



INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
TECNOLOGIA, INFRAESTRUTURA
E TERRITÓRIO (ILATIT)
ENGENHARIA QUÍMICA

Estudo da estabilidade dos fitocannabinóides *THC* e *CBD* da *Cannabis sativa L.* em diferentes óleos vegetais.

Jeisson Brandway Blanco Castañeda

Orientadora: Profa. Dra. Andreia Cristina Furtado

Co-Orientadora: Profa. Dra. Aline Theodoro Toci

Foz do Iguaçu, 2026



INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
TECNOLOGIA, INFRAESTRUTURA
E TERRITÓRIO (ILATIT)
ENGENHARIA QUÍMICA

Estudo da estabilidade dos fitocannabinóides *THC* e *CBD* da *Cannabis sativa L.* em diferentes óleos vegetais.

Jeisson Brandway Blanco Castañeda

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano De Tecnologia, Infraestrutura E Território | ILATIT, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Engenharia Química.

Orientadora: Profa. Dra. Andreia Cristina Furtado

Co-Orientadora: Profa. Dra. Aline Theodoro Toci

Foz do Iguaçu, 2026

Jeisson Brandway Blanco Castañeda

Estudo da estabilidade dos fitocannabinóides *THC* e *CBD* da *Cannabis sativa L.* em diferentes óleos vegetais.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano De Tecnologia, Infraestrutura E Território | ILATIT, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Engenharia Química.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 ANDREIA CRISTINA FURTADO
Data: 09/07/2026 14:02:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientadora: Profa. Dra. Andreia Cristina Furtado UNILA

Co-Orientadora: Profa. Dra. Aline Theodoro Toci UNILA

Prof. Dr. Leonardo Da Silva Arrieche UNILA

Foz do Iguaçu, 25 de junho de 2026

TERMO DE SUBMISSÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS

Nome completo do autor(a): Jeisson Brandway Blanco Castañeda

Curso: Engenharia Química

Tipo de Documento:

- | | |
|------------------------|---------------------------------------|
| (X) graduação | (.....) artigo |
| (.....) especialização | (X) trabalho de conclusão de curso |
| (.....) mestrado | (.....) monografia |
| (.....) doutorado | (.....) dissertação |
| | (.....) tese |
| | (.....) CD/DVD – obras audiovisuais |
| | (.....)_____ |

Título do trabalho acadêmico: Estudo da estabilidade dos fitocannabinóides *THC* e *CBD* da *Cannabis sativa L.* em diferentes óleos vegetais.

Nome do orientador(a): Profa. Dra. Andreia Cristina Furtado

Co-Orientadora: Profa. Dra. Aline Theodoro Toci

Data da Defesa: 25/06/2026

Licença não-exclusiva de Distribuição

O referido autor(a): a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que o detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade. b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à UNILA – Universidade Federal da Integração LatinoAmericana os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento entregue. Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo. Na qualidade de titular dos direitos do conteúdo supracitado, o autor autoriza a Biblioteca LatinoAmericana – BIUNILA a disponibilizar a obra, gratuitamente e de acordo com a licença pública Creative Commons Licença 3.0 Unported.

Foz do Iguaçu, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Responsável .

RESUMO

Diante da crescente popularização da cannabis medicinal no tratamento de doenças psicológicas, neurodegenerativas e outras condições, bem como de suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, efeitos atribuídos principalmente à ação sinérgica dos fitocannabinóides na modulação de respostas inflamatórias e dolorosas, o estudo das diferentes formulações de produtos medicinais canábicos tem se tornado um campo de investigação de elevada relevância, com o objetivo de assegurar a eficácia e a segurança dos fitofármacos ao longo do tratamento. Nesse contexto, a formulação oral de cannabinóides dissolvidos em excipientes à base de óleos vegetais destaca-se como a principal via terapêutica utilizada. No entanto, a suscetibilidade de cannabinóides como o THC e o CBD a processos degradativos induzidos por fatores ambientais é amplamente documentada, ao passo que estudos de estabilidade de produtos canábicos formulados em matrizes oleosas são escassos. Com base no exposto, o presente trabalho propôs realizar um estudo de estabilidade de diversos fitofármacos formulados em diferentes excipientes oleosos de origem vegetal, avaliando o efeito de propriedades intrínsecas (como o tipo de excipiente, o uso de aditivos e a presença dos cannabinóides) bem como o impacto das condições de armazenamento (temperatura e luz) na degradação dos cannabinóides ao longo de 180 dias. A concentração dos cannabinóides foi monitorada quinzenalmente utilizando o método analítico de cromatografia líquida HPLC-DAD, previamente validado. Os resultados obtidos indicam que o óleo de milho, seguido pelo óleo de oliva extravirgem, constituem os melhores excipientes entre os estudados, promovendo maior estabilidade tanto para o THC quanto para o CBD. Em contrapartida, os triglicerídeos de cadeia média (TCM) apresentaram o pior desempenho, atingindo porcentagens de degradação total de até 99%. A luz foi a variável mais influente na degradação, independentemente da amostra analisada, promovendo as maiores taxas de degradação e as maiores perdas, tanto de THC quanto de CBD. A temperatura, por sua vez, exibiu comportamento menos uniforme em comparação à luz, observando-se, de modo geral, maior degradação do THC a 20 °C. A adição de antioxidantes não se mostrou tão eficaz quanto o esperado. Em relação à vitamina E, as taxas de degradação foram entre 2% e 11% menores para o CBD, e entre 3% e 22% menores para o THC, em comparação com as amostras sem o antioxidante. No óleo de gergelim, foram observadas porcentagens de degradação menores, de até 10%, nas amostras contendo BHA. Embora a adição de antioxidantes se mostre promissora, são necessários estudos adicionais para sua melhor caracterização e otimização.

Palavras chaves: Estabilidade, cannabinóides, antioxidantes, THC, CBD, óleos canábicos.

ABSTRACT

Given the growing popularity of medicinal cannabis in the treatment of psychological, neurodegenerative, and other conditions, as well as its anti-inflammatory and analgesic properties—effects mainly attributed to the synergistic action of phytocannabinoids in modulating inflammatory and pain responses—the study of different formulations of cannabis-based medicinal products has become a highly relevant field of research, aimed at ensuring the efficacy and safety of phytopharmaceuticals throughout treatment. In this context, the oral formulation of cannabinoids dissolved in vegetable oil-based excipients stands out as the main therapeutic route currently used. However, the susceptibility of cannabinoids such as THC and CBD to degradation processes induced by environmental factors is widely documented, whereas stability studies of cannabis products formulated in oily matrices are scarce. Based on the above, the present study aimed to conduct a stability assessment of several phytopharmaceuticals formulated with different vegetable oil-based excipients, evaluating the effect of intrinsic properties (such as the type of excipient, use of additives, and presence of cannabinoids) as well as the impact of storage conditions (temperature and light) on cannabinoid degradation over a 180-day period. Cannabinoid concentrations were monitored every 15 days using a previously validated HPLC-DAD liquid chromatography analytical method. The results obtained indicate that corn oil, followed by extra virgin olive oil, are the best excipients among those studied, promoting greater stability for both THC and CBD. In contrast, MCT oil showed the worst performance, reaching total degradation percentages of up to 99%. Light was identified as the most influential variable in the degradation process, regardless of the sample analyzed, promoting the highest degradation rates and the greatest losses of both THC and CBD. Temperature, in turn, exhibited less uniform behavior compared to light, with generally greater THC degradation observed at 20 °C. The addition of antioxidants did not prove as effective as expected. Regarding vitamin E, degradation rates were 2% to 11% lower for CBD and 3% to 22% lower for THC compared to samples without the antioxidant. In sesame oil, lower degradation percentages, up to 10%, were observed in samples containing BHA. Although the addition of antioxidants appears promising, further studies are needed for better characterization and optimization.

Keywords: Stability, Cannabinoids, antioxidants, THC, CBD, cannabis oils.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Subespécies da Cannabis, Cannabis sativa, Cannabis sativa indica e Cannabis sativa ruderalis.	5
Figura 2 - Tricomas glandulares: (a)bulbosos (b) sésseis (c) pedunculados; barras de escala 20 µm.	6
Figura 3 - Processo de descarboxilação dos cannabinóides.	7
Figura 4 - cannabinóides terpenofenólicos C ₂₁ , presentes na cannabis L.	9
Figura 5 - Biossíntese dos cannabinóides.	10
Figura 6 - Processo de extração Soxhlet.	15
Figura 7 - Composição em ácidos graxos de óleos e gorduras	18
Figura 8 - Diagrama de fluxo do processo de extração por CO ₂ supercrítico.	19
Figura 9 - Rota de degradação do Δ ⁹ -THC a CBN.	23
Figura 10 - Oxidação de CBD e ciclização catalisada por ácido.	23
Figura 11 - Esquema experimental.	27
Figura 12 - Perfil cromatográfico dos padrões de cannabinóides na concentração 15 µg/mL a 220 nm.	28
Figura 13 - Gráficos do perfil das médias dos mínimos quadrados da concentração dos cannabinóides THC e CBD presentes nos fitofármacos compostos por diferentes excipientes.	32
Figura 14 - Registro periódico da aparência física dos óleos armazenados a 5°C expostos à luz.	39
Figura 15 - Registro periódico da aparência física dos óleos armazenados a 20°C e expostos à luz.	40
Figura 16 - Efeito da luz (Médias dos Mínimos Quadrados) sobre o CBD e o THC em diferentes produtos oleosos à base de cannabis ao longo de 180 dias.	42
Figura 17 - Efeito da temperatura (Médias dos Mínimos Quadrados) sobre o CBD e o THC em diferentes produtos oleosos à base de cannabis ao longo de 180 dias.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Componentes químicos identificados na Cannabis Sativa por classe química.	8
Tabela 2- Perfil químico e características do produto oleoso à base de Cannabis analisado.	25
Tabela 3 – Parâmetros das curvas analíticas para os fitocannabinóides.	29
Tabela 4 – Concentração inicial e após o período de armazenamento, para o THC e CBD, com suas respectivas porcentagens de degradação, condições de armazenamento e tipos de constituintes presentes em cada óleo.	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1. Objetivo geral.....	3
2.2. Objetivos específicos	3
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
3.1. A Cannabis medicinal	4
3.2 Química da planta.....	7
3.2.1. cannabinóides terpenofenólicos C21	8
3.2.2 Biossíntese dos cannabinóides	9
3.3. Produção do fitofármaco	10
3.3.1 Secagem da matéria-prima	11
3.3.2. Maturação ou Cura	13
3.3.3. Extração	13
3.3.3.1. Métodos convencionais	14
3.3.3.2. Extração com solventes	15
3.3.3.3. Métodos alternativos de extração	19
3.4. Estabilidade dos cannabinóides.....	21
3.4.1 Estudo de estabilidade.....	24
4. MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1. Reagentes	25
4.2. Amostragem	25
4.3. Desenho experimental.....	26
4.3.1. Condições de armazenamento	26
4.3.2. Ação dos antioxidantes.....	27
4.3.3. Frequência amostral	27
4.4. Análise cromatográfica dos cannabinóides	28
4.4.1. Preparo das amostras para análise cromatográfica	29
4.5. Análise Estatística	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	30
5.1. Efeito das variáveis intrínsecas.....	30
5.2. Efeito das condições de armazenamento	41
5.2.1. Luz	41
5.2.2. Temperatura.....	43
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
7. REFERÊNCIAS.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASTM: American Society for Testing and Materials

CBDA: Ácido Cannabidiólico

CBD: Canabidiol

CBG: Cannabigerol

CBGA: Ácido Canabigerólico

CBN: Canabinol

CFM: Conselho Federal de Medicina

DAD: Detector de Arranjo de Diodos

IFA: Insumos Farmacêuticos Ativos

RDC: Resolução Da Diretoria Colegiada

THC: Tetrahydrocanabinol

THCA: Ácido Tetrahydrocanabinólico

1. INTRODUÇÃO

A crescente popularização da Cannabis medicinal é um fenômeno global impulsionado pelos resultados assertivos obtidos por meio de diversos ensaios clínicos (Escobar, 2022). Os fitofármacos derivados da planta têm se mostrado uma opção terapêutica útil no tratamento de patologias neurológicas, além de exibirem princípios anti-inflamatórios e analgésicos. Tais efeitos são primariamente atribuídos à ação sinérgica dos fitocannabinóides, destacando-se o Tetrahydrocannabinol (Δ -THC) e o Canabidiol (CBD). Estas moléculas atuam no sistema endocanabinoide humano, modulando respostas inflamatórias e dolorosas (Blebea *et al.*, 2024).

O reconhecimento do potencial terapêutico da Cannabis desencadeou mudanças regulatórias internacionais. Um marco histórico ocorreu nos Estados Unidos da América (EUA) nos anos 1990, em plena crise da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Em 1996, a Califórnia aprovou a Proposta de Lei 215, permitindo o acesso à Cannabis para pacientes com HIV e câncer, criando o primeiro mercado medicinal a nível estadual no país. Outros estados seguiram este precedente a partir de 1998, iniciando um processo de descriminalização, seguido por regulamentações estaduais específicas (Clarissa K.L., 2023).

No Brasil, o avanço regulatório começou em 2014, quando o Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio da Resolução CFM nº 2.113/2014, regularizou o uso de fitocannabinóides no tratamento de algumas patologias neurológicas (CFM, 2014). Em decorrência dessa regularização, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) retirou o canabidiol (CBD) da lista de substâncias ilícitas, incluindo-o na categoria de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA). A regulamentação foi consolidada em 2019, quando a RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019, liberou a fabricação e importação de Cannabis medicinal no Brasil.

A RDC nº 327/2019 tem por objetivo “definir as condições e procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelecer requisitos para a comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais de uso humano” (ANVISA, 2019). Para obter esta autorização, a normativa exige uma série de documentações técnicas, como relatórios de produção e controle de qualidade conforme o disposto na RDC Nº 24/2011 da ANVISA, padrões de Rotulagem, Embalagem e Folheto Informativo, e, crucialmente, requer a

apresentação de estudos de estabilidade dos fitofármacos com o objetivo de garantir a saúde pública.

Essa exigência está em consonância com as definições estipuladas na RDC Nº 24 de junho de 2011, que definiu a categoria de medicamentos específicos. Nela, o termo fitofármaco é conotado como “uma substância purificada e isolada a partir de matéria-prima vegetal, com estrutura química definida e atividade farmacológica, utilizada como medicamento caracterizado pelas propriedades profilática, paliativa ou curativa” (ANVISA, 2011). Desse modo, os óleos canábicos estão inequivocamente enquadrados nesta definição, reforçando a necessidade de estudos robustos que comprovem a sua qualidade e estabilidade ao longo do tempo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo investigar a estabilidade dos fitocannabinóides THC e CBD, presentes em extratos oleosos de *Cannabis l. sativa*, constituídos por diversos excipientes, quando submetidos a diferentes condições de armazenamento (20 °C e 5°C, na presença e na ausência de luz) por um período de seis meses, visando identificar as principais variáveis que promovem a degradação do fitofármaco.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar os efeitos da temperatura e da incidência de luz LED na degradação do THC e do CBD ao longo do tempo.
- Identificar quais variáveis exercem maior influência na estabilidade dos cannabinóides THC e CBD.
- Analisar a interação entre os excipientes e antioxidantes que constituem os diferentes fitofármacos, e a influência que tem na estabilidade destes.
- Avaliar a influência da concentração dos fitocannabinóides na estabilidade dos fitofármacos.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

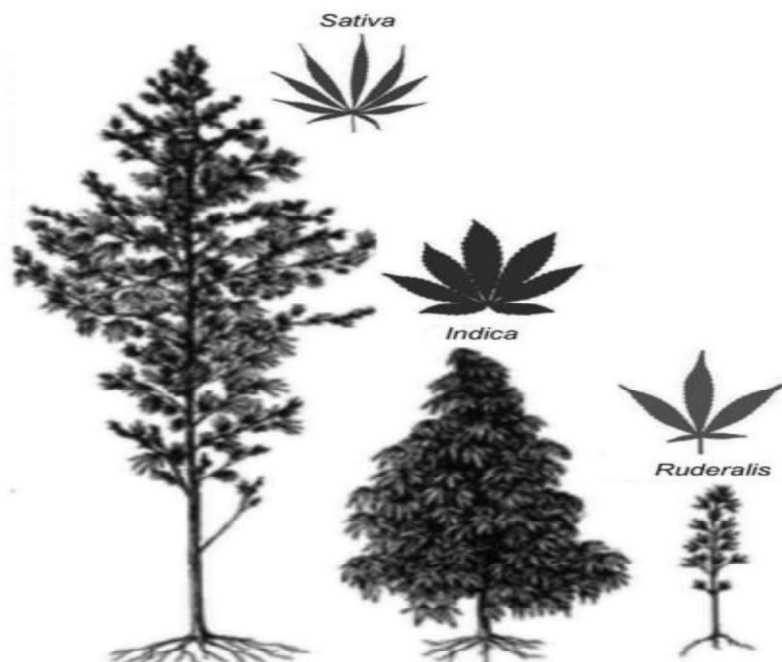
3.1. A *Cannabis* medicinal

No caso específico do óleo de cannabis, trata-se de um insumo farmacêutico ativo (IFA) derivado da espécie vegetal *Cannabis sativa* L., uma angiosperma pertencente à família *Cannabaceae* e integrante do gênero *Cannabis* (Macêdo, 2022). Dadas as características morfológicas (número de lóbulos, tamanho, formato das folhas, etc) e químicas diversas (concentrações variadas de canabidiol CBD e tetrahydrocannabinol THC) fruto de uma longa domesticação dos genes, a classificação da Cannabis tem sido um foco de discussão; alguns autores a classificam como Cannabis sativa, reconhecendo a planta como politípica (diversas espécies); outros a reconhecem como uma planta monotípica (pertence a uma única espécie), mas que apresenta alto grau de polimorfismo (Gary *et al.*, 2021).

O gênero Cannabis compreende três espécies (Figura 1) definidas em função do seu conteúdo de fitocannabinóides: a *Cannabis sativa* L. com baixa concentração de THC, a *Cannabis indica* Lam. de alta concentração de Δ^9 -THC, e uma espécie intermediária, a *Cannabis ruderalis* Janisch. No entanto, como as três espécies se cruzam facilmente e muitos cultivos existentes são híbridos, uma classificação monotípica, *Cannabis sativa*, está ganhando força, com subdivisões em quimiotipos em vez de espécies. Variedades usadas para consumo de drogas, caracterizadas por um alto conteúdo de Δ^9 -THC, muitas vezes não são morfológicamente indistinguíveis de variedades de tipo de fibra com baixo teor de THC (Tahir *et al.*, 2021).

