



Determinação do teor de CBD E Δ^8 -THC em misturas utilizando Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Quantitativa (RMNq- ^1H)

Danielle S. A. dos Reis^{1*}(PG), Augusto C. C. Santos¹(PG), Renato L. Carvalho¹(PG), Ângelo de Fátima¹(PQ)

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

*Autor correspondente; e-mail: dosreis.dsa@gmail.com

RESUMO (Times New Roman, tam 12)

O mercado farmacêutico de produtos derivados da Cannabis sativa está em crescimento no Brasil, para o eficaz acompanhamento desse crescimento, faz-se necessário o desenvolvimento de novos métodos analíticos para realização de controle de qualidade conforme preconiza os órgãos de vigilância sanitária. O trabalho apresenta, então, o desenvolvimento de método de quantificação de canabidiol e tetrahidrocanabinol utilizando espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Quantitativa (RMNq- ^1H) em amostras compostas por esses dois canabinoides. O método se baseia na relação de intensidade entre os sinais dos analitos e de um padrão interno de massa e pureza conhecida. As análises indicaram purezas de 64,5% para o CBD e 71,3% para o Δ^8 -THC nas amostras sintetizadas e purificadas pelos próprios autores, sendo as impurezas atribuídas a solventes residuais, além de quantificar a razão entre os canabinoides em misturas. Os resultados demonstram a viabilidade da RMNq- ^1H para aplicações regulatórias e de controle de qualidade, com perspectivas de trabalhos futuros para otimização da técnica com o objetivo de quantificar teores de THC a 0,2%, conforme exigências da Anvisa. O método encontra-se em processo de validação, com perspectivas de aplicação em matrizes medicamentosas mais complexas.

Palavras-chave: Canabidiol, Tetrahidrocanabinol, RMNq- ^1H , Substâncias Psicoativas

Introdução

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Resolução RDC nº 327/2019, regulamenta produtos derivados de Cannabis para fins medicinais no Brasil. De acordo com essa normativa, esses produtos devem conter predominantemente canabidiol (CBD) e apresentar teor de tetrahidrocanabinol (THC) inferior a 0,2%. Quando o teor de THC ultrapassa esse limite, a formulação passa a ser classificada como de uso restrito, estando sujeita a exigências adicionais em relação à rotulagem, em virtude dos efeitos psicoativos associados a esse canabinoide¹.

Tradicionalmente, técnicas cromatográficas acopladas a detectores de diferentes naturezas têm sido majoritariamente empregadas para a quantificação dos princípios ativos presentes nas formulações, sendo essas abordagens amplamente descritas em compêndios oficiais, como a Farmacopeia Brasileira².

Sendo assim, a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Quantitativa (RMNq- ^1H) surge como uma alternativa promissora e robusta. Essa técnica baseia-se na análise de sinais espectrais não sobrepostos, utilizando um padrão interno de pureza conhecida, que permite a quantificação simultânea de múltiplos compostos ativos em um único espectro³.

Diante do crescente interesse terapêutico por produtos à base de Cannabis e da expansão desse mercado no Brasil⁴, torna-se essencial

o desenvolvimento de métodos analíticos confiáveis e eficientes para garantir a qualidade, segurança e conformidade regulatória desses produtos.

O trabalho tem como objetivo desenvolver método quantitativo para detecção e quantificação simultânea de CBD e Δ^8 -THC em amostras farmacológicas e forense de Cannabis sativa utilizando RMNq- ^1H .

