela lei (RIBEIRO, 2014). Para essa aceitação há a necessidade do envolvimento político, econômico e social. Além disso, o uso social da maconha é inicialmente associado aos negros escravizados e posteriormente aos índios brasileiros, portanto, é possível observar que seu uso está diretamente relacionado às populações socioeconômicas menos favorecidas (CARLINI apud FERNANDES, 2022).

A inovação da indústria e o desejo das companhias de manter a troca de segredos tem mantido a propagação de informações anedóticas acerca da produção comercial do CBD, havendo escassez de artigos científicos em várias áreas (TERASVALLI, 2020). O emprego da *Cannabis* na medicina se encontra em contínuo aperfeiçoamento (SILVEIRA e NIKOBIN, 2021) e Segundo Lima e Santos (2021) além de seu uso com fins terapêuticos, há o uso da maconha em rituais religiosos, alimentação, práticas medicinais e o seu uso recreativo.

Este artigo tem como objetivo analisar o processo de extração do óleo da planta *Cannabis sativa*, as etapas de produção biotecnológica na indústria farmacêutica e seus benefícios no tratamento de doenças, utilizando a extração do canabidiol como facilitador para o aumento na produção, através de uma revisão bibliográfica. O tema é relevante para a indústria farmacêutica, bem como para toda a população, pois através de inúmeras pesquisas, se torna possível o lançamento de um produto confiável no mercado, com seus efeitos colaterais sabidos e que trará melhora para a saúde. O canabidiol promete ser revolucionário, fazendo com que o tema seja de grande importância para que todos possam ter mais conhecimento sobre os benefícios que ele pode trazer, de modo que também ajude a população a se livrar de possíveis preconceitos contra a planta da qual se origina. Afinal, de acordo com Pernoncini e Oliveira (2014), os efeitos adversos, de como a ocorrência de alucinações, sonolência, pensamentos anormais, são propícios de um componente encontrado na planta, o Δ -9-

tetrahydrocannabinol (THC). Ademais há o canabidiol (CBD) presente na maconha, que apresenta ações terapêuticas, muito utilizadas em ocasiões de ansiedade, epilepsia e anticonvulsivante, contudo, este composto auxilia no tratamento de distúrbios do sono, além de ser um anti-inflamatório.

METODOLOGIA

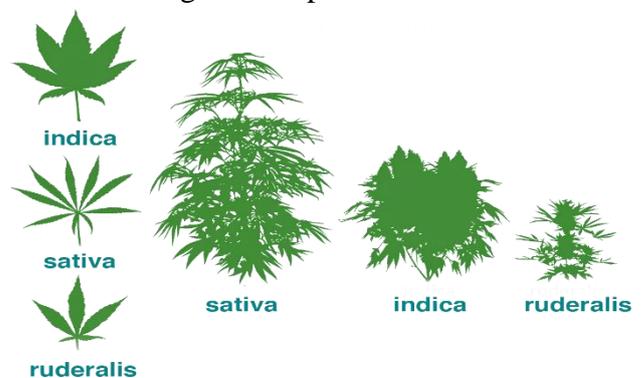
Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo, Medline, jornal científico *molecules*, trabalhos de conclusão de curso, internet, livros, entre outros repositórios, na qual foram considerados dados atuais relacionados à utilização da *Cannabis* na indústria farmacêutica e sua extração, nos idiomas português e inglês, de 2018 a 2022.

REVISÃO TEÓRICA

A *Cannabis* e suas Propriedades

A *Cannabis* possui três subespécies de plantas, a *Cannabis sativa*, a *Cannabis indica* e a *Cannabis ruderalis*, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Tipos de *Cannabis*.

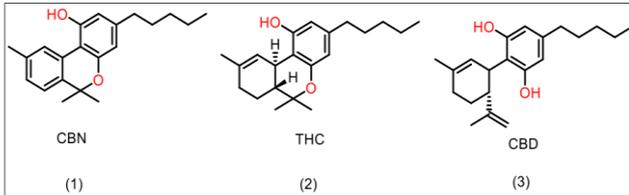


Fonte: Nicolao, 2021.

