

Mtro. Rafael Díaz García
Director de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	22	3	21		27	9	2021

Datos del Alumno

Nombre : Claudia Erika Solis Batalla	
Matrícula : 2153027468	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Rosario Castellanos #40, Colonia Real de Minas, C.P. 43612, Tulancingo de Bravo, Hidalgo.	
Teléfono : -	Celular : 7757843882
Correo Electrónico : clau.is.40@outlook.es	CURP : SOBC971001MHGLTL00


Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Acarreadores lipídicos nanoestructurados para el suministro de cannabidiol							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Se realizará vía remota, adscrito al laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada, N-106, UAM-Xochimilco							
Dependencia : UAM unidad Xochimilco							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Delegación Coyoacan	Localidad :						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	26	3	2021		27	9	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 1.- Educativo	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición	

FIRMAS


Dr. Abraham Faustino Vega
No. económico: 900028
Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico


Claudia Erika Solis Batalla
Alumno
Nombre, firma

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México, 27 de septiembre de 2021.

MTRA. MARÍA ELENA CONTRERAS GARFIAS
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna Claudia Erika Solis Batalla concluyó el proyecto de servicio social "Acarreadores lipídicos nanoestructurados para el suministro de cannabidiol", que se realizó vía remota adscrito al laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada, N-106, UAM-Xochimilco, del 26-marzo-2021 al 27-septiembre-2021 bajo mi asesoría, cubriendo un total de 480 horas.

Atentamente:



Dr. Abraham Faustino Vega

No. económico 900028

No. de páginas: 40

Lugar de realización: Se realizará vía remota, adscrito al laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada, N-106, UAM-Xochimilco.

Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Contiene:

- Fotografías
- Gráficas
- Tablas
- Trípticos
- Ilustraciones
- Mapas
- Diagramas

Vo.Bo. Asesor:



Fecha liberación texto completo: 20210927

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Acarreadores lipídicos nanoestructurados para el suministro de cannabidiol

Solis Batalla, Claudia Erika

2153027468

Asesores

Interno: Dr. Abraham Faustino Vega



25 de Septiembre de 2021

Sistemas Biológicos
Química Farmacéutica Biológica

Acarreadores lipídicos nanoestructurados para el suministro de cannabidiol

Solis Batalla, Claudia Erika 2153027468

Interno: Dr. Abraham Faustino Vega

25 de Septiembre de 2021

40

Se realizará vía remota, adscrito al laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada, N-106, UAM-Xochimilco.

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

X

20210927

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

REPORTE FINAL DE PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL

“Acarreadores lipídicos nanoestructurados para el suministro de cannabidiol”

PERTENECE AL PROYECTO GENÉRICO:

“Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos”

ALUMNO:

Solis Batalla Claudia Erika

Matrícula: 2153027468

ASESORES:



Dr. Abraham Faustino Vega

LUGAR DE REALIZACIÓN: Se realizó vía remota, adscrito al laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada, N-106, UAM-Xochimilco

Índice

1. Resumen
2. Introducción
3. Objetivo
 - 3.1. General
 - 3.2. Específicos
4. Protocolo
 - 4.1. Trastornos neurológicos y enfermedades mentales
 - 4.1.1. Estadística a nivel global
 - 4.1.2. Etiología
 - 4.1.2.1. Enfermedad de Parkinson
 - 4.1.2.2. Enfermedad de Alzheimer
 - 4.1.2.3. Depresión
 - 4.1.2.4. Ansiedad
 - 4.2. Cannabidiol
 - 4.2.1. Características fisicoquímicas
 - 4.2.2. Propiedades y actividad farmacológica
 - 4.3. Acarreadores nanoestructurados
 - 4.3.1. Características y clasificación
 - 4.3.2. Aplicaciones para el desarrollo de formas farmacéuticas innovadoras
5. Resultados y discusión
6. Conclusión
7. Referencias bibliográficas

1. Resumen

Tanto las enfermedades mentales como los trastornos neurológicos representan problemas de salud pública a nivel mundial, esto debido a la cantidad de personas que padecen dichas enfermedades y al aumento de casos por cada año; asimismo, los tratamientos existentes suelen presentar baja efectividad y efectos secundarios considerables. En el presente trabajo se describen las propiedades y características fisicoquímicas del Cannabidiol, así como las ventajas que poseen los acarreadores lipídicos nanoestructurados para su posible uso en el desarrollo de los tratamientos eficaces y seguros para dichas enfermedades.

2. Introducción

Los trastornos mentales y neurológicos son enfermedades que se llegan a producir cuando el cerebro pierde alguna capacidad para generar sus funciones normales, este desequilibrio se puede presentar debido a factores genéticos, ambientales o la combinación de ambos, sin embargo, hay muchos otros factores que no se han elucidado (Przedborski et al., 2003). En el caso de los trastornos neurológicos, se ven afectados el sistema nervioso central y periférico debido a una pérdida y disfunción neuronal progresiva; algunas de estas enfermedades son la demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, entre otros (Hilton & Shivane, 2020). Una característica que comparten estas enfermedades es la acumulación anormal de proteínas que genera inflamación y estrés oxidativo en el sistema nervioso central, de igual forma, existen otros mecanismos biológicos que se han asociado con estos trastornos como agotamiento o síntesis insuficiente de

neurotransmisores o la degradación de neurotransmisores en la hendidura sináptica por mayor actividad de enzimas (Rasool et al., 2014). En el caso de las enfermedades mentales, como la depresión, una de las posibles causas es la disminución de la disponibilidad de 5-HT y noradrenalina (principalmente) (Cruzblanca-Hernández et al., 2016). Los trastornos mentales afectan del 17 al 20% de la población mundial, de igual forma, estas enfermedades causan problemas de salud adicionales, muerte prematura e intentos de suicidio (Saia-Cereda et al., 2016). El trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y los trastornos por consumo de alcohol son los principales factores de riesgo de suicidio y anualmente mueren 800,000 personas debido a esto (García-Gutiérrez et al., 2020). En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, como la EA, se estima que para 2050, 1 de cada 85 personas padecerán esta enfermedad y el 43% de estos pacientes requerirán un nivel de cuidado alto; por otro lado, la EP afecta del 1 al 2% de la población mayor de 60 años. Por lo que los trastornos mentales y neurológicos son problemas de salud pública a nivel mundial. (Logroscino & Tortelli, 2015).

Como parte de la solución a estos problemas de salud pública, se han buscado alternativas para el tratamiento de estas enfermedades, como los son los compuestos fitoquímicos, que podrían emplearse para el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas debido a las propiedades antioxidativas, antiinflamatorias y la actividad anticolinesterasa (Rasool et al., 2014). Un ejemplo de estos compuestos es el cannabidiol (CBD), que es un metabolito no psicotrópico producido por *Cannabis sativa*, se ha reportado que presenta actividad anticonvulsiva, antipsicótica, ansiolítica, actividad neuroprotectora y efectos antieméticos (Long et al., 2005). Debido a su naturaleza lipídica y a su baja biodisponibilidad al administrarse oralmente (Franke et al., 2021), es necesario buscar formas farmacéuticas innovadoras para su administración.

En el presente proyecto se plantea realizar una revisión bibliográfica acerca de las características, propiedades y blancos terapéuticos del CBD, así como el diseño de acarreadores lipídicos nanoestructurados para su suministro enfocado en las enfermedades y trastornos mencionados.

3. Objetivos

3.1. General:

- Realizar una revisión bibliográfica acerca de las características, propiedades, blancos terapéuticos del CBD, así como el diseño de acarreadores lipídicos nanoestructurados para su suministro en el tratamiento de enfermedades mentales y trastornos neurológicos.

3.2. Específicos:

- Llevar a cabo una búsqueda bibliográfica acerca de la situación a nivel global de las enfermedades mentales y trastornos neurológicos.
- Buscar en la literatura los mecanismos de estas enfermedades y los tratamientos existentes.
- Realizar una búsqueda bibliográfica de las características fisicoquímicas y propiedades del CBD.
- Describir las características de los sistemas nanolipídicos y su uso para el suministro de fármacos poco solubles.
- Proponer posibles estrategias para el suministro de CBD en el tratamiento de enfermedades mentales y trastornos neurológicos.

