



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINHA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

LUCAS MATHEUS DE LIMA VICENTE

**DESIGN DE UMA FORMULAÇÃO DE CREME CONTENDO CBD PARA
TRATAMENTO DE PSORÍASE VULGAR**

CUITÉ – PB

2021

LUCAS MATHEUS DE LIMA VICENTE

**DESIGN DE UMA FORMULAÇÃO DE CREME CONTENDO CBD PARA
TRATAMENTO DE PSORÍASE VULGAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro de Educação e Saúde da
Universidade Federal de Campina Grande –
Campus Cuité, como requisito obrigatório da
disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana de Souza Alencar Falcão

Cuité- PB

2021

V632d Vicente, Lucas Matheus de Lima.

Design de uma formulação de creme contendo CBD para tratamento de psoríase vulgar. / Lucas Matheus de Lima Vicente. - Cuité, 2021.

52 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2021. "Orientação: Profa. Dra. Juliana de Souza Alencar Falcão".

Referências.

1. Maconha. 2. Cannabis sativa. 3. Dermatose - formulação de creme. 4. Psoríase vulgar. I. Falcão, Juliana de Souza Alencar. II. Título.

CDU 633.8(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Rua Aprígio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP 58429-900
Telefone: (83) 3372-1900
Site: <http://ces.ufcg.edu.br>

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

FOLHA DE ASSINATURA PARA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LUCAS MATHEUS DE LIMA VICENTE

DESIGN DE UMA FORMULAÇÃO DE CREME CONTENDO CBD PARA TRATAMENTO DE PSORÍASE VULGAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 04/10/2021

BANCA EXAMINADORA:

Profª Drª Juliana de Souza Alencar Falcão (Presidente e Orientadora) - Titular/UFCCG

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo (Examinador interno) – Titular/UFCCG

Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros (Examinador interno) – Titular/UFCCG



Documento assinado eletronicamente por **JULIANA DE SOUZA ALENCAR FALCAO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 14/10/2021, às 09:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 14/10/2021, às 10:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **FRANCINALVA DANTAS DE MEDEIROS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 14/10/2021, às 10:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **1826125** e o código CRC **1C4EB9D5**.

RESUMO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune que é caracterizada principalmente pela diferenciação descontrolada dos queratinócitos, causando a formação de placas escamosas sobre a pele, vermelhidão e rachaduras. As atuais formas de tratamento disponíveis no mercado mostram uma variedade de reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos sistêmicos por longos períodos, potencializando o risco de não adesão do paciente. O canabidiol (CBD) é uma substância não psicoativa derivada da planta *Cannabis sativa* com propriedades anti-inflamatória e antioxidante, além de se acumular principalmente nas membranas dos queratinócitos, especialmente as de pacientes com psoríase. Os resultados obtidos através da revisão bibliográfica mostram o potencial terapêutico dessa substância e seu emprego em medicamentos de uso tópico, os quais são a primeira linha de escolha no tratamento dessa dermatose. A proposta de design de um creme contendo canabidiol para tratamento de psoríase traz vantagens em relação às alternativas de tratamento disponíveis no mercado, tendo em vista o carregamento e absorção da molécula de CBD pelas células, aumento do poder de restauração da pele através da hidratação, redução de radicais livre e ação queratolítica.

Palavras-chave: dermatose; cannabis sativa; tecnologia farmacêutica

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of an autoimmune character that is mainly characterized by the uncontrolled differentiation of keratinocytes, causing the formation of scaly plaques on the skin, redness, and cracking. The current forms of treatment available on the market show a variety of adverse reactions related to the use of systemic drugs for long periods, increasing the risk of patient non-adherence. Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive substance derived from the plant *Cannabis sativa* with anti-inflammatory and antioxidant properties, in addition to accumulating mainly in the membranes of keratinocytes, especially in patients with psoriasis. The results obtained through the literature review show the therapeutic potential of this substance and its use in topical medications, which are the first line of choice in the treatment of this dermatosis. The design proposal of a cream containing cannabidiol for the treatment of psoriasis brings advantages over the treatment alternatives available on the market, in view of the loading and absorption of the CBD molecule by the cells, increasing the skin's restoring power through hydration, reduction of free radicals and keratolytic action.

Keywords: dermatosis; cannabis sativa; pharmaceutical technology

LISTA DE DIAGRAMA

Diagrama 1: Metodologia para a seleção dos materiais	23
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática dos principais componentes do SECB em diferentes compartimentos celulares da pele	13
Figura 2: Lesão psoriática localizada na palma da mão e membro extensor	15
Figura 3: Fisiopatologia da psoríase	16
Figura 4: Estrutura molecular do Canabidiol	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Identificação e triagem entre os anos 2015 e 2021: Busca simples	25
Tabela 2 – Identificação e triagem entre os anos 2015 e 2021: Busca avançada utilizando o operador booleano “and” (todos os termos)	26
Tabela 3: Identificação e triagem entre os anos 2015 e 2021 sobre o tipo de psoríase: Busca simples na língua inglesa	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Artigos científicos analisados e incluídos no estudo	29
Quadro 2: Creme tópico com infusão de terpeno 250mg CBD / 30mL	33
Quadro 3: Formulação Tópica Compreendendo Canabidiol, Em um gel hidroalcoólico	35
Quadro 4: Pedidos de patentes internacionais publicados no espacenet e Google Patentes entre os anos de 2015 e 2021	36
Quadro 5: Formulação de creme contendo óleo de <i>Cannabis sp</i>	39
Quadro 6: Creme para mãos e unhas a base de CBD	41
Quadro 7: Design da formulação creme contendo CBD para tratamento de psoríase ...	43
Quadro 8: Estimativa de custo dos insumos usados no design da formulação (100g) ...	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2-AG	2-Araquidonilglicerol
ANA	Anandamida
CB1	Receptor Endocanabinoide Tipo 1
CB2	Receptor Endocanabinoide Tipo 2
CBD	Canabidiol
COX2	Ciclo-Oxigenase-2
GPR55	Receptor Acoplado à Proteína G 55
IFN- γ	Interferon-gama
IL-12	Interleucina-12
IL-1B	Interleucina-1B
IL-22	Interleucina-22
IL-23	Interleucina-23
IL-6	Interleucina-6
SECB	Sistema endocanabinoide
JAK-STAT	Janus Quinase-Proteína Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição
MAPK	MAP Quinase
MDA	Melondialdeído
NF-KB	Fator Nuclear Kappa Beta
OEA	Oleiletanolamida
PEA	Palmitoiletanolamida
PEG	Polietilenoglicol
PH	Potencial Hidrogeniônico
PPARs	Receptor Ativados por Proliferadores de Peroxissoma
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
TH1	T Helper 1
TH17	T Helper 17
TH22	T Helper 22
TNF-A	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNF-B	Fator de necrose Tumoral Beta
TRPV1	Receptor Vaniloide

LISTA DE SÍMBOLOS

H_2O_2	Peróxido de Hidrogênio
HO^-	Hidroxíla
NO	Óxido Nítrico
O_2^-	Superóxido

SUMÁRIO

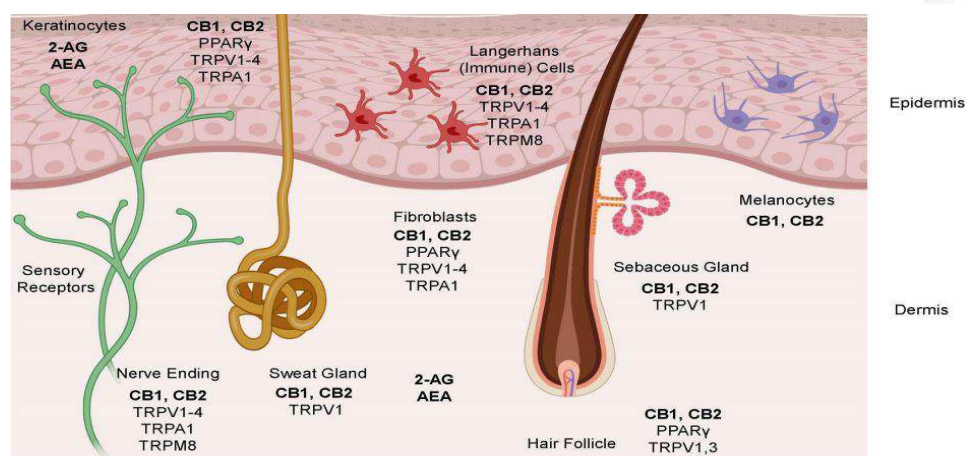
1 – INTRODUÇÃO	13
2- OBJETIVOS.....	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
3.1 DERMATOSES	15
3.1.1 Psoríase	15
3.2 CANABIDIOL.....	16
3.3 FORMULAÇÕES TÓPICAS PARA TRATAMENTO DE PSORÍASE.....	19
3.3.1 Agentes hidratantes.....	20
3.3.2 Agentes queratolíticos.....	20
3.3.3 Agentes antioxidantes	21
3.3.4 <i>Aloe vera</i>	21
4- METODOLOGIA.....	22
4.1 Perfil da pesquisa	22
4.2 Base de dados.....	22
4.3 Procedimentos	22
4.4 Critérios de inclusão	23
4.5 Critérios de exclusão	23
4.4.1 Critérios para inclusão de patentes	24
4.5.2 Critérios de exclusão de patentes.....	24
4.6 Metodologia utilizada para escolha dos insumos no Design do creme à base de canabidiol	24
4.7 Metodologia utilizada para estimativa de preço dos insumos e embalagem	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1 Definição da especificidade da pesquisa	25
5.2 Formas farmacêuticas tópicas similares contendo canabidiol.....	33
5.3 Proposta de <i>design</i> de formulação: creme à base de canabidiol para tratamento de psoríase	37
5.3.1 Técnica de preparo da formulação.....	43
5.3.2 Principais vantagens do design de formulação para tratamento de psoríase	44
5.4 Estimativa de preço das matérias primas e embalagem usadas no design da formulação	44
6- CONCLUSÃO.....	47
7- REFERÊNCIAS	48

1 – INTRODUÇÃO

O sistema endocanabinoide é um conjunto de conexões recentemente descobertas que trouxe novas perspectivas sobre os mecanismos celulares que atuam em conjunto para manter fatores que regulam a homeostasia do corpo humano (BASWAN *et al.*, 2020). O agrupamento de itens que compõe o sistema endocanabinoide é composto por receptores específicos e enzimas que sintetizam e quebram endocanabinoides, moléculas sinalizadoras denominadas endocanabinoides e transportadores de endocanabinoides. Estudos recentes mostram que esse sistema de moléculas e sinalização estão envolvidos no equilíbrio cutâneo, formação de barreira e propriedades regenerativas da pele e a sua relação com várias doenças de pele, como: dermatite atópica, acne e psoríase (TÓTH *et al.*, 2019).

Os receptores celulares pertencentes ao sistema endocanabinoide (SECB) foram encontrados, clonados e classificados como receptores acoplados a proteína G e denominados receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e receptor canabinoide tipo 2 (CB2). O primeiro (CB1) está localizado em grandes quantidades no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal), enquanto o receptor CB2 é uma proteína encontrada no sistema nervoso periférico, sistema digestivo e sistema imunológico. Além disso, muitas pesquisas indicam que os receptores CB1 e CB2 também são encontrados em fibras nervosas da pele (Figura 1), células queratinócitos, melanócitos, folículos pilosos e glândulas sudoríparas (GEĜOTEK *et al.*, 2016; DEL RÍO *et al.*, 2018).