As subespécies da planta Cannabis tem uma altura média que varia entre um e seis metros, com um tronco verde, cilíndrico, oco e rígido. As folhas podem ser encontradas com diversos tamanhos e formatos dependendo da sua genética, com uma coloração verde, além de apresentar mais de três folíolos todos partindo de um mesmo ponto. As margens da folha são serradas e as faces superior e inferior possuem tricomas (Oliveira, 2022).

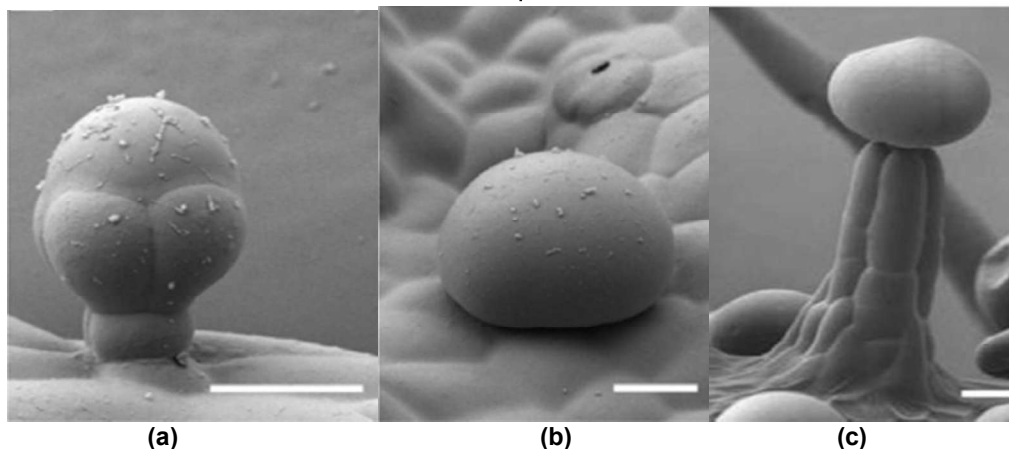
Figura 1 - Subespécies da Cannabis, *Cannabis sativa*, *Cannabis sativa indica* e *Cannabis sativa ruderalis*.



Fonte: Gary *et al*, 2021.

A cannabis é caracterizada por ser predominantemente dioica, o que significa que apresenta estruturas reprodutivas masculinas e femininas em plantas separadas. Na planta fêmea da cannabis, a produção de tricomas glandulares é maior com relação à planta macho, o que faz com que a planta com estruturas reprodutivas masculinas não seja de interesse medicinal devido à baixa produção de terpenos e cannabinóides. Entre todos os compostos conhecidos da planta cannabis, os cannabinóides e os terpenos são os mais promissores para uso terapêutico, todos eles sintetizados principalmente nos tricomas glandulares (Gary *et al.*, 2021). A etimologia da palavra tricoma vem do grego *Trichōma*, que significa cabelo, estes são classificados segundo sua morfologia como pedunculado, sésil ou bulboso (Tahir, 2021). Os tricomas bulbosos possuem um tamanho menor e tem uma produção de cannabinóides limitada (Figura 2-a); já as morfologias sésiles e pedunculados são responsáveis pela maior parte da produção dos cannabinóides. Os tricomas sésiles apresentam uma cabeça globosa constituída por um disco multicelular de células excretoras, caracterizado por ter uma cavidade subcuticular para o armazenamento de metabólitos (Figura 2-b); sendo que todo este sistema é sustentado sobre um pedúnculo curto. Por último, os tricomas pedunculados (Figura 2-c) apresentam uma cabeça globosa moderadamente maior, que se eleva centenas de micras sobre a superfície epidérmica (Livingston, 2019).

Figura 2 - Tricomas glandulares: (a)bulbosos (b) sésseis (c) pedunculados; barras de escala 20 μm .

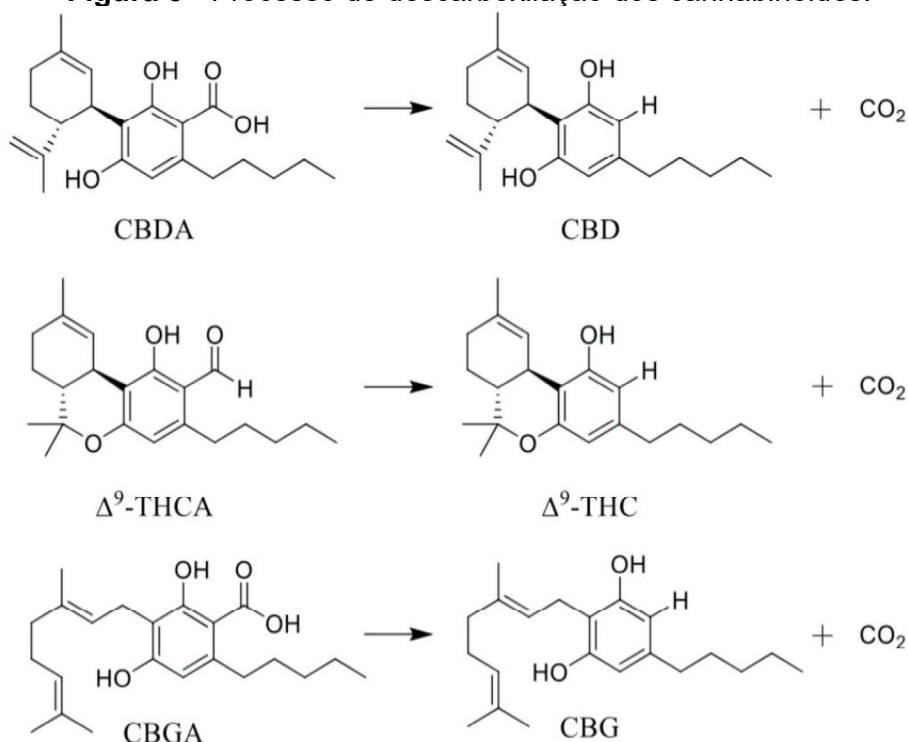


Fonte: Adaptado de Livingston, 2019.

Os principais cannabinóides são bio-sintetizados na planta em forma ácida, como o ácido Δ^9 -tetrahydrocannabinólico (Δ^9 -THCA), o ácido canabidiólico (CBDA) e o ácido canabicromêrico (CBCA). É bem conhecido que os tricomas glandulares da *Cannabis* produzem o Δ^9 -THCA como mecanismo de defesa contra insetos predadores; estas versões ácidas dos fitocannabinóides passam por um processo de descarboxilação, que resulta na formação das versões neutras THC, CBD e CBC, enquanto paralelamente é formado CO_2 (Oliveira, 2022).

O processo de descarboxilação dos cannabinóides (Figura 3) produzidos nos tricomas está diretamente relacionado com duas variáveis críticas. Em primeiro lugar, está associado ao estágio de maturação da planta, uma vez que a intensidade dessa reação química é influenciada pelo grau de maturação da *Cannabis sativa L*, atingindo seu ápice no final do ciclo de floração. Em segundo lugar, a descarboxilação é afetada pela quantidade de energia térmica fornecida às inflorescências femininas. Além disso, as versões ácidas dos cannabinóides são consideravelmente fotossensíveis, este fato promove a descarboxilação de ácidos cannabinóides em suas versões neutras mais estáveis (Cinzia, 2016). Tanto durante o processamento industrial do óleo como em suas fases subsequentes de armazenamento e destinação final, o processo de descarboxilação dos cannabinóides ocorre de forma espontânea (Lazarjani, 2021).

Figura 3 - Processo de descarboxilação dos cannabinóides.



Fonte: Melina, 2023.

3.2 Química da planta

A composição química da *Cannabis sativa* L. tem se estabelecido como um objeto de estudo central ao longo do último século, um fato diretamente atribuído à sua química complexa, que engloba uma vasta quantidade de constituintes e as subsequentes interações sinérgicas entre eles (Mahmoud, 2005). Os compostos que integram a cannabis pertencem a classes químicas diversas (Tabela 1), desde monoterpenos e sesquiterpenos, açúcares, hidrocarbonetos, esteroides, flavonoides, compostos nitrogenados e aminoácidos, entre outros (Mahmoud, 2005).

Tabela 1- Componentes químicos identificados na Cannabis Sativa por classe química.

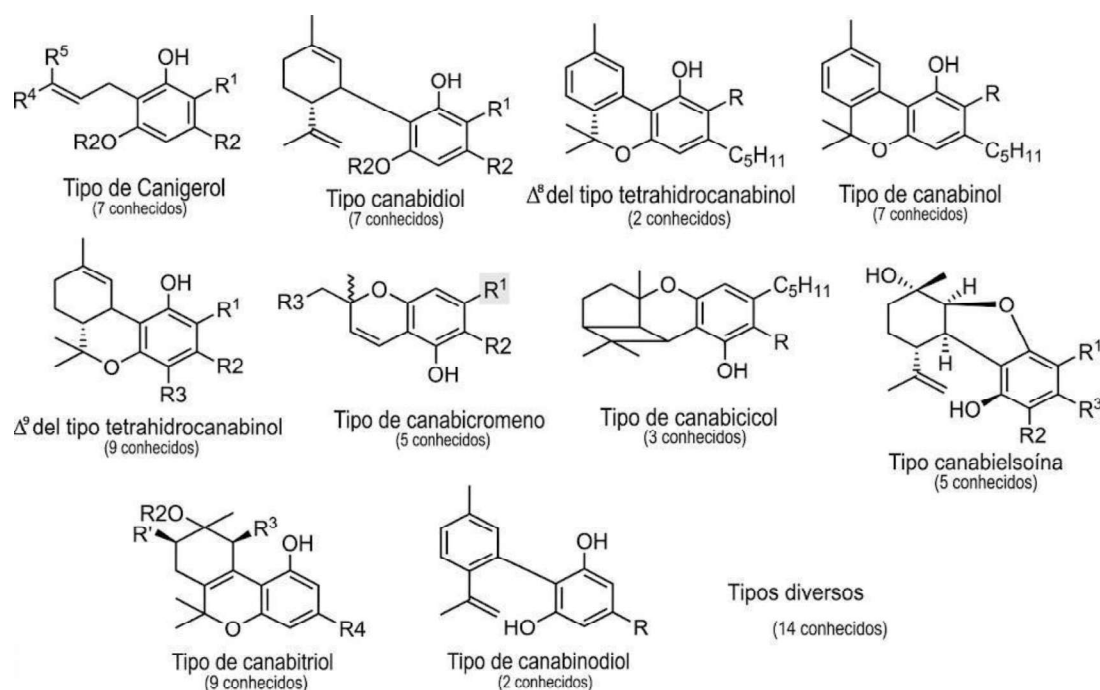
Classe Química	Compostos Identificados
Terpenos	140
cannabinóides	86
Hidrocarbonetos	50
Açúcares e compostos relacionados	27
Fenólicos não cannabinóides	25
Ácidos Graxos	23
Flavonoides	23
Ácidos simples	20
Cetonas simples	13
Ésteres simples e lactonas	13
Aldeídos simples	12
Proteínas, enzimas e glicoproteínas	11
Esteróides	11
Elementos	9
Alcoóis simples	7
Vitaminas	3
Pigmentos	2

Fonte: Adaptado de Gary, 2021.

3.2.1. cannabinóides terpenofenólicos C₂₁

Os cannabinóides terpenofenólicos C₂₁ (Figura 4), são a classe mais popular e específica da planta, particularmente o (-)- Δ^9 -*trans*-(6aR,10aR)-tetrahydro-cannabinol (Δ^9 -THC), cuja principal propriedade é o efeito psicotrópico (Mahmoud, 2005). Estruturalmente estas moléculas apresentam uma morfologia molecular carbocíclica com 21 átomos de carbono, integrada por três anéis: ciclohexeno, tetra-hidropropano e benzeno. Quimicamente, os cannabinóides são constituídos por hidrocarbonetos oxigenados e são notavelmente caracterizados pela ausência de nitrogênio em sua composição (Cureño, 2020).

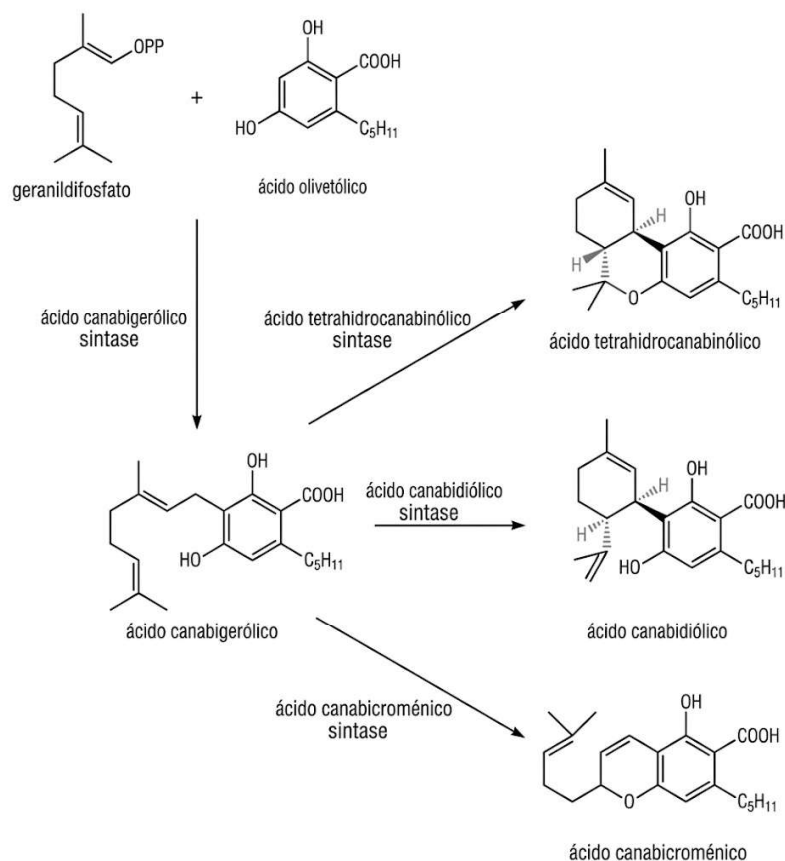
Figura 4 - cannabinóides terpenofenólicos C₂₁, presentes na *cannabis L.*



Fonte: Adaptado de Angeles, 2014.

3.2.2 Biossíntese dos *cannabinóides*

Basicamente, a síntese dos cannabinoides ocorre a partir de uma sequência enzimática comum (Figura 5), a síntese do ácido olivetólico, que reage com difosfato de geranilo por meio de prenilase e geranil-transferase difosfato de geranilo:olivetolato, resultando em ácido Canabigerólico (CBGA). Em seguida, o CBGA é óxido-ciclizado pelas diversas reações de oxidase, e em função do dinucleotídeo de flavina-adenina (FAD), gera intermediários centrais divergentes, que posteriormente formarão por meio de Δ⁹-THCA sintase, CBDA sintase e CBCA sintase; as formas ácidas dos diversos cannabinóides, o Δ⁹-THCA, o CBDA e o CBCA (Tahir *et al.*, 2021).

Figura 5 - Biossíntese dos cannabinóides.

Fonte: Adaptado de Tahir *et al*, 2021.

3.3. Produção do fitofármaco

A extração dos cannabinóides que integram o fitofármaco produzido a partir da *cannabis* compreende diversas etapas de um processo altamente elaborado, com início na etapa de secagem, seguida pela maturação das inflorescências e a extração do princípio ativo (Oliveira, 2022), estes processos serão brevemente discutidos a continuação.

Os óleos cannábicos são geralmente formulações derivadas de matéria vegetal e, como consequência, os fitofármacos apresentam composição química e potencial farmacológico que podem oscilar consideravelmente, dificultando a obtenção de efeitos terapêuticos aplicáveis e reprodutíveis. Esse comportamento é geralmente atribuído às diferentes origens e à idade da matéria-prima vegetal (Pavlovic, 2018). Além disso, a heterogeneidade dos múltiplos métodos de extração de cannabinóides contribui para a baixa padronização do fármaco. Essa variabilidade ocorre em função do tipo de solvente empregado (gasosos ou líquidos), dos fenômenos físico-químicos envolvidos no processo de extração, da temperatura

de operação e do tempo de extração; resultando em concentrados com distintos níveis de caracterização analítica, controle de qualidade e critérios de liberação. Entre os principais produtos desse mercado destacam-se o óleo de haxixe, óleo de haxixe obtido por extração de butano, dabs, shatter, wax e outras denominações populares (Brian, 2016). Esses produtos apresentam variações de potência e composição química, tanto em função dos diferentes produtores quanto entre diferentes lotes de um mesmo fornecedor (Trofin, 2012).

3.3.1 Secagem da matéria-prima

O processo de secagem tem como objetivo evitar o crescimento de microrganismos promovido pelo elevado teor de água presente na planta, normalmente em torno de 80%. Além disso, o processo de secagem permite o armazenamento da matéria-prima por períodos mais longos, garantindo a conservação das características sensoriais e terapêuticas da planta (Hawes; Cohen, 2015). Com base na norma D8196-18 da American Society for Testing and Materials (ASTM), que define a prática padrão para a determinação de atividade de água (a_w) em inflorescências de Cannabis, é estipulado que os resultados desejáveis do processo de secagem são obtidos ao se manter o nível de a_w na faixa de 0,55 a 0,65.

A secagem é uma operação unitária caracterizada por uma separação sólido-líquido que é normalmente facilitada pela presença de calor, resultando na evaporação de um líquido, que na maioria dos casos é água. A definição de secagem também pode se estender à evaporação de solventes, desidratação de vários materiais biológicos, como em alimentos e rações, a desidratação de sais e a remoção de grupos hidroxila de material orgânico (Das *et al.*, 2022). O processo de secagem pode ser realizado por diferentes métodos industriais, na sequência serão descritos os métodos frequentemente empregados nas indústrias (Lazarjani *et al.*, 2021), como a secagem ao ar livre, secagem com forno e a secagem por liofilização.

-Secagem ao ar livre

De acordo com Lazarjani *et al.* (2021), a secagem ao ar livre consiste em colocar as plantas inteiras ou as inflorescências, penduradas sobre uma corda ou sobre bandejas de secagem, numa sala escura e fresca com temperaturas que oscilam entre 18 e 25 °C e uma umidade entre 45% e 55% durante alguns dias. O processo de secagem ao ar livre é caracterizado por ser um processo mais lento e pouco eficiente, devido às baixas taxas de transferências de calor e massa. Também, demanda um trabalho logístico maior, pois a matéria-prima vegetal precisa de uma poda exaustiva das folhas e brotos presentes no talo,

com a finalidade de obter uma secagem mais uniforme das inflorescências (Baek, Grab, Chen, 2025).

