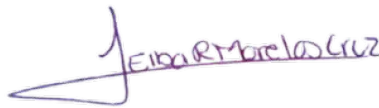


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL
LICENCIATURA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Informe final

“Formulación de dos presentaciones farmacéuticas de Cannabidiol (CBD) para uso en caballos y evaluación de la aceptabilidad”

Prestador del servicio social:



Elba Rebeca Morelos Cruz

Matricula: 2163066093

Asesores:

INTERNO



Dra. Marcela Vergara Onofre

No. Eco.: 16356

INTERNO



Dr. Ismael Martínez Cortés

No. Eco.: 42582

Fecha de inicio: 22/03/2022

Fecha de término: 22/09/2022

Lugar de realización: Laboratorio de Farmacología y Toxicología, edif. F 2° Piso,
Departamento de Producción Agrícola y Animal.

Índice

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico	3
Particularidades del sistema digestivo del caballo.....	4
Particularidades del sistema respiratorio del caballo	5
Composición química del CBD	5
Comportamiento farmacocinético	6
Liberación	6
Absorción	6
Distribución	6
Metabolismo.....	6
Eliminación del fármaco y sus metabolitos del organismo	6
Comportamiento farmacodinámico.....	7
Diseño experimental de las mezclas	7
Características de los excipientes empleados en el diseño propuesto.	8
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Metodología	10
Diseño de mezclas	10
Actividades realizadas durante la estancia de servicio social	11
Objetivos y metas alcanzadas.....	12
Resultados, discusión y conclusiones.....	12
Recomendaciones.....	16
Referencias	16

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo desarrollar una premezcla química que sirviera de base para la formulación de dos presentaciones farmacéutica de cannabidiol (CBD) para uso en caballos. Para lograr dicho objetivo, se caracterizaron las propiedades fisicoquímicas y terapéuticas del CBD, así como las particularidades de las vías de administración deseadas en el proyecto (vía oral y vía respiratoria). Se reconoce al CBD como una sustancia de naturaleza oleosa que presenta biodisponibilidad baja, vida media de eliminación variada, con una amplia distribución de receptores con los que puede interactuar y un amplio margen de actividad terapéutica; por lo anterior, con el diseño farmacéutico de la premezcla química se busca aumentar la biodisponibilidad, la vida media del CBD y su tiempo de eliminación, mejorando el desempeño clínico del CBD. La selección del granulado como forma farmacéutica a desarrollar estuvo influenciada por estudios previos del desempeño del principio activo en diversas vías de administración y su manejo para dicha administración, además que la similitud con las presentaciones de concentrados alimenticios existentes puede facilitar su uso y aceptabilidad en caballos. Los resultados se obtuvieron en dos fases; la primera donde se completó la producción de 3 lotes de granulado con variaciones en el calibre de tamizaje y en los procesos de secado, teniendo como resultado cambios en condiciones físicas como dureza, friabilidad y porcentaje de humedad. La segunda etapa consistió en el diseño de una premezcla de microemulsión en donde se evaluaron la estabilidad de diversos componentes, partiendo de una base de aceite de girasol y variantes en tensoactivos y cotensoactivos. De esta etapa se obtuvieron hasta este momento la selección de los componentes químicos que presentan estabilidad en la micro emulsión.

Introducción

El *Cannabis* ha cobrado relevancia gracias a sus características botánicas y químicas; así como a su utilidad para el tratamiento de algunas enfermedades. Pertenece a la familia *Cannabaceae*, de la cual se han identificado 13 especies; formadas químicamente por más de 500 compuestos de los cuales más de 80 son biológicamente activos, entre estos encontramos: terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas, lignanamidas y principalmente cannabinoides o fitocannabinoides, que son sustancias sintetizados exclusivamente por estas plantas; de las cuales dos destaca por su actividad biológica: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (FDA, 2020; Ángeles *et al.*, 2014; Mondino *et al.*, 2019).

Los mecanismos de acción de estos compuestos están determinados por una serie de señalizaciones lipídicas iniciadas por la interacción del cannabinoide con diversos receptores (RCB1, RCB2, TROV1, GPR119, PPAR α , PPAR γ , etc.), los cuales tienen una amplia distribución en el organismo (Kano *et al.*, 2002). El CBD es empleado con fines medicinales dado que se han reportado propiedades antiinflamatorias, anti convulsionantes, sedantes, ansiolíticas, mencionando algunas; además de actuar como atenuante de los efectos psicoactivos del THC (Mondino *et al.*, 2019).