4. Protocolo

4.1. Trastornos neurológicos y enfermedades mentales

Las trastornos mentales y neurológicos son enfermedades que se llegan a producir cuando el cerebro pierde alguna capacidad para generar sus funciones normales, este desequilibrio se puede presentar debido a factores genéticos, ambientales o la combinación de ambos, sin embargo, hay muchos otros factores que no se han elucidado (Przedborski et al., 2003). En el caso de los trastornos neurológicos, se ven afectados el sistema nervioso central y periférico debido a una pérdida y disfunción neuronal progresiva; algunas de estas enfermedades son la demencia, EA, EP, enfermedad de Huntington, entre otros (Hilton & Shivane, 2020). Una característica que comparten estas enfermedades es la acumulación anormal de proteínas que generan inflamación y estrés oxidativo en el sistema nervioso central, de igual forma, existen otros mecanismos biológicos que se han asociado con estos trastornos, como agotamiento o síntesis insuficiente de neurotransmisores o la degradación de neurotransmisores en la hendidura sináptica por una mayor actividad de las enzimas (Rasool et al., 2014). En el caso de las enfermedades mentales, como la depresión, una de las posibles causas es la disminución de la disponibilidad de 5-HT y noradrenalina (principalmente) (Cruzblanca-Hernández et al., 2016)

4.1.1. Estadística a nivel global

Tanto las enfermedades mentales como los trastornos neurológicos representan problemas de salud pública a nivel mundial (Logroscino & Tortelli, 2015), de igual forma, la prevalencia estimada por cada enfermedad va en aumento. La EA y la EP son las

enfermedades neurodegenerativas más comunes. En 2005 se estimó que 24.2 millones de personas padecían demencia, el 70% de los casos eran debido a la EA, y cada año se presentan alrededor de 4.6 millones de casos nuevos. Tanto América del norte como Europa Occidental tienen la tasa más alta de prevalencia, donde se estima el 6.4% y 5.4% (respectivamente) en la población de 60 años; así mismo, en América del Norte existen aproximadamente 5.5 millones de pacientes afectados, y se calcula que la prevalencia aumentará a 24 millones para 2040. En regiones como América Latina y China junto con áreas del Pacífico Occidental se tienen tasas de prevalencia de 4.9% y 4.0%, respectivamente (Mayeux & Stern, 2012). De acuerdo con los datos y cifras de EA de 2020, en América el número de pacientes mayores a de 65 años incrementará de 5.8 millones a 13.8 millones para el año 2050, en el caso de América Latina en 2010 la prevalencia se calculó del 8% (Zhang et al., 2021) y a nivel nacional, en el mismo año, se estimó una incidencia de la demencia de 27.3 casos por 1000 personas/año en personas mayores a 60 años (Gutiérrez-Robledo & Arrieta-Cruz, 2015). Por otro lado, la EP tiene un intervalo de prevalencia a nivel mundial de 1 a 2 por cada 1000 personas y afecta al 1% de la población mayor a 60 años, de igual forma, la prevalencia aumenta conforme la edad aumenta (Tysnes & Storstein, 2017), donde se estima un valor de 107 por cada 100,000 personas en un intervalo de edad de 50 a 59 años, y aumenta de 1087 a 100,000 personas en población mayor a 70 años. En el caso de México, de 2014 a 2017, se calculó una incidencia de 94.86 por cada 100,000 personas en la población mayor a 45 años y 313.94 por cada 100,000 personas en la población mayor a 65 años (Rodríguez-Violante et al., 2019).

En el caso de la depresión, afecta alrededor de 300 millones de personas y se calcula que del 5-17% de la población mundial padecerá del trastorno al menos una vez en su vida (Nobis et al., 2020), así mismo, se estima que hay una prevalencia del 6% a nivel mundial (Malhi & Mann, 2018) y es una de las causas principales de años perdidos de

vida tanto en países de ingresos altos como en los de ingresos bajos (Almaeida, 2012). Para el año 2020 se estimó que la depresión sería la segunda causa principal de discapacidad (Gutiérrez-Rojas et al., 2020) y para el 2030 se estima será la primera causa (Nobis et al., 2020). De igual forma, la depresión es el doble de común en mujeres que en hombres (Malhi & Mann, 2018).

4.1.2. Etiología de trastornos neurológicos y enfermedades mentales

4.1.2.1. Enfermedad de Parkinson

Se han reportado diversos factores que se involucran en la patogénesis de esta enfermedad, tanto factores ambientales como genéticos. La 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP), 1,1'-etilen-2,2'-bipiridildililio dibromuro (paraquat) y la rotenona son los factores para el desarrollo de EP, así como pérdida de células dopaminérgicas. A pesar de la información reportada de las posibles causas de esta enfermedad, no se tiene bien definido que lo detona, sin embargo, una marca histopatológica general son los cuerpos de Lewy (Hatano & Hattori, 2011). Se han reportado cambios patológicos en diversas zonas del cerebro tal como: locus cerúleo, pedúnculo pontino, núcleo del Rafe, núcleo motor dorsal del nervio vago, bulbo olfatorio, neuronas post-ganglionares, parasimpáticas, simpáticas, núcleo de Meynert, corteza cerebral y la sustancia negra pars compacta (deSouza & Schapira, 2017). En esta última zona es donde se encuentran los cuerpos de Lewy, que se describen como inclusiones esféricas que se componen de un núcleo denso, donde su principal componente es la α -sinucleína (α S) (deSouza & Schapira, 2017). Dicha proteína se compone de 140 a.a. y se divide en 3 secciones: una región anfipática N-terminal (a.a. 1-60), un dominio central hidrofóbico (a.a. 61-95) y una región C-terminal altamente ácida (a.a. 96-140); se localiza específicamente en las

terminales presinápticas, y con una presencia relativamente baja en las dendritas o sitios extrasinápticos en el cuerpo celular a lo largo del axón (deSouza & Schapira, 2017). Se ha reportado que la α S está implícita en procesos de aprendizaje, plasticidad cerebral, tráfico vesicular y síntesis de dopamina, sin embargo, su función precisa sigue sin ser elucidada. De igual forma, se ha reportado que una de las causas de la formación de los cuerpos de Lewy es la sobreexpresión de la esta proteína por una duplicación o triplicación de la región cromosómica del gen SNCA (Uversky, 2008), o bien, diversas mutaciones específicas en la codificación de la α S: A53T, A30P y E46K (Stefanoni et al., 2011). Por otro lado, existe la hipótesis de que la región hidrofóbica es la responsable de la agregación de la α S en una formación hoja plegada β (Pirc & Poklar Ulrih, 2011). Dicho esto, los oligómeros formados por la agregación de la α S pueden llegar a generar desregulación de la función mitocondrial, unión a microtúbulos, desregulación de las funciones del citoesqueleto, perturbación de la homeostasis de proteínas intracelulares, estrés crónico en el retículo endoplasmático, formación de estructuras similares a poros con perforación en las membranas e inhibición de la liberación de neurotransmisores (Stefanoni et al., 2011; Merino, 2019), a partir de estos cambios, se genera la pérdida significativa de neuronas dopaminérgicas, así como el agotamiento de dopamina en el cuerpo estriado y muerte celular en dicha zona (deSouza & Schapira, 2017). Debido a todo lo anterior, se tiene como consecuencia la sintomatología de la EP, tal como temblor en estado de reposo en uno o ambos lados del cuerpo, bradicinesia, rigidez en las extremidades y problemas del equilibrio o disfunción postural (Uversky, 2008).

En la actualidad, los medicamentos existentes para el tratamiento de esta enfermedad se basan en el uso de levodopa, agonistas de dopamina, inhibidores de monoamina oxidasa B (MAO-B) e inhibidores del catecol o-metil transferasa (Wheatley et al., 2002). La premisa general de estos fármacos es reemplazar la acción de la dopamina en el cuerpo estriado, esto se logra a través de diferentes mecanismos, tal como la

estimulación de la actividad del sistema dopaminérgico, inhibición de las enzimas que metabolizan la dopamina o transformar el fármaco en dopamina. El tratamiento consiste en la combinación de Levodopa con otro de los fármacos, de inicio se suele usar concentraciones bajas de dicho fármaco, ya que conforme aumenta la dosis los efectos secundarios son más severos (Zahoor et al., 2018) y la respuesta al efecto terapéutico es más corto (fenómeno de desgaste) (Wheatley et al., 2002). Algunos de los efectos secundarios son la discinesia, fluctuaciones motoras intermitentes graves, náuseas, vómito, hipotensión ortostática, ansiedad y alucinaciones (Zahoor et al., 2018; Connolly & Lang, 2014). En el caso de los agonistas de la dopamina, algunos efectos secundarios son las náuseas, vómito, boca seca, insomnio, edema periférico, estreñimiento, alucinaciones y somnolencia; y como efectos secundarios graves es el desarrollo de problemas conductuales compulsivos e impulsos, tal como hipersexualidad, golpizas, atracones, entre otros (Connolly & Lang, 2014). Por otro lado, los inhibidores de la MAO-B suelen tolerarse bien, y generalmente se presentan efectos secundarios de tipo gastrointestinal, sin embargo, algunos efectos secundarios graves son es el dolor de articulaciones, depresión, fatiga, insomnio, mareos, confusión, pesadillas, alucinaciones, síntomas similares a una gripe, indigestión y dolor de cabeza (Zahoor et al., 2018).