-Secagem com forno

O segundo método é a secagem no forno. Neste, a matéria-prima vegetal é colocada em bandejas de secagem que são introduzidas no forno. Coffman e Gentner (1974), testaram diversas condições de forno para o processo de secagem, com a temperatura variando entre 65°C, 85°C e 105°C, e o tempo de secagem que oscilava entre 1, 4, 16 e 64 horas. Os resultados indicaram uma redução na concentração de CBD e THC com o aumento da temperatura e do tempo de secagem. Além disso, na temperatura mais elevada a degradação térmica do THC foi mais acentuada, resultando em um aumento na concentração de CBN. Paralelamente é notória a perda de aromas em decorrência da evaporação de constituintes voláteis (Coffman; Gentner, 1974).

-Secagem por liofilização

O sistema de secagem por liofilização consiste em uma câmara de vácuo que opera sob condições de temperatura inferiores a 0°C, congelando a matéria-prima. Como consequência das condições termodinâmicas da câmara de vácuo, a água solidificada inicia um processo de sublimação reduzindo deste modo a atividade da água presente na inflorescência (Mujumdar *et al.*, 2006). O processo de liofilização contribui consideravelmente com a obtenção de um extrato de alta qualidade, atribuído à rigidez estrutural estabelecida na superfície da matéria-prima onde ocorre a sublimação, característica que evita a desintegração da matriz sólida, além de resultar em uma superfície altamente porosa que contribui favoravelmente com o processo de extração aumentando a superfície de contato (Mujumdar *et al.*, 2006).

A liofilização confere uma vantagem operacional significativa devido às suas baixas temperaturas de processo. Tal condição é crucial para garantir a estabilidade dos compostos da Cannabis. A minimização da degradação térmica resulta num extrato final com um perfil aromático superior, uma característica intrinsecamente ligada à presença de compostos voláteis no produto liofilizado. Em contraposição, o processo de liofilização apresenta um elevado consumo energético para manter as condições de operação durante o tempo de secagem (Lazarjani *et al.*, 2021).

3.3.2. Maturação ou Cura

O processo de cura consiste no armazenamento da matéria-prima vegetal seca em recipientes fechados sob condições específicas de temperatura e umidade, durante um período de tempo predeterminado. A cura da matéria-prima não é realizada por todas as indústrias de cannabis medicinal, apesar dos seus benefícios para a produção do fitofármaco, sendo tal fato atribuído à limitada investigação científica sobre os processos de cura. O objetivo do processo é modificar os perfis aromáticos da planta, resultando numa matéria-prima vegetal com um perfil aromático mais tênue. O processo de cura envolve a decomposição de açúcares e a degradação de amido presentes na planta, por meio de bactérias aeróbicas e enzimas. Além disso, o processo de cura resulta em um aumento no nível de THC e CBN, completando o processo de descarboxilação das versões ácidas dos cannabinóides (Das *et al.*, 2022).

O desenvolvimento microbiano requer condições ambientais controladas. Jin et al (2019), sugerem temperaturas em torno de 18°C, em um ambiente protegido da luz com um teor de umidade de 60%; estas condições devem ser sustentadas por um período de duas semanas. O resultado direto da cura é a atenuação do aroma intenso, bem como o aumento da vida útil da matéria-prima vegetal devido à minimização do crescimento de fungos (Lazarjani *et al.*, 2021).

3.3.3. Extração

O processo de extração da *Cannabis sativa L.* é fundamental para concentrar os fito-componentes essenciais, viabilizando o desenvolvimento de diversos produtos derivados. Em função deste objetivo, foi estabelecida uma ampla gama de métodos de extração, cada um com propriedades intrínsecas que influenciam criticamente o rendimento da extração e o perfil químico final do extrato. Tais metodologias são regidas por um conjunto de parâmetros operacionais, destacando-se o tempo de extração, a velocidade de agitação, a granulometria da matéria-prima e a temperatura de processo (Nahar *et al.*, 2021). Na continuação serão apresentados os métodos de extração mais relevantes, os quais podem ser categorizados didaticamente em extrações com solventes, métodos convencionais e métodos alternativos (Lazarjani *et al.*, 2021).

3.3.3.1. Métodos convencionais

-Extração por maceração dinâmica

A maceração dinâmica consiste em um método de extração que utiliza agitação mecânica em misturas de matéria-prima vegetal e solventes orgânicos, sob condições controladas de temperatura e tempo, visando otimizar a transferência dos compostos bioativos da matriz vegetal para o solvente (Valizadehderakhshan *et al.*, 2021). Este procedimento é amplamente aplicado na obtenção de óleos essenciais e compostos bioativos devido à sua simplicidade de implementação e baixo custo. Um estudo de Fathordoobady *et al.* (2019), que testou diversos solventes, demonstrou que não existe uma diferença significativa entre o etanol e outros solventes (n-hexano, acetona e metanol) na recuperação de cannabinóides neutros. No entanto, o etanol demonstrou um rendimento superior ao se avaliar especificamente a recuperação de cannabinóides em sua forma ácida. Adicionalmente, o experimento revelou que o uso de etanol no processo de maceração dinâmica, com passagem dupla do solvente através da matéria, resultou num rendimento superior na obtenção de fitocannabinóides em comparação com metodologias mais complexas, como a Extração Assistida por Ultrassom (UAE) ou a Extração com Fluidos Supercríticos (SFE) (Fathordoobady *et al.*, 2019). Além disso, ao ser usado o etanol como solvente é extraída a clorofila, junto com os compostos bioativos, a qual confere um sabor amargo, além de tingir a formulação final (Ciolino *et al.*, 2018).

-Extração Soxhlet

A extração de Soxhlet é um método desenvolvido pelo químico alemão Von Soxhlet, essencialmente para lipídios, mas que atualmente é aplicado para diversos fins de extração. O método Soxhlet (Figura 6) inicia com o depósito da matéria-prima seca dentro do cartucho que será inserido no sistema Soxhlet, enquanto no balão de vidro inferior é depositado o solvente de extração. Com o sistema de Soxhlet montado é iniciado o aquecimento do solvente, que é vaporizado à medida que a temperatura aumenta, e ascende através de um tubo lateral em direção ao condensador. No condensador o vapor é resfriado e direcionado sobre o cartucho, e goteja sobre a matéria-prima vegetal extraindo os compostos solúveis da amostra conforme passa através dela. Após atravessar a amostra, o solvente carregado com extrato acumula-se no cartucho até atingir o nível de sifón, e então todo o solvente com extrato é conduzido em direção ao matraz inferior, esvaziando o cartucho para um novo ciclo, que é repetido automaticamente várias vezes, favorecendo uma maior eficiência na extração (Lazarjani *et al.*, 2021).

Figura 6 - Processo de extração Soxhlet.



Fonte: Autor, 2026

Na extração de *Cannabis sativa* L., o etanol é o solvente frequentemente empregado na metodologia Soxhlet devido ao seu baixo ponto de ebulição e polaridade considerável, que facilitam a interação e o arrastamento eficiente de fitocannabinóides e terpenos, resultando em alto rendimento. Não obstante, o processo apresenta limitações inerentes, como o volume elevado de solvente requerido e o extenso tempo de execução, fatores que elevam os custos operacionais e o potencial impacto ambiental (Valizadehderakhshan *et al.*, 2021). Em um estudo realizado por Winowska *et al.* (2015), que comparou perfis de extração de fitocannabinóides pelo método Soxhlet, foi evidente que a exposição prolongada da matéria-prima a temperaturas elevadas induziu uma degradação sequencial de THCA para THC e, subsequentemente, para CBN, resultando em níveis significativamente elevados de THC e CBN no extrato final.

3.3.3.2. Extração com solventes

Uma grande quantidade de solventes pode ser usada para extrair cannabinóides, desde azeite de oliva, dióxido de carbono (CO₂), éter dietílico, éter de petróleo, hexano, propano, butano, etanol entre outros. A seleção do solvente é realizada em função das diferentes solubilidades dos cannabinóides individuais, de outros fitoquímicos que integram a matéria-prima e do método de extração (Soxhlet, maceração dinâmica, extração assistida por ultrassom, entre outras). Algumas características do extrato como a pegajosidade e a viscosidade, são determinadas pela interação entre os compostos a extrair e o solvente.

Assim, é necessário considerar a toxicidade, a afinidade, o perfil de temperatura e o impacto ambiental dos solventes usados, visando garantir a segurança sanitária e a produção sustentável (Nahar *et al.*, 2021).

Os solventes gasosos como o butano e o propano também são usados na extração de cannabinóides. Este tipo de extração parte do solvente gasoso à temperatura ambiente para uma etapa de resfriamento ou pressurização, resultando na transformação gradual de fases do solvente, da fase gasosa para a fase líquida conforme atravessam a matéria-prima vegetal, obtendo desta forma uma mistura de solvente com cannabinóides. Em seguida, esta mistura passa por um processo de evaporação, eliminando o solvente, e produzindo um extrato mais concentrado (Rovetto; Aieta, 2017). Este processo tem algumas desvantagens, como o uso de gases industriais que podem conter diversos contaminantes presentes no extrato, além de utilizar gases inflamáveis sob pressão, representando um processo com risco de segurança considerável.

Os solventes empregados habitualmente para a extração de cannabis podem ser classificados em três grupos, fluidos supercríticos (particularmente o CO₂), graxas vegetais e solventes orgânicos de baixa massa molecular (Lazarjani *et al.*, 2021).

-Solventes orgânicos de baixa massa molecular

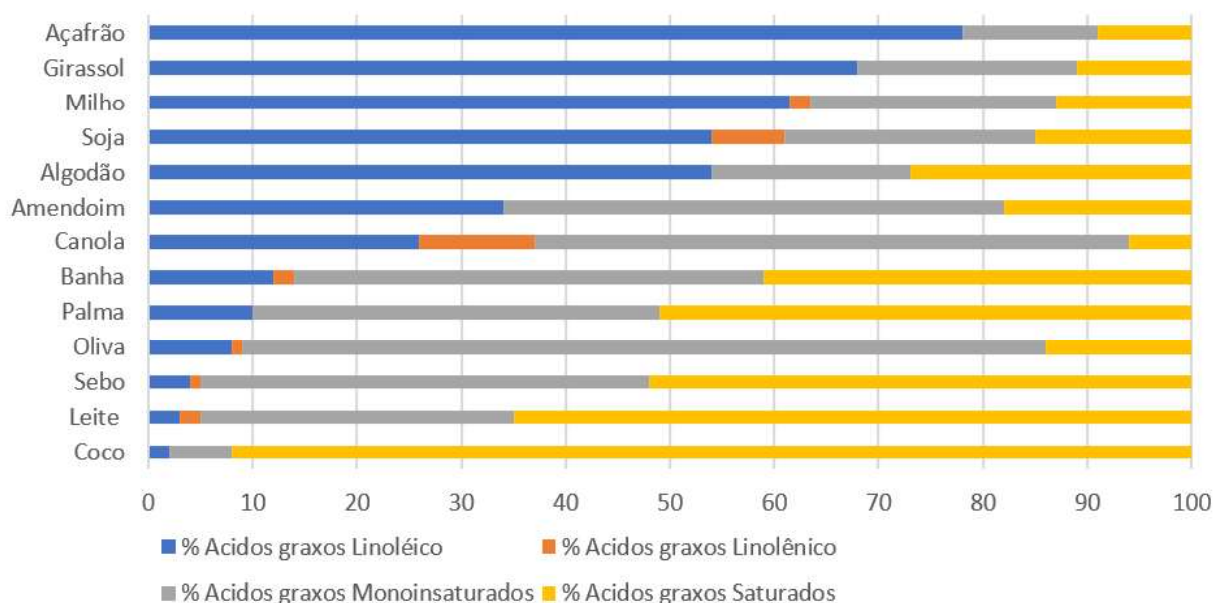
Os solventes orgânicos de baixa massa molecular são hidrocarbonetos que apresentam polaridade limitada em função da presença de oxigênio (os hidrocarbonetos substituídos por alógenos também estão inclusos neste grupo). Estes solventes são quimicamente caracterizados por sua capacidade de dissolver compostos predominantemente apolares (Nahar *et al.*, 2021). Analisando as estruturas moleculares dos cannabinóides é possível observar que são constituídos em grande parte por carbono e hidrogênio, caracterizando as moléculas com uma polaridade baixa, no entanto, a presença de grupos orgânicos como álcoois e ácidos carboxílicos, conferem a elas um caráter polar, consequentemente o solvente usado na extração deve ter uma certa polaridade (Lazarjani *et al.*, 2021). Alguns solventes como a acetona, etanol, butano, hexano e o metanol apresentam baixos pontos de ebulição e alta volatilidade, isto marca uma vantagem significativa no processo de retirada de solvente do extrato no final do processo.

O estudo desenvolvido por Tzimas *et al.* (2023), avaliou a eficiência de diversos solventes no processo de extração assistida por ultrassom. Foram selecionados 14 solventes

diferentes (puros e misturas de solventes), sendo os solventes puros o etanol, metanol, *n*-hexano, isopropanol, clorofórmio, acetonitrila e acetato de etila, além de soluções aquosas do solvente puro ou mistura entre solventes puros. A experiência revelou que a recuperação de CBDA foi maior em extrações utilizando o metanol e uma mistura de metanol/clorofórmio em proporções 9/1, obtendo um rendimento de extração em proporção peso/peso de 16,03% e 14,58%, respectivamente. Também foi observada uma recuperação eficiente nos processos que usavam solventes apolares misturados com etanol como *n*-hexano/etanol em proporção 7/3 e acetonitrila/etanol em proporção 8/2 tendo como rendimento de extração em porcentagem peso/peso de 17,96% e 10,50%, respectivamente. De modo geral com relação aos diversos cannabinóides e rendimento de extração, o metanol consistentemente demonstrou o melhor desempenho como solvente de extração (Tzimas *et al.*, 2023).

-Óleos vegetais

Os óleos vegetais são uma opção economicamente viável, pois a oferta no mercado é elevada em consequência do baixo custo de produção e grande variedade. Os azeites vegetais são produzidos a partir de sementes ou frutas, como é o caso do azeite de girassol, de oliva, de coco, de milho, de gergelim entre outros. Estes azeites possuem natureza lipofílica, em função das características apolares manifestadas pelos constituintes, permitindo uma dissolução seletiva. Em torno de 95 a 98% dos constituintes de azeites vegetais produzidos são triglicerídeos, determinados em função dos ácidos graxos que os integram (Figura 7), estes ácidos graxos podem ser de três tipos: ácidos graxos saturados (cáprico), ácidos graxos monoinsaturados (oleico) e ácidos graxos poliinsaturados (linoléico) (Gioielli, 1996). Cada um deles compreende certa capacidade emulsionante que pode influenciar no processo de extração dos cannabinóides. No entanto, a maioria dos azeites vegetais comerciais passam por um processo de refino, no qual são retirados os componentes de menor cadeia, se desconhecendo até agora a influência que a retirada destes componentes tem na extração (Lazarjani *et al.*, 2021).

Figura 7 - Composição em ácidos graxos de óleos e gorduras

Fonte: Adaptado de Gioielli L.A., 1996.

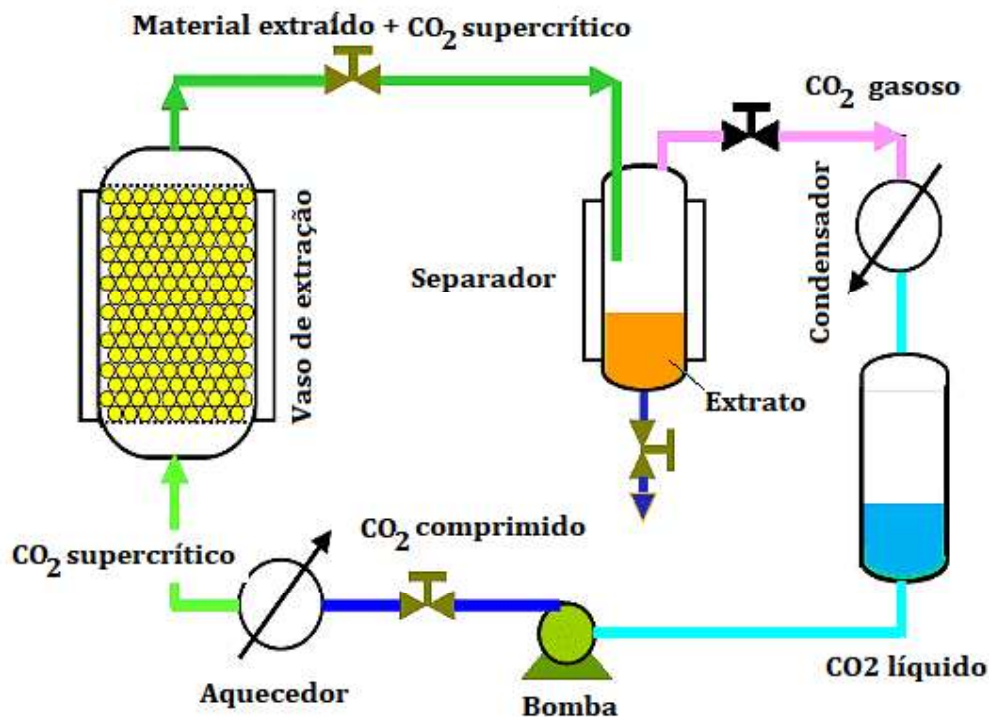
O óleo de oliva é um solvente comumente empregado para extração de *cannabis sativa* L., além disso, é um dos azeites com o mais elevado conteúdo de ácido oleico, produto do pouco refino no processamento. Segundo relatado por Romano e Hazekamp (2013) ao avaliar a eficiência do azeite de oliva em comparação com outros solventes (nafta, éter de petróleo e etanol) usados para extrações de cannabis, o azeite de oliva se destacou por ser um solvente não inflamável, atóxico, que integra um processo de extração operado sob baixas temperaturas, obtendo deste modo um perfil dos constituintes com uma maior concentração de terpenos e compostos voláteis, em função da capacidade do azeite de oliva para solubilizar e limitar a evaporação dos compostos voláteis (Romano; Hazekamp, 2013).