Una vez analizado la diversificación de efectos, así como la variabilidad de concentración tras diversos medios de administración, se describe un mejor rendimiento del CBD por vía oral (Crippa *et al.*, 2022), en animales se ha buscado la formulación basada en aceites, pastas o cremas para el control de problemas de estrés, ansiedad, convulsiones, artrosis, así como dolor crónico (López, 2021).

Marco teórico

La *Cannabis sativa* es una planta de origen asiático perteneciente a la familia *Cannabaceae*, de la que se reconocen 13 especies; por lo tanto, se debe considerar que es una especie muy variable con diversas subespecies lo cual modificara en la concentración de los compuestos contenidos en la misma (Ángeles *et al.*, 2014).

La mayor parte del conocimiento referido a los efectos médicos de *C. sativa* se han obtenido a través de la experimentación con diversos modelos animales, principalmente roedores; existe un número reducido de estudios preclínicos que utilizan otras especies experimentales como conejos, perros y gatos, siendo aún más reducidos en otras especies (Mondino *et al.*, 2019). Sumado a esto, se presenta algunas compañías que se dedican a la comercialización de productos con CBD, pero dichos productos carecen de un sostén científico y orientación veterinaria que garantice la eficacia y seguridad en los ejemplares que los que se administre (Gellman, 2019).

Particularidades del sistema digestivo del caballo

Partiendo de lo anterior es necesario conocer las características del sistema digestivo del caballo, el cual pertenece a los denominados monogástricos de tránsito lento, término que refiere a aquellos animales con un estómago simple de un compartimiento donde se presenta una parte no glandular y una porción glandular. Los caballos se caracterizan por un comportamiento masticatorio lento, el estómago es pequeño en relación con el tamaño de su cuerpo, pero esto es de cierta forma compensado por el gran desarrollo del intestino grueso (ciego y colón) siendo esto de las características más destacadas de esta especie (Dyce *et al.*, 2012). Se estima que el volumen que puede aceptar el estómago va de 5 a 15 l, mientras que el intestino presenta una longitud de hasta 25m; la zona de mayor relevancia del intestino grueso es el ciego, el cual posee una capacidad aproximada mayor a 30 l, midiendo más de 1m (Pérez & Saralegui, 2015).

Aunado a la superficie de contacto debemos tomar en cuenta las condiciones del medio, el cual inicia con las condiciones de pH del estómago de 3.0 – 6.0 en la región no glandular y de 1.5 – 4.0 en la región glandular (González, 2018). Este sistema presenta un tiempo de vaciado de 14 a 72h, dependiendo de la composición de alimentos; al añadir aceites se registra la disminución del tiempo de vaciado (12 a 18h) (Cruz, 2009). Estos datos son importantes ya que la formulación de CBD es oleosa lo que podría modificar el tiempo de vaciamiento gástrico y por ende disminuir la absorción del principio activo.

Particularidades del sistema respiratorio del caballo

El caballo es un respirador nasal obligado, un caballo fisiológicamente sano en reposo respira 20 veces/minuto con un volumen de 5 l, dando una ventilación por minuto de aproximadamente 100 l lo que aumenta durante el ejercicio a una ventilación por minuto de aproximadamente 1500 l; el pulmón del equino tiene una gran superficie alveolar de al menos 2000 m² (Robinson *et al*, 1996; Von Fürstenberg, 2003). La gran superficie del sistema, así como su irrigación sanguínea promueve la acción rápida y, en algunos casos, directa de los principios activos pero para asegurar la seguridad de la administración es necesario contemplar las variables mencionadas (García Cases *et al.*, 2017).

Composición química del CBD

El *C. sativa* posee más de 540 compuestos químicos de diversas clases siendo los cannabinoides, los terpenos y los compuestos fenólicos los más relevantes (Andre *et al.*, 2016); se identificaron 140 terpenos, en su mayoría responsables del aroma y sabor (Halliwell *et al.*, 2005). Los cannabinoides son compuestos de naturaleza terpenoica de 21 o 22 carbonos, producidos por los tricomas glandulares de las flores de *Cannabis* (Andre *et al.*, 2016). Hasta el momento se han identificado más de 100 cannabinoides como el cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabigerol (CBG), monometiléter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabinodiol (CBND), cannabitríol (CBT), de cuales los más estudiados son el THC, que es el principal componente con actividad psicoactiva y el CBD, con amplias cualidades terapéuticas (Arévalo *et al.*, 2002; Oke, 2021).