4.1.2.2. Enfermedad de Alzheimer

A pesar de toda la información que se ha reportado acerca de la EA, esta enfermedad aún se encuentra en un estado “borroso” y no definido por completo. Los casos presentados de esta enfermedad suelen clasificarse de acuerdo con la edad y el modo de ocurrencia, sin embargo, existe la hipótesis de que la principal causa es el péptido

β -amiloide ($A\beta$), el cual es un derivado de la proteína precursora amiloide (PPA) (König & Stögmann, 2021).

La PPA es una glicoproteína transmembranal tipo 1 (Leong et al., 2007), esta proteína posee 3 dominios: uno extracelular, un dominio de anclaje a la membrana y una cola C-terminal intracelular. En el metabolismo de la PPA suelen participar 3 enzimas: α -, β - y γ -secretasa, así mismo, el metabolismo se puede generar a través de dos vías (Racchi & Govoni, 2003). La primera ruta es la vía no amiloidogénica, la cual es la vía secretora constitutiva que implica la participación de la α -secretasa y γ -secretasa. En este proceso, la α -secretasa escinde a la PPA en el dominio extracelular, generando el fragmento soluble N-terminal de 105-125 kDa (SAPP α o APPA α soluble), este ectodominio se libera al espacio extracelular. La segunda porción es un fragmento C-terminal de 10 kDa el cual se encuentra dentro de la bicapa de la membrana, esta porción es escindida por la γ -secretasa, y se forman los fragmentos p3. En esta ruta no se produce la $A\beta$, ya que la α -secretasa escinde a la PPA entre los sitios Lys-16 y Leu-17 del dominio $A\beta$. La segunda ruta metabólica es la vía amiloidogénica, donde participan las enzimas β -secretasa y γ -secretasa, donde la β -secretasa escinde a la PPA, generando la SAPP β y un fragmento de 12 kDa (β -CTF). Posteriormente la γ -secretasa escinde la β -CTF, generando dos isoformas de la $A\beta$: $A\beta_{40}$ (forma soluble) y $A\beta_{42}$ (forma insoluble). Los fragmentos de $A\beta_{42}$ tienden a agregarse fácilmente, por lo que llegan a ser los compuestos principales de las placas amiloides, las cuales son una característica histopatológica de la EA.

La formación de estas placas suele conducir a vías de necrosis o apoptosis, ambos procesos suelen darse mediante diversos mecanismos (Drouet 2000), tal como la acumulación intracelular de calcio, óxido nítrico y producción de peróxidos. Estos mecanismos son los que generan (directa o indirectamente) las propiedades citotóxicas de las placas seniles, ya que todos ellos facilitan la formación de oxiradicales y a su vez

generan la peroxidación de la membrana lipídica, decremento del flujo de membrana, alteración del citoesqueleto y núcleo. De igual forma, las placas seniles a su vez fomentan la formación de ovillos neurofibrilares, que se producen debido a una hiperfosforilación de la proteína Tau. Así mismo, la disfunción neuronal se da principalmente en el núcleo basal de Meynert, que a su vez genera la pérdida de las neuronas colinérgicas. La pérdida específica de este tipo de neuronas genera un déficit de la sinapsis colinérgica y de la acetilcolina. Se ha reportado que el sistema colinérgico se involucra en los procesos de atención, aprendizaje, memoria, respuesta al estrés, información sensorial, entre otros (Ferreira, 2006).

Todos estos efectos producidos por las placas de A β y la pérdida de las neuronas colinérgicas se ven reflejados en la sintomatología de esta enfermedad, tal como: la demencia, deterioro de la memoria que afecta el lenguaje, personalidad y el control cognitivo (dos Santos Picanço et al., 2018).

Los tratamientos existentes para esta enfermedad se basan en el uso de inhibidores de la colinesterasa y antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (Diksha et al., 2020), el primer grupo de fármacos actúa disminuyendo el metabolismo de la acetilcolina, por lo que facilita la neurotransmisión colinérgica (Vishwakarma et al., 2020); suelen presentarse efectos secundarios como fatiga, problemas gastrointestinales, calambres musculares, riesgo de síndrome de disfunción sinusal, náuseas, vómito, diarrea, mareos, dolor abdominal, pérdida de peso, rinitis, desmayos, entre otros (Briggs et al., 2016; Mimica & Presečki, 2009). En el caso de los agonistas del receptor NMDA, está la memantina, que actúa como un bloqueador no competitivo sobre el receptor de NMDA, de esta forma obstruye la actividad del glutamato y previene la pérdida de receptores necesarios para procesos de aprendizaje y memoria (Vishwakarma et al., 2020); se presentan efectos secundarios como mareos, dolor de cabeza, somnolencia, estreñimiento e hipertensión (Briggs et al., 2016).

4.1.2.3. Depresión

La depresión es el factor de mayor riesgo con respecto al suicidio, ya que es una de las causas de muerte principal a nivel mundial, tanto en adolescentes como en jóvenes adultos (Saveanu & Nemeroff, 2012). La etiología de esta enfermedad se debe a factores ambientales, tal como el estrés, así como cambios epigenéticos; sin embargo, la relación entre estos factores no está del todo elucidada (Kawatake-Kuno et al., 2021; Nicolaidis et al., 2015). Así mismo la patofisiología de esta enfermedad se presenta por diferentes mecanismos, en donde un solo modelo no podría explicar todos los aspectos de la enfermedad (Malhi & Mann, 2018).

Dentro de estos mecanismos están los cambios en el sistema de estrés, el cual se conforma por el eje hipotalámico pituitario-adrenal (HPA) y el locus coeruleus (Zhao et al., 2015; Nicolaidis et al., 2015); este sistema suele verse afectado cuando se tiene una respuesta prolongada al estrés, ya que se genera una liberación excesiva de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), cortisol y norepinefrina (NE); igualmente, induce la sobreexpresión de la enzima histona deacetilasa 2 (HDAC2) y que esta suprime la transcripción del gen *Gndf* (Kawatake-Kuno et al., 2021). De esta forma el estrés participa en la patogénesis de la depresión debido a los bucles de retroalimentación negativa en el eje HPA (Nicolaidis et al., 2015), por lo que estos bucles se asocian con letargo, fatiga, hipersomnia e hiperfagia, los cuales son algunos de los síntomas que presentan las personas diagnosticadas con esta enfermedad (Nicolaidis et al., 2015); así mismo, el tratamiento con los inhibidores de la HDAC ha demostrado disminuir el comportamiento depresivo (Kawatake-Kuno et al., 2021).

Otros mecanismos afectados por exposición crónica al estrés son los procesos de neurogenesis y neuroplasticidad, donde se ha reportado ser afectados por la inflamación y disfunción del eje HPA causado por el estrés; así mismo, bajo estas condiciones el

factor neurotrófico derivado del cerebro (Bdnf), que está asociado a procesos de aprendizaje (Malhi & Mann, 2018), se regula negativamente debido a la proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB), por lo tanto, la actividad y los niveles de esta última proteína está asociada con la patofisiología de la depresión (Kawatake-Kuno et al., 2021).

De igual forma, se ha reportado una relación entre un estado de inflamación tanto en la periferia como en el cerebro, y la depresión. En este caso, durante periodos de estrés, existe una liberación de glucocorticoides junto con citocinas pro-inflamatorias en el hipocampo, donde se ha reportado que en pacientes con depresión hay un aumento en la interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), así como del factor de necrosis tumoral α (TNF α) (Egeland et al., 2015; Lee & Giuliani, 2019). Otro mecanismo que se ve afectado por esta enfermedad es la reducción de la actividad de neuronas serotoninérgicas, que a su vez genera la reducción en el número de sitios de unión del transportador de serotonina (SERT), así como de los receptores 5HT presinápticos y postsinápticos (Saveanu & Nemeroff, 2012).

Existen diferentes antidepresivos que se usan actualmente, tal como antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), inhibidores de la recaptación de dopamina, inhibidores de monoaminoxidasa, B entre otros (Iqra et al., 2018), generalmente se suele administrar ISRS, ISRSN y antidepresivos tricíclicos como primera línea de tratamiento (Dupuy et al., 2011), esto debido a la seguridad de los mismos; sin embargo, suelen presentarse algunos efectos secundarios como problemas gastrointestinales, diarrea, xerostomía, vómito y arritmias ventriculares. Así mismo, los efectos antidepresivos suelen presentarse de una a dos semanas después, o incluso hasta ocho semanas después de iniciar el tratamiento (Chesebro et al., 2019). A pesar de que estos medicamentos están prescritos para el tratamiento de esta enfermedad,

los ISRS pueden generar pensamientos o comportamientos suicidas, especialmente en los primeros meses de terapia, esto se ha descrito en pacientes infantiles y jóvenes adultos (Iqra et al., 2018; Chesebro et al., 2019).

