



**UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS**  
**Pró Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa, Extensão e Ação Comunitária**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**  
**Nível Mestrado Profissional**

**DESCRIÇÃO ESTRUTURAL E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DO CANABIDIOL**

**CRISTIANO MARTINS VELOSO**

**Anápolis-GO**

**Dezembro, 2024**

**CRISTIANO MARTINS VELOSO**

**DESCRIÇÃO ESTRUTURAL E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DO CANABIDIOL**

**Anápolis-GO**

**Dezembro, 2024**

**CRISTIANO MARTINS VELOSO**

**DESCRIÇÃO ESTRUTURAL E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DO CANABIDIOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

**Anápolis-GO**

**Dezembro, 2024**

V433

Veloso, Cristiano Martins.

Descrição estrutural e desenvolvimento tecnológico do Canabidiol /  
Cristiano Martins Veloso - Anápolis: Universidade Evangélica de  
Goiás, 2024.

52 p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em  
Ciências Farmacêuticas – Universidade Evangélica de Goiás, 2024.

1. Canabidiol. 2. Antioxidante 3. Solubilidade. I. Napolitano,  
Hamilton Barbosa II. Título.

CDU 615

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### DESCRIÇÃO ESTRUTURAL E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DO CANABIDIOL Cristiano Martins Veloso

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas /PPGCF da Universidade Evangélica de Goiás/UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Linha de Pesquisa: **Inovação Farmacêutica – Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Cosméticos e Nutracêuticos**

Aprovado em 16 de dezembro de 2024.

#### Banca examinadora

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano  
Presidente da Banca

Prof. Dr. José Luis Rodrigues Martins  
Avaliador Interno

Prof. Dr. Henrique Fonseca Elias de Oliveira  
Avaliador Externo

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família (esposa e filhas) que me acompanharam com muito carinho no decorrer desse projeto, e tão pacientemente cederam do nosso escasso tempo para eu ter a tranquilidade de concluir esse desafio.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por todas as bênçãos recebidas, pela força nos momentos críticos e principalmente por sua presença tranquilizadora durante essa caminhada.

A minha família, Adryanna Freitas Morais Veloso, Giovanna Morais Veloso e Manuella Morais Veloso, meus bens mais preciosos, por estarem sempre ao meu lado e por não me deixarem desanimar em nada que me proponho a fazer. Bem como à minha mãe, Maria Rezende Pires Veloso, que sempre me apoiou e incentivou com palavras e gestos de carinho.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, que se dispôs a entender os desafios de conciliar o trabalho acadêmico com o trabalho profissional, sendo um facilitador na condução deste trabalho para que ao fim o êxito fosse logrado.

Ao Prof. Dr. José Luís deixo um agradecimento especial por acreditar nesta parceria universidade e setor privado via mestrado profissionalizante.

Gostaria também de agradecer a Fresenius Kabi Brasil e a Associação Educativa Evangélica pela parceria que resultou em apoio financeiro de ambas as partes, o qual foi fundamental na pavimentação e concretização deste sonho.

Por fim agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para o sucesso deste trabalho, em especial aos meus colegas de trabalho dentro da Fresenius Kabi Brasil, bem como aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas.

## RESUMO

O canabidiol (CBD) representa um dos compostos de maior prevalência entre as inúmeras substâncias químicas canabinoides encontradas na *Cannabis sativa*, podendo representar mais de 40% dos extratos da planta. O referido composto tem atraído fortemente a atenção da indústria farmacêutica devido às suas inúmeras possibilidades terapêuticas e seu perfil de segurança favorável, especialmente por não possuir os efeitos psicoativos do  $\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol (THC). Em um cenário regulatório ainda insipiente, que carece de robustez jurídica para fortalecer os produtos à base de CBD, este trabalho teve dois focos distintos, porém complementares na busca de uma formulação segura e eficaz ao uso clínico. O ponto de partida refere-se à caracterização estrutural do CBD via avaliação da modelagem molecular e das propriedades eletrônicas entre 7 compostos do tipo CBD, onde foi possível concluir que o CBD apresenta potencial antioxidante significativo. Em continuidade, o desenvolvimento farmacêutico tecnológico buscou trazer percepções relevantes na tentativa de contornar o principal desafio na formulação de um sólido oral contendo CBD, a solubilidade. A estabilidade das formulações contendo CBD tendem a não apresentar grandes desafios visto que a predição teórica de degradação do fármaco não remete a grupos funcionais críticos, entretanto, qualquer nova formulação deverá ser validada ou confirmada via estudos de estresse experimentais. Frente ao sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) o CBD encontra-se na classe II (baixa solubilidade / alta permeabilidade), entretanto, o desafio da biodisponibilidade poderá ser superado ou mitigado dependendo da formulação, granulometria e/ou polimorfo a serem utilizados para determinada forma farmacêutica.

Palavras-Chave: *canabidiol; antioxidante; solubilidade; polimorfismo.*

## ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) represents one of the most prevalent compounds among the numerous cannabinoid chemical substances found in *Cannabis sativa* and may represent more than 40% of the plant's extracts. The mentioned compound has attracted strong attention from the pharmaceutical industry due to its numerous therapeutic possibilities and its favorable safety profile, especially because it does not have the psychoactive effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC). In a regulatory scenario that is still incipient, which lacks legal robustness to strengthen cannabidiol-based products, this work had two distinct but complementary focuses in the search for a safe and effective formulation for clinical use. The starting point refers to the structural characterization of CBD via evaluation of molecular modeling and electronic properties among 7 cannabidiol-type compounds, where it was possible to conclude that CBD has significant antioxidant potential. In continuity, the technological pharmaceutical development sought to bring relevant insights in an attempt to overcome the main challenge in the formulation of an oral solid containing CBD, the solubility. The stability of formulations containing CBD tends not to present major challenges since the theoretical prediction of drug degradation does not refer to critical functional groups, however, any new formulation must be validated or confirmed via experimental stress studies. According to the biopharmaceutical classification system (BCS), cannabidiol is in class II (low solubility/high permeability), however, the challenge of bioavailability can be overcome or mitigated depending on the formulation, granulometry and/or polymorph to be used for a given pharmaceutical form.

Keywords: *cannabidiol; antioxidant; solubility; polymorphism.*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01.</b> Fórmula estrutural do CBD. ....	13
<b>Figura 02.</b> Fórmula estrutural da Vitamina E-TPGS ou TPGS.....	22
<b>Figura 03.</b> Árvore decisória N°4 do guia ICH Q6A .....	25

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Art.	Artigo
BHA	Butilhidroxianisol
BHT	Butilhidroxitolueno
CAS	Chemical Abstracts Service
CDB	Canabidiol
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
HME	Hot Melt Extrusion
ICH	International Conference on Harmonisation
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IN	Instrução Normativa
IR	Infrared
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
THC	$\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol
TPGS	D- $\alpha$ -tocoferol Polietilenoglicol 1000 Succinato

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO FARMACÊUTICO .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Regulamentação .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Insumo Farmacêutico Ativo .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Formulação .....</b>	<b>18</b>
<b>2.4 Conhecimento Estrutural e Desenvolvimento Farmacêutico .....</b>	<b>22</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>48</b>
<b>5. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>50</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) é um constituinte fitocanabinoide da *Cannabis sativa* que não possui os efeitos psicoativos do  $\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol (THC) [1]. É um composto fenólico terpeno de 21 carbonos, o que o torna uma molécula relativamente grande. Sua estrutura química é composta de uma longa cadeia de hidrocarbonetos linear com um anel benzênico em uma extremidade, como mostrado na Figura 01 [2]. Estudos pré-clínicos e clínicos tem mostrado que o CBD possui uma ampla gama de propriedades terapêuticas, incluindo propriedades antipsicóticas, analgésicas, neuroprotetoras, anticonvulsivantes, antieméticas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antiartríticas e antineoplásicas [1]. No que tange a sua propriedade antioxidante é importante desmistificar os conceitos e características de uma reação de oxidação, especialmente aquelas que ocorrem *in vivo*.

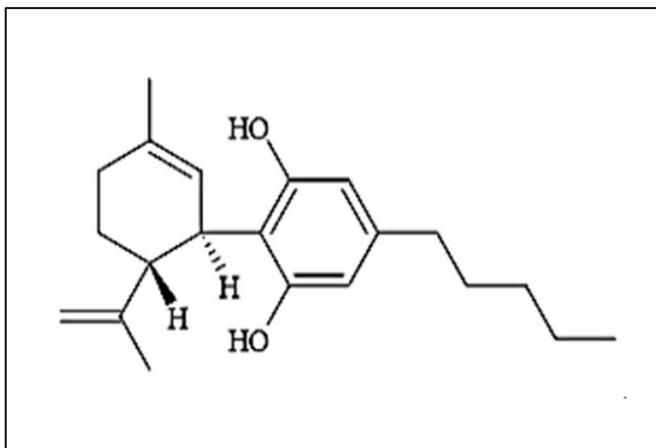
A oxidação é uma reação química que envolve a transferência de elétrons ou hidrogênio entre os reagentes, sendo que o processo de metabolização do oxigênio pelo organismo leva a formação de radicais livres, os quais são altamente reativos e podem dar início a reações em cadeia que, quando ocorrem em células, especialmente em condições fisiopatológicas podem danificá-las ou causar a sua morte (desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes = stress oxidativo). Em contrapartida os antioxidantes através de sua própria oxidação interrompem estas reações em cadeia eliminando os radicais livres intermediários e inibindo outras reações de oxidação. Tais compostos representam um conjunto heterogêneo de substâncias formadas por vitaminas, minerais, pigmentos naturais e outros compostos vegetais e, ainda, enzimas. Do ponto de vista químico os antioxidantes são compostos aromáticos que contêm, no mínimo, uma hidroxila, podendo ser sintéticos como o BHA e o BHT, amplamente utilizados pela indústria, ou naturais, substâncias bioativas, tais como organosulfurados, fenólicos e terpenos [3].

Os antioxidantes são conhecidamente substâncias imprescindíveis na regulação e/ou manutenção do equilíbrio das reações endógenas com foco na minimização do stress oxidativo, entretanto, a ausência de dados ou estudos *in vivo* que evidenciam a eficácia e segurança destas substâncias tem se provado um desafio no registro de medicamentos com alegações de propriedade antioxidante, ou seja, faltam evidências conclusivas acerca da dose, duração do tratamento e forma de administração para garantir os efeitos benéficos destes compostos. Para uso oral os complexos vitamínicos são os que mais se aproximam para uma indicação ou alegação de propriedade antioxidante, especialmente as vitaminas C (ácido ascórbico) e E (acetato de  $\alpha$ -tocoferol), as quais possuem registro por inúmeros fabricantes na categoria regulatória de produto específico [4]. A Vitamina C, como é hidrossolúvel, possui ação maior no plasma sanguíneo, agindo através do ascorbato, que tem

propriedade doadora de elétrons e, conseqüentemente, impede e protege as outras moléculas, pois sofre oxidação antes que outras moléculas se oxidem [5]. A Vitamina E, que é lipossolúvel, tem ação maior em membranas celulares, tendo a capacidade de impedir a propagação das reações em cadeia induzidas pelos radicais livres nas membranas biológicas, podendo minimizar ou até mesmo impedir alguns danos provocados pelos radicais livres associados a doenças específicas, como câncer e artrite [5].

Embora haja uma barreira no registro de medicamentos com alegações de propriedades antioxidantes devido à ausência de estudos clínicos que evidenciam a eficácia e segurança dos compostos alvo, várias pesquisas têm surgido, especialmente com o uso de ferramentas *in silico*, promovendo ou realçando a característica antioxidante de certas moléculas até então desconhecidas para tal finalidade. Neste cenário podemos destacar o CBD, o qual através dos grupamentos hidroxila (OH) ligados à porção aromática da molécula é capaz de converter espécies reativas em espécies menos reativas ou até mesmo inertes, conseqüentemente, esta molécula torna-se uma potencial candidata como agente antienvhecimento dado que este processo está relacionado ao stress oxidativo, bem como pode estar associada à prevenção de múltiplas doenças, tais como doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares e câncer. Cabendo destacar que em certos estudos o CBD, em razão de seu potencial antioxidante, tem se provado mais protetor contra a neurotoxicidade do glutamato do que o ascorbato ou a Vitamina E [6].

Neste contexto de inúmeras possibilidades terapêuticas o CBD tem chamado a atenção da indústria farmacêutica nos últimos anos e atrelado a este interesse novos estudos tem surgido com foco na avaliação dos efeitos adversos e/ou psicoativos da droga. Uma revisão de potenciais efeitos colaterais em humanos descobriu que o CBD foi bem tolerado em uma ampla faixa de dosagem, até 1500 mg/dia (por via oral), sem relatos de lentidão psicomotora, efeitos negativos de humor ou anormalidades de sinais vitais observadas [1]. Em outro estudo os dados disponíveis de ensaios clínicos sugerem que o CBD é bem tolerado e tem relativamente poucos efeitos adversos sérios, no entanto, interações com outros medicamentos devem ser monitoradas cuidadosamente [7]. Portanto, destaca-se que em vários países este perfil de segurança favorável tem levado à recente mitigação de barreiras legais e/ou regulatórias em torno dos produtos à base de CBD, bem como tem estimulado o interesse em tratamentos com CBD [8].



**Figura 01.** Fórmula estrutural do CBD.

## 2. DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO FARMACÊUTICO

### 2.1 Regulamentação

No Brasil a regulamentação dos produtos medicinais a base de Cannabis originou-se de discussões recentes, ou seja, estão autorizados pela ANVISA como uma nova categoria regulatória, única e separada, denominada “**Produtos de cannabis**”, e estão sujeitos à autorização sanitária, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019: “*Dispõe sobre os 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.*” [9]. De acordo com a referida legislação duas categorias de produtos podem ser registradas ou autorizadas para comercialização em nosso mercado: produtos de Cannabis contendo minimamente o CBD e até 0,2% de THC ou produtos de Cannabis contendo minimamente o CBD e acima de 0,2% de THC.

Art. 4º da RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019, “Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC). Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.” [9].

A maior cautela e/ou preocupação ligada ao THC reside no fato deste componente desempenhar função psicoativa preponderante e, conseqüentemente, apresentar maior potencial de efeitos colaterais e de causar dependência física ou psíquica. Neste contexto o CBD deve ser predominante em formulações de “Produtos de cannabis”. Indo ao encontro desta preocupação destaca-se que a prescrição do produto com THC até 0,2% deve ser acompanhada da Notificação de Receita “B”, enquanto a prescrição do produto com THC acima de 0,2% deve ser acompanhada da Notificação de Receita “A”, nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 e suas atualizações. Além disso, os rótulos das embalagens de produtos de Cannabis devem apresentar para produto com THC até 0,2% as seguintes frases de alerta em caixa alta, “VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA” e “SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA”, enquanto para produto com THC acima de 0,2% as seguintes frases de alerta são mandatórias, “VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA” e “ATENÇÃO: USO DESSE PRODUTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA”.

Dado que diversos fatores como interações com medicamentos e alimentos, condições clínicas, exposição prévia, idade e fatores genéticos podem influenciar a eficácia e segurança, a falta dos estudos

clínicos definidos pela ANVISA impedem a regularização ou categorização de tais compostos no mesmo patamar dos medicamentos convencionais. Além disso, a ausência de dados clínicos restringe as evidências de alto nível sobre dose e frequência, limitando as informações sobre a dose ideal, portanto, todo tratamento deve ser iniciado com a menor dose e aumentado conforme a resposta clínica, sendo esta avaliação (indicação, dose e frequência) a critério médico.

Art. 5º da RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019, “Os produtos de Cannabis podem ser prescritos quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro.” [9].

Destaca-se ainda que a prescrição de “Produtos de cannabis” deve ser precedida da assinatura pelo paciente ou representante legal do *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* (TCLE) conforme modelo estabelecido no Anexo III da referida Resolução: “*Estou ciente que durante o tratamento podem surgir complicações de diferentes naturezas, como possíveis efeitos adversos ainda não descritos ou reações alérgicas inesperadas. Fui informado que o produto de Cannabis ainda não é registrado como medicamento, mas que segue o padrão de qualidade estabelecido pela Anvisa, e que seu uso está sendo feito em caráter excepcional, devido à ausência de resposta de minha doença às outras medicações disponíveis. Também fui informado que o médico responsável poderá responder às minhas dúvidas quando necessário. Sou igualmente sabedor que, apesar do empenho do meu médico, não existe garantia absoluta no resultado deste produto de Cannabis com relação à melhora dos sintomas da minha doença.*”

A ausência de estudos clínicos, especialmente para respaldar a segurança e eficácia dos produtos à base de Cannabis, limita não apenas as prescrições, mas também restringe as tecnologias e diversas possibilidades de desenvolvimento farmacêutico ao delimitar o **uso apenas pelas vias de administração oral e nasal**. O parágrafo 5º do artigo 10º reforça o entendimento de que não há autorização para o uso de CBD em alimentos, mesmo como ingrediente funcional, bem como está negado o uso em cosméticos. Conseqüentemente, uma mudança deste cenário dependerá de uma atualização nas convenções e/ou legislações nacionais que tratam da proscricção da planta *Cannabis sativa* e sua internalização no Brasil.

Art. 10º da RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019, “Os produtos de Cannabis serão autorizados para utilização apenas por via oral ou nasal. § 4º Os produtos de Cannabis não podem ser de liberação modificada, nanotecnológicos e peguilhados. § 5º Não são considerados produtos de Cannabis para fins medicinais os cosméticos, produtos fumígenos, produtos para a saúde ou alimentos à base de Cannabis spp. e seus derivados.” [9].

A RDC 327/2019 em seu art. 18, estabelece que para a fabricação e comercialização de “**Produtos de cannabis**” em território nacional a empresa deve importar o insumo farmacêutico nas formas de derivado vegetal, fitofármaco, a granel ou produto industrializado, ou seja, não é permitida a importação

da planta ou partes da planta de Cannabis spp., bem como não está liberado o plantio no Brasil para extração do insumo farmacêutico ativo (IFA). Além disso, o art. 21 destaca as documentações e/ou licenças mínimas necessárias para solicitação de autorização sanitária de **“Produtos de cannabis”**, dentre as quais é importante referenciar as seguintes: autorização de funcionamento de empresa (AFE) emitida pela Anvisa com atividade de fabricar ou importar medicamento; autorização especial (AE); certificado de boas práticas de fabricação (CBPF) de medicamentos para a empresa fabricante do produto; boas práticas de distribuição e armazenagem de medicamento [9].

Outro ponto de extrema relevância e impacto para a fabricação e/ou comercialização de **“Produtos de cannabis”** no Brasil é destacado no art. 30 da referida norma, no qual é imperativo que o controle de qualidade do produto acabado seja realizado em território nacional para todos os lotes importados [9]. Desta forma, as autorizações para fabricação e/ou comercialização concebidas no âmbito da RDC 327/2019 terão validade improrrogável de 5 anos, sendo que as empresas interessadas em continuar com os produtos deverão, dentro do prazo de vigência da autorização, pleitear a regularização do produto pelas vias de registro de medicamento, seguindo as legislações específicas vigentes, necessitando, para isso, que os dados de qualidade, segurança e eficácia sejam apresentados para avaliação da Anvisa [9].

Em complemento à RDC 327/2019 é importante destacar a IN Nº 71, DE 1º DE SETEMBRO DE 2020: *“Dispõe sobre a inclusão de declaração sobre nova fórmula na rotulagem de medicamentos notificados de baixo risco, produtos tradicionais fitoterápicos e **produtos de cannabis** quando da alteração de sua composição.”*, a qual mais especificamente em seu art. 3º, determina: *“A expressão **“NOVA FÓRMULA”** deve ser declarada nos rótulos dos produtos abrangidos por esta Instrução Normativa quando das alterações qualitativas de excipientes em que a empresa desejar manter o nome comercial e a mesma indicação terapêutica.”* [10].

Por fim, mas ainda dentro do arcabouço legal que abrange produtos de cannabis, faz-se necessário mencionar a RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022: *“Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.”*. O foco aqui não reside na fabricação ou comercialização de produtos de cannabis no mercado brasileiro e sim concentra-se no paciente. A referida resolução em seu art. 4º determina que o produto a ser importado deve ser produzido e distribuído por estabelecimentos devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem, bem como seu art. 7º torna imperativo que para o cadastramento junto a Anvisa é necessário apresentar a prescrição do produto por profissional legalmente habilitado contendo

obrigatoriamente o nome do paciente e do produto, posologia, data, assinatura e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe, conseqüentemente, o art. 15º destaca que é vedada a alteração de finalidade desta importação, sendo o uso do produto importado estritamente pessoal e intransferível e proibida a sua entrega a terceiros, doação, venda ou qualquer outra utilização diferente da indicada [11].

## 2.2 Insumo Farmacêutico Ativo

O IFA a ser utilizado na fabricação de **produtos de cannabis** poderá ser oriundo exclusivamente de uma das seguintes fontes: derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*. Portanto, a fim de que haja uma adequada interpretação de cada uma das fontes de IFA segue abaixo a definição de ambas:

- i. *Derivado vegetal*: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros [12].
- ii. *Fitofármacos*: substâncias purificadas e isoladas a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida.

O CBD representa um dos compostos de maior prevalência entre as inúmeras substâncias químicas canabinoides encontradas na *Cannabis sativa*, ou seja, constitui grande parte da planta, podendo representar mais de 40% de seus extratos. Além disso, se destaca por não produzir euforia e nem intoxicação, diferentemente do principal canabinoide psicoativo na maconha, o THC, conseqüentemente, o CBD em sua forma de fitofármaco será o foco das discussões nos próximos parágrafos, especialmente quanto às suas características físico-químicas.