-Dióxido de carbono supercrítico (CO₂)

O dióxido de carbono (CO₂), é um solvente orgânico caracterizado por não ser inflamável, inerte e atóxico, que adquire o comportamento de fluido supercrítico (apresentando simultaneamente características de gás e líquido) sob condições controladas de temperatura em torno de 31,1 °C e pressões de 73,8 bar (Lazarjani *et al.*, 2021). O processo de extração por fluido supercrítico (EFS- CO₂) (Figura 8) opera com um sistema de três câmaras: o CO₂ é inicialmente resfriado e pressurizado para atingir o estado supercrítico na primeira câmara; em seguida, o fluido é bombeado para a segunda câmara, onde atravessa a matriz vegetal e dissolve as membranas dos tricomas, promovendo a extração de terpenos e cannabinóides; por fim, a solução é transferida para a terceira câmara, onde o solvente é recuperado por

evaporação, enquanto os fitocannabinóides permanecem concentrados no fundo. A principal vantagem desta metodologia reside nas condições operacionais brandas (baixas temperaturas), que previnem a degradação térmica dos fitocannabinóides e maximizam a recuperação de componentes voláteis, além de permitir o reciclo contínuo do solvente (Oliveira, 2022).

Figura 8 - Diagrama de fluxo do processo de extração por CO₂ supercrítico.



Fonte: Oliveira, 2022

3.3.3.3. Métodos alternativos de extração

-Extração assistida por ultrassom (UAE)

A característica principal da extração assistida por ultrassom (UAE) é o uso de ondas mecânicas, operando numa frequência entre 20 e 100 kHz, em uma mistura constituída pelo solvente e a matéria-prima vegetal. A aplicação das ondas mecânicas proporciona uma maior permeação do solvente em direção à matriz, permitindo extrair os compostos de interesse com maior eficiência. A interação das ondas mecânicas com o meio resulta no fenômeno de cavitação que consiste na formação, expansão e colapso de bolhas de ar dentro da mistura, facilitando a transferência de massa e o acesso do solvente à matéria-prima vegetal. O rendimento da extração pelo método UAE é altamente influenciado por diversos fatores como o solvente, o tamanho da partícula, a relação matéria-prima vegetal/solvente, o tempo e a potência das ondas (Ubeed *et al.*, 2022).

Lewis-Bakker *et al.* (2019) estudaram a extração de três tipos diferentes de inflorescências por meio de UEA, utilizando diversos solventes de polaridades distintas (etanol, hexano, isopropanol/hexano (1:1)). Os resultados indicaram que a extração utilizando a mistura de solventes isopropanol/hexano (1:1) teve a porcentagem mais baixa de extração de cannabinóides totais em comparação com sistemas constituídos pelos outros dois solventes, destacando o etanol como o solvente com melhor desempenho na extração. Além disso, foi percebido que os extratos de cannabis obtidos eram constituídos em grande parte pelas versões ácidas do cannabinóides e em menor proporção pelas versões neutras, apontando que UAE é um método eficaz para extrair principalmente cannabinóides na sua forma ácida.

-Extração assistida por micro-ondas (MAE).

A Extração Assistida por Micro-ondas (MAE) é classificada como um pré-tratamento mecânico em nível molecular, no qual a absorção das ondas pelo tecido vegetal gera energia térmica que se dissipa pelo meio. Esse processo de aquecimento induz a desintegração da matriz da biomassa, resultando numa maior transferência de massa. Este método se destaca pelo curto tempo de processamento em comparação com a extração com o método de EFS e, adicionalmente, elimina a necessidade de uma etapa prévia de secagem. Os principais parâmetros de otimização da MAE incluem a polaridade do solvente, o tempo de extração, a potência da irradiação, a temperatura e a superfície de contato, fatores que têm sido o foco de grande parte das investigações da extração MAE (Valizadehderakhshan, 2021).

Em um estudo realizado por Vita *et al.* (2018), empregando a MAE para extração de fitocannabinóides, os autores tinham como objetivo otimizar as variáveis de tempo de processamento, temperatura e solvente de extração. Os resultados apontaram, que o rendimento de extração quadruplicou com o aumento da temperatura e o tempo de extração, em comparação com a amostra de referência, preparada utilizando como solvente o etanol a 90 °C durante 50 minutos. Além disso, foi evidente que o azeite de oliva teve um desempenho superior em relação ao etanol como solvente de extração (Vita *et al.*, 2018).

3.4. Estabilidade dos *cannabinóides*

A estabilidade desempenha um papel fundamental no processo de formulação de fármacos, pois fornece informações essenciais sobre os diversos fatores que afetam a vida útil dos produtos farmacêuticos. A avaliação da estabilidade é importante para compreender

o comportamento dos princípios ativos dos compostos farmacológicos no meio em que são constituídos, sendo que a ausência de estabilidade pode gerar incertezas quanto à pureza, à potência e à segurança do fármaco. Os compostos produto da degradação dos princípios ativos são constituintes indesejáveis que podem ser formados durante as etapas de produção, transporte, e/ou armazenamento do fármaco. Dessa forma, é evidente que a degradação dos princípios ativos farmacêuticos influencia na qualidade, na eficácia e segurança dos produtos. As considerações levantadas pelos estudos de estabilidade permitem estabelecer as condições adequadas para a produção de substâncias farmacológicas, seleção da embalagem, condições de armazenamento, transporte e a definição da vida útil dos produtos farmacêuticos (Lindholst, 2010).

Os resultados dos diversos estudos de estabilidade de extratos concentrados de cannabis mostram que há uma tendência de degradação constante dos fitocannabinóides durante o armazenamento (Trofin, 2012). Lindholst (2010) evidenciou que a estabilidade dos cannabinóides presentes nas resinas de Cannabis é influenciada pela luz, pela temperatura e pela disponibilidade de oxigênio. O autor também observou que há uma tendência inversamente proporcional entre a estabilidade dos cannabinóides e o tempo de armazenamento, em especial a degradação de Δ^9 -THCA. Essa degradação mostrou-se mais pronunciada quando as amostras foram submetidas à exposição luminosa e mantidas a 22 °C, em comparação àquelas armazenadas sob refrigeração a 4 °C e protegidas da luz.

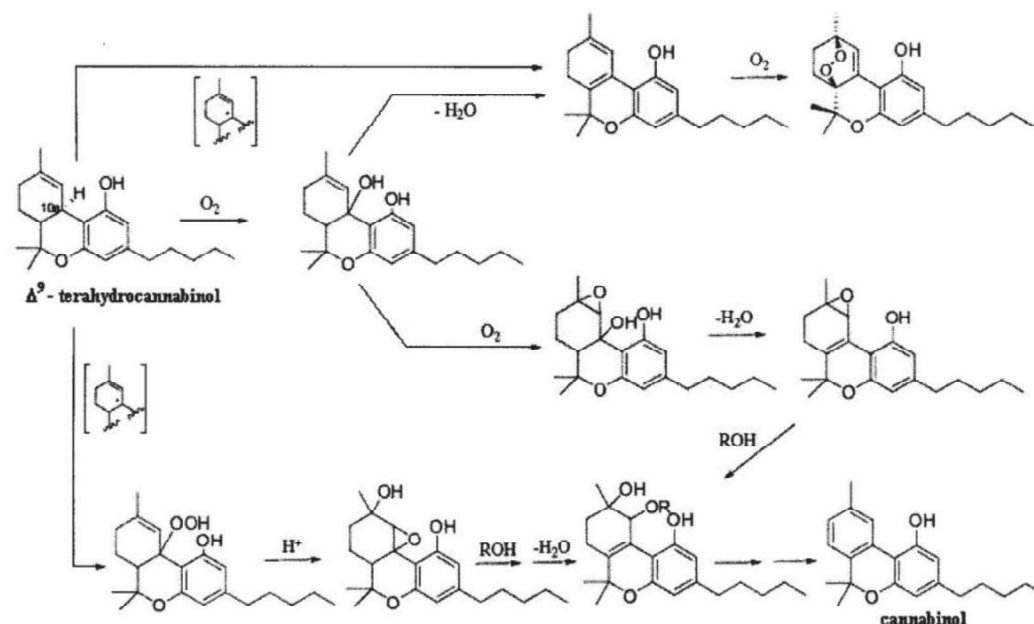
Na mesma linha de raciocínio, em um estudo desenvolvido em 2023 no Laboratório de Estudos Interdisciplinares do Meio Ambiente e Alimentos (LEIMAA) da UNILA, ficou evidente, a partir de um estudo de estabilidade, diferenças significativas na degradação dos fitofármacos armazenados sob condições refrigeradas em comparação àqueles mantidos à temperatura ambiente. Os resultados demonstraram maior estabilidade tanto para o THC como para o CBD, quando os produtos foram armazenados sob refrigeração. O mesmo estudo também apontou a baixa estabilidade do THC sob incidência de luz, pois os extratos expostos à luz apresentaram maior degradação de THC que os extratos protegidos da luz (Cardoso, 2023).

A estabilidade dos cannabinóides também é consideravelmente influenciada pelo excipiente no qual se encontram incorporados, uma vez que a natureza química da matriz veicular pode favorecer ou inibir processos de degradação, como oxidação, isomerização e fotodegradação. Vlad (2025), comparou a estabilidade de diversas formulações de fitofármacos que usavam como princípio ativo unicamente o CBD, em diversos excipientes

oleosos (óleo de girassol, óleo de gergelim, óleo de linhaça e óleo de semente de abóbora). Os resultados revelaram que o segundo melhor desempenho foi observado no fitofármaco que utilizou óleo de girassol como excipiente, apresentando uma diminuição de 47,4% na concentração de CBD após três meses de experimento, em condições protegidas da luz e sob temperatura de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$. O óleo de girassol demonstrou desempenho superior dentro de todo um conjunto de parâmetros avaliados como o equilíbrio de propriedades físico-químicas favoráveis, alta biodisponibilidade para o CBD e uma menor degradação de CBD ao longo do estudo. O melhor excipiente, no que se refere à menor redução da concentração de CBD, foi o óleo de gergelim, com uma degradação total de CBD de 15%. Já os demais excipientes não apresentaram uma boa estabilidade para o CBD, uma vez que as porcentagens de degradação no final do experimento foram de 45% para o óleo de linhaça e de 88,5% para o óleo de semente de abóbora. Esses resultados demonstram que a seleção da matriz oleosa é um fator crítico, com impacto direto na estabilidade do fitofármaco a longo prazo. Além das modificações dos cannabinóides, os excipientes também estão sujeitos a processos de oxidação lipídica dos ácidos graxos presentes. Esses processos resultam na formação de aldeídos, cetonas e álcoois, que podem promover a oxidação dos cannabinóides, além de modificar a cor e o sabor do fitofármaco (Pavlovic *et al.*, 2018).

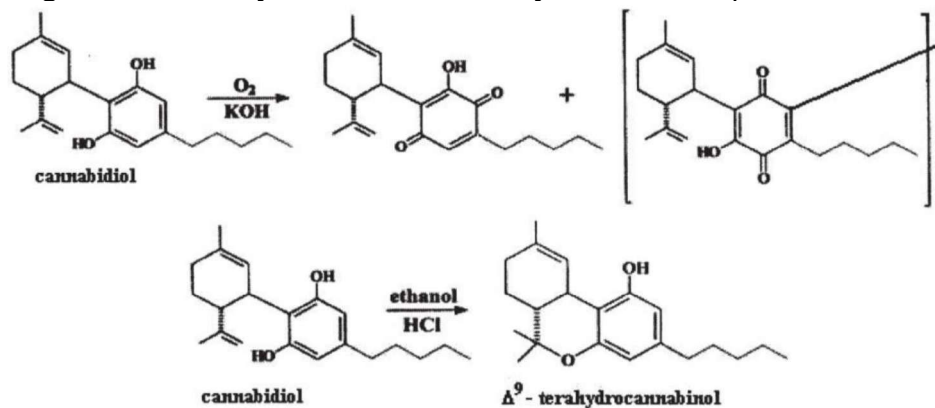
Também é relatado em diversas pesquisas de estabilidade, que o pH do veículo no qual estão dissolvidos os cannabinóides têm uma influência relevante na degradação. Em um estudo realizado por Jaidee *et al.* (2022), onde avaliava-se a estabilidade dos cannabinóides THC, CBD e CBN, em diversas condições de temperatura e pH, este último variando de 1 até 12, os resultados indicaram que há um efeito catalítico ácido específico na degradação do CBD e do Δ^9 -THC, bem como na formação do CBN. O estudo apontou que o pH ótimo para a estabilidade do CBD oscila entre 4,0 e 6,0, enquanto a estabilidade do Δ^9 -THC foi alcançada entre pH 4,0 e 12. A conversão de Δ^9 -THC em CBN foi mais acentuada em condições fortemente ácidas e de alta temperatura.

É amplamente reconhecido que a principal via de desativação dos produtos à base de cannabis é a conversão de Δ^9 -THC em cannabinol (CBN). Trofin *et al.* (2012) relataram que, após cinco anos de armazenamento de uma amostra de Δ^9 -THC suspensa em solução de etanol/propilenoglicol, foi possível estabelecer uma correlação entre os derivados oxidativos deste cannabinóide, formados durante a sua degradação, e a formação do componente menos psicoativo CBN, como é ilustrado na Figura 9.

Figura 9 - Rota de degradação do Δ^9 -THC a CBN.

Fonte: Trofin, 2012.

De modo análogo, o canabidiol CBD também apresenta alterações estruturais em função das condições de armazenamento. Nesse sentido, sob condições ácidas, o CBD se transforma em Δ^9 -THC, por meio de ciclização catalisada por ácido (Figura 10). Além disso, na presença do oxigênio, o CBD sofre processos de oxidação, resultando em hidroquinonas monoméricas e diméricas (Trofin, 2012).

Figura 10 - Oxidação de CBD e ciclização catalisada por ácido.

Fonte: Trofin, 2012.

3.4.1 Estudo de estabilidade

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu as diretrizes para a realização dos estudos de estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), por meio da

Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 318, publicada em 6 de novembro de 2019. Nessa resolução, o estudo de estabilidade é definido como:

Um conjunto de ensaios, projetado para testar e evidenciar a variação da qualidade do IFA em função do tempo. Durante o período em que acontece o estudo são avaliadas a influência de uma série de fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, além de outros fatores relacionados com a composição do IFA, como as propriedades físicas e químicas, forma farmacêutica, processo de fabricação, entre outros, com a finalidade de definir o prazo de validade do IFA (ANVISA, 2019).

No estudo de estabilidade são utilizados métodos analíticos indicativos de estabilidade, os quais consistem em “métodos quantitativos validados com a capacidade de detectar mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas do IFA ao longo do tempo, ou são capazes de mensurar com precisão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência no IFA” (ANVISA, 2019).

Os estudos de estabilidade são classificados nos seguintes grupos: acelerado, de longa duração, de acompanhamento e reduzido. Nos estudos de estabilidade acelerada, o objetivo é “avaliar possíveis alterações físicas, químicas e microbiológicas de IFA em condições forçadas de armazenamento, visando auxiliar na determinação do prazo de validade do IFA e avaliar o efeito de exposições de curto prazo fora das condições de conservação pré-estabelecidas” (ANVISA, 2019). No caso dos estudos de estabilidade de acompanhamento, a finalidade é “monitorar e confirmar o prazo de validade para o IFA. Já o estudo de estabilidade de longa duração é projetado para verificar as características físicas, químicas e microbiológicas de IFA nas condições de armazenamento e prazos de validade propostos” (ANVISA, 2019). E por fim, o estudo reduzido é projetado com base em justificativa técnico-científica, no qual parte das amostras de cada combinação de fatores de estabilidade do produto não é testada em todos os tempos (ANVISA, 2019).

Para cada tipo de estudo de estabilidade, é recomendado a avaliação de todos os atributos de qualidade que possam impactar a qualidade, a eficácia, e a segurança do IFA, e que possam sofrer alterações em função do tempo, da temperatura, da umidade ou de qualquer outro fator de exposição (ANVISA, 2019). O presente estudo enquadra-se como um estudo de estabilidade de longa duração pois avalia condições de armazenamento, mesmo tendo a luz como fator de estresse, pois mimetiza as condições possíveis numa casa.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes

Para o desenvolvimento metodológico, foram adquiridos padrões certificados de THC, CBD, THCA e CBDA junto à empresa DR Ehrenstorfer® (Alemanha), fornecidos em solução de acetonitrila na concentração de 1000 µg/mL. Visando garantir a integridade analítica dos compostos, estes materiais de referência foram armazenados a -18 °C até o momento de uso.

Referente aos solventes cromatográficos, foram usados reagentes de alta pureza, especificamente metanol, acetonitrila e acetato de etila (grau HPLC, Sigma-Aldrich®, EUA), todos com pureza superior a 98,9%. A fase aquosa utilizada no estudo consistiu em água ultrapura, obtida por meio de um sistema de purificação Purelab® Ultra-Q (Reino Unido). Como padrão interno, foi empregada a molécula de cafeína (C0750, Sigma-Aldrich®, EUA), preparada em solução de acetonitrila na concentração de 200 µg/mL.

4.2. Amostragem

Para a realização do experimento, foram utilizadas amostras de fitoterápicos formulados em veículos oleosos, obtidas por meio de doações realizadas por associações canábicas e por empresas parceiras da UNILA. Em função das diferentes origens e formulações, os fármacos empregados apresentaram características distintas, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2- Perfil químico e características do produto oleoso à base de Cannabis analisado.

Fornecedor	Amostra	Excipiente	Antioxidante	Concentração inicial [mg/mL]	
				[THC]	[CBD]
A	1a	TCM*	Vitamina E	12,4	12,5
	1b		Ausente		
	2a		Vitamina E	ND	25,9
	2b		Ausente		
	3a		Vitamina E	28,2	ND

	3b		Ausente		
B	4a	Óleo de oliva extravirgem**	Vitamina E	9,5	4,8
	4b		Ausente		
	5a		Vitamina E	ND	11,6
	5b		Ausente		
	6a		Vitamina E	14,9	ND
	6b		Ausente		
C	7	Óleo de milho	Ausente	19,2	21,1
	8			ND	21,4
D	9	Óleo de milho	BHA***	40,5	49,3
	10		Ausente	34,5	40,8
	11	Óleo de gergelim	BHA***	34,2	41,9
	12		ausente	37,0	42,5

Notas: *Triglicerídeos de Cadeia Média, **Óleo de oliva extravirgem (0.05% acidez), ***Butil-hidroxianisol (BHA). A vitamina E foi adicionada com propósitos experimentais, enquanto as amostras que contém BHA, foram obtidas com o antioxidante já incorporado.

Fonte: Adaptado de Valdes *et al*, 2026.