4.1.2.4. Ansiedad

La ansiedad es causada por diversos factores, tanto genéticos como biológicos, sin embargo, los factores de riesgo más importante son la exposición crónica al estrés y eventos traumáticos (Milne & Munro, 2020). De esta forma, se ha reportado que el estrés psicológico crónico puede activar la respuesta inflamatoria del sistema inmune a través del aumento en la producción de las citocinas IL-1, IL-6 y del TNF- α ; por lo que los efectos de la respuesta inflamatoria pueden inducir al desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas. Por lo tanto, el proceso inflamatorio se relaciona con esta enfermedad, ya que se ha reportado un aumento en la IL-6 en pacientes diagnosticados con ansiedad (Salim et al., 2012).

Por otro lado, una de las estructuras del cerebro que participa en los modelos de la ansiedad es la amígdala, que a su vez se compone de varios subnúcleos que incluyen el núcleo central y el complejo basolateral. Ambas estructuras reciben y procesan información sensorial para reconocer si un estímulo es potencialmente amenazante. Las proyecciones del núcleo central pueden dirigirse al núcleo paraventricular del hipotálamo, el cual permite regular la respuesta del eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA) con respecto a estímulos de estrés (Gogas et al., 2007). De esta forma, las proyecciones a diferentes regiones del hipotálamo hacen que se active el sistema nervioso simpático y esto a su vez induce la liberación de CRH. La producción de esta hormona en el núcleo paraventricular activa la cascada de liberación de glucocorticoides

a partir de la corteza suprarrenal (Adwas et al., 2019). La liberación de CRH actúa sobre el lóbulo anterior de la hipófisis y se libera la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), esta molécula actúa sobre la corteza suprarrenal y se inicia la producción de cortisol (Thau et al., 2021); por consiguiente, se han asociado altos niveles de cortisol en pacientes con predisposición a desarrollar ansiedad y pacientes que han experimentado circunstancias relacionadas a la ansiedad (López-Ibor et al., 2001). Asimismo, se ha reportado que en pacientes con ansiedad existe el polimorfismo Val66Met en el gen que expresa la proteína Bdnf, por lo que se genera el bloqueo de la síntesis, liberación y actividad de esta proteína (TAX2). De igual forma, se han reportado neuromoduladores que participan en la etiología de la ansiedad, tal como la serotonina, norepinefrina, dopamina, ácido γ -aminobutírico, glutamato, neuropéptidos, entre otros (Gogas et al., 2007); asimismo, se ha reportado la disminución en los niveles de serotonina (Adwas et al., 2019) y de ácido γ -aminobutírico en pacientes diagnosticados con ansiedad (Gogas et al., 2007).

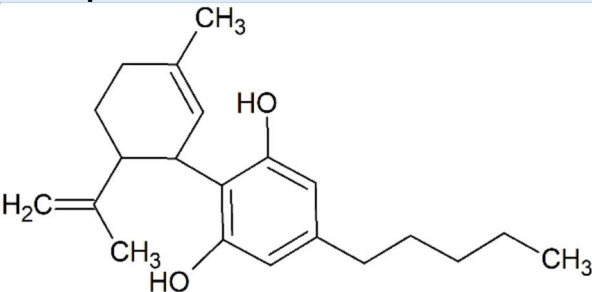
El tratamiento farmacológico para el tratamiento de la ansiedad suelen ser la pregabalina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, este tipo de medicamento se inician como primer línea del tratamiento debido a que son bien tolerados, sin embargo, suelen presentarse algunos efectos secundarios como inquietud, nerviosismo, insomnio, dolor de cabeza, náuseas, fatiga, mareos, problemas gastrointestinales, incremento de presión arterial, disfunción sexual, entre otros; se suelen reducir la dosis inicial para disminuir dichos efectos. De igual forma, el efecto ansiolítico suele presentarse de 2 a 4 semanas después de iniciar el tratamiento (Bandelow et al., 2012; Haller et al., 2014).

4.2. Cannabidiol

4.2.1. Características fisicoquímicas

La especie de plantas *Cannabis sativa* (*C. sativa*) pertenecen al género *Cannabis* de la familia *Cannabaceae*, esta planta ha reportado tener diversos metabolitos tal como cannabinoides, terpenos, flavonoides y alcaloides (Echeverry et al., 2021). Los cannabinoides (o también llamados fitocannabinoides) son una clase de meroterpenoides que se derivan principalmente del ácido cannabigerólico (CBGA), así mismo, la estructura general se compone de dos partes: un fenol que lleva una cadena de alquilo y una unidad de monoterpeno (Singh-Saroya, 2018; Degenhardt et al., 2017). Se han aislado alrededor de 80 tipos de cannabinoides de *C. sativa* (Farag & Kayser, 2017), sin embargo, los cannabinoides más estudiados son el Δ -9-tetrahidrocannabidiol (THC) y el cannabidiol (CBD) (Seltzer et al., 2020), así mismo, en ambos metabolitos se han descrito propiedades antiinflamatorias, anticonvulsivas, antieméticas, ansiolíticas, entre otros (Atakan, 2012), sin embargo el THC también ha reportado tener propiedades psicotrópicas, por lo que su uso es más recreativo que médico; por otro lado, el CBD con su estructura bicíclica, y sin la estructura del tetrahidropirano, prácticamente no tiene propiedades psicoactivas, por lo que es de los principales compuestos no psicotrópicos dentro de los fitocannabinoides (Barrales-Cureño et al., 2020; Seltzer et al., 2020). En la Tabla 1. se describen algunas de las propiedades fisicoquímicas de CBD.

Tabla 1. Estructura y propiedades fisicoquímicas del Cannabidiol (Francke et al., 2021; Nelson et al., 2020).

Propiedades	Valor
Peso molecular	314 g/mol
Coefficiente de reparto	5.91-6.1
Punto de fusión	67 °C
pka	9.1
Estructura química	
	

4.2.2. Propiedades y actividad farmacológica

Se han reportado diversas propiedades farmacológicas en los fitocannabinoides, en donde la actividad química de estos compuestos se debe principalmente a los grupos hidroxilo (-OH) en el anillo fenólico, al grupo metilo (-CH₃) del ciclohexano y a la cadena de pentilo en el anillo fenólico (Ozarowski et al., 2021). En el caso del CBD, se ha reportado su posible actividad antioxidante con respecto a radicales libres catiónicos, ya que los electrones no apareados de estas especies pueden distribuirse fácilmente en los grupos -OH, en el grupo alquilo y en el anillo del benceno (Brunetti et al., 2020), de esta forma el CBD interrumpe la reacción en cadena de los radicales libres y los captura, o bien, los transforma en especies menos reactivas (Atalay et al., 2019).

Con respecto a la actividad antiinflamatoria, el CBD ha reportado presentar actividad antagonista y agonista débil sobre los receptores cannabinoides de tipo 1 (CB1) y de tipo 2 (CB2) (respectivamente), de esta forma se inhibe la respuesta pro-inflamatoria así

como la síntesis del TNF- α (de Almeida & Devi, 2020; Atalay et al., 2019). Así mismo, gracias a las propiedades mencionadas anteriormente, el CBD ha reportado tener actividad neuroprotectora, en donde genera la disminución de la excitotoxicidad del glutamato, del estrés oxidativo y de la neuroinflamación (Ferreira-Junior et al., 2019), que a su vez genera la disminución de IL-6, TNF- α , ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (Silvestro et al., 2020); de igual forma presenta actividad anti-apoptótica (Ozarowski et al., 2021).

Dicha neuroprotección se ha reportado en diferentes trastornos neurológicos, en el caso de la EP, el CBD genera una regulación positiva en los niveles de ARNm de la superóxido dismutasa de cobre y zinc (Ferreira-Junior et al., 2019), con el incremento de esta enzima se genera un control endógeno del estrés oxidativo y esto permite la protección de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales contra la degeneración progresiva que ocurre en dicha enfermedad (Milano & Capasso, 2018), asimismo, a través de su actividad en el CB2 contribuye a la neuroprotección al reducir la inflamación (Prasad, 2020).

Para el caso de la EA, el CBD actúa en la disminución de los niveles de arrestinina β 2 y previene la acumulación de cAMP en la formación de las placas amiloides (Atalay et al., 2019), de igual forma, reduce la hiperfosforilación de la proteína Tau (Silvestro et al., 2020), así como los marcadores de la neuroinflamación, tal como la IL-1B, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), expresión de la proteína de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la producción de nitrito. Así mismo, regula la expresión de los genes de la β - y γ -secretasa, por lo que se disminuyen los fragmentos de la PPA (Cassano et al., 2020; Ozarowski et al., 2021); por otro lado, induce la ubiquitinación de esta proteína y por lo tanto se reduce la expresión de A β . De esta forma, se disminuyen la toxicidad celular inducida por este péptido y que esto a su vez se ve reflejado en la mejora del deterioro cognitivo (Silvestro et al., 2020).