Uma das substâncias da *Cannabis sativa*, nome científico da maconha, é o canabidiol, também conhecido por CBD, que é uma substância canabinóide que age nos receptores canabinóides do cérebro (DAGORT, 2019). A *Cannabis* contém uma ampla variedade de compostos, incluindo ácidos graxos (protege as membranas das células), canabinóides (atuante em receptores CB1 ou CB2), flavonóides (pigmentos da planta e controle do crescimento da célula), fenóis (como o tetrahydrocannabinol), terpenos (que confere o

cheiro) e outros metabólitos secundários que ainda estão sob investigação (LEWIS *et al.*, 2017). Os mais importantes e abundantes compostos farmacológicos são os canabinóides: canabinol (CBN), canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC), conforme Figura 2.

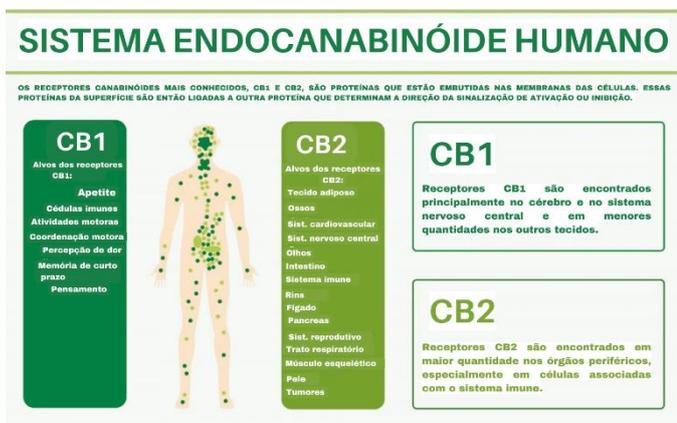
Figura 2: Estrutura química do CBN (1), THC (2) e CBD (3).



Fonte: Souza *et al.*, 2021.

O CBN é um metabólito do THC, com potencial imunossupressivo e atividades anti-inflamatórias. O THC exibe uma ótima influência homeostática no sistema nervoso central (GLASS *et al.*, 1997; RUSSO, 2016). Tanto o THC, quanto o CBD, apresentam propriedades terapêuticas, entretanto o CBD não possui propriedades alucinógenas e não causa a dependência química que ocorre com o THC (VIEIRA *et al.*, 2020), fazendo com que diferentemente do Δ 9-THC, o CBD não seja intoxicante, mas exibe propriedades farmacológicas que são interessantes para uso médico (IFFLAND e GROTHENHERMEN, 2017). A Cannabis quando ingerida interage com o sistema endocanabinóide humano demonstrado na Figura 3.

Figura 3: Sistema endocanabinóide humano



Fonte: ZeeBeeDee, 2021

CB1 e CB2 são os melhores receptores canabinóides caracterizados (LU e MACKIE, 2020). Segundo Lu e Mackie (2020) Receptores CB1 são encontrados

particularmente enriquecidos no sistema nervoso, mas também estão presentes em diversos órgãos incluindo o fígado, tecido adiposo e pele. Já os receptores CB2 são principalmente expressados em células de origem imune (MUNRO *et al.*, 1993).

De acordo com a OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde), o canabidiol está se transformando de uma molécula pouco conhecida, para uma molécula com componente de alto valor nutricional e de potencial tratamento e é encontrado em todas as sementes, folhas e flores de plantas de *Cannabis*, podendo se utilizar de quase toda a planta na extração medicamentosa (DAGORT, 2019).

As descobertas obtidas por meio de inúmeras pesquisas estimularam a realização de estudos mais avançados usando o CBD em atividades farmacológicas, nos quais, verificou-se que o composto possuía ações farmacológicas parecidas ao do composto encontrado na *Cannabis*, o Delta-9-THC e que o canabidiol possuía efeito sedativo e antipsicótico, aspectos que geraram expectativas em relação a sua utilização no tratamento dos sintomas de esquizofrenia (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Como a maioria dos canabinóides, CBD é capaz de exercer efeitos diretos e indiretos no sistema endocanabinóide, o que pode desorientar o processo regulatório mediado pelo sistema (SCHONHOFEN *et al.*, 2018).