El CBD se establece como una molécula pequeña (C₂₁H₃₀O₂) que se presenta como un líquido oleoso, altamente lipofílico, con pka de 9.13 y una densidad de 0.9462g/ml, un punto de ebullición de 188.5°C y de fusión 67°C; se destaca una baja biodisponibilidad de 6% y una vida media de 1.81h en caballos (Ryan *et al.*, 2021; DRUG BANK, 2022). Es relevante mencionar que en la cinética de degradación del CBD realizadas por Jaidee *et al.* (2021) indica que esta sustancia comienza un proceso de degradación en temperaturas superiores a 45°C, donde la tasa de degradación aumenta significativamente a partir de los 60°C con pH menor a 2.

Comportamiento farmacocinético

Liberación

Si la administración se realiza con capsulas o pasta, la liberación del activo será inmediata; mientras que, si se administra como tableta o granulado, la liberación podría ser modificada de acuerdo con las características de los excipientes empleados, el tiempo de disgregación, dureza y friabilidad de la forma desarrolla (Viruete, 2015).

Absorción

Tras la administración oral de CBD, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de un rango de 2 a 4h, la redistribución en los tejidos grasos es rápida y parte del activo se somete a metabolismo hepático de primer paso (Ryan *et al.*, 2021; Yocom *et al.*, 2022). Esto concuerda con el comportamiento de otros cannabinoides que se distribuyen por todo el cuerpo; los cuales son altamente solubles en lípidos y se acumulan en el tejido graso. La liberación de cannabinoides del tejido graso es responsable de la vida media de eliminación terminal prolongada (Soria *et al.*, 2019).

Distribución

Presenta una unión a proteínas plasmáticas cercana al 94%, lo cual responsable de la biodisponibilidad baja reportada para CBD en distintas especies (DRUG BANK, 2022).

Metabolismo

El CBD se metabolizan en el hígado por isoenzimas del citocromo P450, de las que se han identificado: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Pueden almacenarse en el tejido adiposo, para liberarse lentamente a niveles subterapéuticos de nuevo en el torrente sanguíneo y se metabolizan a través de los sistemas renal y biliar (Ryan *et al.*, 2021).

Eliminación del fármaco y sus metabolitos del organismo

La presentación aprobada para administración en humanos tiene reportes de excretarse mediante orina y heces (DRUG BANK, 2022); mientras que en caballos se presenta un reporte con la detección de los metabolitos primarios 7-COOH CBD y 7-OH CBD en sangre y orina (Ryan *et al.*, 2021).

Comportamiento farmacodinámico

La actividad del CBD en el organismo esta mediada principalmente por receptores específicos que cuentan con siete dominios transmembranales acoplados a proteínas G que son los receptores tipo 1 (RCB1) y tipo 2 (RCB2) con los que el CBD interactua principalmente, aunque los cannabinoides también pueden interactuar con otros receptores como: los receptores de potencial transitorio tipo V1 o receptores vanilloides (TVPR1), los receptores de N- araquidonilglicina (GPR18 y GPR55) y los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR); al conjunto de estos receptores en interacción con algún cannabinoide se les conoce como sistema endocannabinoide (Arévalo *et al.*, 2002).

Es importante mencionar que la señalización de estos receptores es compleja y, dependiendo del tipo de célula a la que están acoplados puede implicar la inhibición o activación de la actividad del adenilato ciclasa y la acción de diversas proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), las proteínas cinasas A y C, además de la modulación de diversos canales de calcio (Ca^{2+}) y potasio (K^+) (Soria *et al.*, 2019; Arévalo *et al.*, 2002); así mismo, puede llevar a la activación de los receptores serotoninérgicos (5-HT1A / 2A / 3A) y antagonizar los receptores alfa-1 adrenérgicos y μ opioides, lo que inhibe la absorción sinaptosomal de noradrenalina, dopamina, serotonina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) (DRUG BANK, 2022; Galiazzo *et al.*, 2021).