Para las enfermedades mentales, el CBD ha presentado efectos antidepresivos debido a que actúa como un agonista sobre el receptor 5-HT_{1A} (Zanelati et al., 2009), así mismo, incrementa los niveles extracelulares de serotonina en la corteza prefrontal ventromedial (Sales et al., 2018a). De igual forma, estos efectos están relacionados al aumento en la expresión de sinaptofisina en la corteza prefrontal medial (CPM), aumento en los niveles de Bdnf tanto en CPM como en el hipocampo (Sales et al., 2018b) y a la disminución en la expresión de TNF- α en el hipocampo (Silvestro et al., 2020). Asimismo, se ha reportado tener propiedades ansiolíticas en donde se inhibe las respuestas fisiológicas y conductuales a situaciones estresantes, esto debido al bloqueo del eje HPA y a su actividad agonista en el receptor 5-HT_{1A} (García-Gutiérrez et al., 2020); igualmente, disminuye la activación de las neuronas serotoninérgicas, por lo que actúa como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (de Gregorio et al., 2019). Debido a lo anterior mencionado, el desarrollo de formas farmacéuticas, tal como acarreadores nanoestructurados, es parte esencial para la administración efectiva de esta molécula, ya que estos sistemas presentan ventajas con respecto a las formulaciones comunes; en la siguiente sección se describe la clasificación y características de dichas estructuras.

4.3. Acarreadores nanoestructurados

4.3.1. Características y clasificación

El suministro de fármacos a través de diversas formas farmacéuticas se realiza para obtener un efecto terapéutico, por lo que se busca que la administración sea eficaz para que el paciente recupere su salud (Kaur, 2019); de esta forma, un sistema ideal de

administración de fármacos se caracteriza por su capacidad de llegar a la célula blanco, control en la liberación del fármaco, maximizar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos secundarios (Thassu et al., 2007; Park & Na, 2015). Tomando en cuenta estas características, la nanotecnología ha ayudado en la administración de fármacos a través de nanoestructuras (Patra et al., 2018), así mismo, estas estructuras poseen ciertas características que brindan beneficios, tal como su estabilidad a nivel químico y biológico, protección contra la degradación del fármaco, así como la capacidad para integrar moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas (Kaur, 2019; Wang & Rempel, 2015). Al ser estructuras de tamaño de 10-100 nm, previene que el fármaco interactúe prematuramente con su ambiente, mejora la absorción y permeación en diferentes tejidos (Thassu et al., 2007; Wang & Rempel, 2015), por lo que permite una administración eficiente y se garantiza la acción en la célula blanco, de esta forma se tiene un control del perfil farmacocinético y distribución del fármaco, así como el aumento en la eficacia terapéutica y reducción de los efectos secundarios durante el transporte y en el sitio de acción (Patra et al., 2018; Wang & Rempel, 2015). Asimismo, se ha reportado su uso en la liberación controlada de fármacos, de este modo, se hace una liberación a un ritmo sostenido y se disminuye la frecuencia de administración, por lo que genera comodidad al paciente; por otro lado, prolonga la vida útil del medicamento (Kaur, 2019). Por lo tanto, las nanopartículas poseen características que les permiten participar como un sistema ideal en la administración de fármacos, por otro lado, la selección de los materiales para el diseño de las nanopartículas depende de las características físicas y químicas del fármaco (Patra et al., 2018). Las nanopartículas se pueden clasificar en función del material del que se componen, tal como polímeros, compuestos inorgánicos y lípidos (Mitchell et al., 2021).

- Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas (NPP) pueden ser sintetizadas a partir de materiales naturales o sintéticos, así como polímeros preformados o monómeros (Mitchell et al., 2021), que bien, pueden ser o no biodegradables (Bruschi et al., 2019a). De igual forma, poseen ciertas características como acarreadores ya que pueden solubilizar sustancias hidrofóbicas, suelen presentar tamaños pequeños de partícula, estabilidad termodinámica en solución, liberación prolongada en varios fármacos, así como la prevención en el aclaramiento rápido por el sistema reticuloendotelial (Thassu et al., 2007).

Por otra parte, existen diferentes técnicas para su síntesis, tal como la emulsificación (por desplazamiento o difusión del disolvente), nanoprecipitación, gelificación iónica y la microfluida, enlazamiento iónico (“Ionic Cross-Linking”), coacervación compleja y enlazamiento químico (“Chemical cross-linking”) (Bruschi et al., 2019a). En función de la técnica que se emplee, se pueden obtener dos tipos de NPP: nanocápsulas y nanoesferas (Mitchell et al., 2021). Las nanocápsulas son sistemas de depósito que se basan en cavidades rodeadas por una membrana o capa polimérica, en donde el fármaco está en un núcleo interno líquido rodeado por una membrana polimérica, de igual forma, los fármacos pueden adsorberse en la superficie; por otro lado, las nanoesferas son sistemas de matriz sólida, en donde el fármaco puede estar distribuido internamente o adsorbido en la superficie (Mitchell et al., 2021; Bruschi et al., 2019a). En ambos casos, las NPP son capaces de encapsular fármacos hidrofóbicos o hidrofílicos, así como macromoléculas, tal como proteínas y ácidos nucleicos (Park & Na, 2015).

Algunos de los compuestos empleados para la fabricación son los polímeros naturales, tal como la gelatina, quitosano, alginato, albumina, ciclodextrinas, dextrano, ácido hialurónico, etilcelulosa, entre otros; por otra parte, algunos de los polímeros sintéticos

son el ácido poli(láctico-co-glicólico), policaprolactona, polimetilmetacrilato, ácido polihidroxibutírico, entre otros (Bruschi et al., 2019a). Sin embargo, una de las limitaciones que presentan estas estructuras es la baja estabilidad en solución acuosa, por ende, la estabilidad disminuye conforme aumenta el contenido de carga del fármaco (Thassu et al., 2007).

- Nanopartículas inorgánicas

Las nanopartículas inorgánicas (NPI) son estructuras que se fabrican a partir de materiales como el oro, plata, sílica, óxido de hierro, óxido de cerio, entre otros (Park & Na, 2015; Patra et al., 2018). La premisa general de la síntesis consiste en la cristalización de sales inorgánicas, creando un arreglo tridimensional con átomos enlazados de manera covalente o metálico (Park & Na, 2015); a partir de este método surgen otros tal como precipitación de sales en medios acuosos, síntesis hidrotermal, microemulsiones, proceso de poliol, descomposición en medios orgánicos, pirólisis de aerosol, entre otros (Salas et al., 2012). Se ha reportado el uso de NPI como acarreadores de fármacos, tal es el caso de las de oro, donde el principio activo se puede conjugar en la superficie a través de enlaces iónicos o covalentes, así como por adsorción física, en donde la liberación se ve mediada por estímulos biológicos o activación por luz (Patra et al., 2018); igualmente, aquellas formadas con fosfato de calcio y sílice se han empleado para la administración de fármacos. Por otro lado, las NPI magnéticas de óxido de hierro se han empleado como agentes de contraste, acarreadores de fármacos y en termoterapia (Mitchell et al., 2021). A pesar de que estas estructuras son inertes y biocompatibles, suelen retenerse en el organismo después de la administración, por lo que la acumulación de partículas inorgánicas puede generar toxicidad (Park & Na, 2015); de igual forma, debido a sus propiedades magnéticas,

radioactivas y plasmónicas, su uso se ha enfocado más para diagnóstico, imagen y terapia fototermal (Mitchell et al., 2021).