Figura 1 - Representação esquemática dos principais componentes do SECB em diferentes compartimentos celulares da pele



Fonte: BASWAN, Sudhir M. *et al.*, 2020

Portanto, devido ao sistema endocanabinoide realizar um importante papel na manutenção das funções da pele, dentre elas, crescimento, diferenciação e sobrevivência celular, sua desregulação pode ocasionar distúrbios em relação a condições patológicas da pele, principalmente aquelas associadas as dermatoses. Observando isso, é plausível que o uso de terapias usando canabidiol (CBD) de forma tópica, possa mostrar certa eficiência na recuperação da saúde cutânea. O desafio a frente é encontrar uma forma de entregar essa molécula de forma eficaz em aplicações tópicas.

Com base nisso, esta pesquisa busca propor o design de uma formulação de um creme contendo canabidiol para tratamento de psoríase, selecionando ingredientes que facilitem o carregamento e absorção da molécula de canabidiol pelas células, aumentando o poder de restauração da pele através da hidratação, redução de radicais livres e ação queratolítica.

2- OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Propor um design de uma formulação tópica contendo canabidiol para tratamento de psoríase vulgar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão da literatura sobre o CBD e suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidante.
- Realizar uma revisão da literatura sobre psoríase.
- Selecionar ingredientes e propor o design da formulação.
- Pesquisar e analisar em bases de artigos e patentes as formas farmacêuticas tópicas contendo canabidiol.

3- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DERMATOSES

As dermatoses são as principais doenças que afetam o sistema tegumentar, responsáveis por causarem desordens na homeostasia do sistema cutâneo através de processos inflamatórios, desidratação da pele e entropia de queratinócitos do tecido epitelial. A psoríase, eczema, acne e urticária são algumas das principais dermatoses que atinge grande parte da população mundial, além disso, são patologias de difícil tratamento.

3.1.1 Psoríase

A psoríase é uma doença autoimune, inflamatória crônica que afeta a pele, caracterizada pelo surgimento de placas escamosas de cunho eritematoso, localizadas principalmente em membros extensores (Figura 2), mas também podem surgir em áreas como palma das mãos e plantas dos pés (MICHALEK; LORING; JOHN, 2017).

Figura 2: Lesão psoriática localizada na palma da mão e membro extensor

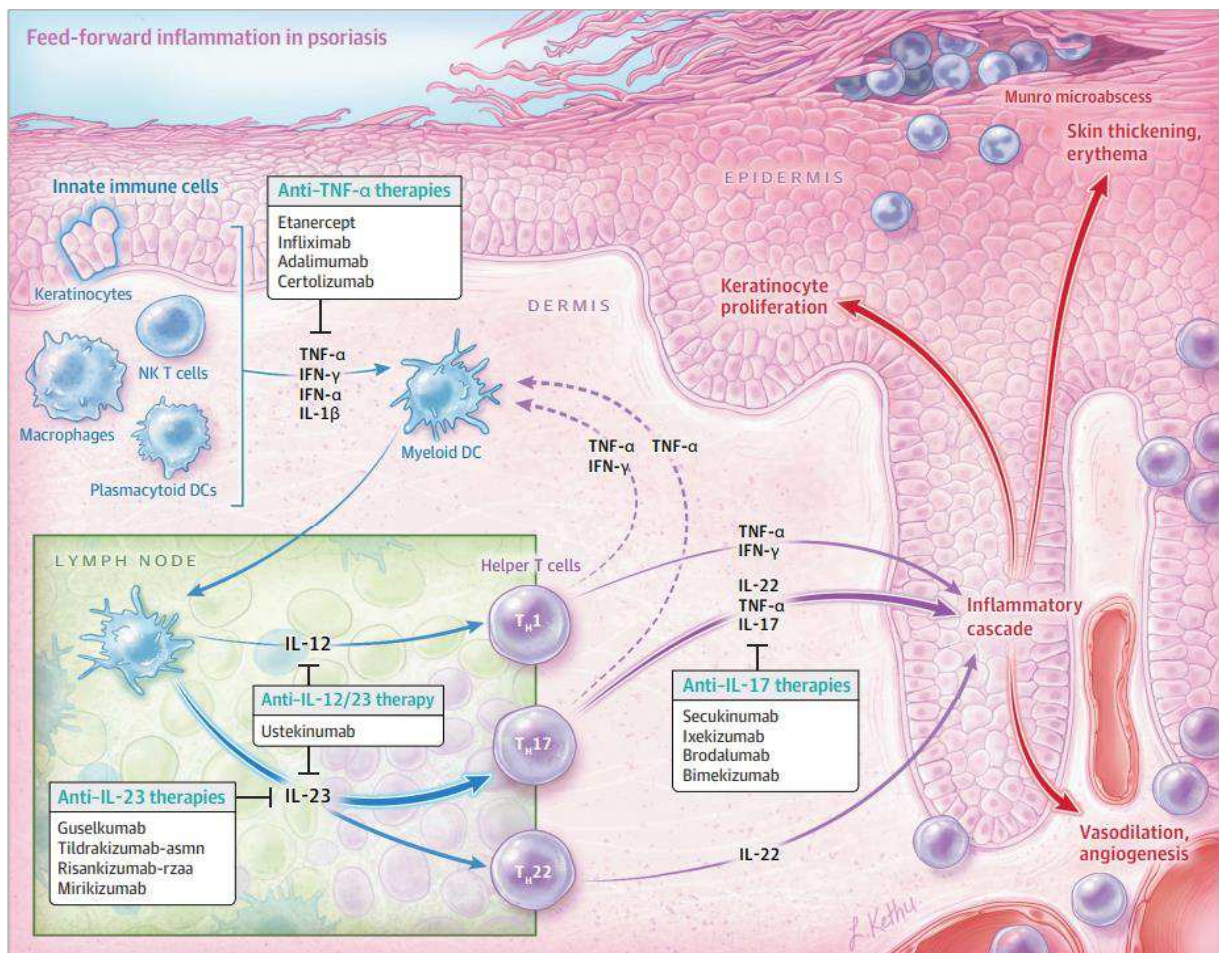


Fonte: Autoria própria, 2021

Na patogênese da psoríase (Figura 3), existe uma variedade de células envolvidas, dentre elas: células dendríticas, plasmocitoides, queratinócitos, células T, natural killer e macrófagos. Essas células secretam citocinas que ativam as células dendríticas mieloides que vão estimular a liberação de interleucinas (IL-12 e IL-23) pelos linfonodos. Essas interleucinas induzem uma diferenciação das células *naive T* em T_H1 , T_H17 e T_H22 . Por sua vez, as células T helper (T_H1 e T_H17) vão expressar o fator de necrose tumoral alfa

(TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ) que vão agir estimulando as células dendríticas mieloides, como também atuar na cascata inflamatória, gerando um *loop* de processos, causando vasodilatação, angiogêneses e proliferação de queratinócitos. O T_H22 secreta a interleucina 22 (IL-22), a qual atua intensificando a cascata inflamatória (ARMSTRONG; READ, 2020). A atuação dessas citocinas, junto ao TNF, sobre os queratinócitos gera uma situação inflamatória, proliferativa contínua e, culminando na criação de placas sobre a pele.

Figura 3: Fisiopatologia da psoríase



Fonte: ARMSTRONG; READ, 2020.

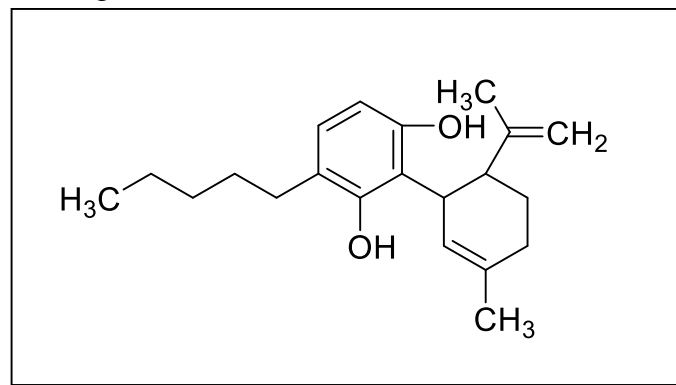
3.2 CANABIDIOL

Canabidiol é uma substância com fórmula molécula C₂₁H₃₀O₂ (Figura 4), pesando aproximadamente 314.462 g/mol; e possui um coeficiente de partição de aproximadamente LogP 6.43 em um pH de 5.5 (CHEMSPIDER, 2021). Essa molécula possui efeitos biológicos ativos que incluem propriedades anti-inflamatória e

antioxidante, seus principais alvos de atuação são os receptores que fazem parte do sistema endocanabinoide, incluindo CB1/2, PPARs e TRPVs.

A ação do canabidiol sobre esses receptores pode gerar uma resposta celular através da modulação da atividade dos endocanabinoides ou competindo diretamente com os endocanabinoides na ativação, antagonização ou inibição dos receptores canabinoides, de forma a depender da concentração (DI MARZO; PISCITELLI, 2015).

Figura 4: Estrutura molecular do Canabidiol



Fonte: Própria autoria

O CBD é um dos componentes majoritários encontrado na planta *Cannabis sativa*, onde diversas pesquisas estão sendo desencadeadas nos últimos anos sobre suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidante, além de sua aplicação em formulações tópicas para combater os sintomas da psoríase. Esse componente não possui efeitos psicoativos e seu desempenho sobre os receptores CB1 e CB2 pode ser até 100 vezes menor do que o THC. Entretanto, sua atuação é contemplada na regulação de outros receptores, como TRPV1, GPR55 e 5-HT1A (GIACOPPO *et al.*, 2015).

Sua utilização em medicamentos para tratamento de condições patológicas está sendo largamente exploradas, principalmente quando usado em formulações de caráter tópico. Esse método de aplicação facilita sua absorção por evitar o metabolismo de primeira passagem (HAMMELL *et al.*, 2016). A diminuição da inflamação e menor secreção de citocinas pro-inflamatórias são alguns dos principais efeitos fornecidos pelo CBD.

Quando o CBD realiza suas interações com o receptor GPR55, classificado como um potencial terceiro receptor canabinoide metabotrópico, resulta na inativação da

sinalização pronociceptiva, devido sua atuação como um antagonista funcional do receptor, conseqüentemente, diminuindo a expressão de proteínas pro-inflamatórias como IL-1 β e TNF α (BURSTEIN, 2015).

Outra interação importante do CBD em vias diferentes dos receptores CB1/2, é seu efeito como agonista ionotrópico da família de receptores TRP. Esses receptores expressão peptídeos essenciais para causar inflamações de caráter neurogênica; a ativação desse receptor pelo CBD resulta em uma dessensibilização, diminuindo a expressão de neuropeptídeos (PELLATI *et al.*, 2018).

O fator nuclear Kappa B (NF-kB) é um complexo proteico que processa a transcrição de proteínas inflamatórias e outras sequências de ação biológica. Além disso, NF-kB é um importante protagonista envolvido na patogênese da psoríase e sua ativação é induzida por diversas citocinas, interleucina e o fator de necrose tumoral (XU *et al.*, 2019). Muitos tratamentos para psoríase envolvem a via de sinalização do fator nuclear Kappa B, tomando como principais alvos terapêuticos, inibidores da TNF- α e IL-12/23 (SILVA *et al.*, 2019). Alguns estudos mostram que o extrato de *C. sativa* e CBD padronizado à 5% possui capacidade inibitória sobre as vias NF-kB, nas linhagens de células HaCat e sobre os fibroblastos (SANGIOVANNI *et al.*, 2019). Assim, torna-se mais evidente que o CBD se mostra uma substância a qual possui proeminente potencial no auxílio da diminuição da proliferação dos queratinócitos, apresentando qualidades para se tornar um possível fármaco no combate a psoríase.