El RCB1 es el receptor acoplado a proteína G más abundante en las terminaciones nerviosas excitadoras e inhibitorias presinápticas del cerebro, además se expresa en muchos otros tejidos periféricos, tales como el tejido adiposo, hígado, músculo esquelético, riñón, corazón, piel y las células- β del páncreas (Soria *et al.*, 2019). RCB2 se expresa principalmente en las células de sistema inmune, así como el sistema hematopoyético, y en menor medida en órganos, como el hígado, y en células tipo osteoblastos y microglía (Soria *et al.*, 2019).

Diseño experimental de las mezclas

Las formulaciones farmacéuticas en su mayoría son mezclas de excipientes y principio activo; por lo tanto, el comportamiento de una formulación integra la actividad del

principio activo y los excipientes empleados; es decir, el comportamiento de la respuesta es definido como una función conjunta característica de los ingredientes en la mezcla (Pinillos & Lopera, 2009).

Características de los excipientes empleados en el diseño propuesto.

Copovidona (PVP/VA):

- Aglutinante para formulaciones orales por aglutinación húmeda, seca o compresión directa.
- Formación de película de recubrimiento enfocada a evitar una rehidratación
- Solubilizante para dispersión sólida

Combilac® (70% lactosa α -monohidrato, 20% celulosa microcristal y 10% almidón de maíz)

- Componente base de formulaciones solidas
- Baja friabilidad
- Baja posibilidad de separación de componentes por medios físicos
- Desintegración rápida

Gelucire 44-14®

- Vehículo lipídico (semisólido)
- Un surfactante no iónico dispersable en agua para formulaciones a base de lípidos para solubilizar y aumentar la biodisponibilidad oral de API poco solubles en agua.
- Se auto emulsiona en medios acuosos formando una dispersión fina

Tween 80 (polisorbato 80)

- Surfactante hidrofílico
- Empleado para emulsificaciones de aceite en agua
- Promueve la dispersión o solubilización de aceites

- Se recomienda emplear de 3-10% de la mezcla según los componentes sólidos presentes.

Propilenglicol

- Polímero termoplástico obtenido mediante la polimerización del óxido de etileno
- Hidratante y lubricante
- Aditivo estabilizante ante variantes térmicas
- Proporciona consistencia

PEG 400

- Propilenglicol de masa molecular de 380 – 420
- Agente de acoplamiento, humectante, disolvente y lubricante

Aceite de girasol alto oleico

- Aceite vegetal obtenido de las semillas del girasol
- Alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados, así como ácidos grasos esenciales, vitamina E
- Aporte energético de 884 kcal / 100 g

Objetivo general

- Realizar el diseño de dos presentaciones farmacéuticas de CBD para uso en caballos

Objetivos específicos

- Desarrollar las presentaciones farmacéuticas de CBD para el uso clínico en caballos
- Evaluar la estabilidad de las presentaciones farmacéuticas diseñadas
- Realizar la prueba de campo de aceptabilidad y palatabilidad de las formas diseñadas
- Realizar un artículo de revisión bibliográfica del CBD en la terapia de caballos

Metodología

Se realizó un estudio bibliográfico de preformulación del CBD, del tracto digestivo de los caballos, las formas farmacéuticas que se han desarrollado para diversos modelos animales, así como un desglose de los excipientes empleados en cada formulación; transportándolo al modelo equino.

Diseño de mezclas

Material

- Combilac®
- Gelucire®
- Copovidona
- Agua destilada
- Tamiz calibres variados
- Viales de vidrio 5 ml
- Aceite de girasol alto oleico
- Tween 80
- Propilenglicol
- PEG 400
- Moscas agitadoras
- Buretas
- Soporte para bureta

Equipos:

- Desecador
- Estufa
- Balanzas
- Termo agitador
- Campana de extracción

El primer diseño consiste en un granulado por vía húmeda que comprende la obtención de gránulos con la ayuda de un disolvente o una mezcla aglutinante + disolvente. El disolvente ocupa los espacios vacíos del conjunto de partículas y las mantiene unidas

ejerciendo fuerzas capilares; a través de evaporación o solidificación de la fase líquida se formarán puentes sólidos entre dichas partículas constituyendo las fuerzas de cohesión que favorecen la permanencia del aglomerado (Alpizar *et al.*, 2010).