O CBD é insolúvel em água, mas é solúvel em solventes orgânicos como o pentano. À temperatura ambiente, é um sólido cristalino incolor. Em meios fortemente básicos e a presença de ar, é oxidado para uma quinona, já em condições ácidas cicliza para THC [13]. De CAS Nº 13956-29-1, possui fórmula molecular  $C_{21}H_{30}O_2$ , massa molar de 314.46 g/mol e é nomeado pela IUPAC com a seguinte descrição química: *((1'R,2'R)-5'-Methyl-4-pentyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2,6-diol)* [14]. Além disso, apresenta ponto de fusão característico na temperatura de 67°C e ebulição em 188,5°C [15]. Sua conformação estrutural formada por uma longa cadeia linear de hidrocarboneto ligada a um anel benzênico em uma extremidade lhe confere uma grande área hidrofóbica, o que contribui para sua lipofilicidade e hidrofobicidade [2].

Este fitofármaco faz parte da classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, apresenta baixa solubilidade aquosa (0,01 µg/mL), mas em contrapartida alta permeabilidade [16]. Essa característica traz desafios em âmbito de formulação haja visto o consenso de que o resultado de um

estudo de biodisponibilidade é fortemente influenciado pela solubilidade do fármaco, enquanto a permeabilidade ou extensão do metabolismo causam menores impactos. Tal entendimento se justifica pelo fato de a taxa de dissolução ser crítica para os fármacos desta classe, onde a absorção *in vivo* pode ser afetada por vários fatores, tais como: o volume e o pH dos líquidos intestinais, a presença de sais biliares, comida, enzimas, bactérias, a mobilidade e a viscosidade do lúmen intestinal. Além disso, o CBD apresenta um alto metabolismo hepático de primeira passagem, o que resulta em uma biodisponibilidade estimada de 6% [16].

Após uma única administração oral, as concentrações plasmáticas máximas de CBD geralmente ocorrem dentro de duas a quatro horas e os níveis sanguíneos são menores em comparação com a inalação de cannabis fumada, dado que a absorção oral é mais lenta principalmente por influência da solubilidade/dissolução [17]. Essa absorção errática leva a uma alta variabilidade das concentrações plasmáticas na população clínica [16]. Em contrapartida o volume de distribuição no organismo é altamente influenciado por sua lipofilicidade, fazendo com que o composto se acumule no tecido adiposo, portanto, a liberação a partir deste tecido é o mecanismo responsável pela meia-vida de eliminação terminal prolongada [17].

### **2.3 Formulação**

Tomando por base as discussões realizadas até o momento, com foco especial na baixa solubilidade ou hidrofobicidade do IFA CBD, fica explícito que um dos maiores desafios no desenvolvimento de novas formulações ou medicamentos à base de CBD reside na sua baixa e variável biodisponibilidade. Neste contexto, uma variedade de abordagens e estudos tem surgido no intuito de melhorar a biodisponibilidade do CBD e pavimentar o caminho para novas formulações, incluindo sistemas baseados em nanoemulsão, formulações lipídicas, pró-fármacos e nanocarreadores, bem como vias alternativas de administração tem sido discutida [2].

A princípio e a julgar pela maior facilidade de desenvolvimento, destacaram-se as formulações à base de uma solução oleosa para administração oral, em cápsula ou não. No entanto, as formulações lipídicas sofrem de algumas desvantagens, como a sensibilidade à oxidação ou a compatibilidade com a cápsula quando o encapsulamento é considerado. Conseqüentemente, o desenvolvimento de uma forma de dosagem sólida oral é algo desafiador e que merece ser estudado, especialmente porque esta forma farmacêutica detém a preferência dos pacientes e apresenta maior estabilidade se comparado a outras formulações líquidas [16].

O desenvolvimento de um sólido oral contendo fármacos de classe II pode partir de inúmeras técnicas que visam melhorar a solubilidade, como a complexação em ciclodextrinas, a formação de dispersões sólidas, especialmente por extrusão a quente (HME) e a técnica de “*spray drying*”. A técnica de HME, se comparada ao “*spray drying*”, tem a vantagem de trabalhar sem o uso de solventes caros e poluentes. Essa técnica envolve o aquecimento de uma mistura entre um IFA e um ou mais polímeros compatíveis para obtenção de um filamento em forma de espaguete ou filme, o qual pode ser peletizado e preenchido em cápsulas, usado diretamente como implante, ser moído e comprimido ou moldado por impressão 3D [16].

Como medicamento o CBD foi inicialmente formulado e registrado no Canadá em uma formulação 1:1 com THC (formulação conhecida como “nabiximols”), cuja marca do produto é o Sativex® [17]. Trata-se de uma solução para pulverização oromucosa, contendo em cada 100µL (1 pulverização) 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD, formulado com os excipientes etanol anidro (0,04g/100µL), propilenoglicol e óleo de hortelã-pimenta [18]. No Brasil este mesmo produto está registrado desde 09/2023 sob a marca de Mevatyl®, na categoria regulatória de medicamento “Específico” [19]. O Sativex® é aprovado para uso como tratamento adjuvante para alívio sintomático da espasticidade em pacientes adultos com esclerose múltipla (EM), bem como recebeu um “Aviso de Conformidade Condicional” para uso como tratamento adjuvante para o alívio sintomático da dor neuropática em pacientes adultos com esclerose múltipla e como tratamento analgésico adjuvante para dor moderada a grave em pacientes adultos com câncer avançado [17].

Em 25 de junho de 2018, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o Epidiolex® (solução oral de CBD), o primeiro produto à base de CBD disponível no mercado dos EUA. O medicamento é indicado para o tratamento de duas formas raras de epilepsia e que estão entre os tipos mais difíceis de tratar: síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet. O Epidiolex recebeu a designação de “Medicamento Órfão” e, conseqüentemente, obteve a aprovação “*Fast Track*” do FDA (revisão e aprovação em 60 dias) em que parte dos estudos de segurança e eficácia podem ser apresentados em paralelo à comercialização. Notavelmente, os ensaios clínicos de fase 3 do Epidiolex demonstraram melhora clinicamente significativa nas síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet [17]. O produto contém 100mg/ml de CBD, formulado com os excipientes etanol anidro, óleo de semente de gergelim, aromatizante de morango e sucralose [20]. Além do Epidiolex® (medicamento de prescrição) é possível encontrar no mercado americano outras formas farmacêuticas à base de CBD em concentrações mais baixas e de venda livre (*over-the-counter*), como óleo de CBD, gomas, cremes tópicos ou soluções de

vaporização, os quais ainda não são regulados pelo FDA e, muitas vezes, são de concentração e pureza incertas [21].

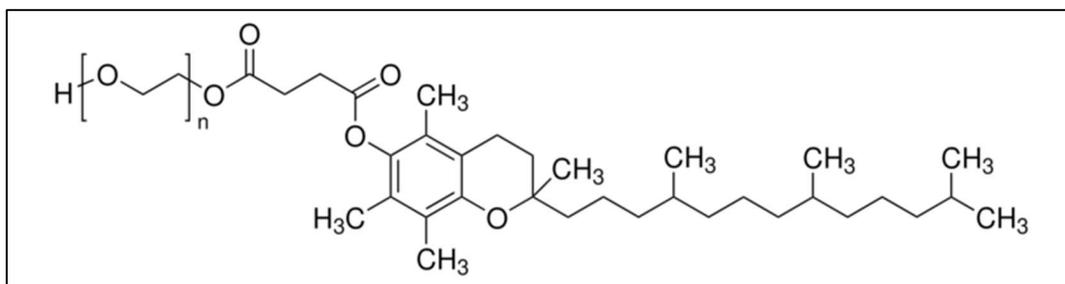
No Brasil a primeira autorização para comercialização de “**Produtos de cannabis**” com base na RDC Nº 327/2019 remete a data de 04/2020, cuja empresa detentora é a Prati-Donaduzzi. O produto é fabricado a partir do CBD isolado, sem nenhuma outra substância da Cannabis, ou seja, é livre de THC. Atualmente, o CBD da Prati-Donaduzzi está disponível em três concentrações (20 mg/ml, 50 mg/ml e 200 mg/ml) e sua formulação é composta pelos seguintes excipientes: óleo de milho e butilhidroxianisol. Reforçando seu pioneirismo e em atendimento aos parágrafos 1º e 2º do art. 8º da RDC 327/2019, a Prati-Donaduzzi saiu na frente para a regularização de seu produto pela via de registro de medicamentos, ou seja, o estudo clínico realizado em parceria com a Universidade de São Paulo (USP) de Ribeirão Preto teve sua fase 3 concluída em 12/2022 e já foi submetido para avaliação da Anvisa [22]. Além do produto descrito acima inúmeras outras autorizações sanitárias, com base na RDC Nº 327/2019, foram concedidas para diversas empresas entre 2021 e 2024. Toda essa gama de produtos possui formulações oleosas e em certos casos acrescido de solventes visando mitigar a baixa solubilidade do CBD em meio aquoso, por exemplo: Produto de cannabis *Eurofarma* contém os excipientes óleo de gergelim e etanol anidro [23]; Produto de cannabis *Ease Labs Pharma* possui em sua fórmula o acetato de racealfatocoferol e triglicerídeos de cadeia média [24]; Produto de cannabis *Aura Pharma LTDA* contém apenas triglicerídeos de cadeia média como constituinte inerte [25]. Portanto, em uma observação mais profunda destas inúmeras formulações orais autorizadas pela Anvisa fica explícito uma tendência ao uso do excipiente triglicerídeos de cadeia média (MCT), o qual atua como um veículo eficiente, melhorando a absorção e biodisponibilidade, que por sua vez representa uma estratégia para maximizar os benefícios do CBD.

Com foco na atividade antioxidante do CBD, destaca-se que ainda há uma limitação de formulações combinadas ao referido fitofármaco que visam alegações terapêuticas como antienvelhecimento e/ou ação promissora contra doenças inflamatórias, tais como: doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares e câncer. Esse escasso número de estudos ou pesquisas ainda insipientes nesta área terapêutica com o uso do CBD pode ser justificado pelo receio do estereótipo que envolve o uso dos derivados da cannabis. Portanto, a fim de contornar essa limitação e principalmente evitar a “velha” estratégia de desenvolvimento farmacêutico que preconiza a combinação de compostos/formulação por “tentativa e erro”, ressalta-se a necessidade do uso de uma premissa de desenvolvimento tecnológico mais inovadora e assertiva, ou seja, buscar formular medicamentos à base de CBD através da similaridade estrutural e/ou físico-química com outros compostos/fármacos já amplamente utilizados em formulações reconhecidas como seguras e eficazes dentro das referidas

alegações terapêuticas pretendidas. Neste contexto de similaridade entre compostos, destaca-se o uso de formulações contendo Vitamina E ou tocoferol, a qual assim como o CBD, refere-se a uma molécula com elevado potencial antioxidante não sintetizada pelo organismo, mas apenas produzida por plantas e, portanto, é preciso ingeri-la por meio da alimentação ou em sua grande maioria através da suplementação orientada por médicos. Além disso, certas características físico-químicas que estão intimamente relacionadas entre as moléculas de CBD e Vitamina E, merecem atenção especial dos formuladores no momento do desenvolvimento pois podem impactar diretamente na performance do medicamento, por exemplo, ambos os compostos são lipossolúveis e situam-se na classe II dentro do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (baixa solubilidade e alta permeabilidade) [26].

Neste cenário em que a Vitamina E é amplamente conhecida e fortemente utilizada em vários cosméticos e produtos farmacêuticos orais com a alegação terapêutica de produto antioxidante, bem como atrelado à toda discussão do parágrafo anterior quanto à similaridade de certas características físico-químicas comparativamente ao CBD, ressalta-se que um olhar para as formulações registradas contendo Vitamina E torna-se um facilitador ou um ponto de partida no desenvolvimento de medicamentos à base de CBD, valendo destacar as formulações das formas farmacêuticas em cápsula gelatinosa mole, as quais em sua grande maioria trazem em sua base os seguintes excipientes: água purificada, glicerol, óleo de soja e gelatina [27].

A baixa solubilidade em água da Vitamina E, similarmente ao que ocorre com o CBD, tem se mostrado um desafio no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e, conseqüentemente, causando limitação em suas aplicações, entretanto, motivados pela superação de tais desafios inúmeros estudos foram conduzidos e através de uma esterificação do D- $\alpha$ -tocoferol succinato ligado ao polietilenoglicol 1000 foi sintetizado o composto D- $\alpha$ -tocoferol polietilenoglicol 1000 succinato (simplesmente Vitamina E-TPGS ou TPGS), conforme estrutura destacada na Figura 02. Tal composto é um derivado solúvel em água da Vitamina E natural, sendo que tal melhoria de solubilidade foi possível devido a estrutura anfifílica que compreende uma porção de cabeça polar hidrofílica e uma cauda alquil lipofílica. O TPGS foi reconhecido e aprovado pelo FDA como um adjuvante seguro e que pode ser usado com um veículo eficiente em sistemas de administração de medicamentos, especialmente devido as suas propriedades biológicas e físico-químicas, como alta biocompatibilidade, aumento da solubilidade de fármacos classe II e IV, melhoria da permeação do medicamento e atividade antitumoral seletiva [28]. Além disso, nesta conformação molecular o composto TPGS pode ser utilizado como uma fonte oral biodisponível de vitamina E.



**Figura 02.** Fórmula estrutural da Vitamina E-TPGS ou TPGS

Tais estudos realizados com a molécula de Vitamina E associado à comparabilidade ou similaridade de características físico-químicas com a molécula de CBD já discutido acima, pode servir de base para uma avaliação de possibilidades no rearranjo molecular do CBD de forma a promover ganhos similares, mas principalmente a combinação do TPGS com o CBD via desenvolvimento farmacotécnico pode ser uma abordagem inovadora ao favorecer a biodisponibilidade do composto alvo bem como ter um efeito sinérgico na função antioxidante.

#### 2.4 Conhecimento Estrutural e Desenvolvimento Farmacêutico

A descoberta de novas moléculas candidatas a novos fármacos pode ocorrer de diversas maneiras, por exemplo: por meio de identificação e elucidação de um alvo para o composto; planejamento racional do fármaco, com base no conhecimento dos mecanismos biológicos e estrutura dos receptores; modificações químicas de uma molécula conhecida; triagem de grande número de produtos naturais à procura de atividade biológica. Neste cenário cabe destaque aos produtos naturais por sua relevância no desenvolvimento farmacêutico, haja visto que uma grande parcela dos fármacos em uso atualmente deriva-se de fontes naturais e/ou foram desenvolvidos por síntese química planejada a partir de produtos naturais, ou seja, as plantas, fungos, insetos, organismos marinhos e bactérias constituem importantes fontes de substâncias biologicamente ativas [29]. Considerando todas essas possibilidades e “matérias-primas” disponíveis é imprescindível que se tenha um conhecimento estrutural apurado das moléculas em estudo, que atrelado a química computacional irá desempenhar papel fundamental na definição de quais modificações moleculares se fazem necessárias visando melhorias nas propriedades farmacodinâmica e farmacocinética.

De forma similar o desenvolvimento farmacotécnico de um medicamento exige um delineamento específico para cada produto, englobando principalmente um estudo prévio minucioso das propriedades físicas e químicas do fármaco. Propriedades como solubilidade, formas polimórficas, estabilidade e

interações entre fármaco e adjuvantes podem ter um efeito significativo sobre a disponibilidade fisiológica e a estabilidade física e química do fármaco. Mediante a combinação desses dados e de outros procedimentos de estudos farmacológicos e biológicos, podem ser selecionados o fármaco e os adjuvantes que melhor se ajustem à formulação da forma farmacêutica desejada [30].

O quesito solubilidade do fármaco é um dos parâmetros mais críticos em âmbito de desenvolvimento farmacêutico pois impacta significativamente na biodisponibilidade da droga, sendo inclusive mais relevante do que o parâmetro permeabilidade. Portanto, fármacos de classificação biofarmacêutica II ou IV (baixa solubilidade) tornam seu processo de desenvolvimento muito mais desafiador em comparação aos fármacos de classes I e III (alta solubilidade). Frente a este conhecimento as autoridades reguladoras internacionais, bem como a Anvisa, mostram-se cautelosas quanto a avaliação da solubilidade dos fármacos em processos de pedido de registro de medicamentos. No caso do Brasil, mesmo na presença de inúmeros dados de literatura e/ou diferentes técnicas de avaliação que possam destacar ou justificar que determinado fármaco é altamente solúvel versus sua dose máxima administrada, os fabricantes de medicamentos que desejam registrar um produto pleiteando a bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) deverão provar a solubilidade através dos parâmetros definidos pela RDC Nº 749, DE 5 DE SETEMBRO DE 2022: “*Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa.*” [31]:

Art. 31. Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 ml de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  [31].

Art. 34. Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH (1,2; 4,5 e 6,8), utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação (CV%) ser menor que 5% (cinco por cento) [31].

Art. 36. Deverá ser utilizado método para estudos de solubilidade em equilíbrio, usando a técnica de shake-flask ou um método alternativo, se justificado [31].

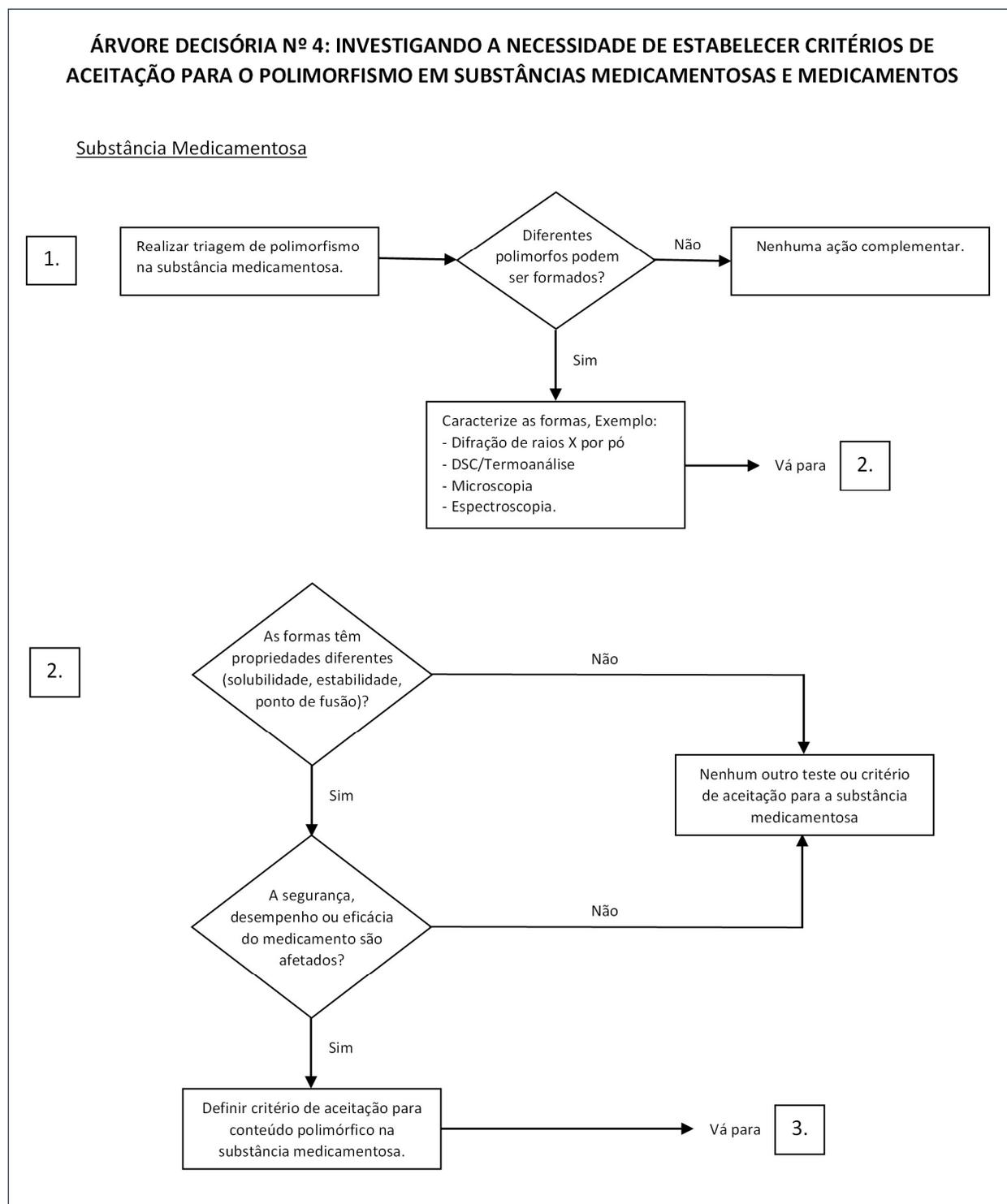
A cautela e preocupação da Anvisa em não aceitar apenas dados de literatura para justificativa da solubilidade dos fármacos torna-se legítima na medida em que há o entendimento e consenso de que tal característica é influenciada por diversos fatores, dentre os quais se destacam os seguintes: dosagem máxima por administração conforme descrito em bula, ou seja, quanto maior for a dose posológica para determinada indicação terapêutica maior será o desafio da solubilidade haja visto que o volume de 250ml é fixo para cada uma das soluções tampão; a granulometria ou tamanho das partículas é inversamente proporcional a área superficial, conseqüentemente, menores partículas terão maior área superficial e por

sua vez maior solubilidade; presença de polimorfismo é outro fator da caracterização estrutural que deve ser cuidadosamente avaliado pois pode trazer grande variabilidade no parâmetro solubilidade. Frente a tais variáveis é importante repensar ou rediscutir a classificação biofarmacêutica dada ao CDB pela literatura (classe II – baixa solubilidade / alta permeabilidade), pois a depender da indicação terapêutica e respectiva dose posológica máxima, bem como a granulometria e polimorfo a serem utilizados em determinada forma farmacêutica (ex.: sólido oral) poderemos ter uma melhoria da solubilidade e, conseqüentemente, na biodisponibilidade.