4.3. Desenho experimental

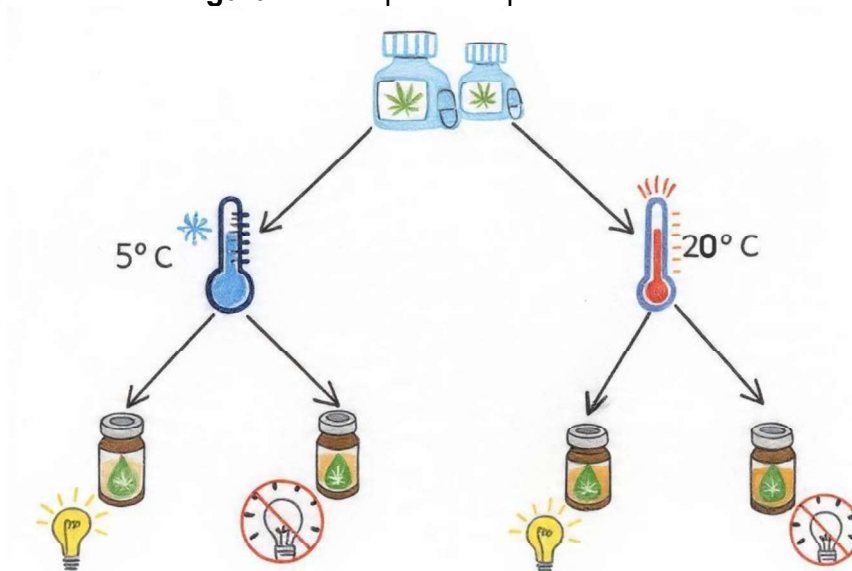
4.3.1. Condições de armazenamento

No estudo de estabilidade, foram avaliadas três variáveis (tempo, temperatura e luz) para simular o efeito de fatores ambientais. A variável temperatura foi analisada considerando duas condições: uma condição de refrigeração a 5°C (+/-3°C), garantida por um refrigerador (Brastemp Frost Free Duplex 375 litros), e uma condição de temperatura ambiente a 20°C (+/-2°C) mantida por climatização com ar-condicionado. Os níveis de temperatura foram definidos conforme o recomendado pela RDC 318 da ANVISA.

Paralelamente, avaliou-se o efeito da fotodegradação, onde uma parte dos fitoterápicos canábicos foi exposta a um estímulo luminoso contínuo fornecido por fitas de LED (Light Emitting Diode), que emitem fótons na faixa de comprimento de onda de 400 a 700 nm, correspondente à luz branca, enquanto a outra parte das amostras foi mantida protegida da luz. Os LED's foram fixados nas paredes internas das caixas de papelão utilizadas para acondicionar os fitoterápicos.

Para a realização do experimento, quatro alíquotas de 2 mL de cada fitoterápico foram transferidas para *vials* transparentes de 5 mL com tampa rosqueável. As amostras foram distribuídas conforme o esquema experimental ilustrado na Figura 11. Para amostras mantidas na ausência de luz, os frascos foram completamente recobertos com uma espessa camada de fita isolante preta, assegurando a proteção contra a interação luminosa.

Figura 11 - Esquema experimental.



Fonte: Adaptado de Cardoso, 2023.

4.3.2. Ação dos antioxidantes

Com o objetivo de avaliar a ação dos antioxidantes na degradação dos cannabinóides, as amostras dos fitoterápicos fornecidos pelas associações A e B, foram dopadas com 10 mg de vitamina E (equivalente a 1000 IU), definindo-se um novo grupo amostral formado pelas amostras 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a (Tabela 2). As amostras 9 e 11 foram obtidas com o antioxidante BHA já incorporado.

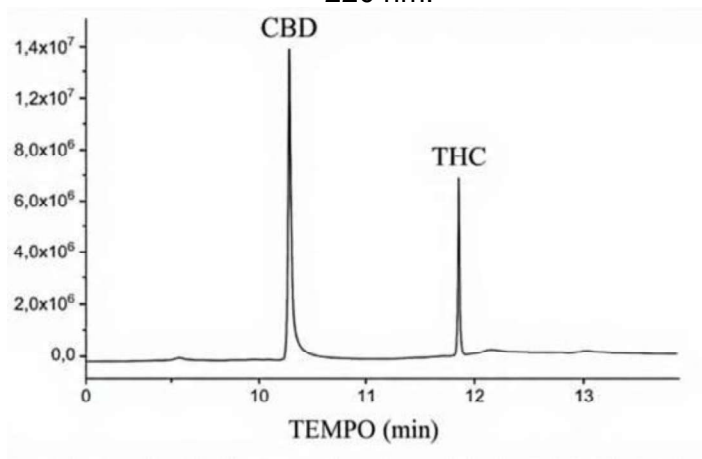
4.3.3. Frequência amostral

O estudo de estabilidade foi planejado com uma duração total de seis meses. Durante esse período, foi estabelecida uma frequência amostral quinzenal, totalizando 13 pontos de coleta para a construção do perfil de concentração. Em cada ponto, alíquotas de 50 μ L foram coletadas de cada amostra para análise, e a concentração dos cannabinóides foi monitorada e quantificada através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC).

4.4. Análise cromatográfica dos cannabinóides

Os cannabinóides foram analisados a partir do método da cromatografia em fase líquida de alta eficiência (HPLC) acoplada ao detector Diod-Array (DAD Thermo®, Alemanha). Este sistema cromatográfico está equipado com uma bomba quaternária e um auto-amostrador Accela 5600. A separação dos analitos ocorreu numa coluna cromatográfica C18, de dimensões 250 x 4,6 mm e partículas de 5 μ m (ACE HPLC Columns, EUA) operando a temperatura constante de 30°C; através de um gradiente binário constituído por água (A) e acetonitrila (B), ambas contendo 0,1% de ácido fórmico. O perfil de eluição foi efetuado seguindo o seguinte programa: 30% A (durante 2 min); 28,7% A de 2 a 4,5 min; 5% A de 4,5 a 6 min (mantido até 10 min); finalizando a 30% A até completar 20 min. O fluxo permaneceu em 0,8 mL/min, o volume de injeção foi de 5 μ L, realizando-se a detecção no comprimento de onda de 220 nm para os cannabinóides, enquanto o padrão interno foi detectado no comprimento de onda de 272 nm. A identificação dos fitocannabinóides THC e CBD se baseou na correlação entre os tempos de retenção e os perfis espectrais dos padrões analíticos (Figura 12).

Figura 12 - Perfil cromatográfico dos padrões de cannabinóides na concentração 15 μ g/mL a 220 nm.



Fonte: Cardoso, 2023.

A quantificação das concentrações dos cannabinóides foi realizada empregando curvas analíticas de concentração (Tabela 3), construídas a partir de padrões analíticos de CBD e THC. As curvas foram estabelecidas em uma faixa de concentração de 1 a 15 µg/mL. É importante ressaltar que este método foi previamente validado num estudo desenvolvido em 2023 no laboratório LEIMAA da UNILA pelo pesquisador Nedice Cardoso, no seu trabalho de conclusão de curso titulado como “Estudo da estabilidade de fitocannabinóides em extratos medicinais de *Cannabis sativa* L., em diferentes condições de armazenamento”.

Tabela 3 – Parâmetros das curvas analíticas para os fitocannabinóides.

Fitocannabinóide	Coefficiente angular	Coefficiente linear	Coefficiente de correlação r^2
THC	0,091	0,0523	0,9867
CBD	0,068	0,0768	0,9614

Fonte: Autor, 2025.

4.4.1. Preparo das amostras para análise cromatográfica

O preparo das amostras para a quantificação dos cannabinóides por cromatografia líquida envolveu a realização de duas etapas sequenciais de diluição da alíquota coletada, utilizando acetonitrila como solvente. O fator de diluição total foi ajustado em função da concentração inicial de cannabinóides em cada amostra, variando de 2000 a 4000 vezes. Este ajuste foi realizado criteriosamente com o objetivo de manter a concentração final de THC e CBD dentro da faixa da curva analítica (1µg/mL a 15 µg/mL). Na última diluição, foi adicionado 100µL de uma solução de cafeína (200µg/mL em acetonitrila) para cada mililitro de volume final da diluição, com o propósito de servir como padrão interno para a análise cromatográfica.

4.5. Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram submetidos à análise de variância ANOVA ($p \leq 0,05$) e, em casos de significância, o teste de Tukey ($p \leq 0,05$) foi utilizado para comparar as médias. Ambos os testes foram realizados com o software Statistica (StatSoft, versão 14.1.0.8).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para garantir a análise objetiva dos fitofármacos, as discussões foram organizadas em dois tópicos, um que avalia o efeito das variáveis intrínsecas (cannabinóides presentes, excipientes e antioxidantes) na degradação, e o outro que avalia o efeito das condições de armazenamento (temperatura e luz) na degradação dos cannabinóides.

5.1. Efeito das variáveis intrínsecas

De modo geral, independentemente do tipo de excipiente ou a presença do antioxidante, observou-se uma degradação significativa dos cannabinóides em todos os óleos durante o período de armazenamento (180 dias), como mostram os resultados apresentados na Tabela 4. As porcentagens de degradação dos cannabinóides variaram de 13,1% a 94,6% e de 12% a 98,5% para o CBD e THC respectivamente, nas diversas condições de armazenamento.

Tabela 4 – Concentração inicial e após o período de armazenamento, para o THC e CBD, com suas respectivas porcentagens de degradação, condições de armazenamento e tipos de constituintes presentes em cada óleo.

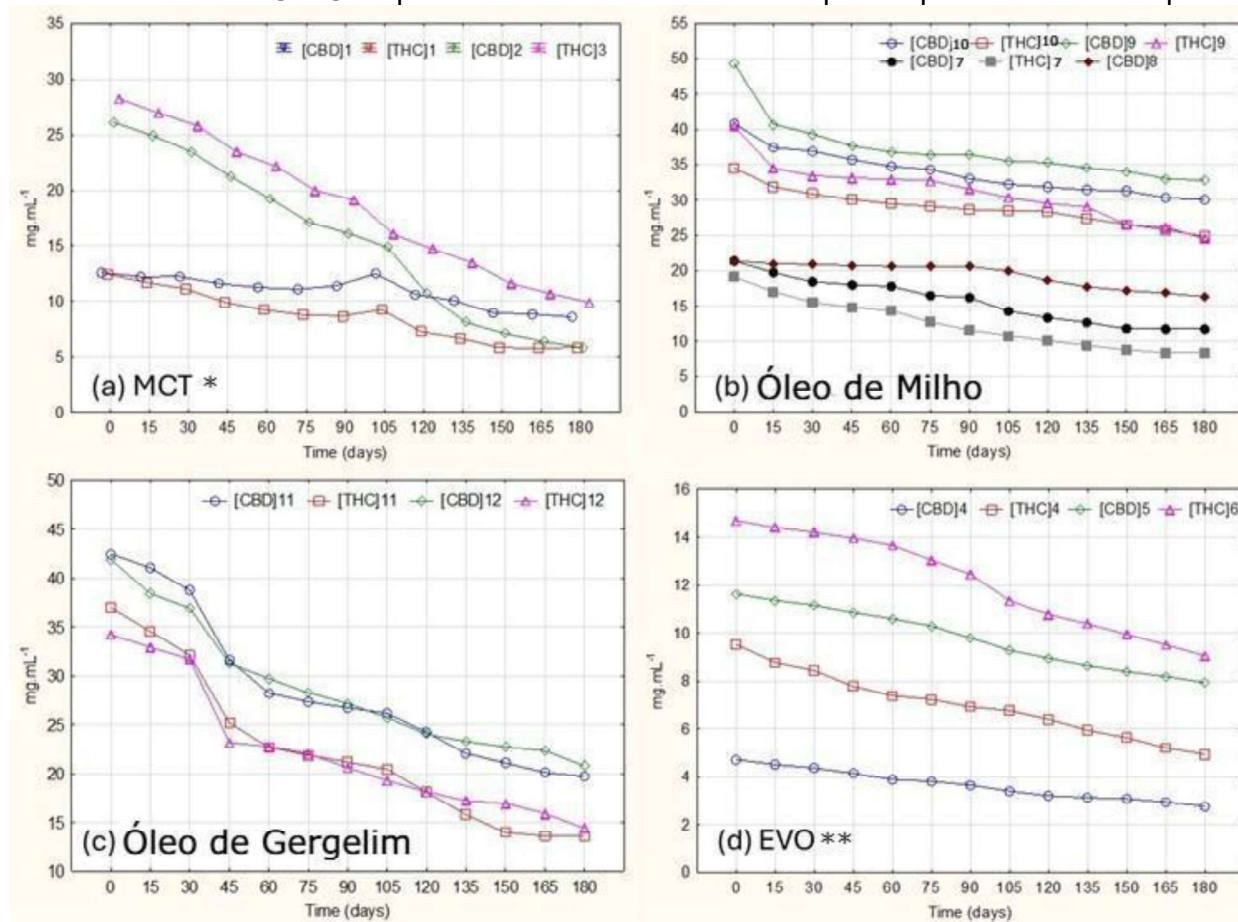
Amostra	Constituintes (Excipiente/ antioxidante)	Condições de armazenamento		Concentração Dia 0 [mg/mL]		Concentração Após 180 dias [mg/mL]		Degradação [%]	
		T (°C)	Luz	CBD	THC	CBD	THC	CBD	THC
1.a	MCT/ Vitamina E	5±3	com	12,6 ± 0,03	12,5 ± 0,05	5,70 ± 0,11	0,80 ± 0,04	55,0	93,3
			sem			10,3 ± 0,08	10,0 ± 0,11	17,8	19,9
		20±2	com			5,30 ± 0,14	0,04 ± 0,04	58,0	99,7
			sem			10,5 ± 0,10	10,5 ± 0,12	16,5	15,7
1.b	MCT/ Ausente	5±3	com	12,6 ± 0,03	12,5 ± 0,05	6,90 ± 0,12	1,80 ± 0,02	45,3	85,7
			sem			10,9 ± 0,15	10,6 ± 0,74	13,1	14,7
		20±2	com			5,90 ± 0,11	0,30 ± 0,01	53,4	97,4
			sem			10,3 ± 0,05	10,1 ± 0,11	18,4	19,3
2.a	MCT/ Vitamina E	5±3	com	26,1 ± 0,28	nd	2,90 ± 0,01	nd	88,9	nd
			sem			10,0 ± 0,01		61,5	
		20±2	com			2,90 ± 0,06		88,7	
			sem			9,50 ± 0,10		63,6	
2.b	MCT/ Ausente	5±3	com	26,1 ± 0,28	nd	1,70 ± 0,08	nd	93,5	nd
			sem			9,40 ± 0,04		64,1	
		20±2	com			1,40 ± 0,03		94,6	
			sem			8,80 ± 0,01		66,3	
3.a	MCT/ Vitamina E	5±3	com	nd	28,2 ± 0,04	nd	2,60 ± 1,64	nd	90,7
			sem				16,5 ± 0,28		41,6
		20±2	com				1,40 ± 0,06		95,0
			sem				19,7 ± 0,05		30,1

3.b	MCT/ Ausente	5±3	com	nd	28,2 ± 0,04	nd	0,40 ± 0,04	nd	98,5
			sem				18,8 ± 0,05		33,5
		20±2	com				1,70 ± 0,13		93,9
			sem				18,0 ± 0,14		36,3
4.a	Óleo de oliva extravirgem/ Vitamina E	5±3	com	4,70 ± 0,12	9,50 ± 0,00	3,20 ± 0,00	3,50 ± 0,00	32,3	63,7
			sem			2,30 ± 0,40	7,10 ± 0,10	50,6	26,0
		20±2	com			2,50 ± 0,00	2,40 ± 0,00	46,0	74,6
			sem			3,50 ± 0,15	7,10 ± 0,00	25,5	25,3
4.b	Óleo de oliva extravirgem/ Ausente	5±3	com	4,70 ± 0,12	9,50 ± 0,00	3,50 ± 0,15	7,10 ± 0,00	41,6	64,0
			sem			2,70 ± 0,33	3,40 ± 0,00	55,3	33,0
		20±2	com			2,10 ± 0,09	6,40 ± 0,14	44,9	77,5
			sem			2,60 ± 0,00	2,10 ± 0,00	34,3	21,8
5.a	Óleo de oliva extravirgem/ Vitamina E	5±3	com	11,6 ± 0,01	nd	3,10 ± 0,13	nd	37,5	Nd
			sem			7,30 ± 0,16		22,1	
		20±2	com			9,10 ± 0,09		34,5	
			sem			7,60 ± 0,12		23,1	
5.b	Óleo de oliva extravirgem/ Ausente	5±3	com	11,6 ± 0,01	nd	8,90 ± 0,11	nd	48,8	nd
			sem			5,90 ± 0,02		19,4	
		20±2	com			9,40 ± 0,08		44,7	
			sem			6,40 ± 0,01		23,3	
6.a	Óleo de oliva extravirgem/ Ausente	5±3	com	nd	14,7 ± 0,28	nd	6,10 ± 0,20	nd	58,5
			sem				10,3 ± 0,17		30,2
		20±2	com				5,00 ± 0,15		65,7
			sem				13,4 ± 0,27		9,1
6.b	Óleo de oliva extravirgem/ Ausente	5±3	com	nd	14,7 ± 0,28	nd	9,20 ± 0,25	nd	37,6
			sem				12,9 ± 0,05		12,0
		20±2	com				5,40 ± 0,14		63,6
			sem				10,1 ± 0,07		31,1
7	Óleo de milho/ Ausente	5±3	com	21,4 ± 0,39	19,1 ± 0,16	10,0 ± 0,11	7,30 ± 0,27	53,2	61,9
			sem			11,9 ± 0,17	9,90 ± 0,07	44,4	48,5
		20±2	com			9,70 ± 0,76	4,70 ± 0,07	54,8	75,4
			sem			15,5 ± 0,00	12,0 ± 0,07	27,4	37,6
8	Óleo de milho/ Ausente	5±3	com	21,4 ± 0,39	nd	13,7 ± 0,17	nd	35,7	nd
			sem			17,2 ± 0,23		19,3	
		20±2	com			16,3 ± 0,23		23,8	
			sem			18,1 ± 0,08		15,1	
9	Óleo de milho/ BHA	5±3	com	49,3 ± 0,74	40,5 ± 0,49	31,7 ± 0,29	23,1 ± 0,04	35,8	42,9
			sem			32,7 ± 0,85	26,0 ± 0,47	33,6	35,9
		20±2	com			33,2 ± 0,51	20,3 ± 0,12	32,7	49,9
			sem			33,5 ± 0,13	28,8 ± 0,48	32,0	29,0
10	Óleo de milho/ Ausente	5±3	com	40,8 ± 0,31	34,5 ± 0,49	25,4 ± 0,06	27,6 ± 0,26	37,7	20,1
			sem			30,4 ± 0,58	26,9 ± 0,64	25,4	21,9
		20±2	com			30,3 ± 0,58	18,7 ± 0,18	25,8	45,8
			sem			34,2 ± 0,12	26,1 ± 0,51	16,1	24,4
11	Óleo de gergelim/ BHA	5±3	com	41,9 ± 0,37	34,2 ± 0,08	20,0 ± 0,78	14,4 ± 0,90	52,3	58,0
			sem			21,9 ± 0,45	17,9 ± 0,32	47,8	47,7
		20±2	com			20,2 ± 0,99	9,80 ± 0,09	51,8	71,3
			sem			21,2 ± 0,27	15,7 ± 0,28	49,5	54,2
12	Óleo de gergelim/ Ausente	5±3	com	42,5 ± 0,28	37,0 ± 0,41	19,2 ± 0,12	13,2 ± 0,07	54,8	64,3
			sem			20,5 ± 0,49	15,5 ± 1,76	51,6	58,0
		20±2	com			20,0 ± 1,02	11,8 ± 0,20	52,9	68,1
			sem			19,2 ± 0,64	14,1 ± 0,13	54,8	62,0

Fonte: Adaptado de Valdes *et al*, 2026.