Outro fator agravante na patologia da psoríase é um desbalanço entre os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e moléculas antioxidantes, em outras palavras, esse evento é denominado de estresse oxidativo (SIES, 2015). O superóxido (O₂⁻), radical hidroxila (HO[•]), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e os produtos da degradação oxidativa dos lipídios são algumas das espécies reativas de oxigênio (RECZEK; CHANDEL, 2015). Em outra mão, algumas moléculas como superóxido dismutase, catalase e glutathiona peroxidase possuem propriedades antioxidantes, protegendo as células do estresse oxidativo.

A produção de ROS é um importante processo sobre o estresse oxidativo na psoríase, atuando como um segundo mensageiro, causa aumento dos níveis de melondialdeído (MDA), NO, HO[•] e induz a síntese de óxido nítrico, conseqüentemente,

diminuindo a quantidade de moléculas antioxidantes, superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (ORLANDO *et al.*, 2018; CANNAVÒ *et al.*, 2019).

Dessa forma, o aumento nos níveis dos produtos oxidativos, causa a ativação das células Th1 e Th17 através das vias de sinalização MAPK, NF- κ B e JAK-STAT (BECATTI *et al.*, 2018; LEI *et al.*, 2015). Esses eventos findam no desencadeamento de citocinas inflamatórias e surgimento de fatores de crescimento como TNF- α , IL-2, IFN- γ , e TNF- β , causando hiperproliferação de queratinócitos, recrutamento de neutrófilos e consequentemente inflamação na pele (XU *et al.*, 2019).

O canabidiol pode atuar de forma direta e indireta nas reações de oxidação-redução; na modulação direta, essa molécula causa um efeito sobre as células que leva à uma diminuição da capacidade oxidativa a qual está intimamente ligada com a prevenção da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). Além disso, o canabidiol aumenta os níveis de RNA mensageiro para geração de proteínas antioxidantes, tais como superóxido dismutase e glutathione peroxidase. De forma indireta, o CBD pode agir sobre os receptores canabinoides (CB1 e CB2), ativando-os, antagonizando ou inibindo, dessa forma, prevenindo o estresse oxidativo sobre os elementos celulares (JAROCKA-KARPOWICZ *et al.*, 2020). Ainda de forma direta e indireta, o CBD aumenta os níveis da molécula endógena anandamida (ANA), ativando receptores vaniloides (TRPV).

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR γ) são proteínas de origem nuclear envolvidos no metabolismo da glicose e no armazenamento de lipídios (PERES *et al.*, 2018). O CBD é um importante agonista desses receptores, que também participam da modulação da inflamação induzindo a degradação da proteína p65 através da via ubiquitina-proteassoma, causando inibição da expressão de genes pró-inflamatórios, como a ciclooxigenase (COX2) e outros mediadores inflamatórios: TNF- α , IL-1 β , e IL-6 (ATALAY; JAROCKA-KARPOWICZ; SKRZYDLEWSKA, 2020).

3.3 FORMULAÇÕES TÓPICAS PARA TRATAMENTO DE PSORÍASE

O uso de formulações tópicas são a primeira linha de escolha recomendada para o tratamento da psoríase, principalmente em casos leves e moderados. (ARMSTRONG, READ, 2020). Além disso, a aplicação dos medicamentos diretamente sobre as lesões cutâneas, pode minimizar efeitos colaterais do tratamento em outros órgãos e na pele não lesionada.

As principais terapias frequentemente usadas em tratamentos tópicos são corticoides, medicamentos complementares e alternativos, fototerapia, calcipotriol, combinação entre corticoides e calcipotriol, antralina e emolientes em monoterapias (SVENDSEN *et al.*, 2016).

Esses medicamentos são encontrados em diversas formulações, onde soluções, sprays, shampoos e géis são indicados principalmente para aplicação no couro cabeludo, enquanto pomadas e cremes são fórmulas sugeridas para o rosto, tronco e extremidades (Greb *et al.*, 2016).

Esses veículos são importantes não apenas na estética do produto, mas também na potência e eficácia dele. Além disso, os veículos precisam permitir a liberação do medicamento, não podem ser irritantes ou alergênicos e precisam ser cosmeticamente aceitáveis (ARNDT; LEBOIT; WINTROUB, 2016).

As terapias envolvendo medicamentos tópicos apresentam poucos efeitos adversos, como irritação, prurido e dor no local da aplicação (QUEIRÓS *et al.*, 2017). A combinação das principais medicações com agentes coadjuvantes que potencializem seus efeitos e agilizem a remissão da psoríase, são estratégias usadas durante a formulação de medicamentos tópicos.

3.3.1 Agentes hidratantes

As formulações contendo agentes hidratantes são indicadas para todos os tipos de psoríase, observando que essas preparações auxiliam no controle das escamas e alívio de prurido. Esses elementos são classificados em oclusivos, umectantes e emolientes, atribuindo propriedades as formulações que ajudam na hidratação e amolecimento da pele e escamas (QUEIRÓS *et al.*, 2017).

3.3.2 Agentes queratolíticos

O uso de agentes queratolíticos depende principalmente da intensidade e da espessura das escamas da psoríase. O intuito terapêutico na utilização desses agentes é a remoção das placas escamosas com aumento da capacidade de penetração cutânea dos ativos integrantes da composição tópica. O ácido salicílico é um componente usado em concentrações de 2% a 12% para aplicações em cremes aquosos e seu mecanismo de ação sobre a estrutura cutânea parte de dois modos: o ácido salicílico consegue reduzir a aderência das células córneas por meio da dissolução do material intercelular e reduz o pH do estrato córneo, aumentando a hidratação e amolecimento das estruturas (TORSEKAR; GAUTAM, 2017).

3.3.3 Agentes antioxidantes

A vitamina E é um antioxidante potente contra o surgimento de espécies reativas de oxigênio proveniente da oxidação dos lipídios. O alfa tocoferol é a forma mais abundante da vitamina E, sua aplicação tópica mostra efeito protetor na pele reduzindo o estresse oxidativo e acelerando a cicatrização cutânea (CADDEO *et al.*, 2018; HORIKOSHI *et al.*, 2018).

3.3.4 *Aloe vera*

Aloe vera (AV) é um ingrediente usado a muito tempo como antimicrobiano e um agente promotor de cicatrização de feridas, é largamente usada em pacientes com doenças de pele devido também as suas propriedades anti-inflamatória e antioxidante. Além disso, *aloe vera* consegue inibir diretamente a ativação do NF-KB nas células sanguíneas mononucleares (LENG *et al.*, 2018).

4- METODOLOGIA

4.1 Perfil da pesquisa

O alusivo estudo concerne em uma revisão bibliográfica sistemática que integra-se em uma busca e análise de informações a partir de uma sondagem de dados em bases nacionais e internacionais da literatura científica, através dos resultados encontrados em artigos relevantes, buscando obter a resolução de um problema e tornar o trabalho replicável. Devido a isso, o registro de todas as etapas de pesquisa são previamente definidas e respeitadas.

Nessa pesquisa também foi utilizada a metodologia *Start Up* de ensino adaptado do modelo CANVAS, o qual é uma ferramenta que permite visualizar de forma intuitiva os aspectos fundamentais de uma proposta de trabalho através da gestão de conhecimento e inovação pela busca de informações por meio de ferramentas digitais. Esse tipo de metodologia compreende revisões de patentes e artigos científicos, onde também há uma aplicação de proposta de valores e uma possível conexão com empresas do setor (FALCÃO, 2021).

4.2 Base de dados

A busca foi realizada a partir do material disponível nas bases de dados: (Periódicos CAPES, ScienceDirect, PubMed e no periódicos Nature), seguindo o fluxograma: Identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Também foram usadas as bases de patentes (Espacenet e Google Patentes) para a pesquisa de patentes de fórmulas farmacêuticas tópicos contendo CBD em sua composição.

4.3 Procedimentos

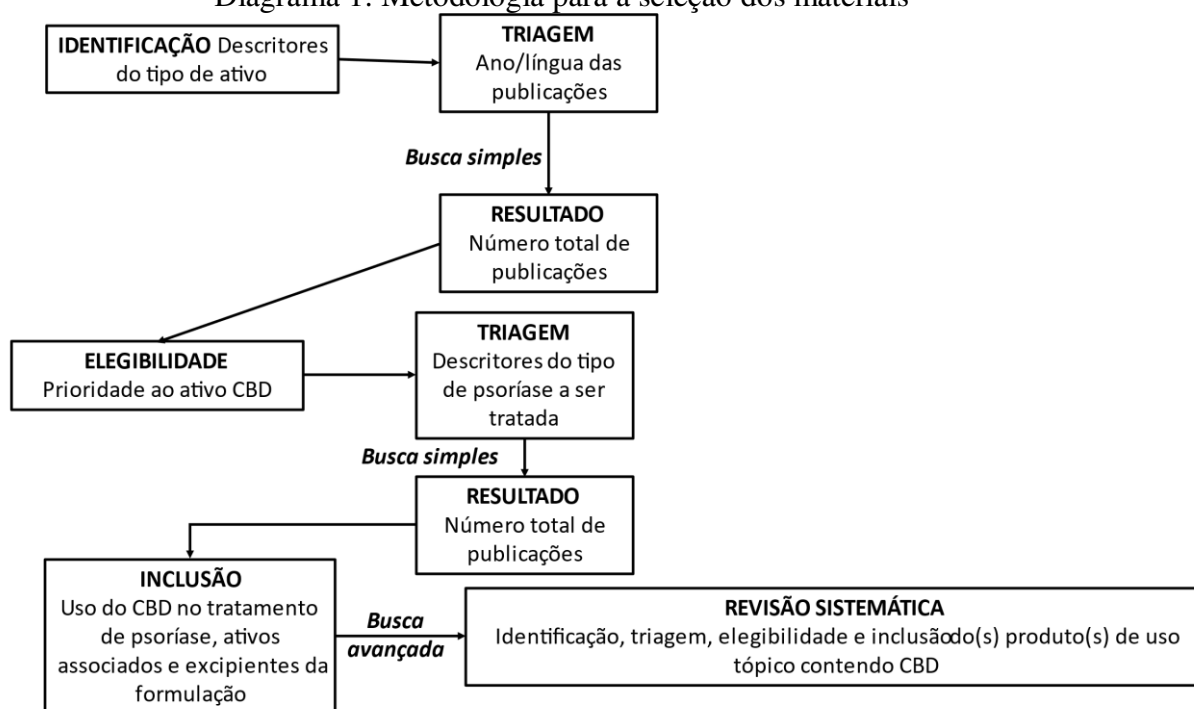
A elaboração da questão discutida envolveu a temática sobre o uso de medicamentos tópicos para tratamento da psoríase que utilizassem o CBD como seu ativo principal. Para a seleção do descritor “CBD”, foi feito de forma sistemática, uma busca de dados através das bases ScienceDirect, Nature, PubMed e Periódicos CAPES usando os descritores: 1) Canabidiol; 2) CBD; 3) Cannabis. A triagem foi realizada tomando como critério artigos publicados entre os anos de 2015 e 2021 na língua inglesa e portuguesa.

Para definir o tipo de psoríase a ser tratada pelo design do medicamento, foram utilizados os seguintes descritores: 1) *Plaque psoriasis*; 2) *Nail psoriasis*; 3) *scalp psoriasis*; 4) *guttate psoriasis*; 5) *reverse psoriasis*; 6) *pustular psoriasis*; 7) *erythrodermal psoriasis*. Os descritores foram usados na língua inglesa devido a carência

de artigos sobre eles nas bases de dados citadas no idioma português. A busca foi do tipo simples para se obter o número total de publicações.