Dado ao seu impacto, especialmente em formas farmacêuticas sólidas, o polimorfismo assim como o parâmetro solubilidade merece atenção especial no desenvolvimento farmacêutico. De acordo com a literatura diferentes polimorfos podem variar em suas propriedades físicas, como solubilidade/dissolução e estabilidade do estado sólido, bem como impactar seu comportamento tecnológico em termos de fluxo de pós e compactação durante processos de compressão [30]. O emprego de uma forma polimórfica inadequada no estágio de formulação ou qualquer transformação entre fases durante o processamento e estocagem pode resultar em ineficácia farmacêutica ou até mesmo em toxicidade [32]. A Anvisa reconhece como principal método de caracterização de polimorfismo a difração de raios X pelo método de pó (DRXP) [33], o qual encontra-se devidamente descrito no capítulo geral 5.2.31 da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, volume I [34]. Entretanto, a caracterização polimórfica pode ser realizada por outras técnicas ou métodos como por exemplo:

- i. Microscopia.
- ii. Análise térmica (por exemplo, DSC, análise gravimétrica térmica e microscopia de estágio quente).
- iii. Espectroscopia (por exemplo, IR, Raman e ressonância magnética nuclear de estado sólido (ssNMR)) [33].

Após caracterizado o polimorfo deve ser avaliado quanto a ser um atributo crítico de qualidade do IFA atrelado a sua performance no produto acabado, conforme racional da árvore decisória N°4 do guia International Conference on Harmonisation (ICH) Q6A, destacado na Figura 03 [35], por exemplo, não há criticidade para IFAs que somente são usados totalmente dissolvidos na preparação de medicamentos [33]. Tal avaliação de risco deve fundamentar a necessidade de se estabelecer o controle na rotina e/ou no estudo de estabilidade, além disso, caso o IFA seja submetido a qualquer processo físico para redução do tamanho de partícula (ex. micronização), uma discussão sobre o seu impacto no polimorfismo do IFA deve ser fornecida [33].

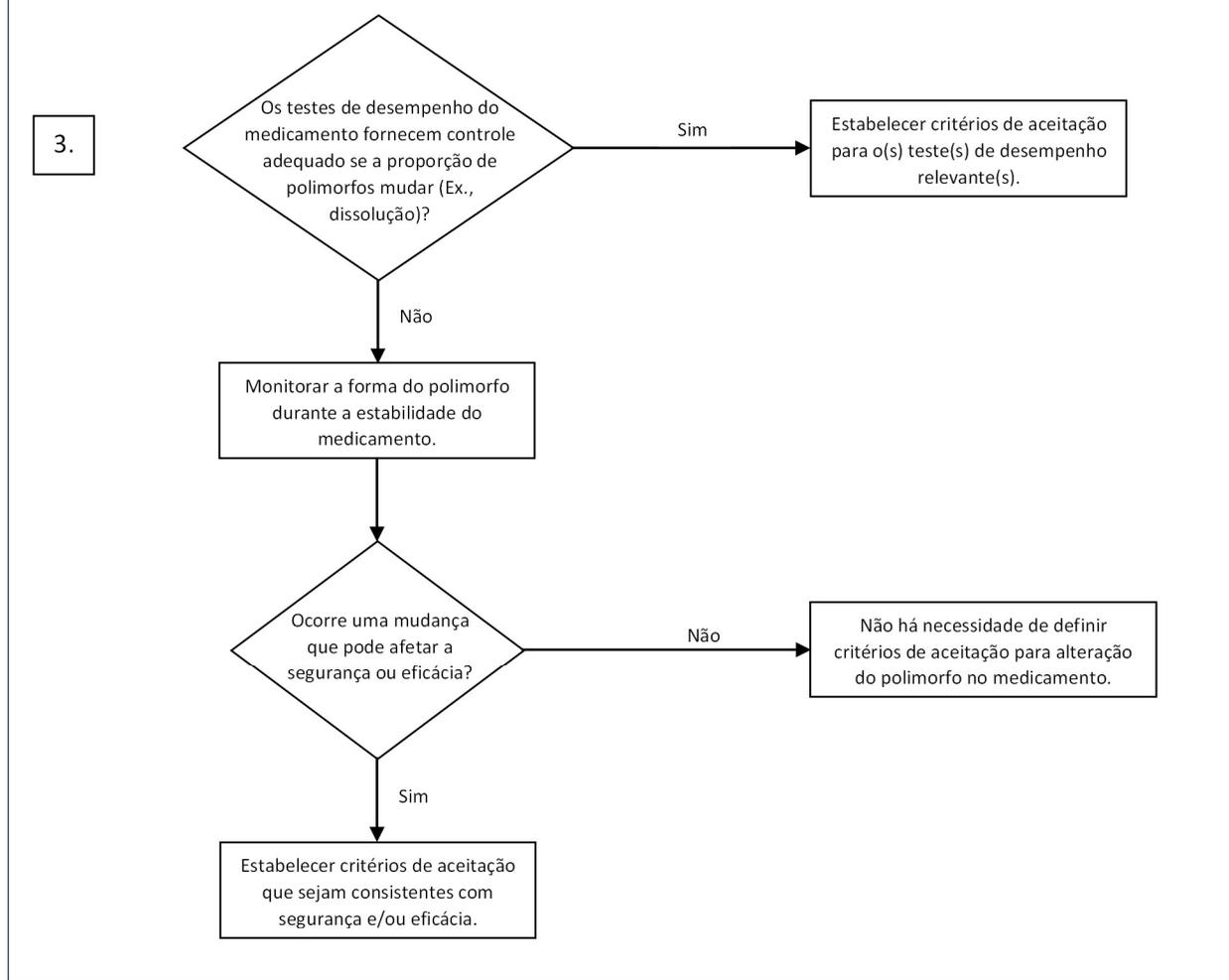


**Figura 03.** Árvore decisória Nº4 do guia ICH Q6A.

### ÁRVORE DECISÓRIA Nº 4: INVESTIGANDO A NECESSIDADE DE ESTABELECE CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA O POLIMORFISMO EM SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS E MEDICAMENTOS

Medicamento - Forma Farmacêutica Sólida ou Líquida Contendo Substância Medicamentosa Não Dissolvida

Nota: Realize o seguinte processo somente se for tecnicamente possível medir o conteúdo polimórfico no medicamento.



**Figura 03.** Árvore decisória Nº4 do guia ICH Q6A - continuação.

Estudos recentes para caracterização polimórfica do CBD demonstraram que este composto apresenta 2 estruturas cristalinas: Forma 1 e Forma 2. A forma cristalina 2 em experimentos de ponto de fusão derrete em torno de 43–46 °C, ao passo que a forma cristalina 1 apresenta ponto de fusão em torno de 66 °C, portanto, considerando que a forma 2 tem um ponto de fusão menor do que a forma 1 em aproximadamente 20 °C, sugere-se que a forma 2 é um polimorfo metaestável formado cineticamente “via modelagem”, enquanto a forma 1 representa o polimorfo mais estável termodinamicamente [36].

Em âmbito de desenvolvimento farmacêutico é importante destacar a necessidade de que ambas as formas polimórficas sejam testadas para fins de formulação, especialmente para formas farmacêuticas sólidas, pois a forma 2 (metaestável) pode demonstrar melhoria na solubilidade/dissolução em comparação com a forma 1, enquanto, a combinação adequada dos excipientes, processo de fabricação e material de embalagem poderá superar o desafio da estabilidade e garantir um prazo de validade satisfatório para determinada composição que seja formulada com o polimorfo 2.

Outro aspecto crucial do conhecimento estrutural é a avaliação dos fármacos quanto a presença ou não de grupos funcionais críticos que possam impactar diretamente na estabilidade da droga e, conseqüentemente, do medicamento. Este cenário é de tamanha criticidade que nos últimos anos tem se tornado o foco de exigências e regulamentações por parte da Anvisa, sendo criteriosamente avaliado em todos os processos de registro e pós-registro de medicamentos genéricos, similares e novos. Como base legal nossa agência reguladora se ampara na RDC 53/2015 [37] e Guia 04/2015 [38], as quais determinam que as empresas tenham conhecimento aprofundado dos possíveis riscos e/ou produtos de degradação que cada fármaco esteja sujeito em decorrência da presença de grupos funcionais críticos, bem como sejam determinadas medidas de mitigação (ex. ajuste de formulação, processo de fabricação ou material de embalagem) capazes de resguardar a qualidade e segurança dos produtos.

De acordo com o Guia 04/2015 é na avaliação crítica ou, como alguns autores preferem tratar, na predição de degradação teórica, que se concentra a necessidade de avaliação dos grupos funcionais da molécula do(s) ativo(s) mais suscetíveis à degradação, como por exemplo, ésteres, amidas ou aminas, e como resultado esta abordagem possibilita prever os produtos de degradação teóricos considerando as reações mais comuns oriundas destes grupos [38]. Em uma avaliação como essa e na presença de grupamentos críticos é imprescindível que o pesquisador acenda o “farol amarelo” pois há vasta literatura destacando, por exemplo, que grupamentos ésteres ( $R-COO-R'$ , sendo R o radical orgânico) ou amidas (N ligado a uma carbonila,  $C=O$ ) são passíveis de hidrólise na presença de água ou umidade, assim como o grupamento tiol (grupo SH ligado a um carbono saturado) apresenta tendência para reações de oxidação. Tal predição teórica deverá ser validada ou confirmada via estudos de estresse experimentais e sempre que necessário devem ser determinadas as tratativas ou ações de mitigação para os casos críticos, por exemplo, fármaco sensível a via de degradação oxidativa poderá ser formulado na presença de antioxidantes e/ou com inclusão de nitrogênio durante o processo produtivo, bem como o uso de material de embalagem primária impermeável (ex.: frascos de vidro) pode ser uma alternativa. Trazendo esse olhar para a molécula de CBD (Figura 01) é possível concluir que não há grupamentos funcionais críticos com propensão à degradação e, conseqüentemente, não é esperado grandes desafios de estabilidade para o

formulador, fato este que se complementa à teoria de que sólidos cristalinos ou fármacos de baixa solubilidade tendem a apresentar maior estabilidade termodinâmica, entretanto, como premissa do Guia 04/2015 é importante reiterar que todo esse racional teórico deverá ser validado via estudos de estresse experimentais para qualquer formulação contendo CBD.

Neste contexto fica evidente de que um desenvolvimento farmacêutico dentro das melhores práticas internacionais e regulatórias é amparado por um conhecimento estrutural ou uma compreensão abrangente das propriedades moleculares dos fármacos, que combinado a uma escolha apropriada dos excipientes conforme via de administração pretendida, irá proporcionar a concepção de uma formulação segura e eficaz. Portanto, todo esse racional e preocupação quanto à solubilidade, caracterização polimórfica, estabilidade e combinação fármaco/excipiente adequadamente ajustada à forma farmacêutica alvo deve ser aplicável ao desenvolvimento de qualquer formulação contendo CBD e, conseqüentemente, os principais desafios serão mitigados culminando com um produto de qualidade e eficácia assegurada ao uso clínico.

### 3. RESULTADOS

O artigo intitulado “*A comprehensive molecular analysis of cannabidiol: From solid state to antioxidant potential*” se concentra na modelagem molecular e nas propriedades eletrônicas do CDB e compostos do tipo CDB usando descritores de reatividade química, visando entender as potenciais propriedades antioxidantes. Os radicais formados durante os processos de eliminação de radicais livres foram avaliados em termos termodinâmicos e eletrônicos por meio dos mecanismos de transferência de átomos de hidrogênio e transferência de um elétron. Os cálculos da entalpia de dissociação da ligação OH e do potencial de ionização mostraram que o CBD-C5 tem o melhor potencial antioxidante entre os compostos do tipo CDB [39].



Contents lists available at ScienceDirect

## Computational and Theoretical Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/comptc](http://www.elsevier.com/locate/comptc)

## A comprehensive molecular analysis of cannabidiol: From solid state to antioxidant potential

Antônio S.N. Aguiar<sup>a,\*</sup>, Cristiano M. Veloso<sup>a</sup>, Yuri B.R. Tejota<sup>a,b</sup>, José L.R. Martins<sup>a</sup>, James O. Fajemiroye<sup>a</sup>, Leonardo L. Borges<sup>c,d</sup>, Ademir J. Camargo<sup>c</sup>, Lucas D. Dias<sup>a</sup>, Hamilton B. Napolitano<sup>a,c,\*\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Novos Materiais, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brazil

<sup>b</sup> Associação Goiana de Apoio e Pesquisa à Cannabis Medicinal, Trindade, GO, Brazil

<sup>c</sup> Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil

<sup>d</sup> Escola de Ciências Médicas e da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Cannabidiol  
Molecular modeling  
DFT  
Antioxidant potential

## ABSTRACT

*Cannabis sativa* contains approximately 540 natural compounds, including terpenes and flavonoids, and approximately 100 of these compounds are phytocannabinoids, of which the most studied are  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Due to potential therapeutic properties and psychoactive effects dissociated from cannabis consumption, cannabidiol has received significant attention. This study focuses on molecular modeling and the electronic properties of cannabidiol and cannabidiol-type compounds using chemical reactivity descriptors, aiming to understand the potential antioxidant properties. The radicals formed during free radical scavenging processes were evaluated in thermodynamic and electronic terms through the mechanisms of hydrogen atom transfer and one-electron transfer. The topological parameters showed that the interactions are of the closed-shell type and have a van der Waals character, except where the —OH group rotation occurs, resulting in an H bond. Calculations of O—H bond dissociation enthalpy and ionization potential showed that CBD-C<sub>5</sub> has the best antioxidant potential among cannabidiol-type compounds.

### 1. Introduction

Over the years, natural product-based compounds have captured significant attention in the pharmaceutical, agri-food, and cosmetics industries [1]. In this regard, cannabis has played a multifaceted role, serving as food, seeds for oil, and fiber for ropes and nets [2]. The historical documentation of cannabis has been traced back to central and southeast Asia, and its expansion and dissemination finally occurred when the species reached Africa and America [3]. The use of *cannabis* was mentioned in the Ebers papyrus around 1500 BC as a medicine for the treatment of inflammation and depression [4].

Concerning its pharmacognostic evaluation, the *Cannabis sativa* plant encompasses over 540 phytochemicals, including terpenes, flavonoids, and phytocannabinoids. Approximately 100 of these compounds have been identified as phytocannabinoids [5,6], marking a diverse array of natural-based chemical entities within the plant's profile. At present,

several countries acknowledge and employ various cannabis-based products as medication for the treatment of diseases [7]. The most tested and consumed phytocannabinoids are  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) and cannabidiol (CBD), and both bind in a partial agonist or antagonist manner to the cannabinoid 1/2 receptors (CB1/2) [8]. Although cannabis faced stigma in the 20th century, primarily due to the psychoactive nature of  $\Delta^9$ -THC, its well-known therapeutic activity has been attributed to several compounds; one of the most important, owing to its pharmacological potential, is CBD [9].

CBD is a terpenophenolic compound containing two hydroxyl groups linked in the *ortho* position and an *n*-pentyl chain linked in the *para* position of the aromatic ring. The absolute configuration is *trans* at 1,2-positions of the compound [10]. CBD belongs to a group of seven compounds known as cannabidiol-type compounds [10], namely (–)-cannabidiol (CBD-C<sub>5</sub>), cannabidibutol (CBD-C<sub>4</sub>), cannabidicol (CBD-C<sub>1</sub>), cannabidiolic acid (CBDA-C<sub>5</sub>), cannabidiol monomethyl ether

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author at: Laboratório de Novos Materiais, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brazil.

E-mail addresses: [toninho.quimica@gmail.com](mailto:toninho.quimica@gmail.com) (A.S.N. Aguiar), [hbnapolitano@gmail.com](mailto:hbnapolitano@gmail.com) (H.B. Napolitano).

<https://doi.org/10.1016/j.comptc.2024.114890>

Received 27 May 2024; Received in revised form 17 September 2024; Accepted 24 September 2024

Available online 26 September 2024

2210-271X/© 2024 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

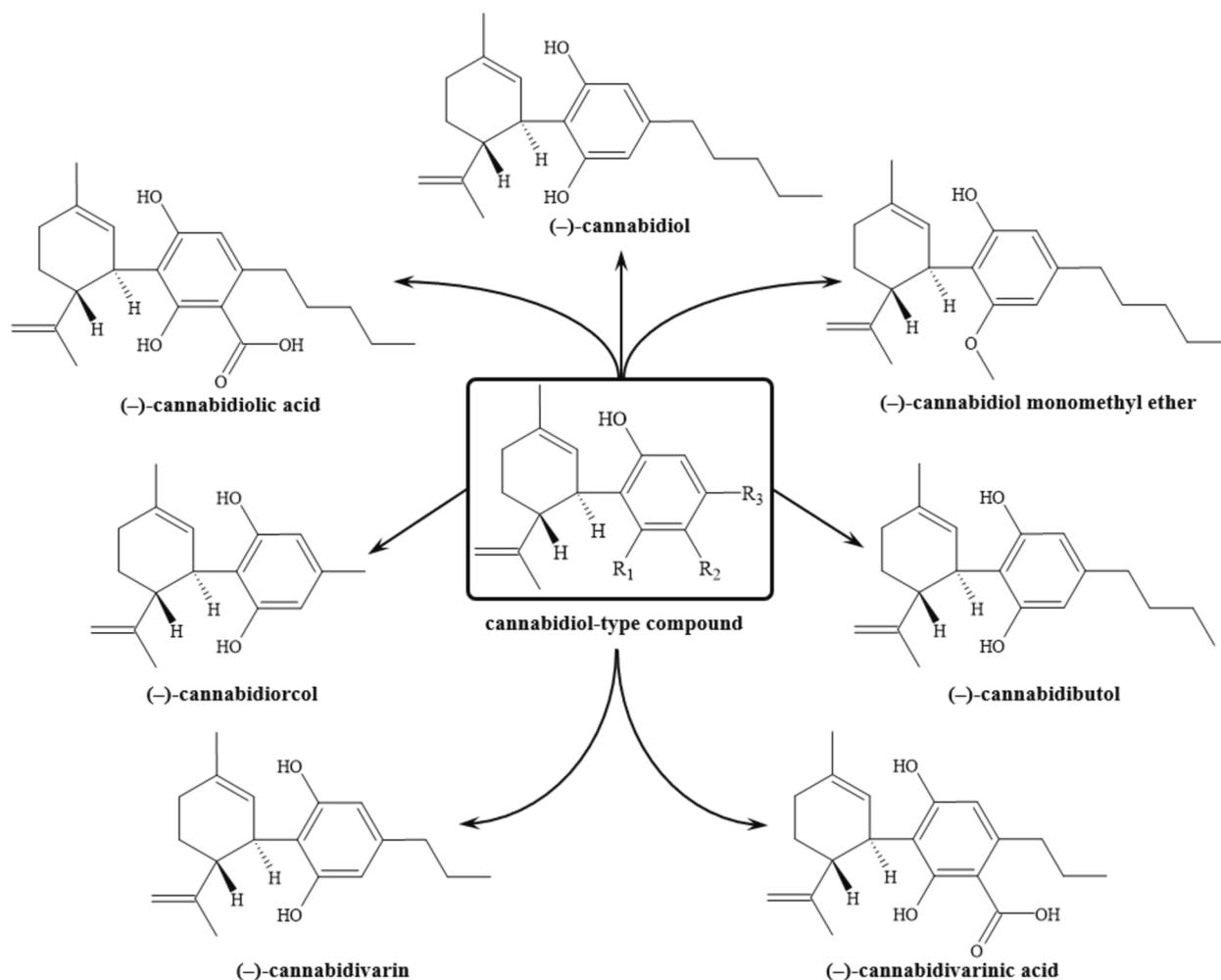


Fig. 1. Structural formula of cannabidiol-type compounds.

**Table 1**  
Crystallographic data and structure refinement for cannabidiol.

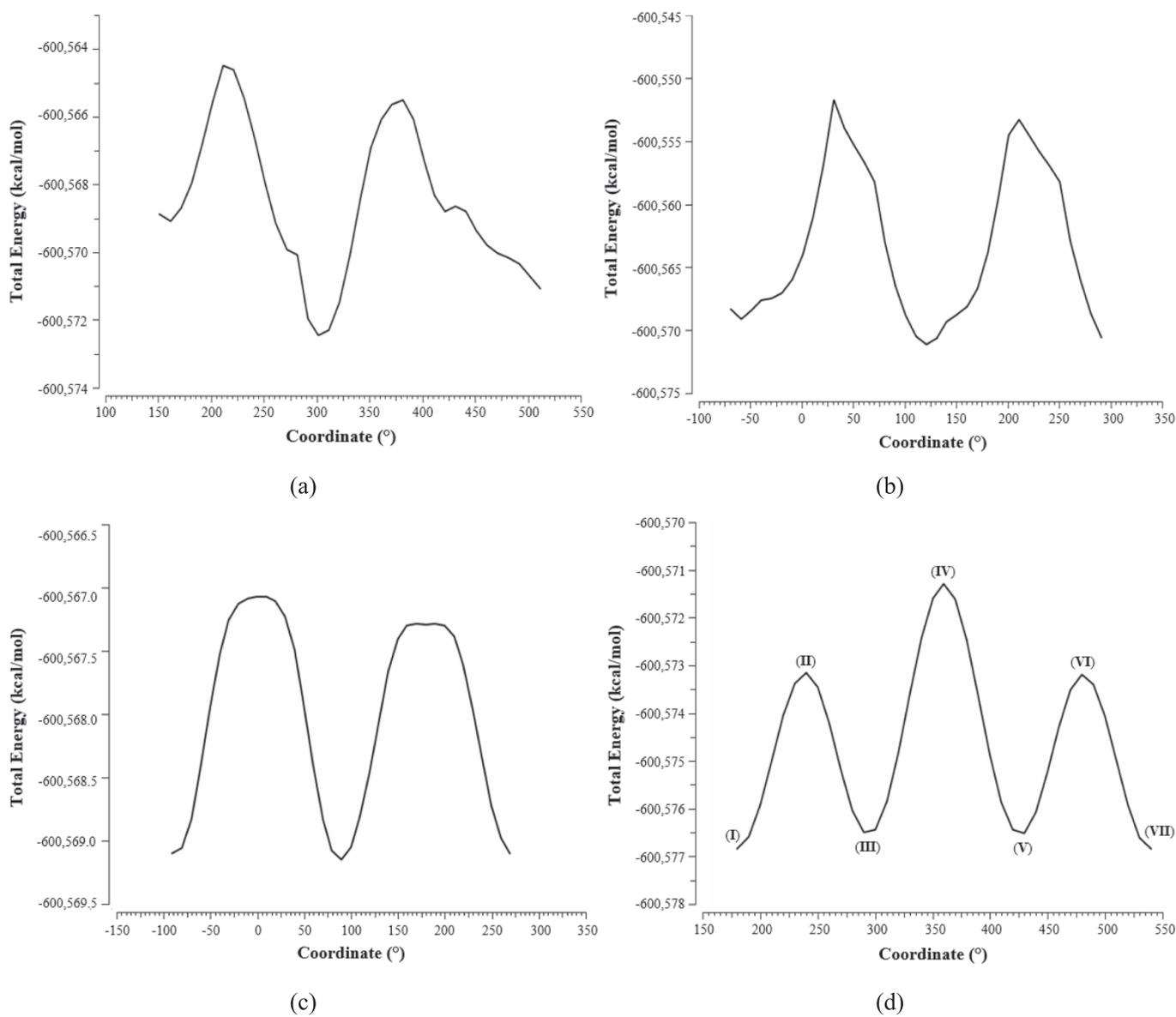
Crystal data	Form I	Form II
Chemical formula	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
Molecular weight (g/mol)	314.4617	314.4617
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
a (Å)	10.617(4)	10.43950(10)
b (Å)	10.649(5)	10.87390(10)
c (Å)	17.266(6)	16.7853(2)
α (°)	90	90
β (°)	95.30(4)	95.4480(10)
γ (°)	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1943.76	1896.83
Z	4	4

(CBDM-C<sub>5</sub>), (–)-cannabidivarin (CBDV-C<sub>3</sub>), and cannabidivarinic acid (CBDVA-C<sub>3</sub>), as shown in Fig. 1. They all share a typical structure, differing only in the substituent groups at R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, and the length of the aliphatic chain at R<sub>3</sub>. (Fig. 1) [11,12].