- Nanopartículas lipídicas

Las nanopartículas lipídicas (NPL) son estructuras esféricas que, en esencia, se componen de al menos una bicapa lipídica que rodea al menos un núcleo (Bruschi et al., 2019b; Mitchell et al., 2021). A grandes rasgos, se clasifican en dos categorías: nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) y acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC). Las SLN fueron los primeros sistemas lipídicos en diseñarse y consisten en una matriz lipídica sólida (Park & Na., 2015), para su formulación suelen emplearse lípidos tal como glicerol, triglicéridos (ej. triestearina), glicéridos parciales (ej. Monoestearato de glicerilo), ácido docosanoico, ceras (palmitato de cetilo) y esteroides (colesterol); de igual forma, se emplean emulsificadores para estabilizar estos sistemas, tal como poloxámero, polisorbatos, lecitina, fosfolípidos puros y ácidos biliares (Bruschi et al., 2019b). Este tipo de sistemas ofrecen algunas ventajas como el uso de materiales biocompatibles y biodegradables, aumento en la estabilidad del fármaco, no se requiere el uso de disolventes para su síntesis, se puede modular la liberación del fármaco, entre otros. Sin embargo, también presenta limitaciones como su baja capacidad de carga, la tendencia a expulsar el fármaco, degradación de la sustancia encapsulada por presiones altas, aumento de tamaño de partícula y transiciones polimórficas (Kumar-Singh et al., 2018; Sobczynski & Bielecka, 2019; Wu et al., 2007). Debido a estas limitaciones, surgen los NLC, dichas NPL poseen una matriz no estructurada que se compone por una mezcla de lípidos sólidos y líquidos (Kumar-Singh et al., 2018; Sobczynski & Bielecka, 2019), de esta forma se obtiene una estructura menos rígida por lo que aumenta la capacidad de carga y se garantiza la liberación controlada, de igual forma, superan las limitaciones de SLN mencionadas previamente (Bruschi et al., 2019b). Para la síntesis, en la porción de

lípidos sólidos suelen emplearse ácido esteárico, aceite de palma saturado, diglicéridos, tripalmitina, palmitato de cetilo, colesterol, alcohol cetílico, éter de polietilenglicol, entre otros; para la porción de lípidos líquidos se emplean suelen ser triglicéridos de cadena media, ácido oleico, parafina líquida, ácido linoleico, miristato de isopropilo, aceite de pescado, aceite de semilla de pino siberiano, acetato de tocoferol, entre otros. Para los tensoactivo se pueden emplear hidrofílicos (polisorbatos y poloxámeros), lipofílicos (alcohol polivinílico, monoestearato de sorbitan, monolaurato de sorbitán) y anfifílicos (lectina de soja o huevo, fosfatidilocolinas) (Sobczynski & Bielecka, 2019).

4.3.2. Aplicaciones para el desarrollo de formas farmacéuticas innovadoras

Los primeros sistemas nanoestructurados como acarreadores se diseñaron a partir de lípidos, posteriormente se desarrollaron biomateriales a partir de compuestos orgánicos e inorgánicos (Wang & Rempel, 2015), sin embargo, se ha puesto mayor atención en las NPL ya que los lípidos con los que se fabrican, proporcionan una mejor alternativa para fármacos con deficiencia en la solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad; asimismo, sobrepasan algunas limitantes de otros sistemas, tal como deficiencia en el direccionamiento del blanco terapéutico y el perfil toxicológico (Jain et al., 2021). De igual forma, al ser modificables sus propiedades de tamaño, forma y composición, la administración se puede hacer por diferentes vías (Rana & Sharma, 2019), tal como vía oral, ocular, tópica, intravenosa, pulmonar, entre otros; así como su diseño en diferentes formas farmacéuticas como geles, cremas, soluciones y aerosoles (Rehman et al., 2020). A partir de lo anterior, se ha reportado que estos sistemas administrados por vía oral permiten la liberación prolongada, inhibición de la glucoproteína G, reducción de la degradación enzimática y química; esto posibilita que se mantengan los niveles

plasmáticos. De igual forma, se ha reportado su posible uso para administrar fármacos en el SNC, ya que sobrepasan el sistema reticuloendotelial, así como su capacidad para mantener el fármaco en la sangre de los capilares cerebrales y poder inducir un gradiente de fármaco desde la sangre hasta el tejido cerebral, de esta forma se permite el paso de estas estructuras a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2018).

Ahora bien, para el desarrollo de una formulación de NLC con CBD, en la porción de los lípidos líquidos se podría considerar el uso de lípidos de origen natural, tal como el ácido oleico ya que se ha reportado su uso para la obtención de partículas esféricas simétricas (Puri et al., 2009), así mismo, en combinación con aceite de soja se mejora la estabilidad coloidal y la efectividad de encapsulamiento (Soeratri et al., 2019). De igual forma, se ha descrito el uso de aceite de girasol así como el aceite de almendras, que permiten la formación de nanopartículas < 150 nm y mejoran la efectividad de encapsulamiento (Pinto et al., 2018). Para la porción de lípidos sólidos se podría emplear una mezcla de ácido esteárico y manteca de cacao, ya que han reportado tamaños de nanopartícula < 200 nm (Kim et al., 2005; Kumar & Randhawa, 2015); y para los tensoactivos, se ha descrito que el uso de glicéridos de estearoil macrogol 32 mejora la estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad, así como el uso de Tween 80 que previene la agregación de las partículas (Kim et al., 2005).

5. Resultados y discusión

Tanto las enfermedades mentales como los trastornos neurológicos representan problemas de salud pública a nivel mundial (Logroscino & Tortelli, 2015), esto debido a la cantidad de personas que padecen dichas enfermedades y el aumento de casos por

cada año. Para el caso de la EA, en 2005 se estimó un aproximado de 16.9 millones de personas que padecían la enfermedad, y por cada año se calculó un aumento de 4.6 millones de casos nuevos (Mayeux & Stern, 2012); por otro lado, en la EP, se ha reportado que el 1% de la población mayor a 60 años padecen de esta enfermedad (Tysnes & Storstein, 2017). Con respecto a las enfermedades mentales, se describe que aproximadamente 300 millones de personas padecen depresión (Nobis et al., 2020). Aunado a esto, los medicamentos existentes para dichas enfermedades poseen ciertas limitaciones, en el caso de EP, conforme avanza la enfermedad, el tratamiento va disminuyendo su efecto terapéutico, por lo que se requieren dosis más altas y se genera un mayor riesgo de presentar efectos adversos (Zahoor et al., 2018). Por otra parte, en la EA los medicamentos no alteran el proceso neurodegenerativo y el efecto terapéutico está dirigido a las últimas etapas de este (Briggs et al., 2016); con respecto a la depresión y ansiedad, se ha reportado que el efecto terapéutico se presenta de 1 a 2 semanas, y de 2 a 4 semanas después de iniciar el tratamiento (respectivamente) (Badelow et al., 2012; Chesebro et al., 2019; Haller et al., 2014).

Debido a lo mencionado anteriormente, se debe poner especial atención al desarrollo de nuevos tratamientos con mayor efectividad y seguridad para este tipo de enfermedades, así mismo, en la búsqueda se deben considerar factores como la fluctuación de la concentración plasmática, fármacos de baja absorción, poca estabilidad, problemas de solubilidad, toxicidad, entre otros (Bruschi et al., 2019b); dicho esto, se debe considerar la mejora o innovación del diseño de formas farmacéuticas, así como el uso de sustancias de origen natural. En este caso, se menciona el posible uso de sustancias de origen natural ya que suelen presentar baja toxicidad, efectos secundarios mínimos, bajo costo y efectos terapéuticos (Patra et al., 2018). Un ejemplo de este grupo de moléculas son los fitoquímicos, tal como el CBD, que se describe como uno de los principales metabolitos secundarios no psicotrópico de la *Cannabis sativa* (Barrales-Cureño et al.

2020; Seltzer et al., 2020) De igual forma, se ha reportado que presenta efectos antidepresivos (Sales et al., 2018a; Zanelati et al., 2009) y ansiolíticos (García-Gutiérrez et al., 2020), así como actividad neuroprotectora en la EP (Ferreira-Junior et al., 2019) y EA (Atalay et al., 2019; Cassano et al., 2020; Silvestro et al., 2020); Ozarowski et al., 2021); por lo que se debería tomar en cuenta como posible candidato para el tratamiento de dichas enfermedades; sin embargo, el principal factor limitante para el desarrollo de nuevos tratamientos es la barrera hematoencefálica (BHE) (Bondi et al., 2012). Se ha descrito que, aquellas moléculas altamente liposolubles y con un tamaño menor a 400 Da, pueden permear con mayor facilidad la BHE (Bondi et al., 2012); dicho esto, es posible que el CBD pueda permear esta barrera a través de un mecanismo de difusión transcelular (Gastaldi et al., 2014) esto debido a su naturaleza lipídica y sus características fisicoquímicas (Peso molecular: 314 g/mol y coeficiente de reparto: 5.91-6.1) (Francke et al., 2021; Nelson et al., 2020), no obstante, podría ser expulsado del CNS a través de transportadores de eflujo (Bondi et al., 2012). De igual forma, es importante mencionar que la biodisponibilidad del CBD por vía oral es del 6 % esto debido al metabolismo del primer paso (García-Gutiérrez et al., 2020), por otro lado, al administrarse como vapor se suelen obtener picos plasmáticos altos en poco tiempo, sin embargo, la biodisponibilidad a través de esta ruta es muy variable, reportándose un intervalo del 2-56 % (Vázquez et al., 2021). Con respecto a la distribución, el CBD se distribuye de manera rápida en tejidos con alto volumen de distribución así como en tejidos adiposos (García-Gutiérrez et al., 2020), en cuanto a efectos secundarios, la Organización Mundial de la Salud reporta que tiene un buen perfil de seguridad y presenta efectos secundarios limitados tal como somnolencia, fatiga, letargo, malestar general, diarrea y disminución moderada de la presión arterial (Britch et al., 2020; Huestis et al., 2019). De la misma forma, se debe tomar en cuenta la mejora o innovación del diseño de formas farmacéuticas para el desarrollo de nuevos tratamientos (Bruschi et