Para elaboração do objeto de estudo, também foi feita a escolha do tema envolvendo o uso de medicamentos tópicos a base de CBD para tratamento da psoríase e logo após foram utilizados os descritores “1) Canabidiol; 2) Anti-inflamatório; 3) Antioxidante; 4) Cannabis; 5) Dermatoses; 6) Psoríase; 7) Creme” em uma busca avançada entre os anos de 2015 e 2021 na língua portuguesa e inglesa, utilizando o operador booleano “and” (todos os termos).

Diagrama 1: Metodologia para a seleção dos materiais



Fonte: Própria autoria, 2021

4.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão na elaboração do projeto foram: a) quantitativos ou qualitativos pertinentes ao uso do Canabidiol em tratamentos de psoríase; b) Ativos associados e excipientes da formulação; c) Forma farmacêutica; d) Aplicação em psoríase; e) Característica físico-química f) Publicações na língua inglesa ou portuguesa; g) Priorizando publicações entre os anos de 2015 e 2021.

4.5 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusões foram: Leis, resoluções, editoriais, cartas, comentários, publicações ou receptores duplicados, normas técnicas, manuais e artigos com datação inferior a 2015.

4.4.1 Critérios para inclusão de patentes

- Foram selecionadas patentes com os seguintes descritores: Formas farmacêuticas de uso tópico e CBD
- Utilizadas no tratamento dos sintomas da psoríase
- Estudos de depósitos internacionais

4.5.2 Critérios de exclusão de patentes

- Duplicação de patentes nas bases selecionadas
- Patentes que não são de uso tópicos

4.6 Metodologia utilizada para escolha dos insumos no Design do creme à base de canabidiol

Uma busca de matérias-primas no banco de dados do site Ulprospector foi realizada para a escolha dos insumos usados no desenvolvimento do design da formulação do creme a base de CBD. Todos os descritores usados na pesquisa foram os nomes dos componentes na língua inglesa, além disso, os fornecedores de cada ingrediente também foram registrados.

4.7 Metodologia utilizada para estimativa de preço dos insumos e embalagem

Para saber a estimativa do valor final do produto, foi feita uma pesquisa em sites online que pudessem fornecer uma estimativa dos valores para cada insumo necessário para compor o creme a base de CBD. Os sites acessados para pesquisa foram: Made in China, Sigma Aldrich, Iherb e Engenharia das Essências. Para saber os valores das possíveis embalagens, uma pesquisa online no site “Alibaba” foi realizada em uma sondagem de mercadorias disponíveis para serventia do produto.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Definição da especificidade da pesquisa

O estudo em questão apresenta um compilado de artigos selecionados com comprovação da eficácia, mecanismo de ação, segurança e uso do Canabidiol no tratamento de psoríase através de sua aplicação em formulações de caráter tópico. Foi realizada uma busca nos bancos de dados (Periódicos CAPES, *ScienceDirect*, *Nature* e *PubMed*)

Tabela 1: Identificação e triagem entre os anos 2015 e 2021: Busca simples

Descritores	Bases de pesquisa × número de publicações			
	Periódicos CAPES	<i>ScienceDirect</i>	<i>Nature</i>	<i>PubMed</i>
CBD	23.280	16.934	1.439	4.350
Canabidiol	6.866	3.746	436	2.877
Cannabis	38.233	19.826	2.143	12.703

Fonte: Própria autoria

Após a busca simples, foram quantificados dois resultados mais relevantes devido ao número de publicações citadas nas bases de pesquisas selecionadas (Tabela 1). Em primeiro lugar, o termo “*Cannabis*” encontra-se com um total de 72.05 publicações e, posteriormente o “CBD” figura-se com 46.451 resultados em publicações. Apesar do descritor *Cannabis* possuir o maior número de pesquisas devido ao termo englobar diversas esferas relacionadas a outras substâncias pertencentes ao seu fitocomplexo, a escolha do descritor foi definida dando prioridade ao CBD por afunilar o perfil da pesquisa em um objeto de estudo que proporciona com maior definição a realização do objetivo geral da pesquisa. Sendo assim, o termo “CBD” denomina a substância com específico potencial farmacológico estudado para ser empregado no design do creme com finalidade de tratamento da psoríase.

É importante ressaltar que durante a pesquisa, poucos trabalhos foram publicados na língua portuguesa abordando essa temática, totalizando não mais que 10 ao relacionar CBD com suas propriedades antioxidante (Tabela 2). Assim, dentro da língua portuguesa, essa temática é carente de informação quando comparada com as publicações em outros países, mas especificamente aqueles publicados no idioma inglês. Tal situação se desenvolveu devido a proibição do cultivo e pouco incentivo ao estudo da planta *Cannabis sativa* no Brasil, sendo assim, ações que visam o rompimento desse paradigma

devem ser incentivadas, principalmente nesse momento em que as propriedades terapêuticas do objeto de estudo estão sendo esclarecidas e trazidas para uso na sociedade.

Tabela 2 – Identificação e triagem entre os anos 2015 e 2021: Busca avançada utilizando o operador booleano “and” (todos os termos)

Descritores	Bases de pesquisa × número de publicações			
	Periódicos CAPES	<i>ScienceDirect</i>	<i>Nature</i>	<i>PubMed</i>
INGLÊS				
<i>CBD and Dermatoses</i>	8	10	1	57
<i>CBD and Psoriasis</i>	99	126	8	11
<i>CBD and Anti-inflammatory</i>	1,417	1,383	108	258
<i>CBD and Antioxidant</i>	901	725	51	149
<i>CBD and cream</i>	66	128	7	8
PORTUGUES				
CBD e Dermatoses	0	0	0	0
CBD e Psoríase	0	0	0	0
CBD e Anti-inflamatório	0	0	0	0
CBD e Antioxidante	10	0	0	0
CBD e gel creme	0	0	0	0

Fonte: Própria autoria

A tabela 3 apresenta sete descritores pesquisados exclusivamente na língua inglesa, usados para definir e identificar o caso clínico dos pacientes a serem alvo do tratamento através do uso do design do medicamento em questão. Os descritores usados foram: 1) *Plaque psoriasis*; 2) *Nail psoriasis*; 4) *scalp psoriasis*; 5) *guttate psoriasis*; 6) *pustular psoriasis*; 7) *erythrodermal psoriasis*. Todos os descritores foram pesquisados nas bases de dado (Periódicos CAPES, Pubmed, ScienceDirect e Nature) usando como triagem os artigos publicados entre os anos de 2015 e 2021, avaliado a quantidade de publicações de cada descrito e eleito aquele com maior número de publicações.

Tabela 3: Identificação e triagem entre os anos 2015 e 2021 sobre o tipo de psoríase:
Busca simples na língua inglesa

Tipo de psoríase	<i>Pubmed</i>	<i>ScienceDirect</i>	<i>Nature</i>	Periódicos CAPES
<i>Plaque psoriasis</i>	2,697	7,115	306	796
<i>Nail psoriasis</i>	679	2,227	65	131
<i>scalp psoriasis</i>	362	2,015	79	43
<i>guttate psoriasis</i>	111	493	17	25
<i>reverse psoriasis</i>	339	5,381	819	5
<i>pustular psoriasis</i>	608	1,337	60	260
<i>erythrodermal psoriasis</i>	132	5	1	0

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

A psoríase vulgar é uma doença inflamatória crônica, com perfil autoimune e caracterizada pela formação de placas eritematosas escamosas, afetando cerca de 125 milhões de pessoas pelo mundo (MICHALEK; LORING; JOHN, 2017). A psoríase em placa é a mais comum e acomete a superfície dos membros extensores, palmas das mãos, solas dos pés e nariz. Atinge homens e mulheres igualmente, afetando mais adultos do que crianças (PALLER *et al.*, 2018).

O mecanismo patogênico envolvido ainda não é completamente elucidado, entretanto, estudos apontam a relação com células autoimunes mediada por citocinas e interleucinas (IL-23 e IL-17), além do fator de necrose tumoral (TNF- α) os quais exercem importante atividade sobre o funcionamento da resposta inflamatória (VON CSIKY-SESSOMS; LEBWOHL, 2019; ARMSTRONG; READ, 2020).

As lesões causadas pela psoríase são caracterizadas pelo espessamento da epiderme através de eventos de hiperplasia, paraqueratose e hipogranulose. Além disso, um crescimento nos níveis de queratinócitos suprabasais, aumento dos vasos sanguíneos capilares e infiltração de leucócitos para derme e epiderme são outros fatores que constituem as lesões (KOPP *et al.*, 2015). O aspecto final de uma pele acometida por psoríase impacta sobre a qualidade de vida do paciente, intervindo nas funções físicas e mentais.

Durante os anos de pesquisa muitas opções terapêuticas surgiram para o tratamento da psoríase, assim como corticoides, derivados da vitamina D, fototerapia e

imunomoduladores (YADAV *et al.*, 2020). Entretanto, nenhuma terapia consegue alcançar a completa cura da doença. Os obstáculos enfrentados na terapêutica da psoríase são devidos principalmente, aos efeitos colaterais associados a medicação sistêmica aplicada por longos períodos e com alto custo (PRADHAN; SINGH; SINGH, 2015).

Dentre as opções terapêuticas disponíveis para a psoríase, o tratamento tópico é o mais preferível para o manejo de casos leves e médios da doença, corticoides de uso tópico e análogos de vitamina D são muito usados como tratamento nesses episódios. Entretanto, são terapêuticas que possuem limitações relacionadas a sua eficácia, surgimento de efeitos colaterais e causam a não adesão do paciente devido ao seu tempo de tratamento necessário (LIU *et al.*, 2021). Portanto, a busca por novas opções de tratamento que tragam comodidade e resultados mensuráveis ao paciente devem ser exploradas.

O canabidiol é uma substância não psicoativa derivada da planta *Cannabis sativa*, caracterizado como um composto terpenofenólico, possui 21 átomos de carbono em sua estrutura molecular e realiza interação com os receptores canabinóides (BRITCH; BABALONIS; WALSH, 2021). Esses receptores compartilham ligantes de origem endógena e fitocanabinóides (derivados do fitocomplexo da planta). As moléculas endógenas são anandamida (ANA), 2-araquidonilclerol (2-AG), palmitoiletanolamida (PEA) e oleiletanolamida (OEA) (PACHER, KOGAN, MECHOULAM, 2020).

Atualmente foram encontrados dois tipos de receptores canabinóides no corpo humano: CB1 e CB2 (AMIN, ALI, 2019). Esses receptores são encontrados em fibras nervosas cutâneas, células de defesa e queratinócitos. São elementos que fazem parte da família de receptores acoplados a proteína G e sua ativação resulta na inibição da atividade da enzima Adenil Ciclase (PALMIERI; LAURINO; VADALÀ, 2019). Além disso, alguns estudos reportam que o CBD consegue estimular de forma direta os queratinócitos e agir sobre outros receptores, como TRPV1, GPR55, PPAR- γ e PPAR- α (NICKLES, LIO, 2020).

Ao longo dos diversos estudos observando as principais características do CBD e sua atuação sobre os receptores, esse composto demonstra propriedades anti-inflamatória e antiproliferativa em células humanas em estado de hiper proliferação de queratinócitos, esse evento é independente de sua atuação sobre os receptores CB1 e CB2, sendo assim,

é um elemento com potencial efeito terapêutico para o tratamento da psoríase (MOUNESSA, *et al.*, 2017).