CBD has presented considerable interest in recent years due to its therapeutic properties, which are distinctly devoid of the psychoactive effects commonly linked with cannabis use [13]. This natural-based compound is used mainly for the treatment of chronic inflammation and pain, cancer, epilepsy, schizophrenia, Parkinson's disease, substance use disorders, and anxiety disorders, among other medical conditions [14–16]. Some authors reported the actions of CBD outside of the endocannabinoid system due to its low binding affinity for endogenous

cannabinoid receptors (CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>, and GPR55) [6,17–19]. On the contrary, there is a high relationship between CBD and these receptors and others, such as transient receptor potential vanilloid (TRPV) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma [20]. The fatty acids amide hydrolase (FAAH) and monoacylglycerol lipase (MAGL) that metabolize the endocannabinoids are targets for CBD and developing novel therapeutics [21–23]. As an inverse agonist/antagonist at the CB<sub>2</sub> receptor and an FAAH inhibitor, CBD effectively reduces breast cancer proliferation, invasion, and metastasis. This effect is associated with increased levels of the CB<sub>2</sub> receptor rather than the CB<sub>1</sub> receptor and the overexpression of FAAH [24–27]. CBD is a terpenophenolic compound with a terpene ring and a phenolic ring connected by the C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub> bond, with an *n*-pentyl aliphatic chain attached to the aromatic ring in the *para*-position. Additionally, two hydroxyl groups are attached to the C<sub>8</sub> and C<sub>12</sub> atoms of the aromatic ring (Fig. 1). The absolute configuration is *trans* at 1,2-positions of the compound [10].

Developing CBD-based drugs includes a comprehensive understanding of their molecular and electronic properties. The in-depth comprehension enhances our insights into the therapeutic potential and contributes significantly to ensuring the safety profile of this pharmaceutical for clinical use. This work aimed to compare the electronic structures of cannabinoid-type compounds (CBD-type) through chemical reactivity descriptors and the free radical scavenging mechanisms (HAT and SET-PT). Spin density calculations [28] and natural bond orbital [29,30] (NBO) analysis were used to predict the stability of possible radicals formed during free radical scavenging processes. The theoretical calculations were carried out using density functional theory



**Fig. 2.** Relaxed scan calculated for the rotation of the (a)  $C_2-C_{18}$ , (b)  $C_1-C_7$ , (c)  $C_{10}-C_{13}$ , and (d)  $C_{13}-C_{14}$  bond. The conformations include alternating antiplanar (I) and (VII), eclipsed anticlinal (II) and (VI), alternating syncline (III) and (V), and eclipsed synplanar (IV). In (b), the conformers A and B structures in the cannabidiol crystal.

[31,32] (DFT) in the gas phase, and a supramolecular arrangement analysis of two conformers of CBD was carried out, and the stability of those intermolecular interactions was verified by NBO analysis.

## 2. Computational Procedures

### 2.1. Molecular modeling analysis

The crystal structures of CBD were retrieved from the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) under codes 1120112 [33] and 1533487 [34]. Crystal structure I (P-I) was obtained by Peter G. Jones and co-workers in 1977, and crystal structure II (P-II) by Tobias Mayr and co-workers in 2017. Although both crystalline states were formed in the same primitive crystal system, conformational polymorphism arises due to the rotation of one of the  $-OH$  groups present in the aromatic ring of the compound. The molecular structure of CBD underwent theoretical calculations using DFT, implemented in the Gaussian 16 [35] program package. Relaxed scan calculations showed the most stable

conformations of the studied systems. The molecular structure of compounds in the solid state differs slightly from their geometries in the gas phase due to intermolecular interactions within the crystal lattice. Since the electronic properties described in this work were determined in the gas phase, it is necessary to fully optimize the compounds to ensure their molecular geometries correspond to a local minimum on the potential energy hypersurface. Initially, the compounds were optimized using the M06-2X[36]/6-311++G(d,p) level of theory. Subsequently, they were reoptimized at the M08-HX[37]/6-311++G(d,p) level of theory and frequency calculations were carried out at this same level. The absence of imaginary frequencies confirms that the compounds are located at a local minimum on the potential energy hypersurface. It is expected that such a sequence of calculations may result in more accurate energy values of molecular systems. Statistical calculations employing the One-Way ANOVA test, integrated into the RStudio software package, were carried out to assess variations in geometric parameters in the conformers present in the asymmetric unit of each crystal. The theoretical results were also subjected to statistical analysis to determine whether

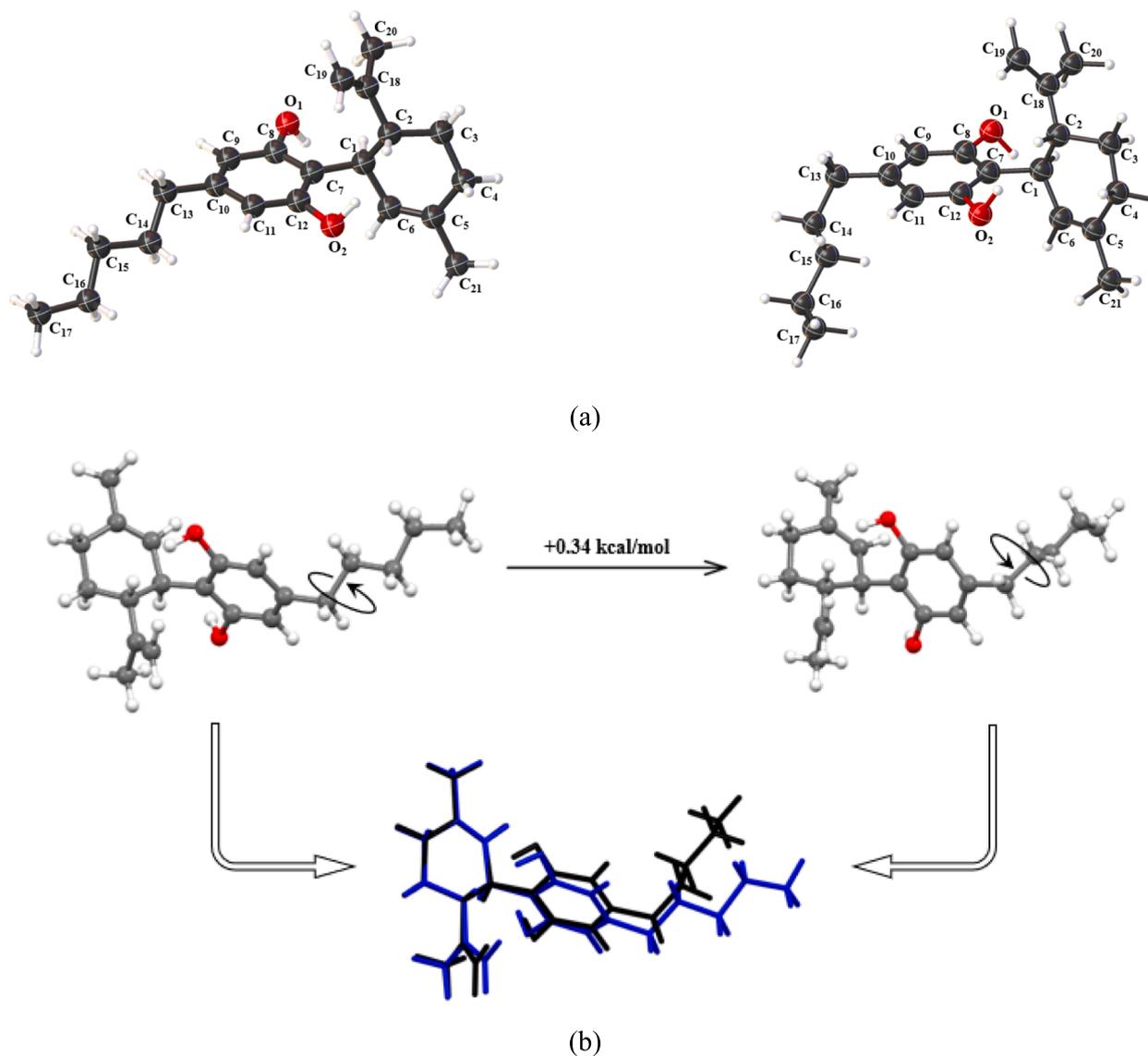


Fig. 3. Rotation of the  $C_{13}$ – $C_{14}$  bond in CBD conformer A, which consumes 0.34 kcal/mol for the formation of conformer B and overlap of both structures.

the chosen theory level adequately describes CBD's molecular structure.

## 2.2. Supramolecular arrangement

The interaction patterns in the supramolecular arrangements of CBD crystals were investigated by analyzing the Hirshfeld surfaces [38,39] (HS), and 2D fingerprint plots [40] of CBD conformers, providing information about the intermolecular interaction patterns by the color map and the specific properties of the surfaces. To achieve this, it employed the CrystalExplorer [41] program. The HS provides qualitative information on the intermolecular interactions present in crystalline structures, according to the equation,

$$w(\mathbf{r}) = \rho_{\text{promolecule}} / \rho_{\text{procrystal}} = \sum_{a \in \text{promolecule}} \rho_a(\mathbf{r}) / \sum_{a \in \text{procrystal}} \rho_a(\mathbf{r}), \quad (1)$$

where  $\rho_a(\mathbf{r})$  is a spherically averaged atomic electron density centered at  $a$  atom belonging to the promolecule and procrystal are sums over the atoms belonging to the molecule and the crystal, respectively.

The quantum theory of atoms in molecules [42,43] (QTAIM) formalism was undertaken to determine the nature of interactions between the CBD molecular units through the topological parameters. In QTAIM, interactions between two atoms form a critical point in the

charge density,  $\rho(\mathbf{r})$  [44]. If the charge is concentrated at this point, a local maximum appears on the interatomic surface; conversely, if the charge is depleted, a local minimum is assigned. The Laplacian of  $\rho(\mathbf{r})$ ,  $\nabla^2\rho$ , at the bond critical point (BCP) identifies regions where potential energy contributions dominate to lower the system energy [44,45], following the virial theorem.

$$\frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = 2G(\mathbf{r}) + v(\mathbf{r}), \quad (2)$$

where  $G(\mathbf{r})$  is the kinetic energy density and  $v(\mathbf{r})$  is the potential energy density. For  $G(\mathbf{r}) > 0$ , the system energy decreases for every  $|v| > 2G$ , where  $\nabla^2\rho < 0$ , indicating systems with shared nuclei, such as covalent bonds. Conversely, if  $v(\mathbf{r})$  exceeds the system, the charge density concentrates at the atomic nuclei (or nuclear attractors), where  $G(\mathbf{r})$  dominates at the critical point, characterizing a closed-shell system. This pattern is typical of noble gases, ionic bonds, and hydrogen bonds, where  $\nabla^2\rho > 0$ . The relationship of  $\nabla^2\rho$  with the total energy density [46],  $h(\mathbf{r})$ , is given by,

$$h(\mathbf{r}) = \frac{\hbar^2}{8m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} v(\mathbf{r}), \quad (3)$$

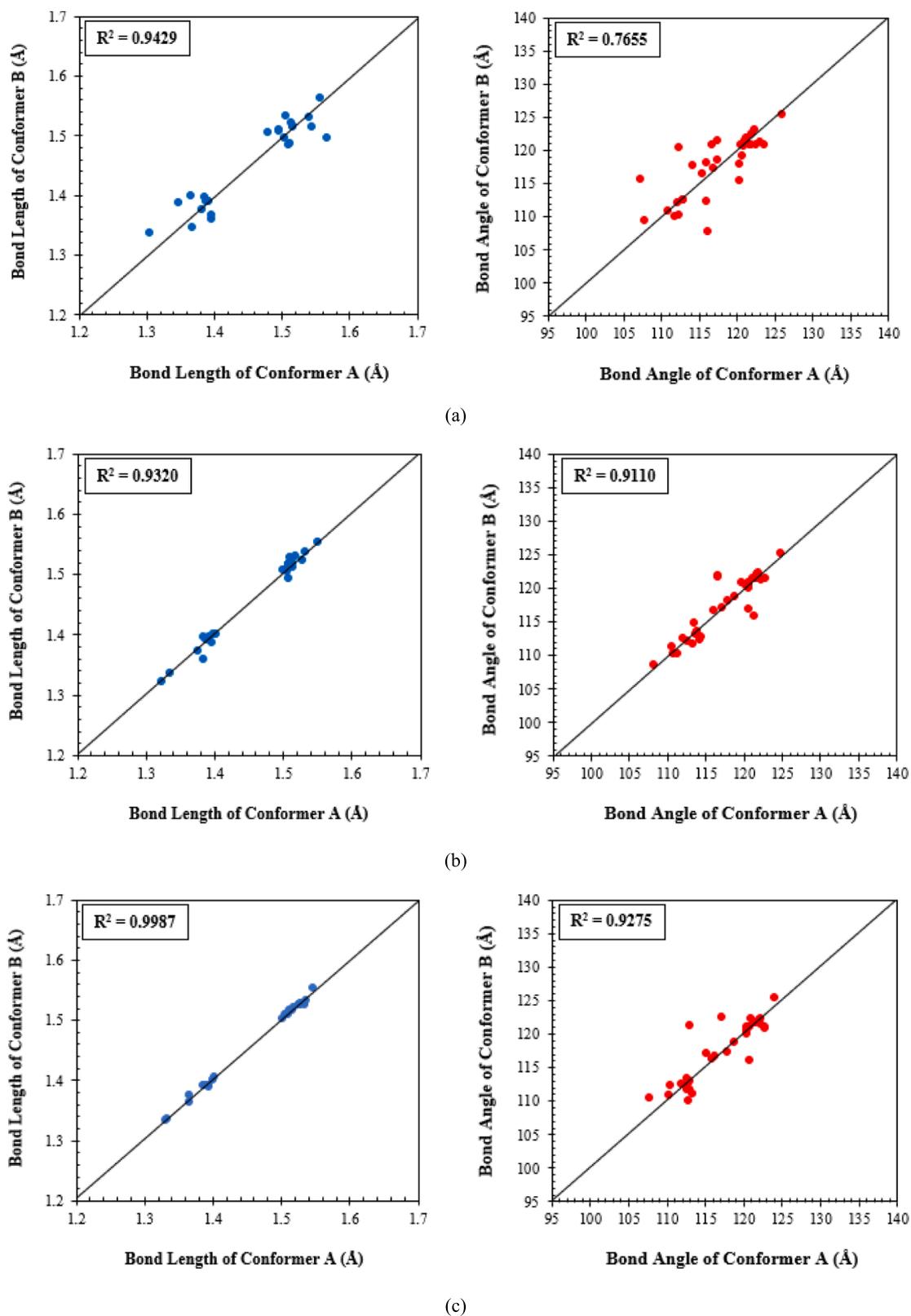


Fig. 4. Scatterplots of data on the lengths and bond angles of cannabidiol conformers in (a) P-I, (b) P-II, and (c) theoretical calculations.

so that, by the virial theorem,

$$h(\mathbf{r}) = G(r) + v(\mathbf{r}). \quad (4)$$

Thus, for systems whose charge concentration is large in the

internuclear region ( $\rho$  is large),  $G(\mathbf{r}) < |v(\mathbf{r})|$ ,  $\nabla^2 \rho < 0$  and  $h(\mathbf{r}) < 0$ . On the other hand, for systems whose charge density is depleted in the internuclear region ( $\rho$  is small),  $G(\mathbf{r}) > |v(\mathbf{r})|$ ,  $\nabla^2 \rho > 0$  and  $h(\mathbf{r}) > 0$  [46].

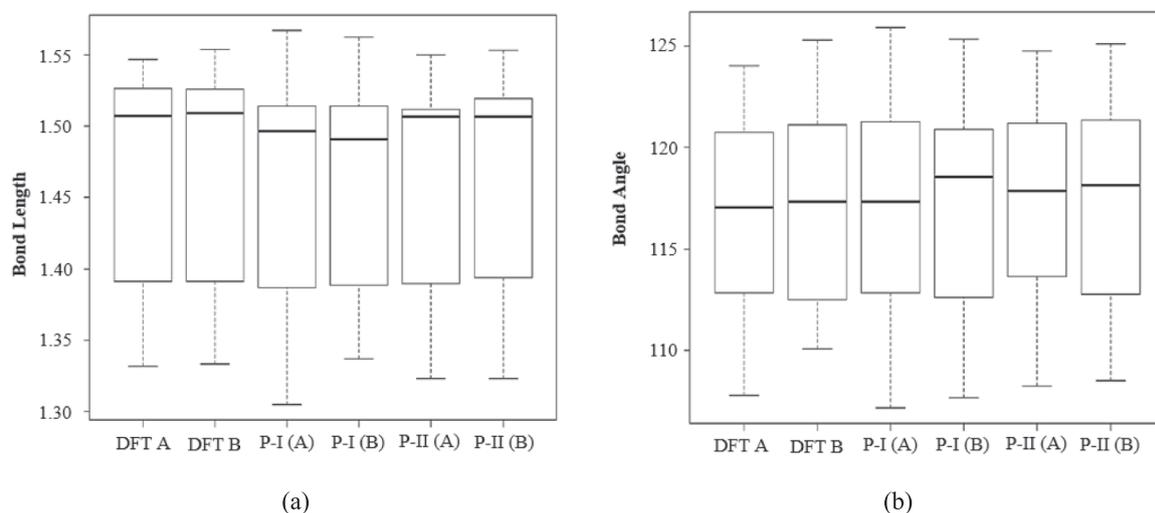
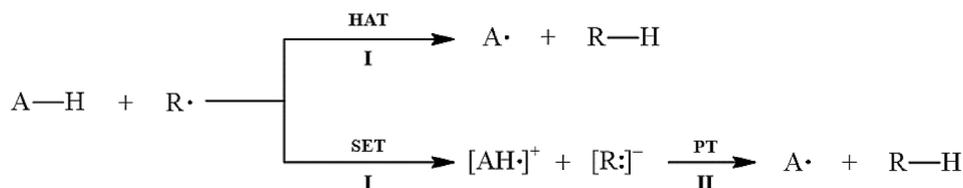


Fig. 5. Boxplots of (a) length and (b) bond angle of cannabidiol. The graphs showed that there were no outliers among the conformers.

### 2.3. Antioxidant potential

To comprehend the antioxidant properties, the electronic structure of CBD was analyzed and compared to other natural cannabinoid compounds of the CBD-type extracted from *Cannabis sativa* L. [10]. Chemical reactivity descriptors were derived from the energies of the frontier molecular orbitals, the highest occupied molecular orbital (HOMO), and



the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) [47], including chemical hardness [48,49],

$$\eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v = \frac{I - A}{2}, \quad (5)$$

measuring resistance to deformation of the electron cloud during chemical processes, chemical potential [49],

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\frac{I + A}{2} = -\chi, \quad (6)$$

related to charge transfer from a species with higher chemical potential,  $\mu_{\text{large}}$ , to one with lower chemical potential,  $\mu_{\text{small}}$ , and the global electrophilicity index [50],

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}. \quad (7)$$

measuring energy stabilization when the system acquires electronic charge from the environment. In Eqs. (5) and (6),  $E$  is the energy of the system,  $N$  is the number of particles,  $v$  is the external potential,  $\chi$  is the electronegativity,  $I \cong -E_{\text{HOMO}}$  is the ionization potential, and  $A \cong -E_{\text{LUMO}}$  is the electron affinity. Calculation of Fukui's  $f^0$  function [51,52]

$$f^0(r) = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^0, \quad (8)$$

enabled the most probable sites for radical attacks on the CBD molecule to be predicted.

There are two main mechanisms involved in the free radical scavenging processes: the hydrogen atom transfer (HAT) mechanism and the single electron transfer followed by proton transfer (SET-PT) mechanism, [53].