El segundo diseño radica en un sistema automicroemulsificante que consiste en la mezcla de 3 componentes: tensoactivo, cotensoactivo y aceite, que en un ambiente acuoso puede formar microemulsiones con gotas de 20 a 200 nm, dicha mezcla funcionara como un acarreador del principio activo (Llera Guerrero, 2018), generando a su vez un sistema de liberación (Tapash & Bhaskara, 2004).

Actividades realizadas durante la estancia de servicio social

Actividades de laboratorio

- Elaboración del inventario de sustancias del Laboratorio de Farmacología y Toxicología
- Elaboración de granulado vía húmeda
- Elaboración de premezclas de microemulsión

Actividades de Educación continua

- Presentación del cartel titulado “Formulación de dos presentaciones farmacéuticas de Cannabidiol (CBD) para uso en caballos y evaluación de la aceptabilidad” en el “Séptimo simposio sobre Diversidad Biológica”
- Participación en el entrenamiento de “Búsqueda de Información Científica en CAS SciFindern”
- Participación en el taller de bioinformática “Manejo de datos e información biológica: Conociendo el potencial de Phytón”

Actividades de Coordinación de eventos científicos

- Coordinación y asistencia en el “Curso: Actualizaciones en vacunología”
- Coordinación y asistencia en las “Segundas Jornadas Inmunológicas Veterinarias”
- Coordinación del “Primer Encuentro Modular sobre Estrategias Nutricionales Aplicadas en la Alimentación Animal”

Objetivos y metas alcanzadas

- Diseño y elaboración de un prototipo de granulado vía húmeda como vehículo para CBD (diseño actual solo de los vehículos, sin CBD)
- Diseño de un prototipo de microemulsión como vehículos para CBD (diseño actual solo de los vehículos, sin CBD)
- Escritura de un artículo de revisión bibliográfica del CBD en la terapia de caballos (actualmente en proceso de sometimiento)

Resultados, discusión y conclusiones

La industria farmacéutica, además de desarrollar y producir formas farmacéuticas para uso en humano, también se ocupa de producirlas para su administración en animales, el diseño de formas farmacéuticas para animales requiere que se contemplen algunas variables como las diferencias anatómo-fisiológicas entre especies, la etapa fisiológica en la que se encuentra el ejemplar destino y el contexto ambiental en el que se implementara la forma (Pedro, 2005).

El diseño y desarrollo de los medicamentos debe contemplar la factibilidad de la administración en la especie diana (Pedro, 2005); tomando como punto de partida la vía de administración ideal de acuerdo con las características fisicoquímicas y fisioterapéuticas del fármaco. Basado en lo anterior se seleccionará la forma farmacéutica que permita que se presente la actividad terapéutica bajo los criterios deseados.

El primer paso para el desarrollo farmacéutico consiste en caracterizar fisicoquímicamente al principio activo y los posibles excipientes seleccionados con base en la forma farmacéutica elegida, esto con la finalidad de anticipar problemas de incompatibilidad, determinar las operaciones unitarias en el proceso de manufactura con el propósito de garantizar así un producto de calidad, seguro y eficaz (Andario, 2013)

En el caso del CBD la vía de administración de primera elección es la vía oral (Crippa *et al.*, 2022), tomando en cuenta el comportamiento alimenticio y manejo requerido en la especie diana, en este caso los caballos; de acuerdo con lo anterior se optó por una

forma farmacéutica que presentará similitudes con el concentrado alimenticio comúnmente utilizado en estos ejemplares, lo cual concuerda con lo definido como granulación por vía húmeda (Alpizar *et al.*, 2010).

Después de la selección de excipientes para la formulación se realizó el desarrollo de mezclas, en el cual se evaluó de forma sensorial la dureza, friabilidad y apariencia del granulado (Figura 1), durante esta etapa se tomaron como variables del proceso de manufactura el tiempo del secado y el equipo empleado (Figura 2).