Quadro 1: Artigos científicos analisados e incluídos no estudo

Artigo	Autores	Propósito da pesquisa	Ativo(s)	Propriedades bioativas
1	AMIN; ALI, 2019	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante;
2	ARMSTRONG, READ, 2020	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	-
3	ARNDT; LEBOIT; WINTROUB, 2016	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	-
4	ATALAY; JAROCKA-KARPOWICZ; SKRZYDLEWSKA, 2020	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
5	BASWAN <i>et al.</i> , 2020	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
6	BECATTI <i>et al.</i> , 2018	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
7	BRITCH; BABALONIS; WALSH, 2021	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
8	BURSTEIN, 2015	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
9	CADDEO <i>et al.</i> , 2018	Estudo das propriedades do <i>tocopherol</i>	Vitamina E	Antioxidante, recuperação cutânea

10	CANNAVÒ <i>et al.</i> , 2019	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
11	DEL RÍO <i>et al.</i> , 2018	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
12	DI MARZO; PISCITELLI, 2015	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
13	GEĞOTEK <i>et al.</i> , 2016	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
14	GIACOPPO <i>et al.</i> , 2015	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
15	Greb <i>et al.</i> , 2016	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
16	HAMMELL <i>et al.</i> , 2016	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
17	HORIKOSHI <i>et al.</i> , 2018	Estudo das propriedades do <i>tocopherol</i>	Vitamina E	Antioxidante, recuperação cutânea
18	JAROCKA-KARPOWICZ <i>et al.</i> , 2020	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
19	KOPP <i>et al.</i> , 2015	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
20	LEI <i>et al.</i> , 2015	Regulação redox da inflamação	--	--
21	LENG <i>et al.</i> , 2018	Estudo das propriedades da <i>Aloe vera</i>	<i>Aloe vera</i>	Cicatrizante e anti-inflamatório
22	LIU <i>et al.</i> , 2021	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--

23	MICHALEK; LORING; JOHN, 2017	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
24	MOUNESSA, <i>et al.</i> , 2017	Estudo do sistema endocanabinoide	CBD	Anti- inflamatório, antioxidante
25	NICKLES <i>et al.</i> , 2020	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti- inflamatório, antioxidante
26	ORLANDO <i>et al.</i> , 2018	Elementos oxidativos	--	--
27	PACHER, KOGAN, MECHOULAM, 2020	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti- inflamatório, antioxidante
28	PALLER <i>et al.</i> , 2018	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
29	PALMIERI; LAURINO; VADALÀ, 2019	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti- inflamatório, antioxidante
30	PELLATI <i>et al.</i> , 2018	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti- inflamatório, antioxidante
31	PERES <i>et al.</i> , 2018	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti- inflamatório, antioxidante
32	(PRADHAN; SINGH; SINGH, 2015	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
33	QUEIRÓS <i>et al.</i> , 2017	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
34	RECZEK; CHANDEL, 2015	Elementos oxidativos	--	--
35	SANGIOVANNI <i>et al.</i> , 2019	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti- inflamatório, antioxidante

36	SIES, 2015	Elementos oxidativos	--	--
37	SILVA <i>et al.</i> , 2019	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
38	TORSEKAR; GAUTAM, 2017	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
39	TÓTH <i>et al.</i> , 2019	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
40	TURA; MANDRIOLI; GALLINA, 2019	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
41	VON CSIKY-SESSOMS; LEBWOHL, 2019	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--
42	XU <i>et al.</i> , 2020	Estudo das propriedades do CBD	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
43	XU <i>et al.</i> , 2019	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	CBD	Anti-inflamatório, antioxidante
44	YADAV <i>et al.</i> , 2020	Fisiopatologia e tratamento da psoríase	--	--

Fonte: Autoria própria, 2021

No quadro 1 estão sintetizados 44 artigos científicos analisados e incluídos na pesquisa, possuindo em seu escopo, informações sobre as definições dos estudos e o propósito do autor, além das propriedades físico-químicas das substâncias, mecanismo de ações relacionados ao CBD e o sistema endocanabinóide.

Os artigos selecionados possuem a finalidade de ajudar a garantir o tratamento de casos leves e moderados de psoríase através da incorporação do CBD em um design de uma formulação de creme para aplicação tópica, além disso, estes também buscam elucidar como o canabidiol vai agir através de sua interação com receptores celulares

relacionados aos eventos inflamatórios, estresse oxidativo e sua ação sobre a hiperproliferação dos queratinócitos.

5.2 Formas farmacêuticas tópicas similares contendo canabidiol

As preparações farmacêuticas contendo canabidiol para tratamento de psoríase, são em sua maioria, desenvolvidas para uso tópico em casos leves e moderados da doença. Esses produtos introduzem em seu preparo, técnicas que possam facilitar a entrega do canabidiol em seus alvos terapêuticos sobre a pele, incluindo promotores de permeabilidade.

Callahan Matthew e Cooper Eugene desenvolveram uma formulação contendo canabidiol para tratamento de psoríase, no qual foi utilizado siloxano para formar uma solução com o canabidiol. O siloxano possui a capacidade de formar um solvente volátil para o canabidiol, dissolvendo-o e ajudando em sua entrega para epiderme. Além disso, a composição dessa invenção leva em sua formulação outros solventes com baixo peso molecular, ácidos graxos, alquil polietilenoglicol e ésteres de polietilenoglicol (alquil PEG/ éster PPG). O uso desses componentes foram para melhorar a capacidade da solução em manter o estado amorfo do CBD e produzir efeitos mais concentrados do canabidiol *in situ*, facilitando sua entrega na derme e epiderme. O siloxano utilizado como solvente possui características voláteis altas e logo que administrado sobre a pele, evapora e facilita a permeação do canabidiol nas camadas da pele.

Também foi observado que para o tratamento de psoríase, é vantajoso que a maior parte do canabidiol penetre a epiderme e permaneça sobre ela para maximizar o seu efeito local e consequentemente diminuir os riscos de causar efeitos adversos associados a absorção sistêmica do canabidiol.

Em outro estudo realizado por Cody D. Freeze e Alisson N (2020), foi desenvolvido um creme a base de uma infusão de canabidiol com terpeno. Essa preparação se mostrou muito eficaz em seus efeitos anti-inflamatórios em doenças de pele. No desenvolvimento dessa formulação, foi aplicado junto ao canabidiol um umectante derivado de ésteres de terpeno (Ácido-2-pirrolidona-5-carboxílico), o qual mostrou interessante atividade fisiológica ao facilitar a passagem dos ativos através do estrato córneo. Esse umectante também ajudou a manter a estabilidade do creme ao ar livre e concedeu proteção contra evaporação das outras substâncias quando o produto era aplicado na pele.

Quadro 2: Creme tópico com infusão de terpeno 250mg CBD / 30mL

COMPONENTES (INCI)	FUNÇÃO	mL ou g
VERSAPRO CREME BASE (<i>Aloe Vera</i> e Vitamina E)	VEÍCULO e ATIVOS	165,208
MISTURA DE TERPENOS (Geraniol, citronela, geranial, citronellal, linolool)	ANTIOXIDANTE	8mL ou 6,513g
GLICERINA	UMECTANTE	2mL ou 2,594g
LECITINA LÍQUIDA DE GIRASSOL	EMULSIFICANTE	2 mL ou 2,094 g
PROPILENOGLICOL	UMECTANTE	2mL ou 2,091g
CANABIDIOL (CBD)	ATIVO	1,576g

Fonte: FREEZE; FREEZE, (2020)

O creme base VersaPro (Quadro 2) utilizado nessa invenção possui dois principais componentes: Aloe vera e Vitamina E. O primeiro atribui propriedades calmantes, refrescantes e anti-inflamatória, o segundo é um antioxidante que quando combinados com o canabidiol, complementam seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidante, melhorando o aspecto da pele e diminuindo os danos teciduais.

Dauer, Duguine, Henriksen (2021) desenvolveram uma invenção contendo canabidiol incorporado em um gel hidroalcolico para aplicação tópica (Quadro 3), a qual demonstrou efetivo potencial ao reduzir áreas afetadas pela psoríase.

Quadro 3: Formulação Tópica Compreendendo Canabidiol, em um gel hidroalcoólico

COMPONENTES (INCI)	FABRICANTE	Função	%
ÁGUA	DESMINERALIZADA	Veículo	55,2
ETANOL	DICK/96% (VOL) PHARMA GRADE	Veículo	15,00
CANABIDIOL (CBD)	ENECTA/>=98% PURE CBD CRYSTALLINE POWDER	Ativo	2,00
EXTRATO DE FOLHA DE <i>ALOE BARBADENSIS</i> (AQUOSO)	TERRY LABORATORIES/TERRA- PURE NON-PRESERVED SPRAY DRIED ALOE VERA POWDER 200X INNER LEAF/USP & FCC	Agente regenerativo, anti- inflamatório	0,05
SAL DO MAR MORTO	KRUGER GOURMET/TOTES MEER SALZ/FCC	Hidratante	20,00
PANTENOL	DICKE/D-PANTHENOL 75% FCC GRADE	Vitamina B5	2,75
ACETATO DE TOCOFEROL	ZHEJIANG MEDICINE CO. LTD., XIANCHANG PHARMACEUTICAL FACTORY, CHINA/DL- ALPHA TOCOPHERYL ACETATE/EP GRADE	Antioxidante	2,00
PALMITATO DE RETINOL	KYOWA HAKKO EUROPE GMBH/VITAMIN A PALMITATE 1.0M /FCC & USP GRADE	Vitamina A	0,3
MIRISTATO DE ISOPROPILA	PIONIER IMP/- ISOPROPYL MYRISTAT/ EP GRADE	Solvente	0,90
HIDROXIETILCELULOSE	SHINETSU/TYLOSE H 100000 YP2	Agente gelificante	1,13
GLICERINA, GLICEROL	BASF/EUMULGIN VL 75	Agente hidratante	1,00
GOMA XANTANA	CP KELCO/ KELTROL CG-BT/FOOD GRADE	Emulsionante	0,6
NaOH	AZELIS/SODIUM HYDROXIDE PELLETS/ EP GRADE	Agente umectante e antimicrobiano	0,07
Total			100

Fonte: DAUER, DUGUINE, HENRIKSEN (2021)

Os testes iniciais abrangeram um período de uso durante 1 a 3 semanas, com uma frequência de aplicação entre 1 e 5 vezes ao dia do gel nas partes afetadas; como resultado, a pele demonstrou diminuição ou até eliminação em alguns casos de sintomas como manchas vermelhas, prurido e pele escamosa. O gel hidroalcoólico também mostrou

resultados na diminuição da produção excessiva dos queratinócitos, sintoma típico da psoríase.

Outra vantagem observada no desenvolvimento do gel hidroalcoólico foi em relação a sua absorção. Durante os testes, foram observados que as concentrações de canabidiol absorvidos pela pele e epiderme foram acima de 46%, resultado largamente superior quando comparado as administrações orais do composto, onde menos de 10% é absorvido pela passagem gastrointestinal.

O quadro 4 exibe um resumo das 9 patentes incluídas no estudo de acordo com os critérios estabelecidos na metodologia. Observando esses estudos, 5 patentes utilizavam o CBD de forma isolada em suas propostas de incorporação em medicamentos, 1 patente realizou a associação do CBD com o canabigerol (CBG) o qual é outro fitocanabinoide derivado da planta *Canabis sativa*; 1 patente incorporou o CBD em um nano sistema carregado com lipossoma e 2 patentes usaram o óleo de cannabis em suas formulações.