In the HAT mechanism, the free radical ( $\text{R}\cdot$ ) abstracts a hydrogen atom from the antioxidant compound ( $\text{A—H}$ ), forming a new radical  $\text{A}\cdot$  derived from  $\text{A—H}$  and the neutral compound  $\text{R—H}$ . To evaluate the antioxidant power of  $\text{A—H}$ , O—H bond dissociation enthalpy (BDE) is calculated, according to the expression

$$\text{BDE} = H_{\text{A}\cdot} + H_{\text{H}\cdot} - H_{\text{AH}} \quad (9)$$

where  $H_{\text{AH}}$ ,  $H_{\text{A}\cdot}$ , and  $H_{\text{H}\cdot}$  are the antioxidant, radical from  $\text{A—H}$ , and hydrogen atom enthalpies, respectively. The bond dissociation enthalpy (BDE) was calculated with thermal corrections, using energies calculated at 0 K and thermal corrections to the enthalpy at  $T = 298.15$  K, as implemented in the Gaussian 16 program. The BDE value for the homolytic breaking of the O—H bond in phenolic compounds is a theoretical parameter widely used to measure the hydrogen atom transfer capacity, and the lower it is, the greater the antioxidant activity of the compound [54]. In the SET-PT mechanism, the antioxidant compound initially loses an electron to the free radical, forming the radical cation  $[\text{AH}\cdot]^+$  and the anion  $[\text{R}\cdot]^-$  (Step I). Then,  $[\text{R}\cdot]^-$  abstracts a proton from  $[\text{AH}\cdot]^+$ , forming  $\text{A}\cdot$  and  $\text{R—H}$  (Step II). The thermodynamic descriptors in this mechanism are the ionization potential (IP) and the proton dissociation enthalpy (PDE)

$$\text{IP} = H_{[\text{A}\cdot]^+} + H_e - H_{\text{AH}} \quad (10)$$

and

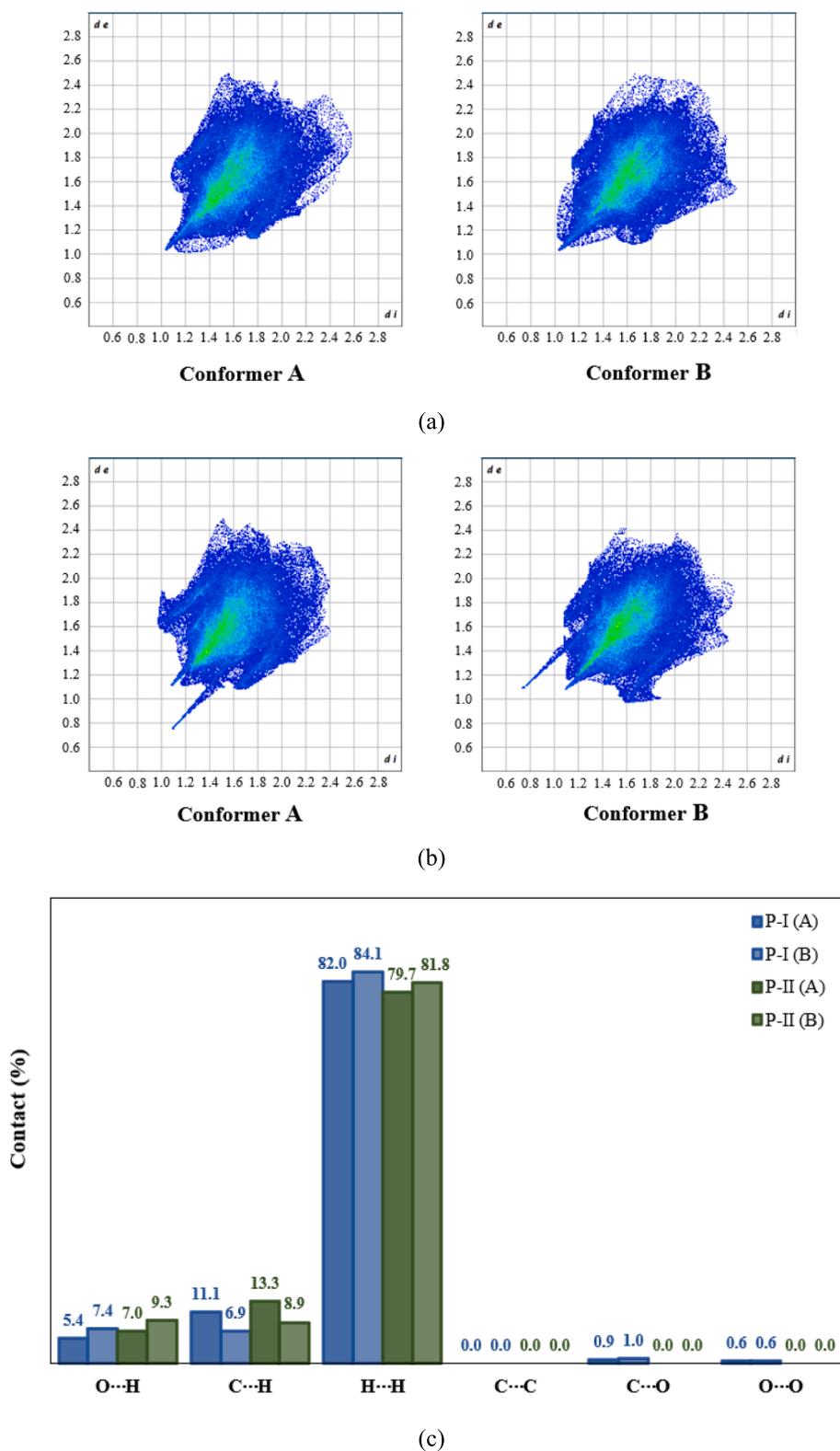
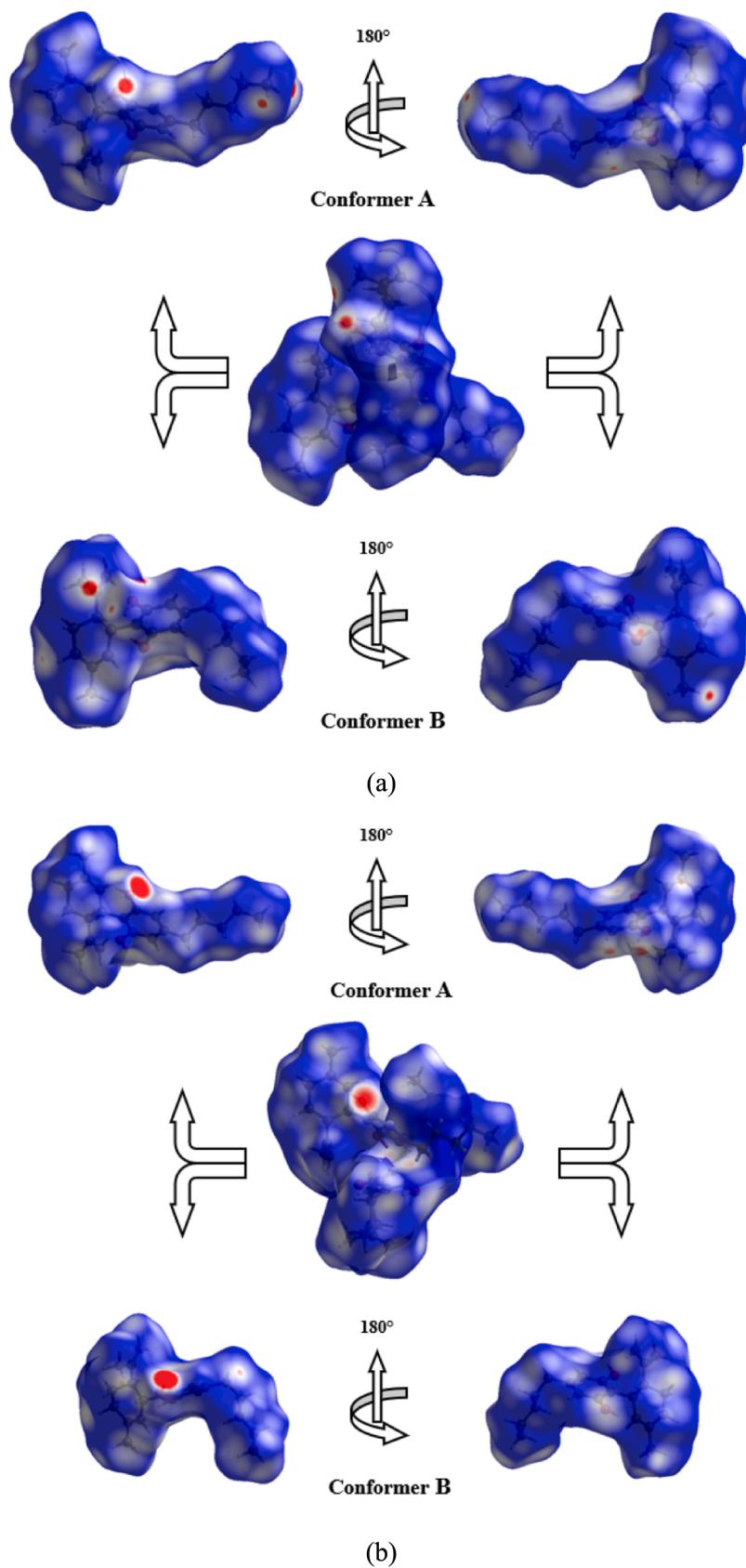


Fig. 6. 2D fingerprint plots of the conformers present in crystalline states (a) I and (b) II of cannabidiol, and (c) bar graph showing the percentages of contacts on their respective Hirshfeld surfaces.

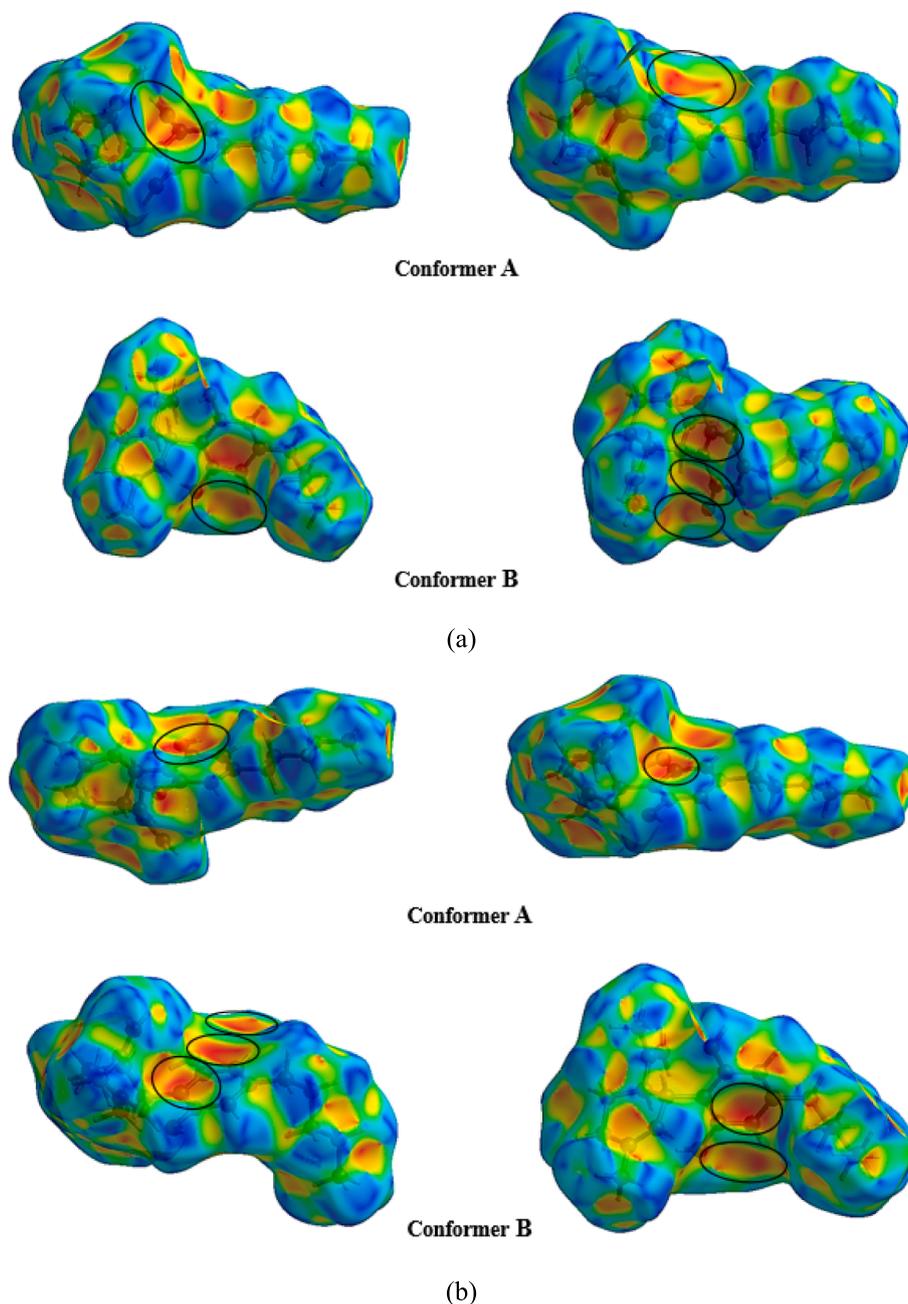
$$\text{PDE} = H_{\text{A}} + H_{\text{H}^+} - H_{[\text{AH}]^+} \quad (11)$$

where  $H_{\text{AH}}$ ,  $H_{[\text{AH}]^+}$ ,  $H_{\text{A}}$ ,  $H_{\text{H}^+}$ , and  $H_{\text{e}}$  are the antioxidant compound, radical cation  $[\text{AH}]^+$ , cation from the A—H, proton, and electron enthalpies, respectively. In this case, the antioxidant potential is determined by the sum of the IP and PDE values. The lower the sum, the

better the antioxidant character. In each of these mechanisms, the formation of the radical  $\text{A}^{\cdot}$  derived from the antioxidant compound occurs, which should be more stable and less reactive than the initial free radical. To this end, spin density calculations [55] were carried out to predict how the unpaired electron behaves in the structure of each radical formed. Additionally, to verify the stability of these radicals,



**Fig. 7.** Hirshfeld surfaces of cannabidiol conformers in (a) I and (b) II crystals. The red spots indicate the surface regions where the contact distance is less than the sum of the van der Waals radii, and the white areas indicate that the contact distance is equal to the sum of these radii.



**Fig. 8.** Shape index of cannabidiol conformers in (a) I and (b) II crystals. The red regions indicated by black circles indicate where C—H... $\pi$  interactions occur.

NBO analysis was carried out through the values of the stabilizing energies, estimated using the second-order perturbation formula

$$E_{i \rightarrow j}^{(2)} = -n_{\sigma} \frac{\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle^2}{\varepsilon_j^* - \varepsilon_i} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_j^* - \varepsilon_i}, \quad (12)$$

where  $\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle^2$  or  $F_{ij}^2$  is the Fock matrix element between the  $i$ , and  $j$  NBO;  $\varepsilon_{\sigma^*}$  is the energy of the antibonding orbital  $\sigma^*$ , and  $\varepsilon_{\sigma}$  is the energy of the bonding orbital  $\sigma$ ;  $n_{\sigma}$  is the population occupation of the  $\sigma$  donor orbital.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Comparative solid state description

The molecular structure of CBD was determined in 1963 by Mechoulam-Shvo; however, its crystallographic parameters were only

obtained in 1977 by Peter G. Jones and co-workers. Cannabidiol crystallizes in the monoclinic space group  $P2_1$  with two independent molecules in the asymmetric unit. The crystallographic parameters are shown in Table 1.

The CBD molecule has four important rotational bonds that predict its conformation: C<sub>2</sub>—C<sub>18</sub>, C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>, C<sub>10</sub>—C<sub>13</sub>, and C<sub>13</sub>—C<sub>14</sub>. Relaxed scan analyses of these bonds showed that the torsional angles corresponding to the lowest energy state of the molecule are 58.55° for C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>—C<sub>18</sub>—C<sub>20</sub> (Fig. 2a), 120.85° for C<sub>2</sub>—C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>—C<sub>8</sub> (Fig. 2b), 89.63° for C<sub>9</sub>—C<sub>10</sub>—C<sub>13</sub>—C<sub>14</sub> (Fig. 2c), and 180° for C<sub>10</sub>—C<sub>13</sub>—C<sub>14</sub>—C<sub>15</sub> (Fig. 2d). The two conformers differ by the conformation of the  $n$ -pentyl group linked to the aromatic ring of the compound (Fig. 3). In conformer A, the  $n$ -pentyl group is arranged linearly, forming a dihedral angle of  $-55.18^\circ$  with the aromatic ring, while in conformer B, the group is rotated, forming a dihedral angle of  $116.53^\circ$ . A conformational analysis for the rotation of the C<sub>13</sub>—C<sub>14</sub> bond, was carried out through relaxed

Table 2

Interactions present in the supramolecular arrangement of CBD, where H...A is the bond distance between the H atom and the acceptor atom (A), D—H...A is the bond angle formed between the donor atom (D), H, and acceptor (A). The topological parameters of QTAIM are also presented, in addition to the type of resulting interaction.

Interaction	$\rho(\text{a.u.})$	$\nabla^2\rho(\text{a.u.})$	$G(\text{r})(\text{a.u.})$	$v(\text{r})(\text{a.u.})$	$h(\text{r})(\text{a.u.})$	$\frac{ v }{G}$	Interaction type
<b>Crystalline state I</b>							
O <sub>2</sub> ...O <sub>1'</sub>	0.0111	0.0406	0.0093	-0.0085	0.0009	0.9	van der Waals
C <sub>17</sub> —H...O <sub>1'</sub>	0.0086	0.0308	0.0065	-0.0054	0.0012	0.8	van der Waals
C <sub>4</sub> —H...O <sub>2</sub>	0.0088	0.0299	0.0064	-0.0054	0.0010	0.8	van der Waals
C <sub>9</sub> —H...O <sub>2</sub>	0.0068	0.0212	0.0044	-0.0035	0.0009	0.8	van der Waals
O <sub>1</sub> ...H—C <sub>15'</sub>	0.0068	0.0215	0.0047	-0.0040	0.0007	0.9	van der Waals
O <sub>1</sub> ...H—C <sub>16'</sub>	0.0020	0.0083	0.0016	-0.0011	0.0005	0.7	van der Waals
C <sub>14</sub> —H...C <sub>10'</sub>	0.0040	0.0101	0.0022	-0.0018	0.0004	0.8	van der Waals
C <sub>16</sub> —H...C <sub>9</sub>	0.0050	0.0124	0.0027	-0.0022	0.0004	0.8	van der Waals
C <sub>19</sub> ...H—C <sub>21'</sub>	0.0057	0.0187	0.0038	-0.0030	0.0009	0.8	van der Waals
C <sub>6</sub> ...H—C <sub>13'</sub>	0.0067	0.0161	0.0035	-0.0031	0.0005	0.9	van der Waals
C <sub>13</sub> —H...C <sub>6</sub>	0.0067	0.0161	0.0035	-0.0031	0.0005	0.9	van der Waals
C <sub>11</sub> —H...C <sub>11'</sub>	0.0061	0.0169	0.0035	-0.0028	0.0007	0.8	van der Waals
C <sub>20</sub> —H...H—O <sub>1'</sub>	0.0042	0.0135	0.0027	-0.0020	0.0007	0.7	van der Waals
C <sub>21</sub> —H...C <sub>34</sub> —C <sub>35'</sub>	0.0073	0.0235	0.0047	-0.0035	0.0012	0.7	van der Waals
C <sub>13</sub> —H...H—C <sub>19'</sub>	0.0052	0.0151	0.0032	-0.0026	0.0006	0.8	van der Waals
C <sub>17</sub> —H...H—C <sub>21'</sub>	0.0086	0.0238	0.0051	-0.0043	0.0008	0.8	van der Waals
C <sub>13</sub> —H...H—C <sub>21'</sub>	0.0049	0.0144	0.0031	-0.0026	0.0005	0.8	van der Waals
C <sub>17</sub> —H...H—C <sub>20'</sub>	0.0100	0.0341	0.0070	-0.0055	0.0015	0.8	van der Waals
C <sub>21</sub> —H...H—C <sub>6'</sub>	0.0031	0.0103	0.0019	-0.0012	0.0007	0.6	van der Waals
O <sub>1</sub> —H...H—C <sub>14'</sub>	0.0052	0.0143	0.0031	-0.0026	0.0005	0.8	van der Waals
O <sub>1</sub> ...C <sub>12'</sub>	0.0050	0.0167	0.0035	-0.0029	0.0007	0.8	van der Waals
<b>Crystalline state II</b>							
O <sub>2</sub> ...H—O <sub>1'</sub>	0.0207	0.0973	0.0209	-0.0174	0.0035	0.8	H-bond
C <sub>17</sub> —H...O <sub>1'</sub>	0.0058	0.0205	0.0044	-0.0037	0.0007	0.8	van der Waals
C <sub>4</sub> —H...O <sub>2</sub>	0.0075	0.0254	0.0055	-0.0046	0.0009	0.8	van der Waals
C <sub>17</sub> —H...O <sub>2</sub>	0.0052	0.0198	0.0042	-0.0034	0.0008	0.8	van der Waals
C <sub>14</sub> —H...C <sub>10'</sub>	0.0043	0.0110	0.0024	-0.0020	0.0004	0.8	van der Waals
C <sub>16</sub> —H...C <sub>9</sub>	0.0037	0.0100	0.0021	-0.0017	0.0004	0.8	van der Waals
C <sub>11</sub> —H...C <sub>8</sub>	0.0055	0.0154	0.0032	-0.0026	0.0006	0.8	van der Waals
C <sub>9</sub> —H...C <sub>12'</sub>	0.0078	0.0257	0.0053	-0.0042	0.0011	0.8	van der Waals
O <sub>1</sub> —H...C <sub>8</sub>	0.0073	0.0243	0.0051	-0.0041	0.0010	0.8	van der Waals
C <sub>9</sub> ...H—C <sub>6'</sub>	0.0064	0.0168	0.0036	-0.0030	0.0006	0.8	van der Waals
C <sub>15</sub> —H...C <sub>20'</sub>	0.0048	0.0176	0.0035	-0.0026	0.0009	0.7	van der Waals
C <sub>6</sub> ...H—C <sub>13'</sub>	0.0071	0.0181	0.0039	-0.0033	0.0006	0.8	van der Waals
C <sub>21</sub> —H...C <sub>12</sub>	0.0066	0.0193	0.0040	-0.0032	0.0008	0.8	van der Waals
C <sub>17</sub> —H...C <sub>21'</sub>	0.0048	0.0138	0.0030	-0.0025	0.0005	0.8	van der Waals
C <sub>13</sub> —H...H—C <sub>19'</sub>	0.0039	0.0121	0.0025	-0.0020	0.0005	0.8	van der Waals
C <sub>17</sub> —H...H—C <sub>21'</sub>	0.0045	0.0144	0.0030	-0.0024	0.0006	0.8	van der Waals
C <sub>21</sub> —H...H—C <sub>9'</sub>	0.0020	0.0068	0.0013	-0.0010	0.0004	0.7	van der Waals
C <sub>1</sub> —H...H—C <sub>14'</sub>	0.0024	0.0088	0.0018	-0.0014	0.0004	0.8	van der Waals
C <sub>4</sub> —H...H—C <sub>21</sub>	0.0026	0.0084	0.0017	-0.0013	0.0004	0.8	van der Waals
C <sub>4</sub> —H...H—C <sub>6</sub>	0.0028	0.0089	0.0018	-0.0014	0.0004	0.8	van der Waals
C <sub>6</sub> —H...H—C <sub>14</sub>	0.0020	0.0068	0.0013	-0.0009	0.0004	0.7	van der Waals

scanning. The results indicate that the lowest energy state corresponds to the conformation where the linear CBD chain alternates antiplanarly (I) and (VII). However, the synclinal alternating conformations (III) and (V) exhibit slightly higher energy levels than the former conformation, approximately 0.34 kcal/mol. Baranović [56] showed that the energy difference between two conformations is 0.26 kcal/mol. Furthermore, it was shown that the CBD molecule interacts as an antagonist at the CBD<sub>1</sub> receptor binding site through attractive dispersion forces with the eclipsed anticline conformation [57]. This minor conformational variation justifies the presence of conformers in the crystal. The terpene and phenolic rings of CBD are in planes approximately perpendicular to each other. However, in the crystal, it was observed that there were slight variations in the orientation of these planes in each conformer, with an angle of approximately ~80° in A and ~72° in B.