A Figura 13 apresenta os perfis de concentração em função do tempo para cada fitofármaco, organizados de acordo com o excipiente. Esses perfis foram estabelecidos a partir das médias dos mínimos quadrados das concentrações dos cannabinóides THC e CBD, permitindo uma análise comparativa mais robusta entre as diferentes formulações. A análise dos perfis de degradação revelou que a maioria das formulações manteve uma taxa de degradação sem variações acentuadas no decorrer do experimento. Contudo, variações significativas foram observadas nas amostras 11 e 12, compostas por óleo de gergelim, as quais apresentam uma aceleração na taxa de degradação entre os dias 30 e 45; após esse intervalo, verifica-se uma redução progressiva da referida taxa, novamente se estabilizando nos níveis observados na fase inicial do experimento.

Figura 13 - Gráficos do perfil das médias dos mínimos quadrados da concentração dos cannabinóides THC e CBD presentes nos fitofármacos compostos por diferentes excipientes.



* Triglicerídeos de Cadeia Média, **Óleo de Oliva Extra Virgem.

Fonte: Adaptado de Valdes *et al*, 2026.

Um comportamento análogo foi identificado nas amostras 9 e 10 durante os primeiros 15 dias, caracterizado pelo aumento acentuado na taxa de degradação durante este período,

seguido por uma estabilização em taxas de degradação inferiores, as quais se mantiveram até o encerramento do estudo.

Comparando as porcentagens de degradação totais é evidente que o melhor desempenho, quanto à menor degradação dos cannabinóides, é atribuído às amostras 8, 9, 10 (Tabela 4), que empregam como excipiente o óleo de milho. Nestas amostras, as porcentagens de degradação oscilaram entre 15,1% e 37,7% e na faixa de 20,1% até 49,9% para o CBD e o THC, respectivamente, nas variadas condições de armazenamento. Uma exceção a este comportamento é a amostra 7 que, embora também formulada com óleo de milho, apresentou maiores porcentagens de degradação totais, com variações entre 27,4% e 54,8% para o CBD, e entre 37,6% e 75,4% para o THC. Essa diferença de desempenho pode ser atribuída à procedência das amostras, uma vez que as amostras 9 e 10 foram obtidas de fornecedores diferentes dos fornecedores das amostras 7 e 8. Consequentemente, o excipiente utilizado pode apresentar características físico-químicas distintas, tais como ligeiras variações na composição de ácidos graxos e níveis de acidez, sendo este último fator reconhecido por promover processos oxidativos dos cannabinóides em condições ácidas, conforme documentado no estudo de Jaidee *et al.* (2021). Tais particularidades podem ter contribuído para uma maior preservação dos cannabinóides nas amostras 8, 9 e 10. Cabe ressaltar que a caracterização dos excipientes não foi realizada em decorrência das limitações do tamanho amostral.

Adicionalmente, ao analisar os perfis de degradação dos fitofármacos formulados com óleo de milho como excipiente (Figura 13b), observa-se que, durante os primeiros 15 dias, houve um aumento acentuado na taxa de degradação de ambos os cannabinóides nas amostras 9 e 10, para a amostra 9 a taxa de degradação do CBD foi de 0,5533 mg/dia, enquanto o THC degradou em média 0,4333 mg/dia. Após esse período, as taxas de degradação reduziram, assumindo um comportamento sem variações significativas até o término do estudo, falando da amostra 9 para o CBD as taxas diminuíram para 0,133 mg/dia, enquanto o THC apresentou uma taxa de degradação de 0,066 mg/dia. Embora tenha sido registrado um decréscimo inicial significativo nas concentrações dos cannabinóides, os perfis de degradação associados ao óleo de milho destacaram-se, em comparação aos demais excipientes, por apresentarem as menores taxas de degradação e, consequentemente, conferirem maior estabilidade aos princípios ativos ao longo do tempo.

Da mesma forma, ao examinar os perfis de concentração das amostras 7 e 8 (Figura 13b), constata-se que o CBD apresentou menores taxas de degradação na formulação contendo exclusivamente esse cannabinoide como princípio ativo (Figura 13b, CBD⁸), em comparação com o fitofármaco que continha ambos cannabinóides na sua composição (Figura 13b, CBD⁷), independentemente das condições de armazenamento avaliadas (Tabela 4, amostras 7 e 8). Além disso, os perfis de degradação dos cannabinóides nas amostras 7 e 8 caracterizaram-se por apresentarem uma evolução mais suave ao longo do tempo, quando comparados com os perfis das amostras 9 e 10, com taxas de degradação baixas e sem variações significativas durante todo o período experimental.

Como resultado, as porcentagens de degradação para a amostra 8, formulada apenas com CBD, variaram entre 15,1% e 35,7% (Tabela 4). Em contraste, para o fitofármaco constituído por ambos os cannabinóides (Tabela 4, amostra 7), as porcentagens de degradação variaram entre 27,4% e 54,8% para o CBD, e entre 37,6% e 75,4% para o THC. Os resultados obtidos estão em consonância com os reportados por Yangsud *et al.* (2021), cujo estudo evidenciou que, nos 90 dias de experimento, considerando os fitofármacos armazenados sob temperaturas de 4 °C e 30 °C e protegidos da luz, tanto o THC quanto o CBD apresentaram maior estabilidade quando formulados com os excipientes de óleo de milho, óleo de oliva e óleo de gergelim. Nesses casos, as porcentagens de degradação não ultrapassaram 20% até o final do experimento, com taxas de degradação similares às observadas no presente estudo, o que demonstra um desempenho superior em comparação aos demais excipientes testados, o óleo de soja, óleo de canola, óleo de girassol e misturas entre eles.

Por outro lado, com base na análise dos perfis de concentração da Figura 13, pode-se observar que as maiores taxas de degradação ocorreram nos fitofármacos que utilizavam triglicerídeos de cadeia média (TCM) e o óleo de gergelim como excipiente (Figura 13, (a) e (c)). Para o fitofármaco formulado em TCM, é notório que tanto o THC quanto o CBD apresentaram maiores taxas de degradação quando empregados isoladamente como princípios ativos (Figura 13a, THC³ e CBD²), em comparação com o fitofármaco constituído por ambos os cannabinóides (Figura 13a, THC¹ e CBD¹). As porcentagens de degradação total dos fitofármacos contendo um único cannabinoide variaram entre 30,1% e 98,5% para o THC, e entre 61,5% e 94,6% para o CBD conforme apresentado na Tabela 4 (amostras 2a, 2b, 3a, 3b), sob as diferentes condições de armazenamento avaliadas. Ao contrário, o fitofármaco que continha ambos cannabinóides como princípio ativo (Tabela 4, amostras 1a e

1b) apresentou taxas de degradação inferiores, resultando em porcentagens de degradação totais que variaram de 16,5% a 58,0% para o CBD e de 14,7% a 99,7% para o THC.

No fitofármaco formulado com ambos os cannabinóides diluídos em TCM, observou-se, de forma evidente, que o THC apresentou maior suscetibilidade à degradação em comparação ao CBD na maioria das condições de armazenamento avaliadas. Esse comportamento foi particularmente acentuado sob exposição à luz, uma vez que as porcentagens de degradação total do THC superaram consistentemente as registradas para o CBD (Tabela 4, amostras 1a e 1b). É igualmente relevante destacar que, ao comparar os fitofármacos constituídos por um único cannabinóide como princípio ativo e diluídos em TCM, observou-se que o THC apresentou menor degradação em relação ao CBD quando mantido em condições protegidas da luz, independentemente da temperatura de armazenamento. Esse comportamento evidencia uma maior estabilidade do THC em ambientes sem exposição luminosa, conforme demonstrado pelos dados da Tabela 4 (Amostras 2a, 2b, 3a e 3b). A maior estabilidade do CBD em comparação ao THC encontra-se amplamente documentada em diversos estudos sobre a estabilidade de cannabinóides presentes em resinas ou dissolvidos em solventes (Smith, 1997; Lindholst, 2010; Zivovinic, Alder, Allenspach, & Steuer, 2018; Grafström, 2019). Esse fenômeno é atribuído, sobretudo, à estrutura molecular do THC, cuja conformação inclui um anel benzênico (Figura 4), o qual se mostra particularmente suscetível a reações oxidativas.

Observa-se ainda que, tanto o CBD quanto o THC apresentaram porcentagens de degradação total significativamente inferiores no fitofármaco formulado com ambos cannabinóides como princípios ativos, em comparação com aqueles constituídos por apenas um deles. No caso do THC, as diferenças nas porcentagens de degradação variaram entre 14,4% e 21,7% na ausência de luz, enquanto sob incidência luminosa tais diferenças foram menos pronunciadas, oscilando entre 2,6% e 12,8%, embora ainda significativas em alguns casos. Esse comportamento pode ser atribuído à elevada fotossensibilidade da molécula de THC. No que se refere ao CBD, as diferenças nas porcentagens de degradação foram consistentemente superiores às observadas para o THC, independentemente das condições de armazenamento, com valores entre 30,7% e 51%.

Analisando os perfis de concentração do fitofármaco que usa como excipiente o óleo de gergelim (Figura 13, (c)) é possível constatar que eles exibem as maiores taxas de degradação, em comparação com os outros fitofármacos estudados, com uma taxa de

degradação acentuada durante o período compreendido entre os dias 30 e 45 do estudo, reduzindo a um valor menor, sem variação abrupta, até o final do experimento. Observando as porcentagens de degradação totais (Tabela 4, amostras 11 e 12), percebe-se que as concentrações dos cannabinóides diminuíram em torno de 47,8% até 54,8% e de 47,7% até 71,3% para o CBD e o THC respectivamente, durante os 6 meses de experimento, tendo o óleo de gergelim apresentado a menor variabilidade das concentrações entre os cannabinóides estudados, nas diversas condições de armazenamento.

Ao analisar as porcentagens de degradação total sob as diferentes condições de armazenamento, torna-se evidente que o THC demonstrou maior suscetibilidade à fotodegradação em comparação ao CBD. Nas condições em que os fitofármacos foram expostos à luz, o THC apresentou degradação mais acentuada, superando as porcentagens de degradação do CBD por diferenças que variaram de 5,7% a 19,5%. Essa maior susceptibilidade foi particularmente pronunciada sob temperatura ambiente e exposição à luz, conforme registrado na Tabela 4 (amostras 11 e 12).

Por último, com base na análise dos perfis de concentração dos fitofármacos formulados com óleo de oliva extravirgem (Figura 13, (d)), observa-se que as taxas de degradação se mantiveram relativamente constantes ao longo do período experimental, resultando em curvas de concentração caracterizadas por um decréscimo gradual, sem alterações abruptas. As porcentagens de degradação total dos cannabinóides nessa formulação variaram entre 19,4% e 55,3% para o CBD, e entre 9,1% e 77,5% para o THC, conforme as diferentes condições avaliadas (Tabela 4, amostras 4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b).

Nos fitofármacos formulados em óleo de oliva, observou-se que o CBD se degradou em menor proporção naquele fitofármaco que continha apenas esse cannabinóide como princípio ativo, em comparação com o fitofármaco que era composto pelos dois cannabinóides. Por exemplo, a amostra 5a (Tabela 4) evidenciou um decréscimo menor da concentração de CBD em comparação com a amostra 4a (Tabela 4), com uma diferença de 28,5% entre as porcentagens de degradação totais de CBD, este comportamento foi notório em condições refrigerada e protegidas da luz. De modo análogo há uma diferença significativa entre as porcentagens de degradação totais de CBD entre as amostras 4b e 5b, sendo que a amostra que era constituída unicamente por CBD (5b) sofreu uma redução na concentração em torno de 35,9% menor que a amostra 4b, sob as mesmas condições. Evidencia-se, assim, uma maior estabilidade da molécula de CBD no fitofármaco em que este cannabinóide figura como

único princípio ativo, este resultado é replicado em menor medida nas outras condições de armazenamento, excetuando a condição de temperatura refrigerada e exposição luminosa, onde as menores porcentagens de degradação de CBD foram observadas nas amostras que eram constituídas pelos dois cannabinóides, com diferenças entre as porcentagens de degradação totais que variaram de 5,2% até 7,2% quando comparados com o fitofármaco constituído unicamente pelo CBD como princípio ativo.

Um comportamento análogo ao anterior foi observado para a molécula de THC. Nos fitofármacos em que o THC figurava como único princípio ativo, as porcentagens de degradação total foram inferiores, para a maioria das condições de armazenamento, quando comparadas àquelas do fitofármaco constituído pelos dois cannabinóides. As diferenças entre as porcentagens de degradação total do THC variaram de 5,2% até 26,4%. Esse comportamento evidencia uma maior estabilidade do THC nas formulações em que ele é o único princípio ativo e usa como excipiente o óleo de oliva.

A comparação do desempenho dos diferentes excipientes permite justificar os resultados do estudo de estabilidade com base na composição de ácidos graxos que os constitui. No caso do óleo de milho, este é composto predominantemente por ácido linoleico, um ácido graxo poli-insaturado que representa, em média, 60% de sua composição (Figura 6). A presença de ligações duplas em sua estrutura confere elevada suscetibilidade a ataques por radicais livres e à propagação de processos oxidativos, os quais atuam como mecanismo de blindagem dos cannabinóides: os ácidos graxos são oxidados preferencialmente, sacrificando-se para preservar os cannabinóides da degradação oxidativa. Esse comportamento também foi observado no estudo conduzido por Yangsud *et al.* (2021), no qual, ao longo de 90 dias de avaliação da estabilidade dos cannabinóides THC e CBD, constatou-se que o desempenho dos fitofármacos variava conforme o excipiente utilizado na formulação. Os autores destacaram a eficácia dos óleos de gergelim, coco e oliva, evidenciando que os ácidos graxos que os compõem atuam como antioxidantes, promovendo maior estabilidade dos princípios ativos.

Em contrapartida, o TCM consiste em um refinado do óleo de coco composto predominantemente por ácidos graxos saturados de cadeia média, como os ácidos cáprico (C₁₀; 40–50%) e caprílico (C₈; 50–60%). Por serem saturados, esses ácidos graxos não possuem ligações duplas que os tornem suscetíveis a processos oxidativos.

Consequentemente, o mecanismo de blindagem não ocorre, o que explica as elevadas porcentagens de degradação observadas nos fitofármacos formulados com esse excipiente.

No que se refere aos fitofármacos constituídos por óleo de gergelim e óleo de oliva, observa-se que seus perfis de ácidos graxos são compostos, em maior proporção, por ácidos graxos monoinsaturados, com destaque para o ácido oleico. Este representa entre 55% e 83% da composição do óleo de oliva (Figura 7), enquanto no óleo de gergelim varia de 34,4% a 45,5%. Por ser mono-insaturado, o ácido oleico apresenta menor número de sítios reativos passíveis de oxidação em comparação ao ácido linoleico, o que reduz a extensão do mecanismo de blindagem dos cannabinóides e justifica as maiores porcentagens e taxas de degradação dos cannabinóides registradas para esses dois excipientes. Adicionalmente, as porcentagens de ácido linoleico (um ácido graxo poli-insaturado) situam-se entre 36,4% e 47,9% no óleo de gergelim (ANVISA, 2021), e entre 3,5% e 21% no óleo de oliva (ANVISA, 2021), evidenciando teores inferiores aos observados no óleo de milho. Dessa forma, o efeito de blindagem dos cannabinóides mostra-se menos pronunciado, uma vez que as proporções de ácidos graxos poli-insaturados são reduzidas e há predominância de ácidos graxos monoinsaturados, que conferem menor capacidade antioxidante ao excipiente.

Com base no exposto, evidencia-se que os próprios excipientes podem atuar como antioxidantes, prevenindo processos oxidativos nos cannabinóides em graus variáveis conforme sua composição.

Adicionalmente foi construído um registro fotográfico mês a mês, dos fitofármacos expostos à incidência lumínica nas duas condições de temperatura. Na Figura 14 está registrada a evolução dos fitofármacos armazenados sob refrigeração, enquanto na Figura 15 está compilada a evolução dos óleos armazenados em temperatura ambiente. Nas duas Figuras, observa-se que, ao longo do experimento, os extratos adquiriram tonalidade mais escura, fenômeno atribuído à polimerização oxidativa dos acilgliceróis (monoacilgliceróis, diacilgliceróis e triacilgliceróis — TAGs), conforme relatado por Chen e Sun (2023). Os óleos vegetais são constituídos majoritariamente por TAGs, como foi comentado anteriormente, os quais são formados por uma molécula de glicerol esterificada a três ácidos graxos. Devido à presença de duplas ligações insaturadas em suas cadeias, esses ácidos graxos tornam os TAGs suscetíveis a reações de polimerização oxidativa, processo que é significativamente acelerado pelo aumento da energia térmica. A polimerização oxidativa dá lugar a

componentes polares que contêm grupos carbonila, ligações duplas conjugadas e outras estruturas, que provocam o escurecimento do óleo.

Da mesma forma, percebe-se nas Figuras 14 e 15 como a quantidade de energia térmica influencia na formação dos componentes oxidativos. Entre os óleos armazenados a diferentes temperaturas, é notório um escurecimento mais acentuado nos fitofármacos armazenados em temperatura ambiente em comparação com os óleos armazenados sob refrigeração, que apresentaram um escurecimento menor.

Figura 14 - Registro periódico da aparência física dos óleos armazenados a 5°C expostos à luz.





Fonte: Autor, 2026.

Figura 15 - Registro periódico da aparência física dos óleos armazenados a 20°C e expostos à luz.



Fonte: Autor, 2026.