Quadro 4: Pedidos de patentes internacionais publicados no Espacenet e Google Patentes entre os anos de 2015 e 2021

PATENTES	ATIVO	FORMA FARMACÊUTICA	APLICAÇÃO	PROPRIEDADES FUNCIONAIS
SINAI; TURNER, 2016	ÓLEO DE CANNABIS	CREME	TÓPICA	EFEITO ANTI-PSORÍASE
CALLAHAN; COOPER, 2018	CBD	SPRAY	TÓPICA	EFEITO ANTI-PSORÍASE
DAUER; DUGUINE; HENRIKSEN, 2021	CBD	GEL HIDROALCÓOLICO	TÓPICA	ALÍVIO DE INFLAMAÇÃO, DOR, VERMELHIDÃO E RACHADURAS
DAVID J; HOLSWORTH, 2019	CBD	CREME, GEL, ÓLEO, SPRAY OU SORO	TÓPICA	EFEITO ANTI-PSORÍASE
CONSTANCE; LUKE, 2019	ÓLEO DE CANNABIS	CREME, SPRAY E LOÇÃO	TÓPICA	ALÍVIO DE DOR E INFLAMAÇÃO
FREEZE; FREEZE, 2020	CBD	CREME	TÓPICA	EFEITO ANTI-PSORÍASE
Lai; Minh, 2020	NANO-CBD EM LIPOSSOMA	MICRO EMULSÃO	TÓPICA	ALÍVIO DE DOR E ANTI- INFLAMATÓRIO
CHANGOER; ANASTASSOV, 2020	CBD E CBG	CREME	TÓPICA	ANTIOXIDANTE, ANTI- INFLAMATÓRIO
SEKURA; MOORE, 2015	CBD	LOÇÃO, CREME, OU GEL	TÓPICA	EFEITO ANTI-PSORÍASE

Fonte: Autoria própria, 2021

É importante ressaltar que todas as patentes selecionadas possuíam a características de aplicação de forma tópica, o que é um fator importante quando se pretende estudar novas alternativas no tratamento da psoríase. Sendo assim, os efeitos desenvolvidos pelas formulações incorporadas com os ativos citados desenvolvem a capacidade de causar remissão nos sintomas da psoríase através de efeitos anti-inflamatório, antiproliferativo e oxidante atribuídos ao canabidiol principalmente e a outros constituintes do fitocomplexo da *Cannabis sativa*.

5.3 Proposta de *design* de formulação: creme à base de canabidiol para tratamento de psoríase

O design da formulação é caracterizado por um creme a base de CBD com escolha de um pH 5,5, o qual facilita a estabilidade do ativo e é vantajoso para outros componentes da formulação. Esse design leva em sua composição outros componentes, os quais atuam de forma coadjuvante para potencializar os efeitos anti-inflamatórios e antioxidante do ativo com o objetivo de diminuir os sintomas causados pela psoríase e garantir estabilidade total do produto.

Esse design possui em sua composição 5% de CBD (CANNABIDIOL (CBD) ISOLATE POWDER) indicado na (Quadro 7) como ingrediente ativo, onde a escolha dessa concentração foi baseada em estudos prospectivos sobre seus efeitos terapêuticos eficazes nessas concentrações (SANGIOVANNI, *et al.*, 2019). O CBD escolhido para compor a formulação está na forma de pó e devido a isso precisa ser dissolvido para fazer parte da composição, por possuir um caráter lipofílico e baixa solubilidade em água, o solvente siloxano havia sido pautado para ser incorporado na formulação do design, entretanto, devido ao seu alto custo comercial, sua incorporação deixaria o produto com um custo elevado, impossibilitando uma possível competição com similares dentro do mercado.

Sendo assim, o emoliente de escolha para ser incorporada na formulação foi o óleo de girassol. Estudos recentes mostram que o CBD pode ser dissolvido nesse óleo e manter uma boa estabilidade durante 180 dias, além disso, os valores de mercado sobre o produto se tornam dentro da faixa competitiva com outros similares. (KOSOVIĆ, SÝKORA, KUCHARŤ, 2021). O óleo de girassol também se torna uma excelente alternativa devido a suas propriedades cicatrizantes e anti-inflamatórias.

O uso da lecitina na formulação tem como principal objetivo facilitar a absorção do canabidiol pela pele, em vista que, um dos principais desafios enfrentados na entrega de medicamentos de forma tópica é sua passagem através das barreiras físicas da pele. Em um estudo realizado por Lai e Minh (2020) na formação de um nano sistema com lipossomas carregados de CBD, a lecitina de soja foi usada como um componente capaz de evitar eventos de adesão e floculação. Além disso, a lecitina é facilmente empregada em sistemas com fases diferentes por possuir um caráter anfifílico, ou seja, dispõem de uma região hidrofílica e outra região hidrofóbica.

A vitamina E (TOCOPHEROL 100) foi escolhida como um segundo antioxidante na formulação. Também conhecido como tocoferol, a vitamina E é um antioxidante natural com características lipofílicas que facilitam sua incrementação na proposta de formulação. A atividade antioxidante exercida por essa molécula depende do número e da posição dos grupamentos metil no seu anel cromanol; a diferença nas posições gera isômeros conhecidos como alfa, beta, gama e delta tocoferol. Sendo assim, o alfa tocoferol foi o isômero escolhido devido sua maior atividade antioxidante dentre as moléculas (TURA; MANDRIOLI; GALLINA, 2019). Constance e Luke (2019) desenvolveram um produto contendo canabidiol e alfa-tocoferol (Quadro 4). Em seu objeto de estudo consta que o alfa tocoferol protege as membranas celulares do estresse oxidativo ao reagir com os produtos oxidativos produzidos pelos lipídios, interrompendo a propagação de espécies reativas de oxigênio e aumentando a bioatividade dos canabinoides devido a redução dos radicais livres derivados dos lipídios.

A formação de escamas nas camadas superficiais da pele é um dos principais sintomas da psoríase que culminam na criação de placas eritematosas esteticamente malvistas pelos pacientes acometidos pela doença. O uso do ácido salicílico como um agente queratolítico no design do creme à base de canabidiol, tem como principal função a diminuição da espessura dessas placas através da dissolução do material entre as células e redução do pH do estrato córneo, gerando um aumento na hidratação e o amolecimento dessa camada (TORSEKAR; GAUTAM, 2017).

O extrato de *Aloe vera* escolhido no design de formulação desse trabalho foi AQUA (AND) *ALOE BARBADENSIS LEAF EXTRACT* (Quadro 7), usado na formulação do creme a base de CBD para agir de forma sinérgica com os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes do canabidiol. Além disso, por conter diversas vitaminas, saponinas e aminoácidos, esse componente ajuda a manter a pele hidratada. Chadwick e

Holsworth (2019) apresentaram uma proposta de formulação contendo canabidiol e *Aloe vera* para aplicações tópicas em forma de nanoencapsulações com a finalidade de tratar diversas condições de pele (Quadro 4). De acordo com os autores, foram usados valores aproximados do extrato de *Aloe vera* entre 0.01% e 10% da concentração total da formulação.

Crems são fórmulas farmacêuticas que necessitam de um equilíbrio entre sua fase aquosa e sua fase oleosa para manter certa estabilidade, sendo assim, a escolha de um surfactante é muito importante para organizar as estruturas da composição da melhor forma possível. O steareth-21 (Quadro 5) é um surfactante constituído por álcool estearílico etoxilado que permite que o óleo e a água se fundam, evitando que as gotículas de óleo flutuem no topo da água. O steareth-21 foi incorporado em uma invenção publicada por Sinai e Turner (2016). Seu objeto de estudos refere-se a novas composições e métodos para o tratamento da psoríase utilizando compostos derivados da planta *Cannabis sativa* em uma formulação de creme. O steareth-21 (Eumulgin® S21) foi escolhido na proposta de formulação devido a suas características não iônicas e boa performance em emulsões óleo/água, além disso, é compatível com o princípio CBD.

Quadro 5: Formulação de creme contendo óleo de *Cannabis sp*

INGREDIENTES	FUNÇÃO
ÁGUA PURIFICADA	VEÍCULO
ESTEARATO DE GLICERILA E ESTEARATO DE PEG-100	EMULSIFICANTE (ESTÁVEL AO ÁCIDO)
ÓLEO DE SEMENTE DE <i>CANNABIS</i> <i>SATIVA</i> 10%	ÓLEO DE <i>CANNABIS</i> , ANTIPSORÍASE
GLICERINA	UMECTANTE
NIACINAMIDA	VITAMINA B3, ANTIPSORÍASE
ÁLCOOL CETÍLICO	ESPESSANTE
ÁCIDO SALICÍLICO	ANTI PSORÍASE, AGENTE QUERATOLÍTICO
ALANTOÍNA	SINTOMAS ANTI-IRRITAÇÃO, ANTI- PSORÍASE
<i>BUTYROSPERMUN PARKII</i> (MANTEIGA DE KARITÉ)	NUTRIÇÃO E CURA DA PELE
PETROLATUM	AGENTE OCLUSIVO E EMOLIENTE

STEARETH-21	EMULSIONANTE/SURFACTANTE
ACETATO DE TOCOFEROL (VITAMINA E)	ANTIOXIDANTE
ÓLEO DE LAVANDULA ANGUSTIFOLIA (LAVANDER)	CHEIRO CALMANTE E NATURAL; EFEITO ANTI-PSORÍASE
β -CARIOFILENO 0,5%	UM TERPENO DA CANNABIS, ANTIPSORÍASE
GOMA XANTANA	AGENTE DE SUSPENSÃO
GLICIRRIZATO DIPOTÁSSICO	EFEITO CALMANTE E ANTI- VERMELHIDÃO ANTI-PSORÍASE
SUCO DE FOLHA DE <i>ALOE</i> <i>BARBADENSIS</i>	CALMANTE E RELAXANTE
TRJETOLAMINA	CORRETOR DE PH
BISABOLOC	CALMANTE E RELAXANTE
EDTA DISSÓDICO	COMPLEXANTE

Fonte: SINAI; TURNER (2016)

Um ponto crítico nas formulações de cremes é sua estabilidade microbiológica e sua necessidade de um agente conservante para evitar possíveis proliferações microbianas no produto. O metilparabeno (nipagin) é o conservante mais aceito dentro da indústria farmacêutica, sendo um éster derivado do ácido p-hidroxibenzóico possui amplo espectro de ação contra diversos microrganismos, bem como baixa toxicidade e boa estabilidade química em faixas de pH entre 4-8.

SEKURA; MOORE, (2015) realizou o desenvolvimento de uma pesquisa para a formação de um tratamento incorporando a planta *Cannabis sp* em formulações de uso tópico e a maioria de seus exemplos possuíam a incorporação de agentes conservantes como hipoclorito de cálcio, bicarbonato de sódio e metilparabeno (nipagin), as quantidades utilizadas desses compostos não são limitadas desde que sejam terapeuticamente eficaz, sendo preferível 0,01% a 5% por peso em relação a quantidade total da formulação tópica.

Outro conservante importante aplicado em preparações farmacêuticas é o propilparabeno (nipazol), derivado do ácido p-hidroxibenzóico, o éster propílico

geralmente é incorporado na fase aquosa das emulsões e possui uma das maiores aceitações em aplicações cosméticas e medicamentosas dentro da indústria. Changoer e Anastassov (2021) publicaram o desenvolvimento de uma formulação tópica contendo canabigerol e canabidiol a qual usava o nipazol (Quadro 6) como um conservante microbiano, sua compatibilidade com o ativo foi satisfatória e teve como objetivo estender a vida útil e prevenir o crescimento bacteriano.