Metodologia de Extração do Óleo da *Cannabis Sativa*

Para a produção do óleo originado da *Cannabis*, é necessária uma técnica de extração, sendo uma das mais utilizadas, a técnica de extração com CO₂ supercrítico. Uma técnica que também ganha espaço no mercado é a técnica de extração por água quente pressurizada (PHWE) considerada um método de extração verde.

Extração com CO₂ Supercrítico

O uso de fluídos supercríticos é tipicamente empregado na extração de componentes desejados, como os óleos essenciais e outros componentes bioativos, que

se originam de matrizes vegetais (ROVETTO e AIETA, 2017). O dióxido de carbono alcança seu ponto supercrítico em uma pressão de 7,37MPa e a uma temperatura de 31°C e deste ponto em diante não pode ser liquefeito independentemente da quantidade de pressão exercida sobre ele (SMITH *et al.*, 2013). Para maior eficácia da extração do óleo da *Cannabis*, Terasvalli (2020), articula que co-solventes, como por exemplo, o etanol, podem ser usados juntamente com o CO₂ supercrítico para aumentar a solubilidade do componente principal, fornecendo uma interação química específica com o soluto desejado. A técnica de extração com CO₂ supercrítico segue a estrutura do fluxograma apresentado na Figura 4.

Figura 4: Fluxograma do processo de produção do canabidiol com CO₂ supercrítico.

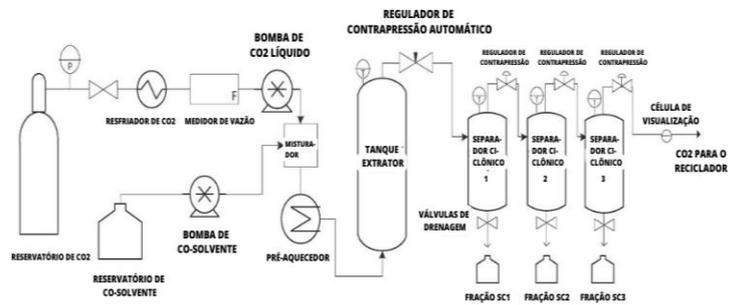


Fonte: Terasvalli, 2020.

Após o pré-processamento (moagem e descarboxilação), o material é colocado no tanque extrator e CO₂ supercrítico é bombeado através do material extraíndo os canabinóides e outros compostos, como terpenos e ceras (KING, 2019). Segundo Terasvalli (2020), o equipamento necessário para a extração consiste em um reservatório de CO₂, trocadores de calor, uma bomba, um tanque (ou tanques) de extração, um tanque (ou tanques) de coleta, válvulas e outros instrumentos, como sensores de pressão, vazão e temperatura, sendo necessários um reservatório e uma bomba separados para o co-solvente. O solvente flui através do material vegetal que está no recipiente de extração. O extrato, ou seja, o óleo bruto, é coletado e o CO₂ reciclado de volta ao processo (AZMIR *et al.*, 2013). A Figura 5 demonstra de forma esquemática o equipamento de extração

utilizando o CO₂ supercrítico.

Figura 5: Equipamento utilizado para a extração do óleo da *Cannabis* com CO₂ supercrítico.



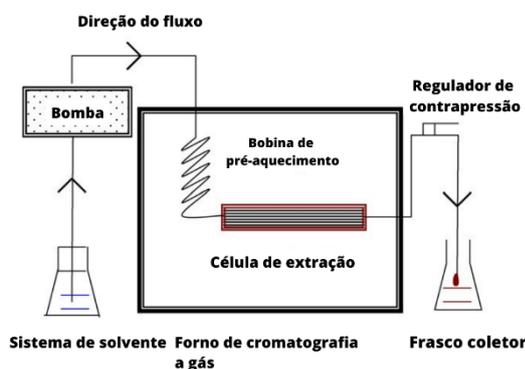
Fonte: Rovetto e Aieta, 2017.

As vantagens deste método são mensuradas pela alta qualidade de extração de CBD e é bem seguro quando feito por profissionais qualificados. Já uma das desvantagens é o preço para começar o processo que varia em torno de quarenta mil dólares (POLLOCK, 2019).