al., 2019b), un ejemplo de esto son los acarreadores nanoestructurados tal como las NPL, que se ha descrito su uso en fármacos con baja solubilidad y biodisponibilidad. Asimismo, al emplearse para administración oral, disminuyen la degradación enzimática y por consiguiente aumenta la biodisponibilidad; también disminuye los efectos secundarios y genera un aumento del tiempo en circulación sistémica (Rehman et al., 2020; Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2018). Dicho esto, es posible que el diseño de una formulación para vía oral que contenga NPL con CBD, se pueda aumentar la biodisponibilidad, el tiempo en circulación sistémica y que permee a través de la BHE sin ser expulsado, logrando un efecto terapéutico así como la disminución de efectos secundarios.

6. Conclusión

Debido a las características fisicoquímicas y propiedades que presenta el CBD, es posible que, a través de acarreadores lipídicos nanoestructurados para administración oral, se pueda desarrollar una serie de medicamentos eficaces y seguros para el tratamiento de trastornos neurológicos y enfermedades mentales, tal como el Parkinson, Alzheimer, la ansiedad y depresión.

7. Referencias bibliográficas

- Adwas A., Jbireal J.M. & Elsayed A. (2019). Anxiety: Insights into Signs, Symptoms, Etiology, Pathophysiology, and Treatment. *East African Scholars Journal of Medical Sciences*, 2, 580-591.

- Almeida O. (2012) Approaches to decrease the prevalence of depression in later life. *Current Opinion in Psychiatry*, 6, 451-456.
- Atakan Z. (2012). Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2, 241–254.
- Atalay S., Jarocka-Karpowicz I. & Skrzydlewska E. (2019). Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*, 9, 1-20.
- Bandelow O., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. & Möller H. (2012). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Informa Healthcare*, 16, 77-84.
- Barrales-Cureño H., López-Valdez L., Reyes C., Cetina-Alcalá V., Vasquez-García I. Diaz-Lira O. & Herrera-Cabrera B., (2020). Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of *Cannabis sativa*: A Review. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 63, 1-15.
- Bondi M., Di Gesu R. & Craparo E. (2012). Lipid Nanoparticles for Drug Targeting to the Brain. *Methods in Enzymology*, 508, 229-251.
- Briggs R., Kennelly S. & O'Neill D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine Journal*, 16, 147-253
- Britch S., Babalonis S. & Walsh S. (2020). Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*, 52, 1-20
- Brunetti P., Lo Faro A., Pirani F., Berretta P., Pacifici R., Pichini S. & Busardò F. (2020). Pharmacology and legal status of cannabidiol. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 56, 285-291.

- Bruschi M., Belloto de Francisco L. & Villa-Nova M. (2019a). Polymeric nanoparticles: General features, polymers, and formulation aspects. En *Nanoparticulate Drug Delivery Systems* (3-36). Canadá: Apple Academic Press.
- Bruschi M., Cássia-Rosseto & de Alcântara Sica-de Toledo L. (2019b). Solid Lipid Nanoparticles: General Aspects, Preparation Methods, and Applications in Drug Delivery. En *Nanoparticulate Drug Delivery Systems* (337-365). Canadá: Apple Academic Press.
- Cassano T., Villani R., Pace L., Carbone A., Naik Bukke V., Orkisz S., Avolio C. & Serviddio G. (2020). From *Cannabis sativa* to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1-10.
- Chesebro J., Armes K. & Peterson K. (2019). Focus on pharmacotherapy for depression. *Nursing*, 49, 32-39.
- Connolly B. & Lang A. (2014). Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. *Journal of the American Medical Association*, 311, 1670-1683.
- de Almeida D. & Devi L. (2020). Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacology Research & Perspectives*, 8, 1-10.
- de Gregorio D., McLaughlin R., Posa L., Ochoa-Sanchez R., Enns J., Lopez-Canul M., Aboud M., Maione S., Comai S. & Gobbi G. (2019). Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*, 160, 136-150.
- Degenhardt F., Stehle F. & Kayser O. (2017). The Biosynthesis of Cannabinoids. En *Handbook of cannabis and related pathologies* (13-23). Reino Unido: Academic Press.

- Diksha P., Chawla A., Kaur P. & Kaur R. (2020). Alzheimer's disease: Pharmacological aspects and drug therapy. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*, 6, 108-120.
- dos Santos Picanço L., Ozela P., de Brito Brito M., Pinheiro A., Padilha E., Braga F., Tomich de Paula da Silva C., Rodrigues dos Santos C., Rosa J. & da Silva Hage-Melima L. (2018). Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *Current Medicinal Chemistry*, 25, 3141-3159.
- Dupuy J., Ostacher M., Huffman J., Perlis R. & Nierenberg A. (2011). A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 1417-1431
- Echeverry C., Reyes-Parada M. & Scorza C. (2021). Constituents of *Cannabis sativa*. En *Cannabinoids and Sleep* (1-10). Suiza: Springer.
- Egeland M., Zunszain P. & Pariante C. (2015). Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews*, 16, 189-200.
- Farag S. & Kayser O. (2017). The Cannabis Plant: Botanical Aspects 3. En *Handbook of cannabis and related pathologies* (3-12). Reino Unido: Academic Press.
- Ferreira-Junior N., Campos A., Guimaraes F., Del-Bel E., Zimmermann P., Brum Junior L., Hallak J., Crippa J. & Zuardi A. (2019). Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 25, 1-7.
- Francke N., Schneider F., Baumann K. & Bunjes H. (2021). Formulation of Cannabidiol in Colloidal Lipid Carriers. *Molecules*, 26, 1-18.

- García-Gutiérrez M., Navarrete F., Gasparyan A., Austrich-Olivares A., Sala F. & Manzanares J. (2020). Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*, 10, 1-34.
- Gastaldi L., Battaglia L., Peira E., Chirio D., Muntoni E., Solazzi I., Gallarate M. & Dosio F. (2014). Solid lipid nanoparticles as vehicles of drugs to the brain: Current state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 1-12.
- Ghasemiyeh P. & Mohammadi-Samani S. (2018). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. *Research in Pharmaceutical Science*, 13, 208-303.
- Gogas K., Lechner S., Markison S., Williams J., McCarthy W., Grigoriadis D., & Foster A. (2007). Anxiety. En *Comprehensive Medicinal Chemistry II* (85-111). E.E.U.U.: Elsevier.
- Gutiérrez-Robledo M. & Arrieta-Cruz I. (2015). Demencias en México: la necesidad de un Plan de Acción. *Gaceta Médica de México*, 151, 667-673.
- Gutiérrez-Rojas L., Porras-Segovia A., Dunne H., Andrade-González N. & Cervilla J. (2020) Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Brazilian Journey of Psychiatry*, 42, 657-672.
- Haller E., Geier M. & Finley P. (2014). Pharmacology of Antidepressants. En *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (219-223). E.E.U.U.: Academic Press.
- Hatano T. & Hattori N. (2011). Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. En *Etiology and pathophysiology of parkinson's disease* (1-14). República de Croacia: InTech.

- Huestis M., Solimini R., Pichini S., Pacifici R., Carlier J. & Busardò F. (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Bentham Science Publishers*, 17, 974-989.
- Iqra A., Qammar J. & Asim S. (2018). Depression and its treatment - a mini review. *Journal of Psychology and Clinical Psychiatry*, 9, 544-546.
- Jain V., Kumar H., Chand P., Jain S. & Preethi S. (2021). Lipid-Based Nanocarriers as Drug Delivery System and Its Applications. En *Nanopharmaceutical Advanced Delivery Systems* (3-30). E.E.U.U.: Scrivener Publishing.
- Kaur K. (2019). Nanoparticles in drug delivery: General characteristics, applications, and challenges. En *Nanoparticulate Drug Delivery Systems* (37-84). Canadá: Apple Academic Press.
- Kawatake-Kuno A., Murai T. & Uchida S. (2021). The Molecular Basis of Depression: Implications of Sex-Related Differences in Epigenetic Regulation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14, 1-20.
- Kim B., Na K. & Choi H. (2005). Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles (SLN) made of cacao butter and curdlan. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24, 199-205.
- König T. & Stögmann E. (2021). Genetics of Alzheimer's disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, N.A., 1-8.
- Kumar S. & Randhawa J. (2015). Solid lipid nanoparticles of stearic acid for the drug delivery of paliperidone. *RSC Advances*, 5, 68743-68750.
- Kumar-Singh A., Yadav T., Pandey B., Gupta V. & Singh S. (2018). Engineering Nanomaterials for Smart Drug Release: Recent Advances and Challenges. En *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems* (411-449). Elsevier: E.E.U.U.