Quadro 6: Creme para mãos e unhas a base de CBD

INGREDIENTES	FUNÇÃO	CONCENTRAÇÃO WT/WT %
WATER	VEÍCULO	56.42
ETHYLHEXYL STEARATE	EMOLIENTE	4.00
ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE	FILTRO SOLAR UVB	5.00
POLYGLYCERYL-3 METHYLGLUCOSE DISTEARATE	EMULSIFICANTE	5.00
DICAPRYLYL CARBONATE	EMOLIENTE	4.00
GLYCERIN	AGENTE HIDRATANTE	6.00
GUM-1 BIOSACCHARIDE	UMECTANTE	2.00
PARAFFINUM LIQUIDUM	EMOLIENTE	4.00
ISOPROPYL PALMITATE	EMOLIENTE	2.00
GLYCERYL STEARATE	EMULSIFICANTE	3.00
HEMPOIL (CBD / CBG)	ATIVO	2.00

CETEARYL ALCOHOL	CO- EMULSIONANTE	2.00
VITIS VINIFERA	ATIVO ANTI- RADICAL LIVRE	1.00
PANTHENOL	AGENTE HIDRATANTE	1.00
FRAGRÂNCIA	FRAGRÂNCIA	0.60
HYDROLYZED KERATIN	QUERATINA	0.50
PHENOXYETHANOL	CONSERVANTE	0.12
ALLANTOIN	AGENTE CICATRIZANTE	0.50
METHYLPARABEN	CONSERVANTE	0.10
LACTIC ACID	UMECTANTE	0.08
PEG-40 HYDROGEN CASTOR OIL	EMULSIFICANTE	0.10
PROPYLPARABEN	CONSERVANTE	0.05
ETHYLHEXYLGLYCERIN	CONSERVANTE	0.03
TOCOPHEROL	ANTIOXIDANTE	0.50
TOTAL		100

Fonte: CHANGOER, ANASTASSOV (2021)

Sendo assim, o quadro 7 apresenta resultados da escolha dos componentes que fazem parte do design do creme a base de canabidiol e as suas concentrações foram baseados em um estudo de similares onde os resultados são mensuráveis quando relacionados a efetividade e segurança dos produtos propostos.

Quadro 7: Design da formulação creme contendo CBD para tratamento de psoríase

INGREDIENTE Nome comercial (Ingrediente ativo ou inativo)	Empresa	Função	%	Gramas ou mL
FASE A (OLEOSA)				
CANNABIDIOL (CBD) ISOLATE POWDER (910286)	GREENTECH	ATIVO	5	5
SUNFLOWER OIL	PROVITAL	EMOLIENTE	10	10
TOCOPHEROL 100 (VITAMINA E)	IKEDA CORPORATION	ANTIOXIDANTE	0,5	0,5
NIPASOL™ M (Propilparabeno)	CLARIANT - PERSONAL CARE	CONSERVANTE	0,1	0,1
BASIS LP-60HR (Lecitina)	IKEDA CORPORATION	PROMOTOR DE PERMEAÇÃO	4,5	4,5
EUMULGIN® S21	CLARIANT - PERSONAL CARE	TENSOATIVO	3	3
FASE B (AQUOSA)				
ÁGUA		VEÍCULO	Qsp 100g	qsp
NIPAGIN™ M (Metilparabeno)	IKEDA CORPORATION	CONSERVANTE	0,10	0,10
SALICYLIC ACID (Ácido salicílico)	IKEDA CORPORATION	AGENTE QUERATOLÍTICO	2	2
REWOPAL® PEG 6000 DS A (PEG 6000)	Evonik – Personal Care	AGENTE ESPESSANTE	3	3
AQUA (AND) ALOE BARBADENSIS LEAF EXTRACT (<i>Aloe Vera</i>)	CRODA	AGENTE CALMANTE; ANTI- INFLAMATÓRIO	20	20

Fonte: Autoria própria, 2021

5.3.1 Técnica de preparo da formulação

Inicialmente deve-se calcular a quantidade de água a ser medida de acordo com a soma dos componentes que fazem parte da formulação. As substâncias devem ser pesadas, separadamente e reservadas. O conservante Nipagin® deve ser dissolvido sob

aquecimento (75°C) em um béquer de 50mL com um pouco de água e posteriormente aquecido até atingir 75°C.

Os componentes com solubilidade lipofílica e hidrofílica são homogeneizados em béqueres separados e identificados como componentes de fase oleosa e aquosa. A fase aquosa vai ser levada ao aquecimento até atingir a temperatura de 75°C, em meio tempo, quando ela estiver próxima aos 65°C, a fase oleosa deve ser levada ao aquecimento. Dessa forma, quando ambas as fases estiverem atingidas 75°C, deve-se retirar do aquecimento e verter a fase aquosa sobre a fase oleosa e levar a formulação ao agitador até formar um creme homogêneo.

5.3.2 Principais vantagens do design de formulação para tratamento de psoríase

- Carregamento e absorção da molécula de canabidiol (CBD) pelas células.
- Aumento do poder de restauração da pele através da hidratação.
- Redução de radicais livre e ação queratolítica.

5.4 Estimativa de preço das matérias primas e embalagem usadas no design da formulação

Uma busca de insumos foi realizada em diversos sites online para realizar uma pesquisa de possíveis fornecedores e buscar uma estimativa de preço para as matérias-primas usadas na formulação.

As matérias primas podem partir de diversos fornecedores como mostrado no (Quadro 8), seus preços flutuam em diferentes faixas de valores de acordo com o site acessado; os valores citados nessa estimativa de preço são referentes para realizar a fabricação de 1 unidade da proposta de design, cabendo um total de 100g. Para ter uma estimativa mais próxima do valor real do produto, uma regra de 3 foi a operação matemática para calcular os valores aproximados dos insumos que podem ser usados dentro da formulação.

Quadro 8: Estimativa de custo dos insumos usados no design da formulação (100g)

INSUMO	mL ou g	PREÇO (R\$)	SITE
CBD CRYSTAL POWDER CANNABIDIOL	5g	150	MADE IN CHINA
TOCOPHEROL	0,5g	13,1	SIGMA ALDRICH
NIPASOL	0,5g	0,10	ENGENHARIA DAS ESSÊNCIAS
SUNFLOWER LECITHIN PURE POWDER	4,5g	0,79	IHERB
EUMULGIN	3g	1,12	SIGMA ALDRICH
NIPAGIN	0,10g	1,13	SIGMA ALDRICH
SALICYLIC ACID	2g	4,14	SIGMA ALDRICH
POLYETHYLENE GLYCOL 6000	3g	3,18	SIGMA ALDRICH
EXTRATO AQUOSO ALOE VERA	20mL	2,31	ENGENHARIA DAS ESSÊNCIAS
POTE VAZIO DE BAMBU ECO AMIGÁVEL, POPULAR, POTE DE MADEIRA NATURAL DE 100G COM TAMPA	100g	15,82	ALIBABA
Óleo de girassol refinado	10mL	0,60	ENGENHARIA DAS ESSÊNCIAS

Fonte: Própria autoria, 2021

- **CBD CRYSTAL POWDER CANNABIDIOL**

1000kg ---- 1.500 R\$

5g ---- X

X= 150,00 R\$

- ***Tocopherol***

5g ---- 131,00 R\$

0,5 ---- X R\$

X = 13,1 R\$

- **Nipasol**

50g---- 8,9 R\$

0,5g---- X R\$

$$X = 0,09 \text{ R\$}$$

- ***Sunflower lecithin pure powder***

$$454\text{g} \text{ ---- } 79,83 \text{ R\$}$$

$$4,5\text{g} \text{ ---- } X \text{ R\$}$$

$$X = 0,79 \text{ R\$}$$

- **EUMULGIN**

$$1000\text{g} \text{ ---- } 376,00 \text{ R\$}$$

$$3\text{g} \text{ ---- } X \text{ R\$}$$

$$X = 1,12 \text{ R\$}$$

- **Nipagin**

$$1000\text{g} \text{ ---- } 399,00 \text{ R\$}$$

$$0,10\text{g} \text{ ---- } X \text{ R\$}$$

$$X = 1,13 \text{ R\$}$$

- ***SALICYLIC ACID***

$$100\text{g} \text{ ---- } 207,00 \text{ R\$}$$

$$2\text{g} \text{ ---- } X \text{ R\$}$$

$$X = 4,14 \text{ R\$}$$

- ***Polyethylene Glycol 6000***

$$1000\text{g} \text{ ---- } 1.060 \text{ R\$}$$

$$3\text{g} \text{ ---- } X \text{ R\$}$$

$$X = 3,18 \text{ R\$}$$

- **EXTRATO AQUOSO ALOE VERA**

$$120\text{mL} \text{ ---- } 13,9 \text{ R\$}$$

$$20\text{mL} \text{ ---- } X \text{ R\$}$$

$$X = 2,31 \text{ R\$}$$

- **ÓLEO DE GIRASSOL**

$$500\text{mL} \text{ ---- } 29,80$$

$$10\text{mL} \text{ --- } X \text{ R\$}$$

$$X = 0,60$$

- POTE VAZIO DE BAMBU ECO AMIGÁVEL, POPULAR, POTE DE MADEIRA NATURAL DE 100G COM TAMPA (EMBALAGEM)

Valor: 15,82 R\$

- Valor total do creme a base de canabidiol 100g:

$150,00 + 13,1 + 0,09 + 0,79 + 1,12 + 1,13 + 4,14 + 3,18 + 2,31 + 15,82 = 191,68$ R\$

Observando o valor final da proposta de formulação do creme a base de CBD que gira em torno de 191,68 R\$, é plausível que o medicamento esteja dentro da faixa competitiva do mercado com os seus similares já disponível. Entretanto, esse valor pode variar de acordo com outros fornecedores de matérias primas, não se prendendo exclusivamente aqueles citados na pesquisa.

6- CONCLUSÃO

O design projetado sobre a formulação de creme para tratamento de psoríase a base de canabidiol teve como alvo uma terapia alternativa para pacientes acometidos em casos leves e moderados dessa dermatose. Após a revisão da literatura científica e busca de informações nas patentes encontradas, ficou sucinto que um medicamento a base de canabidiol aplicado de forma tópica, garante ao paciente o carregamento e absorção da molécula de canabidiol pelas células, aumento do poder de restauração da pele através da hidratação, redução de radicais livre e ação queratolítica.

Além do canabidiol, outros elementos importantes são incorporados nesse design a fim de proporcionar um efeito sinérgico com as propriedades anti-inflamatórias e antioxidante do ativo, como o extrato de *Aloe vera*, ácido acetilsalicílico, tocoferol e lecitina.

Por fim, a revisão da literatura revelou uma carência de informações nas bases de dados nacionais sobre o uso do canabidiol no tratamento de psoríase, mostrando uma necessidade no que se diz ao tocante em explorar mais o campo de pesquisa e buscar trazer mais informações sobre essas propriedades para a sociedade.

7- REFERÊNCIAS

- ALON SINAI; ZIV TURNER. **Use of cannabis to treat psoriasis**. US Patent n. WO2016103254A1. 30.06.2016.
- AMIN, MD RUHUL; ALI, DECLAN W. Pharmacology of medical cannabis. **Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology**, p. 151-165, 2019
- ARMSTRONG, APRIL W; READ, CHARLOTTE. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. **Jama**, v. 323, n. 19, p. 1945-1960, 2020.
- ARNDT, KENNETH A.; LEBOIT, PHILIP E.; WINTROUB, BRUCE U. Topical therapies for psoriasis: improving management strategies and patient adherence. 2016.
- ATALAY, SINEMYIZ; JAROCKA-KARPOWICZ, IWONA; SKRZYDLEWSKA, ELZBIETA. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. **Antioxidants**, v. 9, n. 1, p. 21, 2020.
- BASWAN, Sudhir M. *et al.* Therapeutic potential of Cannabidiol (CBD) for skin health and disorders. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 13, p. 927, 2020.
- BECATTI, Matteo *et al.* Sirt1 protects against oxidative stress-induced apoptosis in fibroblasts from psoriatic patients: A new insight into the pathogenetic mechanisms of psoriasis. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 6, p. 1572, 2018.
- BRITCH, STEVIE C.; BABALONIS, SHANNA; WALSH, SHARON L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. **Psychopharmacology**, v. 238, n. 1, p. 9-28, 2021.
- BURSTEIN, Sumner. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 23, n. 7, p. 1377-1385, 2015.
- CADDEO, Carla *et al.* Tocopherol-loaded transfersomes: in vitro antioxidant activity and efficacy in skin regeneration. **International journal of pharmaceutics**, v. 551, n. 1-2, p. 34-41, 2018.
- CALLAHAN, MATTHEW; COOPER, EUGENE. **Formulations Of Cannabinoids for The Treatment of Psoriasis**. U.S Patent n. WO2018148787A1-2018-08-23.
- CANNAVÒ, Serafinella Patrizia *et al.* Oxidative stress involvement in psoriasis: A systematic review. **Free radical research**, v. 53, n. 8, p. 829-840, 2019.
- CBD CRYSTAL POWDER CANNABIDIOL [s. d.]. **Made in China**. Disponível em: https://pt.made-in-china.com/co_zebragoherb/product_Bulk-Price-Pure-Cbd-Crystal-Powder-Cannabidiol_egyynhsiy.html. Acessado em: 19 set. 2021
- CHEMSPIDER. Disponível em: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.454786.html?rid=6132fbe7-8093-4cec-abb1-bd866deb4232&page_num=0. Acessado em 08 de julho, 2021.