Extração por Água Quente Pressurizada (PHWE)

A técnica de extração por água quente pressurizada (PHWE), do inglês *pressurized hot water extraction*, é baseada no uso de alta temperatura e pressão para manter a água na forma de fluido supercrítico durante todo o processo de extração (HAWTHORNE *et al.*, 1994). Ao invés de CO₂, a água é usada em sua forma supercrítica como um solvente que apresenta as mesmas propriedades de solubilidade do metanol e do etanol (BERGAMASCHI *et al.* 2013). A Figura 6 mostra o esquema de equipamentos necessários para realizar a técnica PHWE.

Figura 6: Equipamento utilizado para a extração do óleo da *Cannabis* com água quente pressurizada.



Fonte: Ong *et al*, 2000.

Neste método de extração a amostra desejada é colocada na célula para extração e então a célula é aquecida a uma temperatura predeterminada, fazendo com que o sistema seja enchido com água e pressurizado, mantendo a amostra nessas condições exatas até que a quebra suficiente de solutos seja alcançada, produzindo uma substância espessa e pegajosa que varia de amarelo a marrom, variando conforme temperatura e pressão (MOHAN *et al*. 2014). Segundo Nuapia *et al*. (2020) as vantagens deste método consistem na eliminação da purificação adicional da amostra e na redução do consumo de solvente orgânico. Já a desvantagem, conforme Agboola (2020), a técnica PHWE aumenta o risco de degradação fitoquímica.

CONCLUSÃO

O presente estudo buscou analisar artigos de literatura nos últimos cinco anos sobre o uso medicinal da *Cannabis sativa*, nome científico da maconha, sendo o canabidiol a substância mais promissora da *Cannabis sativa*, a qual interage com o sistema endocanabinóide humano e consequentemente sido estudada para o tratamento de várias doenças crônicas, como Parkinson, Alzheimer e episódios epiléticos. A extração do óleo do canabidiol tem sido uma das questões que fazem com que os medicamentos a base do desse composto tenham dificuldade de se tornarem mais acessíveis, pois são processos caros e para que seja possível um melhor aproveitamento e pureza da substância, é ideal que seja executado por profissionais. Neste estudo foram analisados dois métodos para a extração dessa substância, sendo um deles o

método de extração por água quente pressurizada, considerado como um método verde de extração, contudo podendo expor a substância à degradação fitoquímica prejudicando, assim, o produto final. Apesar das dificuldades apresentadas, a *Cannabis sativa* tem tomado cada vez mais espaço na indústria farmacêutica, inclusive na brasileira, que já disponibilizou no mercado quinze medicamentos à base da planta.

REFERÊNCIAS

- AGBOOLA, D. *Pressurized Hot Water Extraction*. 2020. Disponível em: <https://www.cannabistech.com/articles/pressurized-hot-water-extraction/>. Acesso em: 27 nov. 2022.
- ANDRE, C. M.; Hausman, J. F.; Guerriero, G. *Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules*. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740396/>. Acesso em: 23 mar.2022.
- ANVISA, *Anvisa aprova novo produto medicinal à base de Cannabis*. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-novo-produto-medicinal-a-base-de-cannabis-1>. Acesso em: 13 nov.2022.
- AZMIR, J.; Zaidul, I.S.M.; Rahman, M.M.; Sharif, K.M.; Mohamed, A.; Sahena, F.; Jahurul, M.H.A.; Ghafoor, K.; Norulaini, N.A.N.; Omar, A.K.M. *Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review*. Journal of Food Engineering. Volume 117, Issue 4. 2013. p. 426-436. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0260877413000277>.
- BERGAMASCHI, M.M.; Barnes, A.; Queiroz, R.H.C.; Hurd, Y.L.; Huestis, M.A. *Impact of enzymatic and alkaline hydrolysis on CBD concentration in urine*. Anal. Bioanal. Chem. 2013, 405, 4679–4689. Disponível em:

- NICOLAO, R. *Recurso genético potencial para a nova era industrial*. 2021. Disponível em: <https://greensciencetimes.com/columnistas/cannabis-recurso-genetico-potencial-para-a-nova-era-industrial/>. Acesso em: 03 nov. 2022.
- NUAPIA Y, Tutu H, Chimuka L, Cukrowska E. *Selective Extraction of Cannabinoid Compounds from Cannabis Seed Using Pressurized Hot Water Extraction*. *Molecules*. 2020; 25(6):1335. <https://doi.org/10.3390/molecules25061335>. Acesso em: 07 maio 2022.
- OLIVEIRA, H. A. *Estudo das propriedades físico-químicas e terapêuticas do óleo de canabidiol extraído da planta Cannabis sativa*. 2022. Disponível em: <https://repositorio.ifgoiano.edu.br/handle/prefix/2498>. Acesso em: 10 nov. 2022.
- ONG ES, Woo SO, Yong YL. *Pressurized liquid extraction of berberine and aristolochic acids in medicinal plants*. *J Chromatogr A*. 2000 Dec 22;904(1):57-64. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967300009146?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2022.
- PERNONCINI, K.V. & Oliveira, R.M.M.W. 2014. *Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa*. *Revista Uningá Review*, 20 (3). Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1609>. Acesso em: 01 maio 2022.
- POLLOCK, E., *A Crash Course on High Quality CBD Extraction*. 2019. Disponível em: <https://northslopechillers.com/blog/a-crash-course-on-high-quality-cbd-extraction/>. Acesso em: 27 nov. 2022.
- RIBEIRO, J. A. C.A *Cannabis e suas aplicações terapêuticas*. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Fernando Pessoa. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/4828>. Acesso em: 29 mar. 2022.
- ROMANO, L.L.; Hazekamp, A. *Cannabis Oil: Chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine*. *Cannabinoids*. 2013, 1, 1–11. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/297707359_Cannabis_oil_Chemical_evaluation_of_an_upcoming_cannabis-based_medicine. Acesso em: 05 maio 2022.
- ROVETTO L. J.; Aieta N. V. *Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L*. *The Journal of Supercritical Fluids*. Volume 129. 2017. p 16-27. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896844617301900>. Acesso em: 27 nov. 2022.
- SCHONHOFEN, P.; Bristot, I.J.; Crippa, J.A.; Hallak, J.E.C.; Zuardi, A.W.; Parsons, R.B.; Klamt, F. *Cannabinoid-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System*. *CNS Drugs* 32, 697–712 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0550-4>. Acesso em: 13 nov. 2022.
- SILVEIRA FILHO, D. X.; Nikobin, R. *Maconha: os diversos aspectos, da história ao uso*. 2021. 1.ed. São Paulo: Edgard Blücher. p. 150.
- SMITH Jr., R.; Inomata, H.; Peters, C. *Introduction to Supercritical Fluids: A Spreadsheet-Based Approach*. Amsterdam: Elsevier, 2013.
- SOUZA, A. A. F. de; Silva, A. F. M. da .; Abreu, L. R. de .; Silva, T. F. da .; Greco, G. .; Santos, S. da S.; Gonzaga, R. V. *Usos medicinais de Cannabis sp*. *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 10, n. 7, p.

e58010716930, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i7.16930. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16930>. Acesso em: 13 nov. 2022.

TERASVALLI, H. *Extraction and Purification of Cannabidiol*. School of Engineering Science. 2020. Disponível em: <https://lutpub.lut.fi/handle/10024/16311>. Acesso em: 27 mar. 2022.

UESLANE, Alexandre, C.; Lima, A. A.; Santos, J. S. *O uso da maconha (Cannabis sativa L.) na indústria farmacêutica: uma revisão*. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/19829/17958/245080>. Acesso em: 23 mar. 2022.

VIEIRA, L. S., Marques, A. E. F., & de Sousa, V. A. *O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura*. 2020. Scientia Naturalis, 2(2). Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/SciNat/article/view/3737>. Acesso em: 05 maio 2022.

ZEEBEEDEE. *What is the endocannabinoid system*. 2021. Disponível em: <https://greensciencetimes.com/colunistas/cannabis-recurso-genetico-potencial-para-a-nova-era-industrial/>. Acesso em 07 nov. 2022.

ZEMEL, M. L. S. *Maconha: os diversos aspectos, da história ao uso*. 2021. 1.ed. São Paulo: Edgard Blücher. p. 10.