- Lee C. & Giuliani F. (2019). The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Frontiers in Immunology*, 10, 1-12.
- Leong S., Barnham J., Multhaup G. & Cappai R. (2007). Amyloid precursor protein. *En Handbook of Metalloproteins* (1-14). John Wiley & Sons.
- Malhi G. & Mann J. (2018) Depression. *The Lancet*, 392, 2299–2312.
- Mayeux R. & Stern Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor*, 2, 1-18.
- Merino P. (2019). Misfolded Proteins. *En Chemical Biology of Neurodegeneration: A Molecular Approach* (303-316). España: Wiley.
- Milano W. & Capasso A. (2018). Neuroprotection by Cannabinoids in Neurodegenerative Diseases. *Alzheimer's, Dementia & Cognitive Neurology*, 2, 1-7.
- Milne R. & Munro M. (2020) Symptoms and causes of anxiety, and its diagnosis and management. *Nursing times*, 116, 18-22
- Mimica N. & Presečki P. (2009). Side effects of approved antidementives. *Psychiatria Danubina*, 21, 108-113.
- Mitchell M., Billingsley M., Haley R., Wechsler M., Peppas N. & Langer R. (2021). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Drug Discovery*, 20, 101-124.
- Nelson K., Bisson J., Singh G., Graham J., Chen S., Friesen B., Dahlin J., Niemitz M., Walters M. & Pauli G. (2020). The Essential Medicinal Chemistry of Cannabidiol (CBD). *Journal of Medical Chemistry*, 6, 1-19.
- Nicolaidis N., Kyratzi E., Lamprokostopoulou A., Chrousos G. & Charmandari E. (2015). Stress, the Stress System and the Role of Glucocorticoids. *NeuroImmunoModulatio*, 22, 6-19.
- Nobis A., Zalewski D. & Waszkiewicz N. (2020). Peripheral Markers of Depression. *Journal of Clinical Medicine*, 9, 1-54.

- Ozarowski M., Karpinski T., Zielinska A., Souto E. & Wielgus K. (2021). Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 1-18.
- Park W. & Na K. (2015). Advances in the synthesis and application of nanoparticles for drug delivery. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 7, 494-508
- Patra J., Das G., Fernandes Fraceto L., Ramos Campos E., Rodriguez-Torres M., Acosta-Torres L., Diaz-Torres L., Grillo R., Swamy M., Sharma S., Habtemariam S. & Shin H. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*, 16, 1-33.
- Pinto F., de Barros D. & Fonseca L. (2018). Design of multifunctional nanostructured lipid carriers enriched with α -tocopherol using vegetable oils. *Industrial Crops & Products*, 118, 149-159.
- Pirc K. and Poklar Ulrih N. (2011). Alpha-Synuclein Interactions with Membranes. En *Etiology and pathophysiology of parkinson's disease* (87-110). República de Croacia: InTech.
- Prasad K. (2020). Neuroprotection by Micronutrients and Cannabidiol (CBD) in Neurodegenerative Diseases. *Journal of brain and nerves*, 15, 1-10.
- Puri A., Loomis K., Smith B., Lee J., Yavlovich A., Heldman E. & Blumentha R. (2009). Lipid-Based Nanoparticles as Pharmaceutical Drug Carriers: From Concepts to Clinic. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 26, 523-580.
- Racchi M. & Govoni S. (2003). The pharmacology of amyloid precursor protein processing. *Experimental Gerontology*, 38, 145–157.
- Rana V. & Sharma R. (2019). Recent Advances in Development of Nano Drug Delivery. En *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems* (93-131). E.E.U.U.: Elsevier.

- Rehman A., Akrama S., Seralin A., Vandamme T. & Anton N. (2020). Lipid nanocarriers: Formulation, properties, and applications. En *Smart Nanocontainers* (355-382). E.E.U.U.: Elsevier.
- Rodríguez-Violante M., Velásquez-Pérez L. & Cervantes-Arriaga A. (2019). Incidence rates of Parkinson's disease in Mexico: Analysis of 2014-2017 statistics. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 3, 136-140.
- Salas G., Costo R. & del Puerto Morales M. (2012). Synthesis of Inorganic Nanoparticles. En *Nanobiotechnology: Inorganic Nanoparticles vs Organic* (35-79). Gran Bretaña: Elsevier.
- Sales A., Crestani C., Guimarães F. & Joca S. (2018a). Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 58, 1-25.
- Sales A., Fogaça M., Sartim A., Pereira V., Wegener G., Guimarães F. & Joca S. (2018b). Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Molecular Neurobiology*, 78, 1-12.
- Salim S., Chugh G. & Asghar M. (2012). Inflammation in Anxiety. En *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (1-25). E.E.U.U.: Elsevier
- Saveanu R. & Nemeroff C. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. En *Depression* (51-71). E.E.U.U.: Saunders Elsevier.
- Seltzer E., Watters A., MacKenzie D., Granat L. & Zhang D. (2020). Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug. *Cancers*, 12, 1-26.
- Silvestro S., Schepici G., Bramanti P. & Mazzon E. (2020). Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease. *Molecules*, 25, 1-29.

- Singh-Saroya A. (2018). Chemistry of *Cannabis indica*. En Reverse Pharmacology (70-76). India: CRC Press.
- Sobczynski J. & Bielecka G. (2019). Nanostructure lipid carriers. En Nanoparticles in Pharmacotherapy (275-303). E.E.U.U.: Elsevier.
- Soeratri W., Hidayah R. & Rosita N. (2019). Effect of combination soybean oil and oleic acid to characteristic, penetration, physical stability of nanostructure lipid carrier resveratrol. *Folia Medica Indonesiana*, 55, 213-222.
- Stefanoni G., Sala G., Tremolizzo L., Brighina L. & Ferrarese C. (2011). Alpha-Synuclein, Oxidative Stress and Autophagy Failure: Dangerous Liaisons in Dopaminergic Neurodegeneration. En Etiology and pathophysiology of parkinson's disease (111-136). República de Croacia: InTech.
- Thassu D., Pathak Y. & Deleers M. (2007). Nanoparticulate Drug-Delivery Systems: An Overview. En Nanoparticulate Drug Delivery Systems (1-33). E.E.U.U: Informa Healthcare.
- Tysnes O. & Storstein A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 8, 901-905.
- Uversky V. (2008). α -Synuclein Misfolding and Neurodegenerative Diseases. *Current Protein and Peptide Science*, 9, 509-540.
- Vázquez M., García-Carnelli C., Maldonado C. & Fagiolino P. (2021). Clinical Pharmacokinetics of Cannabinoids and Potential Drug-Drug Interactions. En Cannabinoids and Sleep (27-42). Suiza: Springer.
- Vishwakarma V., Paswan S., Shukla N., Kashya S. & Verma P. (2020). Etiology, Symptoms, Neuropathology and Management of Alzheimer's Disease: A Neurodegenerative Disorder. *International Journal of Advanced Research in Pharmacy & Education*, 2, 1-8.

- Wang H. & Rempel G. (2015). Introduction of Polymer Nanoparticles for Drug Delivery Applications. *Journal of Nanotechnology: Nanomedicine & Nanobiotechnology*, 2, 1-8.
- Wheatley K., Stowe R., Clarke C., Hills R., Williams A. & Gray R. (2002). Evaluating drug treatments for Parkinson's disease: how good are the trials?. *British Medical Journal*, 324, 1508-1511.
- Wu J., Zhao X. & Lee R. (2007). Lipid-Based Nanoparticulate Drug Delivery Systems. En *Nanoparticulate Drug Delivery Systems* (89-98). E.E.U.U.: Informa Healthcare.
- Zahoor I., Shafi A. & Haq E. (2018). Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. En *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (129-144). Australia: Codon Publications.
- Zanelati T., Biojone C., Moreira F., Guimarães F. & Joca S. (2009). Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. *British Journal of Pharmacology*, 159, 122–128.
- Zhang X., Tian Y., Wang Z., Ma Y, Tan L. & Yu T. (2021). The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8, 313-321.
- Zhao J., Qi X., Gao S., Lu J., van Wamelen D.J., Kamphuis W., Bao M. & Swaab D.F. (2015). Different stress-related gene expression in depression and suicide. *Journal of Psychiatric Research*, 68, 176-185.