DAUER, ROSEMARIE; DUGUINE, MARIA AGUSTINA; HENRIKSEN, LONE. **Topical formulation comprising cannabidiol, method of preparing the composition and use thereof.** U.S Patent n. WO2021023351A1. 2021-02-11

DAVID J. CHADWICK; DANIEL D. HOLSWORTH. **Compositions and methods for alleviating pain.** US Patent n. US20190336457A1. 2019-11-07

DEL RÍO, Carmen *et al.* The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. **Biochemical pharmacology**, v. 157, p. 122-133, 2018.

DI MARZO, VINCENZO; PISCITELLI, FABIANA. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 692-698, 2015.

Eumulgin. **Sigma Aldrich.** Disponível em:

<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/search/eumulgin?focus=products&page=1&perPage=30&sort=relevance&term=EUMULGIN&type=product>. Acessado em: 19 set. 2021

EXTRATO AQUOSO ALOE VERA - OPÇÕES. [s. d.]. **Engenharia das Essências.**

Disponível em: <https://engenhariadasessencias.com.br/loja/extrato-aquoso/835-extrato-aquoso-aloe-vera-opcoes.html>. Acessado em: 19 set. 2021

FALCÃO, Juliana de Souza Alencar. Metodologias inovadoras para a educação superior: Projeto CEU no ensino/UFCG. *In*: FREITAS, Patrícia Gonçalves de; MELLO, Roger Goulart. (Org.). **METODOLOGIAS, PRÁTICAS E INOVAÇÃO NA EDUCAÇÃO CONTEMPORÂNEA.** Tradução: . 1 ed. v. 2, Rio de Janeiro: Editora e-Publicar, 2021. cap. 25. p. 270-278, ISBN: 978-65-89950-00-4.

FINLEY, CONSTANCE; MCKEE, LUKE. **Cannabinoid composition and products including alpha-tocopherol.** US Patent n. WO2019074959A1. 18-04-2019.

FREEZE; FREEZE. **Cannabinoid and terpene-infused topical cream.** U.S. Patent n. 10,588,979, 17 mar. 2020.

GEȔOTEK, Agnieszka *et al.* The cross-talk between electrophiles, antioxidant defence and the endocannabinoid system in fibroblasts and keratinocytes after UVA and UVB irradiation. **Journal of Dermatological Science**, v. 81, n. 2, p. 107-117, 2016.

GIACOPPO, Sabrina *et al.* A new formulation of cannabidiol in cream shows therapeutic effects in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. **DARU Journal of pharmaceutical sciences**, v. 23, n. 1, p. 1-17, 2015.

GREB *et al.* "Psoriasis." **Nature reviews. Disease primers** vol. 2 16082. 24 Nov. 2016

HAMMELL, D. C *et al.* Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. **European Journal of Pain**, v. 20, n. 6, p. 936-948, 2016.

HORIKOSHI Yosuke *et al.* α -Tocopherol promotes HaCaT keratinocyte wound repair through the regulation of polarity proteins leading to the polarized cell migration. **BioFactors**, v. 44, n. 2, p. 180-191, 2018.

JAROCKA-KARPOWICZ, Iwona *et al.* Cannabidiol effects on phospholipid metabolism in keratinocytes from patients with psoriasis vulgaris. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, p. 367, 2020.

KOPP, Tamara *et al.* **Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23**. *Nature*, v. 521, n. 7551, p. 222-226, 2015.

KOSOVIC, EMA; SYKORA, DAVID; KUCHAR, MARTIN. Stability Study of Cannabidiol in the Form of Solid Powder and Sunflower Oil Solution. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, p. 412, 2021.

LAI; MINH. **Process for producing a nano-CBD liposome system**. US Patent n. WO2020160569A1. 2020-0526

LEI, Yunlong *et al.* Redox regulation of inflammation: old elements, a new story. **Medicinal research reviews**, v. 35, n. 2, p. 306-340, 2015.

LEKHRAM CHANGOER; GEORGE ANASTASSOV. **Cosmetic and topical compositions comprising cannabigerol and cannabidiol**. UE Patent n. EP3258942B1. 2021-01-13

LENG, Hong *et al.* Effects of aloe polysaccharide, a polysaccharide extracted from Aloe vera, on TNF- α -induced HaCaT cell proliferation and the underlying mechanism in psoriasis. **Molecular medicine reports**, v. 18, n. 3, p. 3537-3543, 2018.

LIU, Suxing *et al.* Discovery of a novel ROR γ antagonist with skin-restricted exposure for topical treatment of mild to moderate psoriasis. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021.

MICHALEK, I. M.; LORING, B.; JOHN, S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 2, p. 205-212, 2017.

MOUNESSA, Jessica S *et al.* The role of cannabinoids in dermatology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 77, n. 1, p. 188-190, 2017.

NICKLES, MELISSA A.; LIO, PETER A. Cannabinoids in Dermatology: Hope or Hype? **Cannabis and cannabinoid research**, v. 5, n. 4, p. 279-282, 2020.

Nipagin. **Sigma Aldrich**. Disponível em:

<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/search/nipagin?focus=products&page=1&perPage=30&sort=relevance&term=NIPAGIN&type=product>. Acessado em: 19 set. 2021

Nipasol [s. d.]. **Engenharia das Essências**. Disponível em:

https://engenhariadasessencias.com.br/loja/materias-primas/106-nipasol-propilparabeno.html?search_query=nipazol&results=5#/46-escolha_o_tamanho_do_recipiente_massa_-50_gr. Acessado em: 19 set. 2021

Óleo de Girassol Refinado. **Engenharia das essencias**. Disponível em:

https://engenhariadasessencias.com.br/loja/oleo-vegetal-refinado/501-oleo-de-girassol-refinado.html?search_query=oleo+de+girassol&results=20. Acessado em: 19 set. 2021

ORLANDO, Patrick *et al.* Effect of ubiquinol supplementation on biochemical and oxidative stress indexes after intense exercise in young athletes. **Redox Report**, v. 23, n. 1, p. 136-145, 2018.

PACHER, PAL; KOGAN, NATALYA M.; MECHOULAM, RAPHAEL. Beyond THC and endocannabinoids. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 60, p. 637-659, 2020.

PALLER, Amy S. *et al.* Prevalence of psoriasis in children and adolescents in the United States: a claims-based analysis. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 17, n. 2, p. 187-194, 2018.

PALMIERI, B.; LAURINO, C.; VADALÀ, M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. **Clin Ter**, v. 170, n. 2, p. e93-e99, 2019.

PELLATI, Federica *et al.* Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

PERES, Fernanda F *et al.* Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders? **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 482, 2018.

Polyethylene Glycol 6000. **Sigma Aldrich**. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/search/peg-6000?focus=products&page=1&perPage=30&sort=relevance&term=PEG%206000%20&type=product>. Acessado em: 19 set. 2021

POTE VAZIO DE BAMBU ECO AMIGÁVEL, POPULAR, POTE DE MADEIRA NATURAL DE 100G COM TAMPA. **Portuguese Alibaba**. Disponível em: https://portuguese.alibaba.com/product-detail/bamboo-100g-jar-100g-popular-eco-friendly-bamboo-cosmetic-empty-jar-100g-natural-wooden-jar-with-lid-1600085572065.html?spm=a2700.galleryofferlist.normal_offer.d_title.28a64a9btKpczv&s=p. Acessado em: 19 set. 2021

PRADHAN, MADHULIKA; SINGH, DEEPENDRA; SINGH, MANJU RAWAT. Development characterization and skin permeating potential of lipid based novel delivery system for topical treatment of psoriasis. **Chemistry and physics of lipids**, v. 186, p. 9-16, 2015.

QUEIRÓS, Catarina Soares *et al.* Analysis of the Cochrane Review: Topical Treatments for Scalp Psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2: CD009687. **Acta medica portuguesa**, v. 30, n. 3, p. 163-168, 2017.

RECZEK, COLLEEN R.; CHANDEL, Navdeep S. ROS-dependent signal transduction. **Current opinion in cell biology**, v. 33, p. 8-13, 2015.

RONALD D. SEKURA; ROSCOE M. MOORE, JR. **Topical treatments incorporating Cannabis sp. derived botanical drug product**. US Patent n. 9095563B2. 04-08-2015.

SALICYLIC ACID. **Sigma Aldrich**. Disponível em:

<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/substance/salicylicacid1381269727?context=product>. Acessado em: 19 set. 2021

SANGIOVANNI, Enrico *et al.* Cannabis sativa L. extract and cannabidiol inhibit in vitro mediators of skin inflammation and wound injury. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 8, p. 2083-2093, 2019.

SIES, HELMUT. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox biology**, v. 4, p. 180-183, 2015.

SILVA, Rangel L *et al.* DMH-CBD, a cannabidiol analog with reduced cytotoxicity, inhibits TNF production by targeting NF- κ B activity dependent on A2A receptor. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 368, p. 63-71, 2019.

Sunflower lecithin pure powder. **Iherb**. Disponível em: <https://br.iherb.com/pr/now-foods-sunflower-lecithin-pure-powder-1-lb-454-g/59514>. Acessado em: 19 set. 2021

Tocopherol [s. d.]. **Sigma Aldrich**. Disponível em:

<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/search/tocopherol?focus=products&page=1&perPage=30&sort=relevance&term=tocopherol&type=product>. Acessado em: 19 set. 2021

TORSEKAR, R.; GAUTAM, MANJYOT M. Topical therapies in psoriasis. **Indian dermatology online journal**, v. 8, n. 4, p. 235, 2017.

TÓTH, Kinga Fanni *et al.* Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the “C (ut) annabinoid” System. **Molecules**, v. 24, n. 5, p. 918, 2019.

TURA, MATILDE; MANDRIOLI, MARA; GALLINA TOSCHI, TULLIA.

Preliminary study: Comparison of antioxidant activity of cannabidiol (CBD) and α -tocopherol added to refined olive and sunflower oils. **Molecules**, v. 24, n. 19, p. 3485, 2019.

VON CSIKY-SESSOMS, STEPHANIE; LEBWOHL, MARK. What’s new in psoriasis. **Dermatologic clinics**, v. 37, n. 2, p. 129-136, 2019.

XU, Dixon H. *et al.* The effectiveness of topical cannabidiol oil in symptomatic relief of peripheral neuropathy of the lower extremities. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 21, n. 5, p. 390-402, 2020.

XU, Fengli *et al.* Salidroside inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation. **Redox Report**, v. 24, n. 1, p. 70-74, 2019.

YADAV, Krishna *et al.* Multifaceted targeting of cationic liposomes via co-delivery of anti-IL-17 siRNA and corticosteroid for topical treatment of psoriasis. **Medical Hypotheses**, v. 145, p. 110322, 2020.