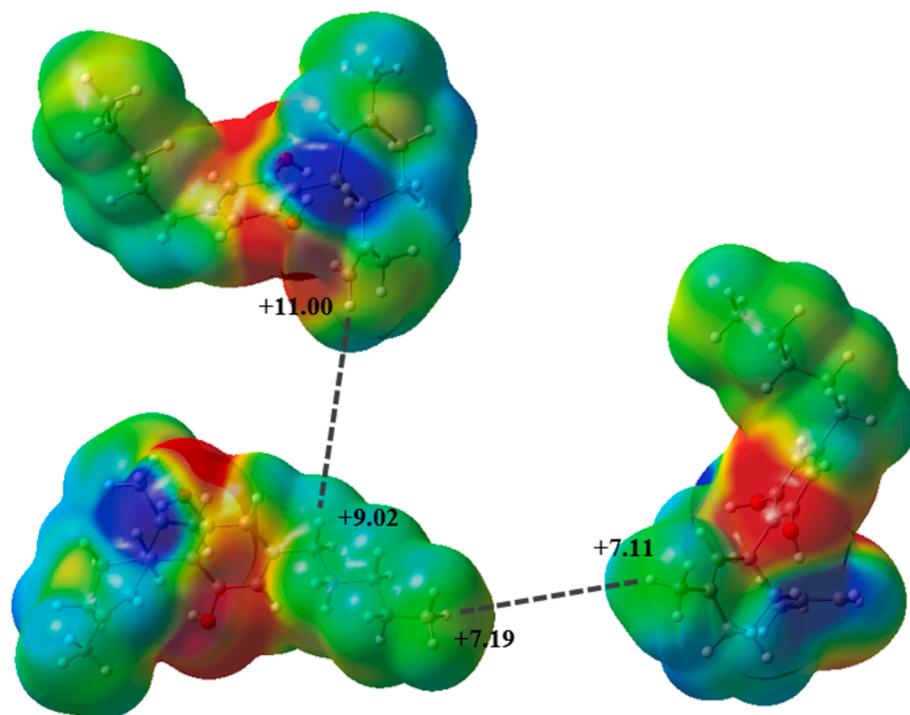
Conformers A and B exhibit slight variations in bond lengths and bond angles. However, statistical calculations conducted using the One-Way ANOVA test indicated no significant differences in these geometric parameters. Regarding bond lengths, the statistical results were as follows:  $F(1, 46) = 0.01, p = 0.921$  for P-I, and  $F(1, 46) = 0.013, p = 0.910$  for P-II. Meanwhile, for bond angles, the results were:  $F(1, 64) = 0.01, p$

$= 0.920$  for P-I, and  $F(1, 64) = 0.014, p = 0.907$  for P-II. The graphs in Fig. 4 illustrate that the data dispersion is more pronounced between conformers A and B of P-I. In fact, the mean absolute differences

$$\text{MAD} = \sum_{i=1}^n \frac{|\chi_B - \chi_A|}{n} \quad (10)$$

indicate that the variation is more pronounced in this conformer (MAD = 0.0200 Å) compared to the values obtained for P-II (MAD = 0.0073 Å). In Eq. 9,  $\chi_A$  and  $\chi_B$  represent the values of the geometric parameters. The boxplots in Fig. 5 demonstrate that, in P-I, the median values of bond length and bond angle for conformer A are 1.496 Å and 117.35°. In contrast, for conformer B, they are 1.491 Å and 118.55°, representing a relative difference of only 0.33%. The interquartile range values exhibit differences of 1.57% for bond length and 1.78% for bond angle. In P-II, the median values for bond length are 1.506 Å for both conformers and for bond angle, they are 117.88° (conformer A) and 118.15° (conformer B). The interquartile ranges are nearly identical (0.122 Å and 0.125 Å); however, for bond angles, this difference is smaller in conformer A (7.57° vs. 8.61°).

Theoretical calculations revealed that, as a result of the varying



**Fig. 9.** Molecular electrostatic potential maps indicate the regions that form the  $C_{13}-H\cdots H-C_{19}'$  and  $C_{17}-H\cdots H-C_{21}'$  dihydrogen interactions. In the supramolecular arrangements of cannabidiol, hydrogen atoms have positive electrostatic potentials, although close to zero. The electrostatic potential values in the figure are given in kcal/mol.

conformations of the compound, the geometric parameters also changed. Nevertheless, these changes are not statistically significant, with  $F(1, 46) = 0.001$ ,  $p = 0.972$  (for bond length) and  $F(1, 64) = 0.061$ ,  $p = 0.806$  (for bond angle).

### 3.2. Supramolecular arrangement

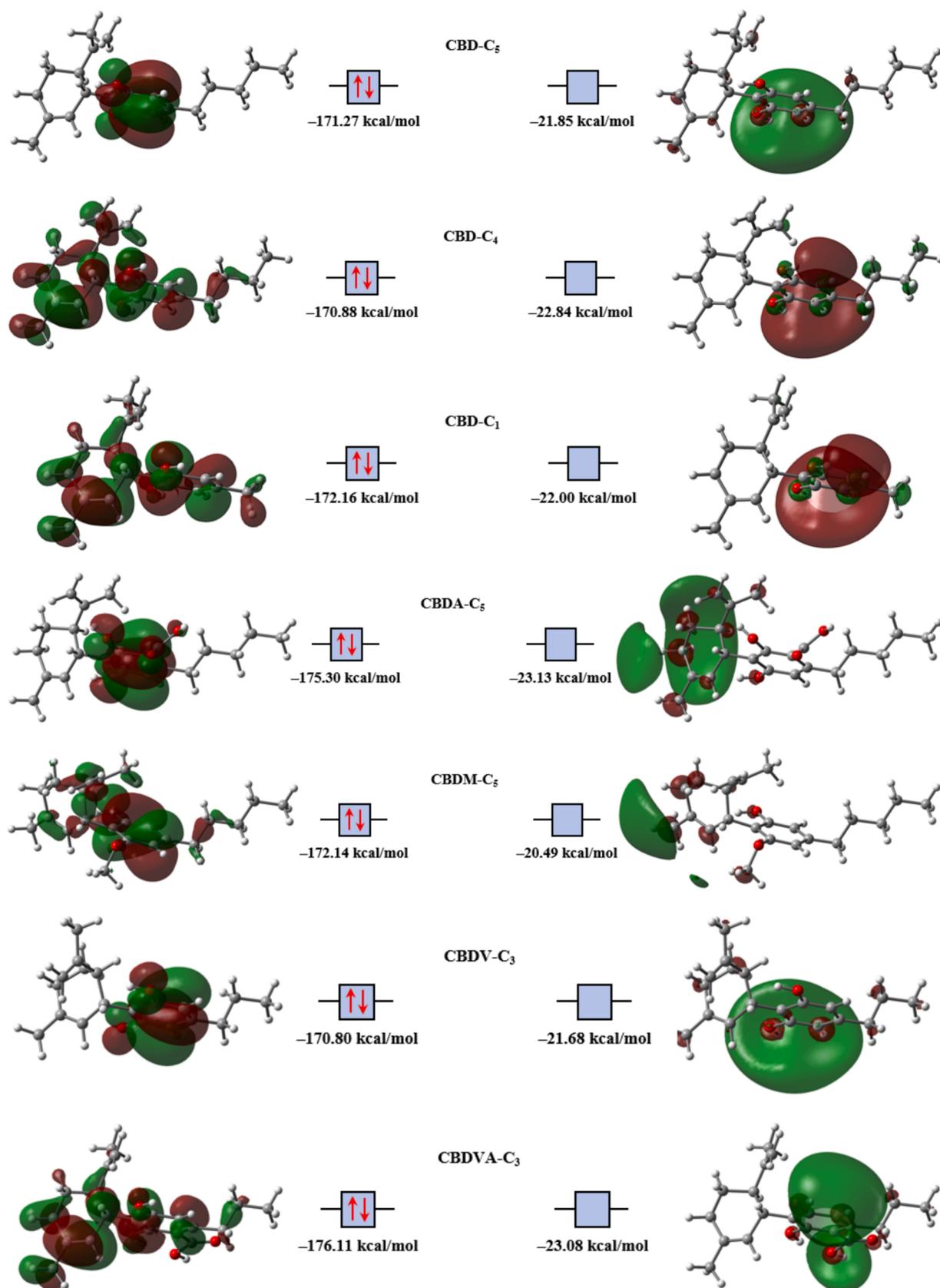
In both CBD crystal structures, weak interactions between molecular units were observed, characterized as *closed-shell* according to the QTAIM formalism. The conformational differences into supramolecular arrangements arise from the rotation of hydroxyl groups connected to  $C_8$  and  $C_8'$  atoms. This orientation results in the formation of an H-bond in P-II, which is absent in P-I. The analysis of the 2D fingerprint plots for the P-II conformers (Fig. 6b) reveals the presence of the H-bond interaction represented by the pointed shape, which is absent in P-I (Fig. 6a). Additionally, they revealed distinct contact patterns on the HS for both crystals, as shown in the bar plot in Fig. 6c. Conformers in P-II exhibited increased O $\cdots$ H and C $\cdots$ H contacts, accompanied by a reduction in H $\cdots$ H interactions. Additionally, C $\cdots$ O and O $\cdots$ O contacts were absent in P-II.

HS in Fig. 7 reveals a larger spot in the  $O_2$  region of conformer A of P-II (Fig. 7b), while in P-I (Fig. 7a), the spot is smaller. This variation arises from the fact that in P-I, the contact between the  $O_2$  atoms of conformer A and  $O_1'$  of conformer B occurs at 2.859 Å, whereas in P-II, there is contact between  $O_2$  and the hydrogen atom from the hydroxyl group ( $H-O_1'$ ) at 1.985 Å. QTAIM topological results show that the  $O_2\cdots O_1'$  interaction has a van der Waals character in P-I, as evidenced by very low electron density in the internuclear region ( $\rho = 0.0111$ ,  $\nabla^2\rho = 0.0406$ , and  $h = 0.0009$ ). This interaction is formed with the contribution of 14.88 % of the p orbital of  $O_2$  and 25.79 % of the  $\eta$  orbital of  $O_1'$ . In P-II, the  $O_2\cdots H-O_1'$  interaction forms an H-bond, with the  $\rho$  value approximately 1.9 times greater compared to P-I ( $\rho = 0.0207$ ,  $\nabla^2\rho = 0.0973$ , and  $h = 0.0035$ ). In this case, the interaction is formed with the contribution of 33.90 % of the  $\sigma$  orbital of  $O_2-H$  and 49.45 % of the  $\eta$  orbital of  $O_1'$ .

The 2D fingerprint plots also revealed a slightly higher number of

O $\cdots$ H contacts in P-II compared to P-I, with differences of 1.6 % for conformer A and 1.9 % for conformer B. In both supramolecular arrangements, other O $\cdots$ H contacts were observed, including the  $C_{17}-H\cdots O_1'$  interaction between conformers A and B and the  $C_4'-H\cdots O_2'$  interaction between two conformers B. QTAIM topological parameters indicated slightly stronger interactions in P-I, with electron densities being 1.5 and 1.2 times higher, respectively. Consequently, the interacting atoms are closer in P-I, with lengths of 0.067 Å and 0.050 Å smaller than P-II. These interactions exhibit van der Waals character in both crystals. Furthermore, interactions are formed by different orbitals in each supramolecular arrangement. In P-I, the  $C_{17}-H\cdots O_1'$  interaction is formed by the contribution of  $\sigma$  orbitals, with 48.83 % from the  $\sigma(C_{17}-H)$  orbital and 28.69 % from the  $\sigma(O_1'-H)$  orbital, while in P-II, it is formed by the contribution of 46.95 % from  $\sigma(C_{17}-H)$  and 11.71 % from  $\eta(O_1')$ . The  $C_4'-H\cdots O_2'$  interaction in P-I also occurs with the contribution of  $\sigma$  orbitals: 43.21 % from the  $\sigma(C_4'-H)$  orbital and 28.95 % from the  $\sigma(O_2'-H)$  orbital, whereas in P-II, there is a contribution of 44.53 % from the  $\sigma(C_4'-H)$  orbital and 41.68 % from the  $\eta(O_2')$  orbital. It appears that the contribution of  $\sigma$  orbitals has a greater effect on the stability of these interactions in P-I, resulting in stronger interactions at shorter distances and consequent increases in  $\rho$  in the internuclear region.

The 2D fingerprint plots also showed increases of 2.2 % and 2.0 % in C $\cdots$ H contacts on the HS of conformers A and B in P-II. These contacts are due to C-H $\cdots\pi$  interactions in supramolecular arrangements. The shape indexes of conformers A and B, presented in Fig. 8, show the regions in which such interactions occur. Two interactions of this type are common in both crystals,  $C_{14}-H\cdots\pi$  and  $C_{16}-H\cdots\pi$ . Other C-H $\cdots\pi$  interactions are shown in Table 2. In the  $C_{14}-H\cdots\pi$  interaction, the value of  $\rho$  is slightly higher in P-II (about 1.07 times) and is formed by the contribution of 17.34 % from the  $\sigma(C_{14}-H)$  orbital and 35.77 % from the  $\pi$  orbital. In P-I, the interaction is formed by contributing 28.90 % from the  $\sigma(C_{14}-H)$  orbital and 33.13 % from the  $\pi$  orbital. Therefore, the interaction is more stable in P-II. In the  $C_{16}-H\cdots\pi$  interaction, the electron density is 1.4 times greater in P-I, and the interaction is formed



**Fig. 10.** Isosurfaces of the frontier molecular orbitals of known CBD-type natural compounds, produced at the M08HX/6-311++G(d,p) level of theory in the gas phase (isovalue: 0.04). HOMO is on the left of the figure, and LUMO is on the right.

**Table 3**

Reactivity indices for cannabinoid compounds obtained at M08-HX/6-311++G(d,p) level of theory. The values are in units of kcal/mol.

Descriptor	CBD-C <sub>5</sub>	CBD-C <sub>4</sub>	CBD-C <sub>1</sub>	CBDA	CBDM	CBDV	CBDVA
E <sub>HOMO</sub>	-171.265	-170.876	-172.155	-175.303	-172.143	-170.801	-176.106
E <sub>LUMO</sub>	-21.854	-22.839	-21.998	-23.127	-20.493	-21.679	-23.077
ΔE <sub>H-L</sub> *	149.411	148.037	150.157	152.176	151.649	149.122	153.029
Chemical potential (μ)	-96.559	-96.857	-97.077	-99.215	-96.318	-96.240	-99.591
Chemical hardness (σ)	75.078	74.019	74.705	76.088	75.825	76.515	74.561
Electrophilicity index (ω)	62.760	63.371	62.403	64.686	61.175	64.814	62.111

$$* \Delta E_{H-L} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

with the contribution of 36.64 % from the  $\pi$  orbital of the phenolic ring and 37.05 % from the  $\sigma$ (C<sub>16</sub>—H) orbital. In P-II, the orbital contribution is 32.76 % from the  $\pi$  orbital and 35.77 % from the  $\sigma$ (C<sub>16</sub>—H) orbital. In this case, the interaction is more stable in P-I.

H...H contacts are 2.3 % more numerous in P-I for conformers A and B. Several dihydrogen interactions, C—H...H—C, are observed in the two supramolecular arrangements, as can be seen in Table 2. These are electrostatic interactions between two oppositely charged hydrogen atoms, or identical or similar hydrogen atoms close to electrical neutrality, opposing dihydrogen bonding with positively and negatively charged hydrogens [58,59]. The electrostatic potentials of the hydrogen atoms are similar in the C<sub>13</sub>—H...H—C<sub>19</sub>' and C<sub>17</sub>—H...H—C<sub>21</sub>' interactions, as shown in Fig. 9 by the MEP maps of the CBD conformers. The QTAIM topological parameters revealed that the electron density is slightly higher in P-I for both interactions, and all of them are formed by contributions from  $\sigma$ (C—H) orbitals in the BCP. These interactions are weak, but they play a stabilizing role in CBD's supramolecular systems. This means that these dihydrogen interactions better stabilize the P-I crystal.

### 3.3. Antioxidant potential

Previous studies [60] have demonstrated that CBD exhibits antioxidant potential similar to well-known antioxidants like vitamin E [61] and BHT. This property is attributed to its molecular structure, which contains —OH groups in the aromatic portion of the molecule, which are capable of converting reactive species into less reactive or even inert species. The isosurfaces of CBD's frontier molecular orbitals (Fig. 10) reveal that the HOMO is a  $\pi$  orbital predominantly located in the aromatic portion of the molecule. Therefore, this region is the most likely site for removing an electron during oxidation processes in the presence of ROS.

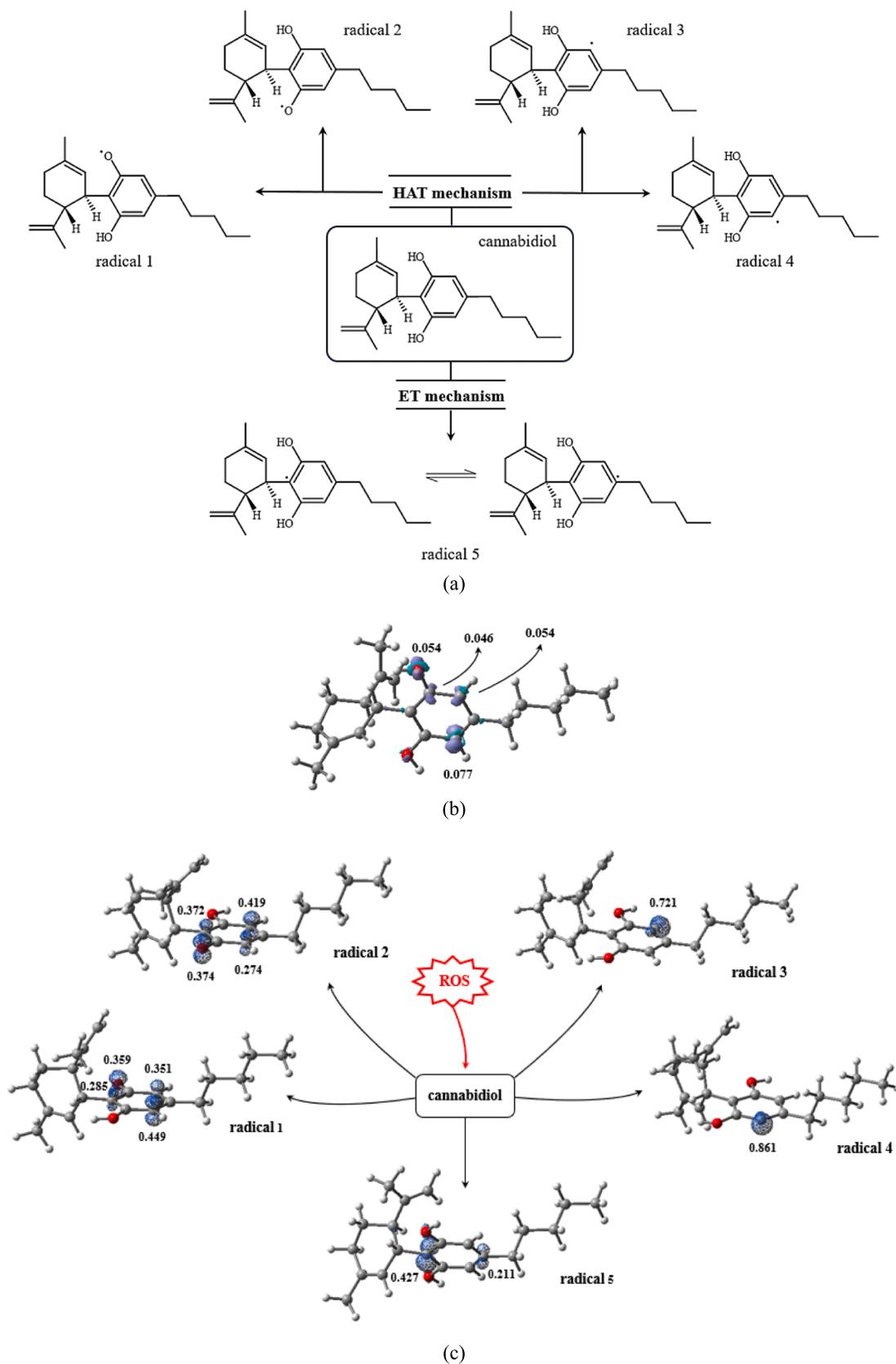
In other compounds, the HOMO isosurface indicates that the  $\pi$  orbital is also found in the aromatic region of the molecule. However, the structure of this orbital probably undergoes some minor changes in CBD-C<sub>1</sub>, CBD-C<sub>4</sub>, and CBDVA-C<sub>3</sub>, and is also present in the terpene ring. When comparing the HOMO energies (E<sub>HOMO</sub>) of CBD (CBD-C<sub>5</sub>) with those of the other six compounds (Table 3), it can be observed that CBD presents the third-highest value (-171.26 kcal/mol), indicating that its electrons are more delocalized than those of the other compounds. Furthermore, the high chemical potential (-96.559 kcal/mol) suggests an ease of charge transfer to ROS during free radical scavenging processes. On the other hand, the chemical hardness (75.078 kcal/mol) values indicated that all seven cannabinoids have similar polarizabilities, and CBD-C<sub>5</sub> is the third least hard compound, being around 2.4 % softer than CBDV, the hardest in this class. All these properties suggest that CBD-C<sub>5</sub> tends to transfer electrons. Table 3 presents the values of the chemical reactivity descriptors obtained for CBD and the other six cannabinoids in the group.