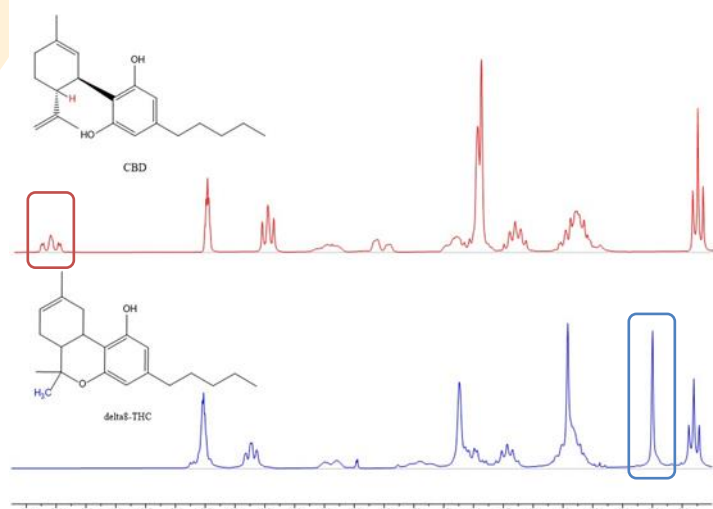
Experimental

A síntese e purificação de CBD e Δ^8 -THC foram realizadas pelo grupo de estudos dos autores. Posteriormente, foram preparadas amostras contendo cada um dos compostos e a mistura dos compostos, ambos fortificados com o padrão interno, 1,3,5-trimetoxibenzeno. Os espectros foram obtidos em espectrômetro Bruker Nanobay 400 MHz com sonda BBO 400S1 zgrad (5mm). O processamento dos dados foi realizado com o software TopSpin 4.1.1.

Para quantificação do CBD e do Δ^8 -THC, foram selecionados o tripleto em δ 3,03 ppm (1H) e o singlete em δ 1,00 ppm (3H), respectivamente. Para identificação e utilização do padrão interno, foi selecionado o singlete em δ 3,07 ppm (9H) (Figura 1).



Figura 1. Espectros de CBD e Δ^8 -THC com destaque aos sinais utilizados para quantificação.



A pureza dos compostos e seu teor na mistura, foram calculados a partir da equação

$$Px = \frac{Ix}{Ical} \times \frac{Ncal}{Nx} \times \frac{Mx}{Mcal} \times \frac{Wcal}{Wx} \times Pcal$$

Na qual:

x = composto de interesse;

cal = padrão interno;

P = pureza;

N = número de hidrogênios;

M = massa;

W = massa molecular.

Resultados e Discussão

Foi possível verificar, a partir do método proposto, que a pureza do CBD e o do Δ^8 -THC foram, respectivamente, 64,5% e 71,3% (Tabela 1). Ao realizar a análise qualitativa do espectro de RMN, foi possível verificar que as impurezas nas amostras sintetizadas se tratavam de traços de solventes utilizados na síntese e purificação. Foi realizado, então, o cálculo de teor dos compostos tanto com as massas nominais utilizadas para o experimento quanto com as massas corrigidas pela pureza, previamente calculadas.

Conclusões

O método proposto permite a quantificação dos canabinoides tanto de forma isolada quanto em misturas. Será realizado a validação do método, com destaque para o limite de detecção, para que seja possível quantificar em teores de THC abaixo de 0,2%, como prevê os órgãos regulatórios. Além disso, será avaliado sua aplicação em matrizes medicamentosas, considerando sua maior complexidade.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPEMIG, LAREMAR, ANVISA, PCMG, RMCF e INCTSP.

Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 327, 2019
2. M. S. Santos; L. A. Colnago, Quim. Nova. **2013**, 36, 324-330
3. P. Giraudeau, Chem. Commun. **2023**, 59, 6627
4. C. B. Santos-Pinto, A. Esher, C. V. dos Santos, C. G. S. Osório-de-Castro, Cad. Saúde Pública. **2024**, 40.

Tabela 1. Pureza e razão de CBD e Δ^8 -THC em amostras isoladas e mistura

Amostra	N(p)	N(a)	I(p)	I(a)	MM(p)	MM(a)	M(p)	M(a)	P(p)	P(a)	CBD/THC
CBD	9	1	8,6240	0,95560	168,19	314,47	5,80	16,74	99,9	64,54	-
THC	9	3	10,8295	3,00900	168,19	314,47	6,14	13,41	99,9	71,29	-
CBD+THC (CBD)	9	1	13,3302	1,00000	168,19	314,47	7,44	30,12	99,9	31,15	0,810
CBD+THC (THC)	9	3	13,3302	3,70540	168,19	314,47	7,44	30,12	99,9	38,48	
CBD+THC* (CBD)	9	1	13,3302	1,00000	168,19	314,47	7,44	20,56	99,9	45,64	0,810
CBD+THC* (THC)	9	3	13,3302	3,70540	168,19	314,47	7,44	20,56	99,9	56,37	

p: padrão interno; a: amostra; N: número de hidrogênios; I: área integrada; MM: massa molecular; M: massa; P: pureza; *massa corrigida a partir da pureza