No que se refere ao efeito dos antioxidantes, observou-se que este não se manifestou de forma homogênea, revelando-se significativo apenas para amostras específicas. O butil-hidroxianisol (BHA) apresentou efeito relevante nos fitofármacos formulados com óleo de gergelim: na amostra contendo BHA (Tabela 4, amostra 11), as porcentagens de degradação do CBD foram entre 2% e 11% inferiores, enquanto as diferenças nas concentrações de THC entre o fitofármaco dopado com o antioxidante e aquele sem aditivo oscilaram entre 3% e 22% menores para a formulação com BHA. Em contrapartida, o efeito do BHA no óleo de milho não foi significativo.

Quanto à vitamina E (tocoferol), observou-se efeito positivo significativo apenas para um conjunto restrito de amostras. No fitofármaco formulado com TCM, sua ação mostrou-se relevante exclusivamente para a amostra contendo CBD, na qual as porcentagens de degradação foram entre 2,6% e 5,9% inferiores nas formulações suplementadas com o antioxidante. No caso do óleo de oliva, a vitamina E demonstrou efeito relevante apenas nas amostras constituídas por ambos os cannabinóides e naquela contendo exclusivamente CBD. Nessas condições, as diferenças entre as amostras dopadas e as não dopadas situaram-se entre 2% e 11% para o CBD, com menores porcentagens de degradação registradas nas formulações com antioxidante, enquanto o THC apresentou reduções na degradação total que variaram entre 3% e 22% nas amostras contendo vitamina E.

5.2. Efeito das condições de armazenamento

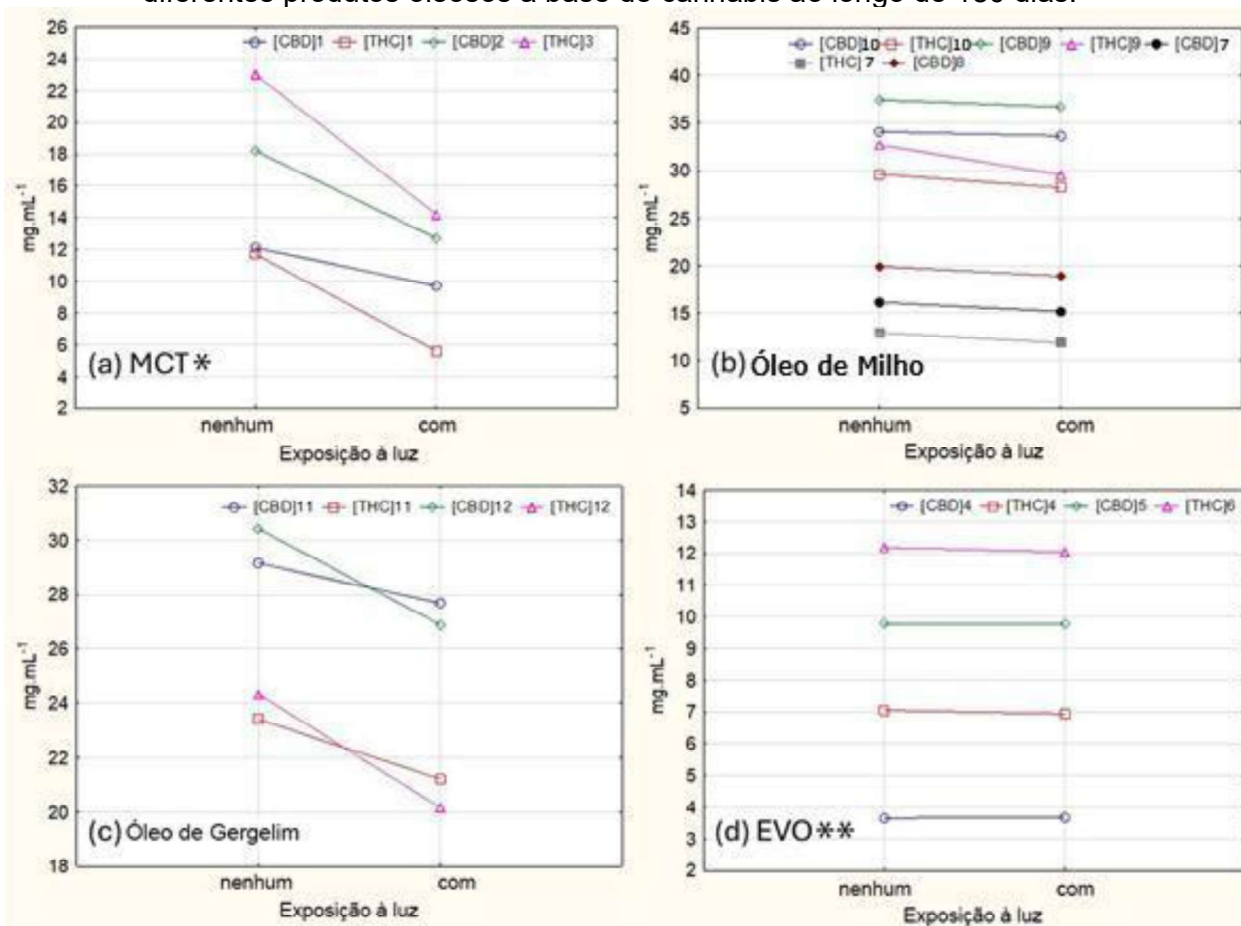
5.2.1. Luz

Baseado nos resultados obtidos no tratamento estatístico é evidente que tanto para o THC como para CBD, a luz é uma variável que contribui para a degradação, independentemente do excipiente no qual esteja formulado o fitofármaco, uma vez que os valores p do teste de variância ANOVA foram superiores ao nível de significância estabelecido ($p > 0,05$), indicando uma influência considerável da luz na degradação de ambos cannabinóides. Assim, os resultados revelaram que, para todos os fitofármacos estudados, as maiores porcentagens de degradação total dos cannabinóides, tanto de CBD como de THC, foram observadas sob condições de exposição à luz (Tabela 4). Também ficou evidente que o cannabinóide mais suscetível à fotodegradação é o THC, com uma porcentagem de degradação total de 99,7% sob temperatura ambiente e exposição à luz (Tabela 4, amostra 1.a), enquanto o CBD sofreu uma menor degradação total, em torno de 58% nas mesmas

condições. Este comportamento também é observado nas amostras constituídas pelo óleo de gergelim, o óleo de milho e o TCM.

Analisando a Figura 16, que compara as médias dos mínimos quadrados das concentrações dos fitocannabinóides em função da variável luz, fica evidente que os fitofármacos que usam como excipiente o TCM (Figura 16 (a)) e o óleo de gergelim (Figura 16 (c)) foram os mais suscetíveis a fotodegradação. Para essas amostras, é evidente como as médias de concentração diferem consideravelmente entre as possíveis condições (sem luz e com luz), sendo que as menores médias foram alcançadas nas condições de exposição à luz. Cabe ressaltar que, como foi comentado anteriormente, houve uma maior degradação de THC em todas as amostras expostas à luz (THC¹, THC³, THC¹¹ e THC¹²), comparadas com a degradação de CBD (CBD¹, CBD², CBD¹¹ e CBD¹²) nas mesmas condições, evidenciando uma maior fotossensibilidade do THC.

Figura 16 - Efeito da luz (Médias dos Mínimos Quadrados) sobre o CBD e o THC em diferentes produtos oleosos à base de cannabis ao longo de 180 dias.



* Triglicerídeos de Cadeia Média, **Óleo de Oliva Extra Virgem.

Fonte: Adaptado de Valdes *et al*, 2026.

Por outro lado, no óleo de oliva extravirgem (Figura 16 (d)), observa-se uma relativa estabilidade em relação à exposição à luz, uma vez que as concentrações médias dos cannabinóides não apresentaram variações tão pronunciadas entre as duas condições avaliadas (CBD⁴, CBD⁵, THC⁴ e THC⁵), em comparação com os fitofármacos anteriormente discutidos. Por fim, a análise do fitofármaco formulado com óleo de milho (Figura 16 (b)) revela igualmente uma certa estabilidade frente à luz, ainda que inferior à observada para o óleo de oliva em determinados casos, como exemplificado pelas amostras 7, 9 e 10. As concentrações médias dos cannabinóides apresentaram pequenas diferenças entre as duas condições, não ultrapassando 4 mg/mL. Também da mesma forma como foi evidente nos fitofármacos constituídos pelo óleo de gergelim e o TCM, há uma maior degradação de THC (THC¹⁰ e THC⁹) se comparado com a degradação de CBD (CBD¹⁰ e CBD⁹) em condições em que a luz esteve presente.

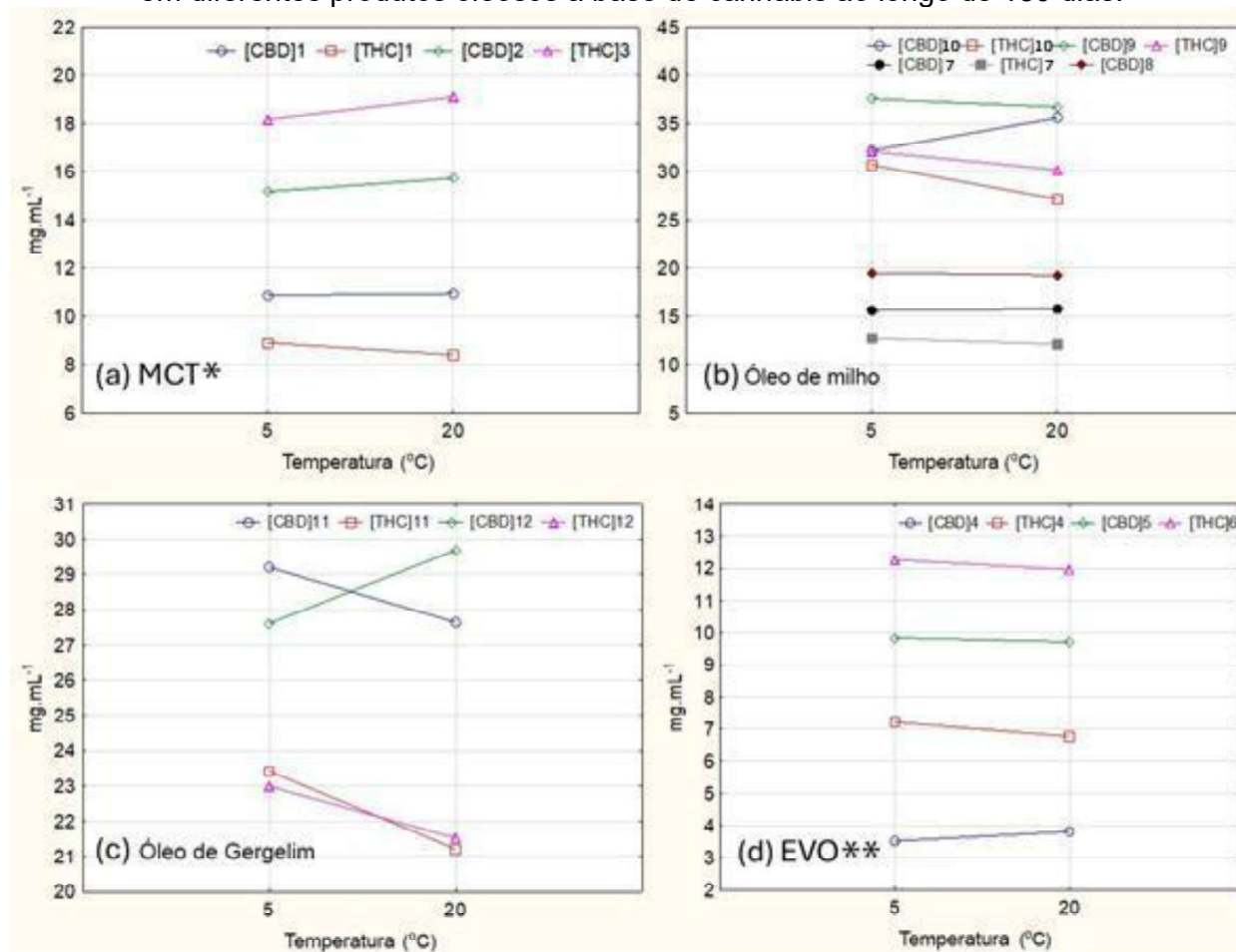
A fotossensibilidade dos cannabinóides é relatada em diversos estudos (Pacifici *et al.*, 2017; Trofin *et al.*, 2012; Grafström *et al.*, 2019; Lydon *et al.*, 1987; Zamengo *et al.*, 2019; Seccamani *et al.*, 2021). Em investigações que envolveram o armazenamento de amostras oleosas, Trofin *et al.* (2012) observaram que o THC apresentava maior suscetibilidade em comparação ao CBD. Em contrapartida, quando se trata de resinas, as evidências tornam-se mais divergentes. Enquanto alguns autores apontam que a luz afeta exclusivamente o THC, Lydon *et al.* (1987), em um ensaio conduzido sob irradiação ultravioleta, registrou degradação do CBD, sem observar o mesmo fenômeno para o THC. Ademais, conforme demonstrado por Seccamani (2021) em estudo com diferentes solventes, a taxa de fotodegradação está intrinsecamente ligada à composição do extrato. Essas variáveis provavelmente explicam a frequente ocorrência de resultados conflitantes na literatura.

5.2.2. Temperatura

Com base na análise dos dados obtidos por meio do tratamento estatístico ANOVA, que compara as médias de concentração dos mínimos quadrados dos cannabinóides em função da temperatura (Figura 17), observa-se que este parâmetro exerce um efeito relevante na degradação desses compostos. Os valores de p associados a essa variável foram superiores ao nível de significância estabelecido ($p > 0,05$), indicando uma influência estatisticamente significativa da temperatura. No entanto, esse efeito mostrou-se menos relevante na degradação quando comparado ao da exposição à luz, uma vez que, para a

variável luz, as diferenças entre as médias de concentração foram maiores do que aquelas observadas em relação à temperatura.

Figura 17 - Efeito da temperatura (Médias dos Mínimos Quadrados) sobre o CBD e o THC em diferentes produtos oleosos à base de cannabis ao longo de 180 dias.



* Triglicerídeos de Cadeia Média, **Óleo de Oliva Extra Virgem.

Fonte: Adaptado de Valdes *et al*, 2026.

Ao observar os gráficos compilados na Figura 17, torna-se evidente que a temperatura apresentou um comportamento mais aleatório em comparação aos resultados obtidos para a variável luz. Para a temperatura, os perfis de degradação não apresentaram um padrão associado aos excipientes nem ao analito. Para o CBD a maior degradação ocorreu sob condições refrigeradas, como é o caso das amostras CBD², CBD⁴, CBD⁷ e CBD¹², enquanto as demais amostras apresentaram maior estabilidade sob condições de refrigeração como é o caso das amostras CBD¹, CBD⁵, CBD⁸, CBD⁹ e CBD¹¹ (Figura 17, (a), (d), (b) e (c)).

De modo geral, observa-se que as maiores porcentagens de degradação do THC ocorreram sob temperatura ambiente, comportamento nitidamente identificado nas amostras formuladas com óleo de milho, óleo de gergelim e óleo de oliva extravirgem (Figura 17, (b), (c) e (d)). Uma exceção a esse padrão foi verificada na amostra THC³ (Figura 17, (a)), caracterizada por conter apenas THC dissolvido em TCM, a qual apresentou menores concentrações médias em temperatura ambiente. Por outro lado, o fitofármaco formulado com ambos os cannabinóides diluídos em TCM evidenciou menores porcentagens de degradação sob condições refrigeradas.

A variação observada nos resultados em relação à temperatura pode ser justificada pelas diferenças, ainda que sutis, na composição das amostras, tais como interações entre os cannabinóides, o excipiente e componentes minoritários da matriz, ou pelos efeitos combinados de outros fatores associados às condições de armazenamento. No entanto, não foi possível verificar essas hipóteses no âmbito do presente estudo, o que evidencia a necessidade de investigações mais aprofundadas. Apesar dessa limitação, ficou evidente que os cannabinóides que apresentaram a menor diferença de concentração entre os dois níveis de temperatura foram os fitofármacos formulados em óleo de milho, especificamente as amostras 7 e 8 (Figura 17, (b) THC⁷, CBD⁷ e CBD⁸); óleo de oliva (Figura 17 (d), THC⁴, CBD⁴, CBD⁵ e THC⁶) e o TCM (Figura 17 (d), CBD¹, THC¹, CBD², THC³), todas elas inferiores a 2 mg/mL entre os dois níveis de temperatura. Por outro lado, a maior diferença entre as médias de concentração dos cannabinóides foi observada para as amostras formuladas em óleo de gergelim (Figura 17 (c), THC¹¹, CBD¹¹, CBD¹² e THC¹²) com diferenças que atingiram até 2,3 mg/mL para os dois cannabinóides; e algumas amostras específicas do fitofármaco formulado em óleo de milho, as amostras 9 e 10 (Figura 17 (c), THC⁹, CBD⁹, CBD¹⁰ e THC¹⁰), com uma diferença de concentração dos cannabinóides de até 4 mg/mL.

Ao comparar os resultados obtidos no presente estudo com os dados disponíveis na literatura, verifica-se que, de acordo com a investigação conduzida por Yangsud *et al.* (2021), a variabilidade na concentração dos cannabinóides armazenados a 4 °C e 30 °C, na ausência de luz, não se mostrou acentuada para os fitofármacos formulados com óleo de milho e óleo de oliva. Em contrapartida, o óleo de gergelim apresentou maior variação, especialmente para o THC, cuja diferença de concentração entre os dois níveis de temperatura atingiu cerca de 20% a menos no fitofármaco mantido a 30 °C, enquanto o CBD apresentou uma menor variação, com diferenças nas porcentagens de degradação que não superam 5% entre as duas condições de armazenamento, mostrando uma maior estabilidade quando armazenado

a 4 °C. Apesar da pequena variação observada para os óleos de milho e oliva, os resultados demonstram que, no fitofármaco constituído por óleo de milho, as concentrações de THC foram ligeiramente inferiores na amostra armazenada a 30 °C em comparação àquela mantida a 4 °C, enquanto o CBD apresentou concentrações equivalentes entre as duas condições de temperatura. Esse comportamento repetiu-se para o óleo de oliva, no qual o CBD não exibiu variações significativas, ao contrário do THC, que apresentou diferença sutil entre as duas condições, com menor degradação observada na amostra armazenada a 4 °C. Tal perfil assemelha-se ao evidenciado nos resultados do presente estudo, reforçando a estabilidade relativa do óleo de milho e do óleo de oliva sob as duas condições de temperatura avaliadas.