It has been demonstrated that during the free radical scavenging processes, CBD-C<sub>5</sub> transforms into less active species, preventing the formation of superoxide radicals generated by xanthine oxidase and NADPH oxidase [62], in addition to being able to chelate metal ions responsible for producing extremely reactive ·OH radicals [63]. The antioxidant potential of CBD-C<sub>5</sub> is due to the —OH groups present in the

phenol portion of the molecule [64]. Fig. 11a schematically presents both antioxidant mechanisms to the CBD and the possible radicals formed during the free radical scavenging process, according to Fukui's  $f^0$  function. The results indicated that oxygen atoms, particularly O<sub>2</sub>, are the most susceptible to reactive species attacks in this mechanism, as shown in the isosurfaces of the  $f^0$  function in Fig. 11b. These isosurfaces reveal that the CBD molecule's C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, and C<sub>11</sub> atoms are potential sites for radical attacks. Consequently, four CBD radicals can be formed after a ROS attack. The calculations indicated that by removing the hydrogen radical linked to the O<sub>1</sub> (radical 1) and O<sub>2</sub> (radical 2) atoms, the unpaired electrons could be in their respective oxygen atoms. The spin densities on these oxygen atoms are very similar, measuring 0.359 for O<sub>1</sub> and 0.374 for O<sub>2</sub>. Furthermore, the unpaired electron can be located with greater density on the carbon atoms opposite the oxygen atoms; that is, C<sub>11</sub> for the radical in O<sub>1</sub> and C<sub>9</sub> for the radical in O<sub>2</sub>.

The thermodynamic descriptor calculations for CBD are presented in Table 4. Both the BDE and IP+PDE values showed that the antioxidant potential of the cannabinoid compound is most prominent due to the radical attack on the H atom of the —O<sub>2</sub>—H group, as indicated by the Fukui  $f^0$  function. The abstraction of the H atom from the C atoms resulted in very high BDE values (118.6 and 119.6 kcal/mol), and these atoms were not targeted during the radical attacks. Compared to other CBD-type compounds, it is possible to observe that CBD has the best antioxidant potential. Furthermore, when compared to other compounds commercially used as antioxidants in food products, cosmetics, and biodiesel, namely butylated hydroxyanisole acid (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), gallic acid (GA), propyl gallate (PG), pyrogallol (PY), and *tert*-butylhydroquinone (TBHQ), it was observed that the BDE values are in the range of 78–87 kcal/mol. Thus, the BDE<sub>min</sub> for CBD is slightly higher (~2.2 %) compared to the upper limit of the range presented for such compounds. Flavonoids such as quercetin, luteolin, and taxifolin also present BDE values within the indicated range (72.11, 73.32, and 73.56 kcal/mol, respectively) [65]. Chalcones containing phenolic nuclei presented BDE in the range of 73–99 kcal/mol [66]. Although the BDE values for CBD are high, experimental tests have demonstrated the antioxidant potential of this cannabinoid compound [67–69]. It was observed that the compound CBD-C<sub>1</sub> has the lowest [IP+PDE]<sub>min</sub> value of this group of cannabinoids, indicating that the SET-PT mechanism is the preferred one. In the case of CBD-C<sub>5</sub>, the preferred mechanism is HAT. The IP values indicate that CBDM tends to transfer the electron to the free radical in Step I of the SET-PT mechanism more easily than other cannabinoid compounds. The IP range for commercial antioxidants is 171–183 kcal/mol, with CBD-C<sub>5</sub> falling within this range.

For a compound to be a good antioxidant, the radical formed after a radical attack must be at least more stable and less reactive than the free radical R'. Thus, calculating the enthalpy difference of neutral cannabinoids and their respective radicals revealed that the stabilities of radicals 1 and 2 are similar across all compounds. The graph in Fig. 12 shows the ΔH values obtained for the radicals. These values indicate that the CBD-C<sub>5</sub> radicals exhibited slightly higher stability, with radical 2 marginally more stable than radical 1. The NBO analysis revealed hyperconjugations between the pure *p* donor orbital  $\eta_2$ (O<sub>1</sub>) and the acceptor orbitals  $\sigma^*$ (C<sub>7</sub>—C<sub>8</sub>) and  $\sigma^*$ (C<sub>8</sub>—C<sub>9</sub>), aiding in the stabilization



**Fig. 11.** (a) Scheme of radical formation from the mechanisms of free radical scavenging by cannabidiol; (b) Isosurface of the Fukui  $f^0$  function, indicating the sites of radical attacks; and (c) unpaired electron spin densities in possible CBD radicals.

Table 4

Bond dissociation enthalpy, ionization potential and proton dissociation enthalpy of possible radicals of the cannabinoid compounds formed during the free radical scavenging processes. These values were calculated by M08-HX/6-311++G(d,p) level of theory.

Compound	BDE (kcal/mol)		IP (kcal/mol)	PDE (kcal/mol)		IP+PDE (kcal/mol)	
	Radical 1	Radical 2		Radical 1	Radical 2	Radical 1	Radical 2
CBD-C <sub>5</sub>	89.941	88.929	178.072	237.142	236.130	415.213	414.201
CBD-C <sub>4</sub>	92.374	91.270	179.268	237.540	236.436	416.808	415.704
CBD-C <sub>1</sub>	91.021	91.349	179.686	234.134	234.462	413.820	414.148
CBDA	94.345	93.047	180.946	240.220	238.921	421.166	419.868
CBDM	94.443	–	174.672	245.112	–	419.784	–
CBDVA	94.989	98.492	182.310	237.504	241.006	419.814	423.317
CBDV	90.501	92.026	181.916	233.056	234.582	414.973	416.498
BHA	79.941	–	171.919	220.544	–	392.463	–
BHT	78.348	–	173.299	217.572	–	390.871	–
GA	85.117	87.024	182.879	214.767	216.675	397.647	399.554
PG	83.464	82.536	179.209	216.783	215.854	395.992	395.063
PY	84.461	84.995	183.530	213.461	213.995	396.991	397.525
TBHQ	80.185	82.625	176.511	216.199	218.640	392.710	395.151

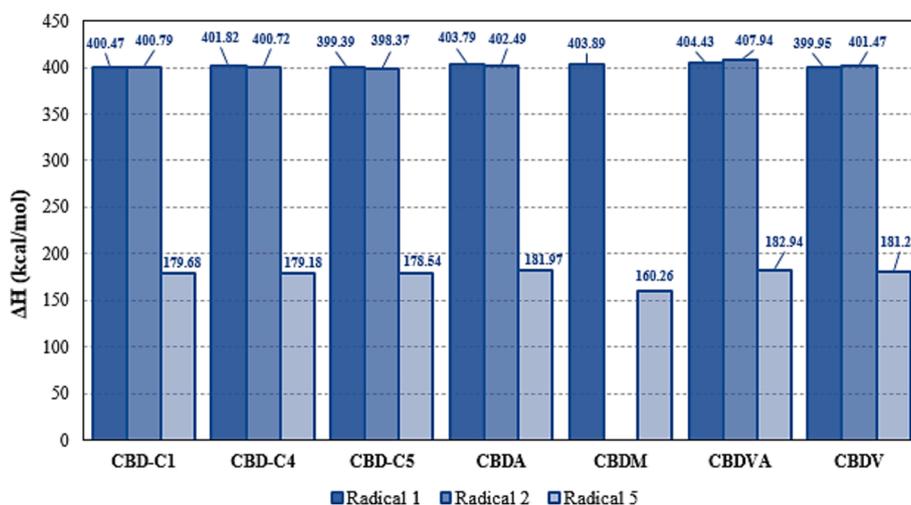


Fig. 12.  $\Delta H$  values obtained by calculating the difference between the radical CBD and the neutral compound CBD indicating the stability of CBD-type compound radicals.

of radical 1. The corresponding  $E_{i \rightarrow j}^{(2)}$  values are 9.37 and 9.12 kcal/mol.

The  $\eta_2(O_1)$  orbital has occupancy 0.96e, and the  $\sigma^*(C_7-C_8)$  and  $\sigma^*(C_8-C_9)$  orbitals are respectively formed by the contribution of 47.98 % from the  $sp^{2.14}$  hybrid orbital of  $C_7$  with 52.02 % of the  $sp^{1.82}$  hybrid orbital of  $C_8$ , and by the contribution of 51.03 % of the  $sp^{1.89}$  hybrid orbital of  $C_8$  with 48.97 % of the  $sp^{2.00}$  hybrid orbital of  $C_9$ . In radical 2, the pure  $p$  donor orbital  $\eta_3(O_2)$  significantly hyperconjugates with the  $\pi^*(C_7-C_{12})$  orbital, with an  $E_{i \rightarrow j}^{(2)}$  value of 49.19 kcal/mol. Additionally, the  $\eta_2(O_2)$  orbital, also pure  $p$ , moderately stabilizes radical 2 through hyperconjugations with the  $\sigma^*(C_7-C_{12})$  and  $\sigma^*(C_{11}-C_{12})$  orbitals, with  $E_{i \rightarrow j}^{(2)}$  values of 9.14 and 9.04 kcal/mol, respectively. The orbital is formed by the contribution of 31.20 % of the  $p$  orbital of  $C_7$  with 68.20 % of the  $p$  orbital of  $C_{12}$ , while the  $\sigma^*(C_7-C_{12})$  and  $\sigma^*(C_{11}-C_{12})$  orbitals are formed by the contribution of 48.19 % of the  $sp^{2.15}$  hybrid orbital of  $C_7$  with 58.81 % of the  $sp^{1.83}$  hybrid orbital of  $C_{12}$ , and by the contribution of 50.99 % of the  $sp^{1.87}$  hybrid orbital of  $C_{12}$  with 49.01 % of the hybrid orbital  $sp^{2.01}$  of  $C_{11}$ , respectively.

There is some evidence from work also carried out using *in silico* tools of cannabidiol antioxidant potential. Erukainure and colleagues (2023) suggested that cannabidiol presented antioxidant and antidiabetic effects using *in vitro* and *in silico* tools. Using the scavenge 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl-hydrate (DPPH) and reducing ferric ion ( $Fe^{3+}$ ) methodologies, the authors found that cannabidiol showed significant activity in these two techniques, with values of 211.93 and 101.72  $\mu$ g/mL,

respectively. Besides, in this paper, the authors also suggested the antidiabetic effect of cannabidiol due to its interaction with  $\alpha$ -glucosidase. The DFT analysis revealed the potential mechanism for scavenging DPPH. The hydrogen atom transfer and single electron transfer followed proton transfer [70]. Supplementation with cannabidiol in the diet of the juvenile large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) promotes antioxidant capacity. It inhibits inflammatory gene expression in the liver of this species with a high level of soybean oil. Thus, cannabidiol could be employed as an antioxidant additive in fish and a new feed additive for growth performance [71]. Applications related to the antioxidant potential of cannabidiol go beyond the human area and find uses with economic advantages in the animal area. In rats pretreated with cannabidiol, cerebral damage was attenuated, including oxidative stress and cell death. Cannabidiol at a dose of 100n g/rat reduced the damage area and malondialdehyde in cortical and striatal regions, compared to a vehicle group. This cannabinoid compound presented anti-apoptosis and antioxidant properties, affecting endogenous antioxidant enzymes and lipid peroxidation [72]. Due to the evidence of the antioxidant properties of cannabidiol, this molecule is a potential candidate for an antiaging agent, which could be associated with the prevention of multiple diseases, such as neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, and cancer. Some studies suggested that cannabidiol could boost healthy longevity, which might be associated with its antioxidant effects [73]. Given that aging is related to oxidative stress, cannabidiol could play a role in decelerating this biological process [74].

#### 4. Conclusion

Although there are two independent molecules with different conformations in the asymmetric unit of the cannabidiol crystal, the variations in the geometric parameters of both crystalline states are not significantly changed. However, for the rotation from the altered antiplanar form to the eclipsed synplanar form, the *n*-pentyl group consumes energy of 0.34 kcal/mol. It was observed that the rotation of the —OH group in the aromatic portion of the compound resulted in a stronger interaction (H-bond), slightly altering the interaction patterns in the compound, even though they were crystallized in the same space group. Compared to the structures of other cannabidiol-type compounds, the CBD-C<sub>5</sub> molecule tends to transfer electrons more easily in the presence of reactive oxygen species, as it is one of the compounds with high polarizability. Furthermore, the possible radicals formed by CBD-C<sub>5</sub> during free radical scavenging processes are electronically stable since the hyperconjugation effects, together with the resonance effects caused by the aromatic ring, contribute to stabilizing the unpaired electron. Although the Fukui  $f^0$  function indicates radical attacks on aromatic C<sub>9</sub> and C<sub>11</sub> atoms, the removal of H atoms from these consumes high energy, making it impossible to form radicals through this route, in addition to the radicals not being electronically stable. The calculations of the O—H bond dissociation enthalpy and the ionization potential showed that the CBD-C<sub>5</sub> molecule is one of the CBD-type molecules that presents the best antioxidant potential. Furthermore, the results indicated that the possible radicals formed during the free radical scavenging processes result in electronically stable structures due to the resonance effect in the aromatic portions of the compounds.

#### Funding

This work received help from the following bodies: Fundação de Amparo à Pesquisa de Goiás (FAPEG), the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

#### CRediT authorship contribution statement

**Antônio S.N. Aguiar:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Investigation, Conceptualization. **Cristiano M. Veloso:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Conceptualization. **Yuri B.R. Tejota:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Conceptualization. **José L.R. Martins:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Conceptualization. **James O. Fajemiroye:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Resources, Data curation, Conceptualization. **Leonardo L. Borges:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Software, Data curation, Conceptualization. **Ademir J. Camargo:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Software, Resources, Conceptualization. **Lucas D. Dias:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Conceptualization. **Hamilton B. Napolitano:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Methodology, Investigation, Conceptualization.

#### Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Data availability

No data was used for the research described in the article.

#### Acknowledgments

The authors are also grateful to Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) (201810267001556 and Inovação, Desenvolvimento e Sustentabilidade: Estreitamento entre Universidade e Setor Produtivo no Estado de Goiás Convênio para pesquisa, desenvolvimento e inovação – PD&I 07/2020), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (88887.710665/2022-00, 8887.820460/2023-00).

#### References

- [1] H.M. Ekiert, A. Szopa, Biological activities of natural products, *Molecules* 25 (2020) 5769, <https://doi.org/10.3390/molecules25235769>.
- [2] G. Sorrentino, Introduction to emerging industrial applications of cannabis (*Cannabis sativa* L.), *Rend. Lincei. Sci. Fis. Nat.* 32 (2021) 233–243, <https://doi.org/10.1007/s12210-021-00979-1>.
- [3] M.-A. Crocq, History of cannabis and the endocannabinoid system, *Dialogues Clin. Neurosci.* 22 (2020) 223–228, <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>.
- [4] A.B.R.C. Il, J.A. Scurlock, *Diagnoses in Assyrian and Babylonian Medicine: Ancient Sources, Translations, and Modern Medical Analyses*, University of Illinois, Illinois, 2005.
- [5] M.R. Amin, D.W. Ali, Pharmacology of medical cannabis, in: *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*, 2019, pp. 151–165. Doi: 10.1007/978-3-030-21737-2\_8.
- [6] R.G. Pertwee, The diverse CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabivarin, *Br. J. Pharmacol.* 153 (2008) 199–215, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.
- [7] A.W. Zuardi, History of cannabis as a medicine: a review, *Rev. Bras. Psiquiatr.* 28 (2006) 153–157, <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>.
- [8] R.G. dos Santos, J.E.C. Hallak, J.A.S. Crippa, Neuropharmacological effects of the main phytocannabinoids: a narrative review, in: *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders*, Springer, 2021, pp. 29–45. Doi: 10.1007/978-3-030-57369-0\_3.
- [9] Z. Xie, Y. Mi, L. Kong, M. Gao, S. Chen, W. Chen, X. Meng, W. Sun, S. Chen, Z. Xu, *Cannabis sativa*: origin and history, glandular trichome development, and cannabinoid biosynthesis, *Hortic. Res.* 10 (2023), <https://doi.org/10.1093/hr/uhad150>.
- [10] M.A. ElSohly, D. Slade, Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids, *Life Sci.* 78 (2005) 539–548, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>.
- [11] E.M. Rock, L.A. Parker, Constituents of cannabis sativa, in: *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 2021, pp. 1–13. Doi: 10.1007/978-3-030-57369-0\_1.
- [12] A.E. Odiaka, G.U. Obuzor, O.O. Oyediji, M. Gondwe, Y.S. Hosu, A.O. Oyediji, The medicinal natural products of cannabis sativa linn.: a review, *Molecules* 27 (2022) 1689, <https://doi.org/10.3390/molecules27051689>.
- [13] E.M. Blessing, M.M. Steenkamp, J. Manzanares, C.R. Marmar, Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders, *Neurotherapeutics* 12 (2015) 825–836, <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>.
- [14] E. Chesney, D. Oliver, A. Green, S. Sovi, J. Wilson, A. Englund, T.P. Freeman, P. McGuire, Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Neuropharmacology* 45 (2020) 1799–1806, <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0667-2>.
- [15] T.P. Freeman, C. Hindocha, S.F. Green, M.A.P. Bloomfield, Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids, *BMJ* 365 (2019) l1141, <https://doi.org/10.1136/bmj.l1141>.
- [16] L. Rapin, R. Gamaoun, C. El Hage, M.F. Arboleda, E. Prosk, Cannabidiol use and effectiveness: real-world evidence from a Canadian medical cannabis clinic, *J Cannabis Res* 3 (2021) 19, <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00078-w>.
- [17] E.B. Russo, A. Burnett, B. Hall, K.K. Parker, Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT<sub>1A</sub> receptors, *Neurochem. Res.* 30 (2005) 1037–1043, <https://doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>.
- [18] A.G. Granja, F. Carrillo-Salinas, A. Pagani, M. Gómez-Cañas, R. Negri, C. Navarrete, M. Mecha, L. Mestre, B.L. Fiebich, I. Cantarero, M.A. Calzado, M.L. Bellido, J. Fernandez-Ruiz, G. Appendino, C. Guaza, E. Muñoz, A cannabigerol quinone alleviates neuroinflammation in a chronic model of multiple sclerosis, *J. Neuroimmune Pharmacol.* 7 (2012) 1002–1016, <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9399-3>.
- [19] E. Rock, D. Bolognini, C. Limebeer, M. Cascio, S. Anavi-Goffer, P. Fletcher, R. Mechoulam, R. Pertwee, L. Parker, Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus, *Br. J. Pharmacol.* 165 (2012) 2620–2634, <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01621.x>.
- [20] J. Peng, M. Fan, C. An, F. Ni, W. Huang, J. Luo, A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD), *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 130 (2022) 439–456, <https://doi.org/10.1111/bcpt.13710>.
- [21] S. Bajaj, S. Jain, P. Vyas, S. Bawa, D. Vohora, The role of endocannabinoid pathway in the neuropathology of Alzheimer's disease: Can the inhibitors of MAGL and

- FAAH prove to be potential therapeutic targets against the cognitive impairment associated with Alzheimer's disease? *Brain Res. Bull.* 174 (2021) 305–322, <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.06.022>.
- [22] N. van Egmond, V.M. Straub, M. van der Stelt, Targeting Endocannabinoid signaling: FAAH and MAG lipase inhibitors, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 61 (2021) 441–463, <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030220-112741>.
- [23] J.L. Wilkerson, J.A. Bilbrey, J.S. Felix, A. Makriyannis, L.R. McMahon, Untapped endocannabinoid pharmacological targets: Pipe dream or pipeline? *Pharmacol. Biochem. Behav.* 206 (2021) 173192 <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173192>.
- [24] T. Bisogno, L. Hanuš, L. De Petrocellis, S. Tchilibon, D.E. Ponde, I. Brandi, A. S. Moriello, J.B. Davis, R. Mechoulam, V. Di Marzo, Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide, *Br. J. Pharmacol.* 134 (2001) 845–852, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704327>.
- [25] S.D. McAllister, R. Murase, R.T. Christian, D. Lau, A.J. Zielinski, J. Allison, C. Almanza, A. Pakdel, J. Lee, C. Limbad, Y. Liu, R.J. Debs, D.H. Moore, P.-Y. Desprez, Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis, *Breast Cancer Res. Treat.* 129 (2011) 37–47, <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1177-4>.
- [26] M. Elbaz, M.W. Nasser, J. Ravi, N.A. Wani, D.K. Ahirwar, H. Zhao, S. Oghumu, A. R. Satoskar, K. Shilo, W.E. Carson, R.K. Ganju, Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: Novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer, *Mol. Oncol.* 9 (2015) 906–919, <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.12.010>.
- [27] B. Chakravarti, J. Ravi, R.K. Ganju, Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications, *Oncotarget* 5 (2014) 5852–5872, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2233>.
- [28] C.R. Jacob, M. Reiher, Spin in density-functional theory, *Int. J. Quantum Chem* 112 (2012) 3661–3684, <https://doi.org/10.1002/qua.24309>.
- [29] F. Weinhold, C.R. Landis, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, first ed., John Wiley & Sons Inc, USA, 2012.
- [30] F. Weinhold, C.R. Landis, Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts, *Chem. Educ. Res. Pract.* 2 (2001) 91–104, <https://doi.org/10.1039/b1rp90011k>.
- [31] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev.* 136 (1964) B864, <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [32] W. Kohn, L.J. Sham, Self-consistent equations including exchange and correlation effects, *Phys. Rev.* 140 (1965) A1133–A1138, <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [33] P.G. Jones, L. Falvello, O. Kennard, G.M. Sheldrick, R. Mechoulam, Cannabidiol, *Acta Crystallogr. B* 33 (1977) 3211–3214, <https://doi.org/10.1107/S0567740877010577>.
- [34] T. Mayr, T. Grassl, N. Korber, V. Christoffel, M. Bodensteiner, Cannabidiol revisited, *Iucrdata* 2 (2017) x170276, <https://doi.org/10.1107/S2414314617002760>.
- [35] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J. V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery, J.E. Peralta, Gaussian 16, Revision C.01 (2016).
- [36] Y. Zhao, D.G. Truhlar, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals, *Theor. Chem. Acc.* 120 (2008) 215–241, <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- [37] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Exploring the limit of accuracy of the global hybrid meta density functional for main-group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions, *J. Chem. Theory Comput.* 4 (2008) 1849–1868, <https://doi.org/10.1021/ct800246v>.
- [38] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrstEngComm* 11 (2009) 19–32, <https://doi.org/10.1039/B818330A>.
- [39] P.A. Wood, J.J. McKinnon, S. Parsons, E. Pidcock, M.A. Spackman, Analysis of the compression of molecular crystal structures using Hirshfeld surfaces, *CrstEngComm* (2008), <https://doi.org/10.1039/b715494a>.
- [40] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals, *CrstEngComm* 4 (2002) 378–392, <https://doi.org/10.1039/b203191b>.
- [41] P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals, *J. Appl. Cryst.* 54 (2021) 1006–1011, <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.
- [42] R.F.W. Bader, Atoms in molecules, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 9–15, <https://doi.org/10.1021/ar00109a003>.
- [43] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*, Clarendon Press Publication, Ontario, 1994.
- [44] R.F.W. Bader, H. Essén, The characterization of atomic interactions, *J. Chem. Phys.* 80 (1983) 1943–1960, <https://doi.org/10.1063/1.446956>.
- [45] R.F.W. Bader, P.J. MacDougall, Toward a theory of chemical reactivity based on the charge density, *J. American Chem. Soc.* 107 (1985) 6788–6795, <https://doi.org/10.1021/ja00310a007>.
- [46] C.F.M. Matta, R.J. Boyd, *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [47] G. Zhang, C.B. Musgrave, Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations, *Chem. A Eur. J.* 111 (2007) 1554–1561, <https://doi.org/10.1021/jp061633o>.
- [48] R.G. Pearson, Chemical hardness and density functional theory, *J. Chem. Sci.* 117 (2005) 369–377, <https://doi.org/10.1007/BF02708340>.
- [49] R.G. Pearson, The electronic chemical potential and chemical hardness, *J. Mol. Struct. (Theo&em)* 255 (1992) 261–270, [https://doi.org/10.1016/0166-1280\(92\)85014-C](https://doi.org/10.1016/0166-1280(92)85014-C).
- [50] R.G. Parr, L.V. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity index, *J. American Chem. Soc.* 121 (1999) 1922–1924, <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [51] K. Fukui, Role of frontier orbitals in chemical reactions, *Science* 218 (1982) (1979) 747–754, <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.218.4574.747>.
- [52] Y. Li, J.N.S. Evans, The fukui function: a key concept linking frontier molecular orbital theory and the hard-soft-acid-base principle, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 7756–7759, <https://doi.org/10.1021/ja00134a021>.
- [53] S. Mahmoudi, M.M. Dehkordi, M.H. Asgarshamsi, Density functional theory studies of the antioxidants—a review, *J. Mol. Model.* 27 (2021) 271, <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04891-1>.
- [54] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, Antioxidant properties of phenolic compounds: H-atom versus electron transfer mechanism, *Chem. A Eur. J.* 108 (2004) 4916–4922, <https://doi.org/10.1021/jp037247d>.
- [55] A.W. Overhauser, Spin density waves in an electron gas, *Phys. Rev.* 128 (1962) 1437–1452, <https://doi.org/10.1103/PhysRev.128.1437>.
- [56] G. Baranović, Understanding the conformational, electronic and vibrational properties of Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). Pharmacophoric similarities and differences, *J. Mol. Struct.* 1244 (2021) 130945, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130945>.
- [57] J. Jakowiecki, S. Filipek, Hydrophobic ligand entry and exit pathways of the CB1 cannabinoid receptor, *J. Chem. Inf. Model.* 56 (2016) 2457–2466, <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00499>.
- [58] P.L.A. Popelier, Characterization of a dihydrogen bond on the basis of the electron density, *Chem. A Eur. J.* 102 (1998) 1873–1878, <https://doi.org/10.1021/jp9805048>.
- [59] C.F. Matta, J. Hernández-Trujillo, T.-H. Tang, R.F.W. Bader, Hydrogen-hydrogen bonding: a stabilizing interaction in molecules and crystals, *Chem. A Eur. J.* 9 (2003) 1940–1951, <https://doi.org/10.1002/chem.200204626>.
- [60] A.J. Hampson, M. Grimaldi, J. Axelrod, D. Wink, Cannabidiol and (–)Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95 (1998) 8268–8273, <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.8268>.
- [61] R. Yamauchi, Vitamin E: mechanism of its antioxidant activity, *Food Sci. Technol. Int., Tokyo* 3 (1997) 301–309.
- [62] H. Pan, P. Mukhopadhyay, M. Rajesh, V. Patel, B. Mukhopadhyay, B. Gao, G. Haskó, P. Pacher, Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 328 (2009) 708–714, <https://doi.org/10.1124/jpet.108.147181>.
- [63] M. Rajesh, P. Mukhopadhyay, S. Bátkai, G. Haskó, L. Liaudet, V.R. Drel, I. G. Obrosova, P. Pacher, Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption, *American J. Physiol.-Heart Circulatory Physiol.* 293 (2007) H610–H619, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00236.2007>.
- [64] R. Borges, J. Batista, R. Viana, A. Baetas, E. Orestes, M. Andrade, K. Honório, A. da Silva, Understanding the molecular aspects of tetrahydrocannabinol and cannabidiol as antioxidants, *Molecules* 18 (2013) 12663–12674, <https://doi.org/10.3390/molecules181012663>.
- [65] Y. Rong, Z. Wang, J. Wu, B. Zhao, A theoretical study on cellular antioxidant activity of selected flavonoids, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 93 (2012) 235–239, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.03.008>.
- [66] G. Wang, Y. Xue, L. An, Y. Zheng, Y. Dou, L. Zhang, Y. Liu, Theoretical study on the structural and antioxidant properties of some recently synthesised 2,4,5-trimethoxy chalcones, *Food Chem.* 171 (2015) 89–97, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.106>.
- [67] H. Boulebd, D.M. Pereira, I. Amine Khodja, N.T. Hoa, A. Mechler, Q.V. Vo, Assessment of the free radical scavenging potential of cannabidiol under physiological conditions: Theoretical and experimental investigations, *J. Mol. Liq.* 346 (2022) 118277, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118277>.
- [68] M. Tura, M. Mandrioli, T. Gallina Toschi, Preliminary study: comparison of antioxidant activity of cannabidiol (CBD) and α-tocopherol added to refined olive and sunflower oils, *Molecules* 24 (2019) 3485, <https://doi.org/10.3390/molecules24193485>.
- [69] A.L. Dawidowicz, M. Olszowy-Tomczyk, R. Typek, CBG, CBD, Δ<sup>9</sup>-THC, CBN, CBGA, CBDA and Δ<sup>9</sup>-THCA as antioxidant agents and their intervention abilities in antioxidant action, *Fitoterapia* 152 (2021) 104915, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104915>.
- [70] O.L. Erukainure, K.P. Otukile, K.R. Harejane, V.F. Salau, A. Aljoundi, C. I. Chukwuma, M.G. Matsabisa, Computational insights into the antioxidant and anti-diabetic mechanisms of cannabidiol: An in vitro and in silico study, *Arab. J. Chem.* 16 (2023) 104842, <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.104842>.
- [71] Z. Wang, X. Wang, J. Li, Y. Gong, Q. Li, X. Bu, W. Lai, Y. Wang, Y. Liu, C. Yao, K. Mai, Q. Ai, Effects of cannabidiol on growth performance, appetite, antioxidant capacity and liver inflammatory gene expression of juvenile large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) fed diets with high soybean oil level, *Aquaculture* 574 (2023) 739658, <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2023.739658>.

- [72] S. Khaksar, M. Bigdeli, A. Samiee, Z. Shirazi-zand, Antioxidant and anti-apoptotic effects of cannabidiol in model of ischemic stroke in rats, *Brain Res. Bull.* 180 (2022) 118–130, <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.01.001>.
- [73] B. Ni, Y. Liu, M. Dai, J. Zhao, Y. Liang, X. Yang, B. Han, M. Jiang, The role of cannabidiol in aging, *Biomed. Pharmacother.* 165 (2023) 115074, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115074>.
- [74] P. de Medina, S. Silvente-Poirot, M. Poirot, Oxysterols are potential physiological regulators of ageing, *Ageing Res. Rev.* 77 (2022) 101615, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101615>.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de medicamentos à base de CBD tem atraído a atenção da indústria farmacêutica nos últimos anos especialmente devido às inúmeras possibilidades terapêuticas e perfil de segurança favorável atrelado a este fármaco, entretanto, apesar de vários estudos já disponíveis ainda há grandes desafios a serem superados, tanto em âmbito regulatório e de formulação quanto em pesquisa clínica. Os produtos disponíveis no mercado brasileiro são recentes, tendo sido autorizados a partir de 2020 e encontram-se amparados principalmente pela RDC 327/2019. Esta legislação já nos coloca em um cenário desafiador, uma vez que, conforme parágrafo único do Art. 77, tal norma deveria ter passado por uma revisão em no máximo 3 (três) anos após a sua publicação, ou seja, o ato encontra-se “desatualizado” desde dezembro de 2022, fato este que traz certa “fragilidade” jurídica pois a qualquer momento as empresas autorizadas à fabricação e/ou comercialização de produtos de Cannabis poderão se deparar com mudanças significativas no ato normativo e a manutenção dos produtos no mercado poderá depender das alterações propostas.

Além disso, o Art. 8º destaca que as autorizações para fabricação e/ou comercialização concebidas no âmbito da RDC 327/2019 terão validade improrrogável de 5 anos e, conforme parágrafo 1º, as empresas interessadas em continuar com os produtos deverão, dentro deste prazo, pleitear a regularização do produto pelas vias de registro de medicamento apresentando a comprovação de eficácia e segurança das suas formulações para avaliação da Anvisa. Esta necessidade de regularização com provas de segurança e eficácia poderá ajustar a oferta e concorrência dos produtos de Cannabis, uma vez que, até o momento o conhecimento público que se tem acerca da regularização do produto iniciou-se apenas por parte da empresa Prati-Donaduzzi, a qual já conduziu os estudos clínicos e submeteu para apreciação da Anvisa, em contrapartida inúmeros outros players poderão ter suas autorizações canceladas a partir de 2026 e 2027 caso não consigam conduzir os referidos estudos dentro do prazo de 5 anos a partir da concessão da autorização.

Em âmbito de desenvolvimento farmacêutico e considerando a preferência dos pacientes por uma forma de dosagem sólida oral, atrelado ao fato desta forma farmacêutica apresentar maior estabilidade se comparado a outras formulações líquidas, a concepção de comprimidos ou cápsulas contendo CBD deverá superar especialmente o desafio da solubilidade. Neste sentido inúmeras técnicas podem ser adotadas, cabendo destacar a complexação em ciclodextrinas, a técnica de formação de dispersões sólidas, especialmente por extrusão a quente (HME), a associação em dose fixa do CBD com a Vitamina E TPGS, bem como o rearranjo molecular do CBD pode ser uma alternativa. Entretanto, o uso das tecnologias farmacêuticas na determinação de formulações inovadoras, robustas e eficazes para as

indicações terapêuticas pretendidas, dependerá sempre de um conhecimento profundo das características estruturais dos fármacos. Conseqüentemente, os resultados obtidos em nosso artigo ganham destaque, pois após a avaliação da modelagem molecular e das propriedades eletrônicas entre 7 compostos do tipo CDB foi possível concluir que o CBD-C5 (nomeadamente CDB) apresenta o melhor potencial antioxidante e isso está diretamente relacionado a sua facilidade em transferir elétrons na presença de espécies reativas de oxigênio, bem como o efeito de ressonância nas porções aromáticas dos compostos faz com que os radicais formados possuam estruturas eletronicamente mais estáveis.

Por fim, é importante destacar que embora o potencial antioxidante esteja determinado para o CBD e que moléculas como estas sejam reconhecidamente imprescindíveis na regulação e/ou manutenção do equilíbrio das reações endógenas com foco na minimização do stress oxidativo, reitera-se que a ausência de dados ou estudos *in vivo* que evidenciam a eficácia e segurança destas substâncias tem se provado um desafio no registro de medicamentos com alegações de propriedade antioxidante, portanto, novos estudos devem ser conduzidos com foco em evidências conclusivas acerca da dose, duração do tratamento e forma de administração para garantir os efeitos benéficos destes compostos.

## 5. REFERÊNCIAS

- [1] E. M. Blessing, M. M. Steenkamp, J. Manzanares e C. R. Marmar, "Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders," *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, p. 825–836, 04 September 2015.
- [2] K. R. Hossain, A. Alghalayini e S. M. Valenzuela, "Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility," *International Journal of Molecular Sciences*, pp. 1-15, 25 September 2023.
- [3] FOOD INGREDIENTS BRASIL Nº 6, "OS ANTIOXIDANTES," 2009. [Online]. Available: <https://www.unirio.br/ib/dmp/nutricao-integral/fontes-de-consulta-complementar/Antioxidantes%20-%20FOOD%20INGREDIENTS%20BRASIL%20No6%20-%202009.pdf/view>. [Acesso em 19 Outubro 2024].
- [4] ANVISA, RDC Nº 24, DE 14 DE JUNHO DE 2011 - *Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos*, 2011.
- [5] S. S. Mosca, R. A. Sanches e A. C. Comune, "A IMPORTÂNCIA DOS ANTIOXIDANTES NA NEUTRALIZAÇÃO DOS RADICAIS LIVRES: uma revisão," *Revista Saúde em Foco – Edição nº 9*, pp. 563-574, 2017.
- [6] A. J. HAMPSON , M. GRIMALDI, J. AXELROD e D. WINK, "Cannabidiol and (-)Δ9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, p. 8268–8273, July 1998.
- [7] E. Chesney, D. Oliver, A. Green, S. Sovi, J. Wilson, A. Englund, T. P. Freeman e P. McGuire, "Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials," *American College of Neuropsychopharmacology*, pp. 1799-1806, 08 April 2020.
- [8] L. Rapin, R. Gamaoun, C. El Hage, M. F. Arboleda e E. Prosk, "Cannabidiol use and effectiveness: realworld evidence from a Canadian medical cannabis clinic," *Journal of Cannabis Research*, pp. 1-10, 2021.
- [9] ANVISA, RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019 - *Procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis*, 2019.
- [10] ANVISA, IN Nº 71, DE 1º DE SETEMBRO DE 2020 - *Dispõe sobre a inclusão de declaração sobre nova fórmula na rotulagem de medicamentos notificados de baixo risco, produtos tradicionais fitoterápicos e produtos de cannabis quando da alteração de sua composição*, 2020.
- [11] ANVISA, RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022 - *Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde*, 2022.
- [12] ANVISA, RDC Nº 26, DE 13 DE MAIO DE 2014 - *Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos*, 2014.
- [13] Wikipédia A enciclopédia livre, "Canabidiol," [Online]. Available: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Canabidiol>. [Acesso em 19 Outubro 2024].
- [14] United States Pharmacopeial - USP, "USP Cannabidiol Certificate (LOT: F138M0)," The United States Pharmacopeial Convention, 2020.

- [15] CAS Common Chemistry, "Cannabidiol," [Online]. Available: [https://commonchemistry.cas.org/detail?cas\\_rn=13956-29-1](https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=13956-29-1). [Acesso em 20 Outubro 2024].
- [16] O. Jennotte, N. Koch, A. Lechanteur e B. Evrard, "Formulation and quality consideration of cannabidiol printed forms produced by fused-deposition modeling," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Volume 87, September 2023.
- [17] Drugbank Online, "Cannabidiol," [Online]. Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09061>. [Acesso em 19 Outubro 2024].
- [18] OPCM - Observatório Português de Canábis Medicinal, "Folheto Sativex," [Online]. Available: <https://opcm.pt/wp-content/uploads/2021/02/sativex-RESUMO-DAS-CARACTER%C3%8DSTICAS-DO-MEDICAMENTO.pdf>. [Acesso em 20 Outubro 2024].
- [19] ANVISA, "Consulta Mevatyl," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3641840?numeroProcesso=25351247345202371>. [Acesso em 20 Outubro 2024].
- [20] FDA - U.S. Food and Drug Administration, "Folheto EPIDIOLEX," [Online]. Available: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210365lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf). [Acesso em 20 Outubro 2024].
- [21] National Library of Medicine, "Cannabidiol - LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury," 16 February 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548890/>. [Acesso em 20 Outubro 2024].
- [22] Prati Donaduzzi, "Canabidiol ganha mercado e chega a 4 anos de comercialização," 13 Junho 2024. [Online]. Available: <https://www.pratidonaduzzi.com.br/imprensa/noticias/item/2309-canabidiol-ganha-mercado-e-chega-a-4-anos-de-comercializacao-em-farmacias-desde-que-foi-lancado-por-farmaceutica-que-abriu-setor-no-brasil>. [Acesso em 20 Outubro 2024].
- [23] ANVISA, "CANABIDIOL EUROFARMA 100MG/ML\_Folheto Informativo," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/25351596855202298/?substancia=25722>. [Acesso em 02 Novembro 2024].
- [24] ANVISA, "CANABIDIOL EASE LABS 100MG/ML\_Folheto Informativo," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/25351520419202248/?substancia=25722>. [Acesso em 02 Novembro 2024].
- [25] ANVISA, "CANABIDIOL AURA PHARMA\_Folheto Informativo," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/25351196649202362/?substancia=25722>. [Acesso em 02 Novembro 2024].
- [26] L. Saldanha e N. Vale, "The First Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model for an Oral Vaccine Using Alpha-Tocopherol as an Adjuvant," *Pharmaceutics*, pp. 1-27, 13 September 2023.
- [27] ANVISA, "Consulta de Bulário Eletrônico\_Bula EPHYNAL 400mg/cáps. BAYER S.A.," [Online]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=170560013>. [Acesso em 02 Novembro 2024].

- [28] C. Yang, T. Wu, Y. Qi e Z. Zhang, "Recent Advances in the Application of Vitamin E TPGS for Drug Delivery," *Theranostics* 2018, Vol. 8, Issue 2, pp. 464-485, 01 January 2018.
- [29] P. R. Nasciutti, "DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS," 2012. [Online]. Available: [https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/1%C2%B0\\_Semin%C3%A1rio\\_PRISCILLA\\_NASCIUTTI.pdf?1350665635](https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/1%C2%B0_Semin%C3%A1rio_PRISCILLA_NASCIUTTI.pdf?1350665635). [Acesso em 26 Outubro 2024].
- [30] M. E. Aulton e K. M. G. Taylor, *Delineamento de Formas Farmacêuticas*, 4ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2016.
- [31] ANVISA, *RDC Nº 749, DE 5 DE SETEMBRO DE 2022: Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa.*, 2022.
- [32] SENAI GOIÁS, "Polimorfismo Molecular," [Online]. Available: <https://senaigoias.com.br/para-industria/polimorfismo/anvisa>. [Acesso em 26 Outubro 2024].
- [33] ANVISA, "Seminário CADIFA 2023," [Online]. Available: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/seminario-cadifa-2023\\_assuntos-tecnicos.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/seminario-cadifa-2023_assuntos-tecnicos.pdf). [Acesso em 26 Outubro 2024].
- [34] ANVISA, "Farmacopeia Brasileira, 6ª edição," em 5.2.31 *DIFRAÇÃO DE RAIOS X*, vol. I, ANVISA, 2019, pp. 253-258.
- [35] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, *Q6A - SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES*, ICH - INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, 1999.
- [36] H. E. Straker, L. McMillan, L. Mardiana, G. R. Heberd, E. Watson, P. G. Waddell, M. R. Probert e M. J. Hall, "Polymorph prediction through observed structural isomorphism leading to a new crystalline form of cannabidiol," *The Royal Society of Chemistry\_CrystEngComm*, p. 2479–2484, 29 March 2023.
- [37] ANVISA, *RDC Nº 53, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2015 - Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares.*, 2015.
- [38] ANVISA, *GUIA Nº 04/2015 - Versão 1 - Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos*, 2015.
- [39] A. S. Aguiar, C. M. Veloso, Y. B. Tejota, J. L. Martins, J. O. Fajemiroye, L. L. Borges, A. J. Carmargo, L. D. Dias e H. B. Napolitano, "A comprehensive molecular analysis of cannabidiol: From solid state to antioxidant potential," *Computational and Theoretical Chemistry*, pp. 1-18, September 2024 (artigo aceito para publicação).