Trofin *et al.* (2012), também observou maior degradação do THC a 22 °C em comparação com a temperatura de 4 °C, embora essa diferença não tenha sido tão acentuada. Para o CBD, no entanto, a temperatura não exerceu influência. Por outro lado, Pacifici *et al.* (2017) relataram taxas de degradação semelhantes para o THC e o CBD em óleo de oliva durante 14 dias, tanto a 25 °C quanto a 4 °C, com ambos os cannabinóides atingindo cerca de 50% de degradação. Quando analisamos isoladamente as amostras de óleo de oliva do presente estudo, verificamos um comportamento equivalente ao descrito por Pacifici *et al.* (2017), uma vez que a temperatura não promoveu diferenças significativas entre o CBD e o THC (Figura 17, (d)). Em materiais resinosos, Zamengo *et al.* (2019) reportou uma degradação média do THC entre 11% e 13% a 22 °C ao longo de 100 dias, sem alterações expressivas nas amostras mantidas sob refrigeração, ainda que em condições de ausência de luz. No mesmo estudo, o CBD não apresentou variações relevantes. Resultados muito semelhantes foram igualmente observados por Grafström (2019) em materiais resinosos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo de estabilidade desenvolvido no período de seis meses revelou que, na degradação dos cannabinóides, tanto as variáveis intrínsecas dos fitofármacos (excipientes, teor de cannabinóides e teor de antioxidantes) como as variáveis controladas (luz e temperatura), exercem um papel significativo na estabilidade dos cannabinóides estudados.

O estudo de estabilidade revelou que os fitofármacos formulados com óleo de milho foram os que apresentaram maior estabilidade para ambos os cannabinóides, registrando percentuais de degradação total para os cannabinóides que variaram entre 16,4% e 24,4% para o THC e o CBD respectivamente. Em contrapartida, o excipiente que conferiu a menor estabilidade foi o TCM, atingindo porcentagens de degradação de 99,7% e de 94,6% para o THC e CBD, respectivamente, nas condições de temperatura ambiente e exposição à luz. Esse desempenho parece estar intrinsecamente relacionado ao perfil de ácidos graxos de cada excipiente, uma vez que, conforme a composição, cada um exerce um efeito de blindagem contra processos oxidativos que podem afetar os cannabinóides. O óleo de milho, composto majoritariamente por ácidos graxos poli-insaturados, oferece maior proteção contra esses processos, atuando como molécula de sacrifício e prevenindo a oxidação dos cannabinóides. Por outro lado, o TCM, constituído integralmente por ácidos graxos saturados, os quais não são propensos a tais processos oxidativos, apresenta uma capacidade de blindagem significativamente inferior. Quanto ao óleo de oliva, este demonstrou estabilidade inferior à do óleo de milho, porém superior à do TCM e à do óleo de gergelim, embora tenha evidenciado considerável variabilidade na degradação entre o THC e o CBD. O óleo de gergelim, por sua vez, apresentou maiores taxas de degradação, ainda que inferiores às observadas no TCM, e menor variabilidade na degradação entre ambos cannabinóides.

Falando dos cannabinóides, o THC mostrou-se mais suscetível a degradação que o CBD nas diversas condições de armazenamento, independentemente do excipiente, ou se o fitofármaco era composto unicamente por um ou os dois cannabinóides, atingindo porcentagens de degradação de 99,7% sob as condições de armazenamento mais agressivas (temperatura ambiente e exposição à luz). Também foi evidente que, segundo o excipiente, a estabilidade dos cannabinóides variou em função de se o fitofármaco continha um ou os dois cannabinóides como princípio ativo. No caso do óleo de milho, o CBD apresentou maior

estabilidade no fitofármaco formulado apenas com esse princípio ativo, com diferenças nas porcentagens de degradação com o fitofármaco compostos pelos dois cannabinóides que oscilaram entre 12,3% e 31%. No fitofármaco formulado em TCM, ambos cannabinóides foram mais estáveis no fitofármaco com os dois cannabinóides como princípio ativo. Por outro lado, no óleo de oliva, ambos cannabinóides foram mais estáveis nos fitofármacos onde apenas um deles figurava como princípio ativo.

A presença de antioxidantes foi estatisticamente significativa, mas seu efeito não foi tão eficaz quanto o esperado. No óleo de gergelim, foram observadas diferenças nas porcentagens de degradação que variam de 5,3 a 10%, com exceção das amostras contendo BHA. Em relação à vitamina E, observou-se que ela exerceu um efeito preventivo mais eficaz em algumas amostras do que em outras. Em geral, as porcentagens de degradação foram de 2 a 11% e de 3 a 22% menor do que em amostras sem a vitamina E, para CBD e THC, respectivamente. A adição de antioxidantes mostra-se promissora, mas requer estudos adicionais.

A incidência luminosa configurou-se como a variável de armazenamento de maior relevância, promovendo as menores concentrações dos cannabinóides nos fitofármacos expostos à luz. Em contrapartida, os óleos mantidos sob proteção da luz apresentaram estabilidade superior, registrando consistentemente os maiores teores de ambos os cannabinóides. A temperatura, por sua vez, constituiu a segunda variável mais influente no processo degradativo, embora com comportamento menos uniforme do que o observado para a variável luz. Seu impacto global foi menor, resultando em diferenças modestas, no caso mais extremo, atingindo até 4 mg/mL entre os teores de cannabinóides armazenados a 5 °C e 20 °C, evidenciando certa aleatoriedade nos resultados. De modo geral, o THC mostrou-se mais estável em temperaturas refrigeradas para todos os excipientes. Quanto ao CBD, embora na maioria das amostras também tenham sido registradas menores porcentagens de degradação sob refrigeração, algumas amostras particulares apresentaram maior estabilidade em temperatura ambiente.

Os resultados apresentados evidenciam a elevada sensibilidade dos principais cannabinóides utilizados na terapia com Cannabis, bem como a relevância dos estudos de estabilidade nesta área. Em síntese, pode-se afirmar que, entre os excipientes investigados, destacam-se o óleo de milho e o óleo de oliva extravirgem como as formulações mais promissoras, especialmente quando associados a recipientes opacos e à adição de

antioxidantes. Recomenda-se que esses fitofármacos sejam armazenados sob refrigeração durante todo o período de tratamento e protegidos da luz. Contudo, é importante destacar que, mesmo nessas condições, ocorrem níveis consideráveis de degradação, os quais ultrapassam, em todos os casos, os 10%. Essas porcentagens são clinicamente significativas no contexto terapêutico, exigindo ajustes da dosificação a cada dois ou três meses.

7. REFERÊNCIAS

AL UBEED, H.M.S.; BHUYAN, D.J.; ALSHERBINY, M.A.; BASU, A.; VUONG, Q.V. A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. *Molecules* 2022, 27, 604. <https://doi.org/10.3390/molecules27030604>

ANGELES LOPEZ, G. E.; BRINDIS, F.; CRISTIANS NIIZAWA, S.; VENTURA MARTINEZ, R. Cannabis sativa L., una planta singular. *Rev. mex. cienc. farm* [online]. 2014, vol.45, n.4 [citado 2026-05-23], pp.1-6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es&nrm=iso. ISSN 1870-0195.

BAEK, Y.; GRAB, H.; CHEN, C. Postharvest Drying and Curing Affect Cannabinoid Contents and Microbial Levels in Industrial Hemp (*Cannabis sativa* L.). *Plants*, v. 14, p. 414, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants14030414>.

BARRALES-CUREÑO HJ; LÓPEZ-VALDEZ LG; REYES C; CETINA-ALCALÁ VM; VASQUEZ-GARCÍA I; DIAZ-LIRA OF; et al. Características químicas, usos terapêuticos e aspectos legais dos canabinoides da Cannabis sativa: uma revisão. *Braz arch biol technol* [Internet]. 2020;63:e20190222. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020190222>

BINI, A. et al. Photodegradation of cannabidiol (CBD) and Δ^9 -THC in cannabis plant material. *Photochem. Photobiol. Sci.*, v. 23, n. 7, p. 1239–1249, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43630-024-00589-4>.

BLEBEA, N.M.; PRICOPIE, A.I.; VLAD, R.-A.; HANCU, G. Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 4204. <https://doi.org/10.3390/ijms25084204>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 24, de 14 de junho de 2011. Regulamento técnico que estabelece os requisitos para o registro e a renovação de registro de medicamentos específicos, nos termos desta Resolução. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 104, 15 jun. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 237, de 9 de dezembro de 2019. Procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização,

prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 9 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019. Critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 6 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 87, de 15 de março de 2021. lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição de ácidos graxos e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 mar. 2021.

Brian F. Thomas; Mahmoud A. ElSohly. Chapter 5 - Quality Control and Stability Assessment. In: Brian F. Thomas, Mahmoud A. ElSohly (ed.). The Analytical Chemistry of Cannabis. Elsevier, 2016. p. 83-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804646-3.00005-9>.

CARDOSO R. NÉDICE R. Estudo da estabilidade de fitocanabinoides em extratos medicinais de Cannabis sativa L, em diferentes condições de armazenamento. 2023. TCC (Biotecnologia) – Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza (ILACVN), UNILA Universidade Federal da Integração Latinoamericana, Foz do Iguaçu, 2023.

CHEN, X.; SUN, S. Color Reversion of Refined Vegetable Oils: A Review. Molecules 2023, 28, 5177. <https://doi.org/10.3390/molecules28135177>

CIOLINO L.A.; RANIERI T.L.; TAYLOR A.M.; Commercial cannabis consumer products part 1: GC-MS qualitative analysis of cannabis cannabinoids. Forensic Sci Int., v. 289, p. 429–37, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.032>.

CITTI C.; et al. Medicinal cannabis: Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 128, p. 201-209, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.033>.

COFFMAN C; GENTNER W; Cannabis sativa L.: effect of drying time and temperature on cannabinoid profile of stored leaf tissue. Bull Narc., v. 26, n. 1, p. 68–70, 1974.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. CFM regulamenta o uso do canabidiol no tratamento de epilepsia: Resolução CFM nº 2.113/2014. Brasília, DF: CFM, 2014. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/cfm-canabidiol.pdf. Acesso em: 24/05/2026.

DAS, P.C. et al. Postharvest Operations of Cannabis and Their Effect on Cannabinoid Content: A Review. Bioengineering, v. 9, p. 364, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080364>.

DE VITA, D. et al. Comparison of different methods for the extraction of cannabinoids from cannabis. Natural Product Research, v. 34, n. 20, p. 2952–2958, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1601194>.

ELSOHLY M. A.; SLADE D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. Life Sciences, v. 78, n. 5, p. 539-548, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>.

ESCOBAR, A. F. G.; QUINTERO, S. E. G.; JIMÉNEZ, Y. Y. L. Tendencias en investigación sobre factores agronómicos y usos potenciales de Cannabis sativa L.: Un estudio bibliométrico. Ciencia Transdisciplinar en la Nueva Era, p. 175, 2022.

FELLERMEIER M.; ZENK M. H. Prenylation of olivetolate by a hemp transferase yields cannabigerolic acid, the precursor of tetrahydrocannabinol. FEBS Letters, v. 427, 1998. DOI: 10.1016/S0014-5793(98)00450-5.

FLORES-SANCHEZ, I.J.; VERPOORTE, R. Secondary metabolism in cannabis. Phytochem Rev, v. 7, p. 615–639, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11101-008-9094-4>.

GARY RICHTER, et al. Chapter 38 - Cannabis sativa: an overview. In: Ramesh C. Gupta, Rajiv Lall, Ajay Srivastava (ed.). Nutraceuticals. 2. ed. Academic Press, 2021. p. 603-624. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821038-3.00038-0>.

GIOIELLI L.A. Óleos e gorduras vegetais: composição e tecnologia. Rev. bras. farmacogn. v. 5, n. 2, 1996. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

GRAFSTRÖM, K. et al. Effects of long term storage on secondary metabolite profiles of cannabis resin. *Forensic Sci. Int.*, v. 301, p. 331–340, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.05.035>.

HAWES MD; COHEN MR. Method of drying cannabis materials. Google Patents, 2015.

JAIDEE W; SIRIDECHAKORN I; NESSOPA S; et al. Kinetics of CBD, Δ^9 -THC Degradation and Cannabinol Formation in Cannabis Resin at Various Temperature and pH Conditions. *Cannabis & Cannabinoid Research*, v. 7, n. 4, p. 537-547, 2022. DOI: 10.1089/can.2021.0004.

JIN DAN; SHENGXI JIN; JIE CHEN. Cannabis indoor growing conditions, management practices, and post-harvest treatment: a review. *American Journal of Plant Sciences*, v. 10.06, p. 925, 2019.

LAZARJANI, M.P. et al. Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. *J Cannabis Res*, v. 3, p. 32, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>.

LEE C. K. Medicinal cannabis law in the USA: history, movements, trends, and countertrends. *BrJP*, v. 6, p. 7-11, 2023.

LEWIS-BAKKER M. M., et al. Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 4, n. 3, p. 183-194, 2019.

LINDHOLST, C. Long term stability of cannabis resin and cannabis extracts. *Australian Journal of Forensic Sciences*, 42(3), 181–190. (2010). <https://doi.org/10.1080/00450610903258144>

LIVINGSTON S. J. et al. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The Plant Journal*, v. 101, n. 1, p. 37-56, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/tpj.14516>.

LYDON J.; TERAMURA A. H. Photochemical decomposition of cannabidiol in its resin base. *Phytochemistry*, v. 26, n. 4, p. 1216–1217, 1987. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)82388-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)82388-2).

MACÊDO VIEIRA A. C.; PRAXEDES DA SILVA D.; MARTINS DE CARVALHO V. Caracterização morfológica de três variedades de Cannabis para uso medicinal. *Práticas Integrativas E Complementares: Visão Holística E Multidisciplinar - Volume 2*. p 21-29. 16/01/2022. DOI: 10.37885/211006412

MELINA B. O. Padrões De Qualidade Para Medicamentos Derivados De Cannabis Sp.: Da Matéria Prima Ao Produto Final. Ilhéus: Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior de Ilhéus, 2023. Disponível em: <https://siga.faculdadedeilheus.com.br/ArquivosAnexos/PortalProfessor/Tcc/1/66537a6b-4707-404e-87ec-0db572b3cb40.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2026.

MUJUMDAR AS. Principles, classification, and selection of dryers. Handb Ind Drying, v. 3, p. 3–32, 2006.

NAHAR L; UDDIN SJ; ALAM MA; SARKER SD. Extraction of naturally occurring cannabinoids: an update. Phytochemical Analysis, v. 32, p. 228–241, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/pca.2987>.

OLIVEIRA, T. A Indústria De Cannabis Medicinal (Cannabis Sativa L.): Uma Revisão. João Pessoa, 2022.

PACIFICI, R. et al. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Clin. Chem. Lab. Med., v. 55, n. 10, p. 1555–1563, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-1060>.

PAVLOVIC, R. et al. Quality Traits of “Cannabidiol Oils”: Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations. Molecules, v. 23, p. 1230, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23051230>.

RADMILA PAVLOVIC et al. Quality Traits of “Cannabidiol Oils”: Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations. 2018.

REZVANKHAH, A. et al. Microwave-assisted extraction of hempseed oil: Studying and comparing of fatty acid composition, antioxidant activity, physiochemical and thermal properties with Soxhlet extraction. J. Food Sci. Technol., v. 56, p. 4198–4210, 2019.

ROMANO LL; HAZEKAMP A. Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. Cannabinoids, v. 1, n. 1, p. 1–11, 2013.

ROVETTO LJ, AIETA NV. Extracción supercrítica de cannabinoides con dióxido de carbono de *Cannabis sativa* L. *J Supercrit Fluids*, v. 129, p. 16–27, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.03.014>.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011.

SECCAMANI, P. et al. Photochemistry of Cannabidiol (CBD) Revised. A Combined Preparative and Spectrometric Investigation. *J. Nat. Prod.*, v. 84, n. 11, p. 2858–2865, 2021.

SMITH, R. N.; VAUGHAN, C. G. The decomposition of acidic and neutral cannabinoids in organic solvents. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 29, n. 1, p. 286–290, 1977. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1977.tb11313.x>.

TAHIR, M.N. et al. The biosynthesis of the cannabinoids. *J Cannabis Res*, v. 3, p. 7, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00062-4>.

TROFIN, I. G.; DABIJA, G.; VAIREANU, D. I.; FILIPESCU, L. The influence of long-term storage conditions on the stability of cannabinoids derived from cannabis resin. *Rev Chim Bucharest*, v. 63, n. 4, p. 422-7, 2012.

TZIMAS PS; PETRAKIS EA; HALABALAKI M; SKALTSOUNIS LA. Extraction solvent selection for *Cannabis sativa* L. by efficient exploration of cannabinoid selectivity and phytochemical diversity. *Phytochemical Analysis*, v. 35, n. 1, p. 163-183, 2024. DOI: 10.1002/pca.3282.

VALDEZ, A. et al. Evaluation of the Stability of Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol in Cannabis-based Oily Product: Effects of Light, Temperature, Excipients and Antioxidant Additives. *Brazilian Journal of Analytical Chemistry*, 2026. DOI: 10.30744/brjac.2179-3425.AR-72-2025.

VALIZADEHDERAKHSHAN, M. et al. Extraction of Cannabinoids from *Cannabis sativa* L. (Hemp)—Review. *Agriculture*, v. 11, p. 384, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/agriculture11050384>.

VLAD, R.-A. et al. Formulation and Analytical Evaluation of Liquid Cannabidiol Preparations: Comparative Study of Oil-Based Solutions and Emulsions. *Preprints*, 2025, 2025110377. DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202511.0377.v1>.

WIANOWSKA D; DAWIDOWICZ A; KOWALCZYK M. Transformations of tetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinolic acid and cannabinol during their extraction from *Cannabis sativa* L. J Anal Chem., v. 70, n. 8, p. 920–5, 2015.

YANGSUD, J. et al. Effect of vegetable oil types on the stability of cannabinoids in cannabis sublingual drops. Journal of Current Science and Technology, v. 11, n. 1, p. 15–23, 2021. Disponível em: <https://ph04.tci-thaijo.org/index.php/JCST/article/view/344>. Acesso em: 15 abr. 2026.

ZAMENGO, L. et al. The role of time and storage conditions on the composition of hashish and marijuana samples: A four-year study. Forensic Sci. Int., v. 298, p. 131–137, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.02.058>.

ZIVOVINOVIC, S. et al. Determination of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. samples for recreational, medical, and forensic purposes by reversed-phase liquid chromatography-ultraviolet detection. Journal of Analytical Science and Technology, v. 9, n. 27, 2018.