El Lote 1 resultante de la manufactura, en la que se empleó la estufa como medio de secado, presento gránulos más secos y friables con respecto a los demás lotes, ya que al aplicar presión se obtenía un polvo. Esta característica de calidad está relacionada con el tiempo y condiciones en las cuales se realizó el proceso de secado, ya que se eliminó aproximadamente el 100% de la humedad del producto. Un granulado con estas características no apropiado sensorialmente para la especie destino ya que los ejemplares muestran rechazo a estas texturas y la temperatura de la estufa no es adecuada para mantener la estabilidad del activo.

En el Lote 2 se empleó el desecador con perlas de sílice, obteniendo un granulado con una humedad <10% aproximadamente, se empleó un tamiz de mayor calibre, por lo tanto, un granulo más grueso que el obtenido en el Lote 1; al realizar este cambio se presentó un aumento en la textura del acabado, que paso de ser lisa y rugosa. Al igual que el Lote 1 se mantuvo la friabilidad, pero aumento la dureza aparente de la forma.

Para el Lote 3 se añadió un surfactante con afinidad a sustancias lipídicas, se aumentó el calibre del tamiz empleado y para el proceso de secado se optó por emplear una campana de extracción. Esto dio como resultado gránulos de acabado liso, los cuales al aplicar fuerza mantienen la forma sin desprender material, la humedad eliminada en este lote fue de aproximadamente 85%, similar a lo indicado en los concentrados alimenticios.

Todos los lotes fueron sometidos a las condiciones ambientales presentes en el laboratorio y se reevaluó la condición de los granulados. Los tres lotes mantuvieron las características físicas, aunque hubo un ligero aumento de peso en los primeros 2 lotes,

que puede ser asociado a la reabsorción de humedad proveniente del ambiente, esto no represento un cambio en la obtención de polvo tras la aplicación de presión.

Tomando en cuenta que se buscaba similitud con el concentrado se eligió el desarrollo del Lote 3 como el lote final de las mezclas experimentales.

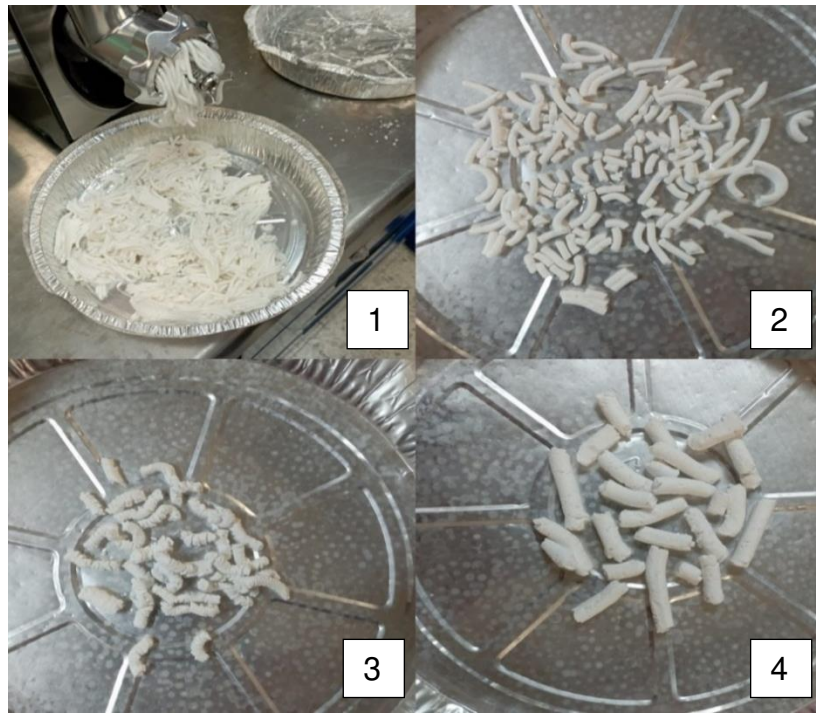


Figura 1. Preparación de granulado vía húmeda. Las imágenes describen el proceso de elaboración y secado de las mezclas para granulado. Se puede observar el tamizaje de la mezcla húmeda (1); Lote 1 después del secado (2); Lote 2 con un reajuste del calibre del tamiz, obteniendo un pellet de mayor grosor, pero también con mayor porosidad (3); Lote 3 en el que se agregó Gelucire® a la mezcla y aumento del tamaño del tamiz, resultando en la disminución de la porosidad, aumento de la friabilidad y dureza (4).

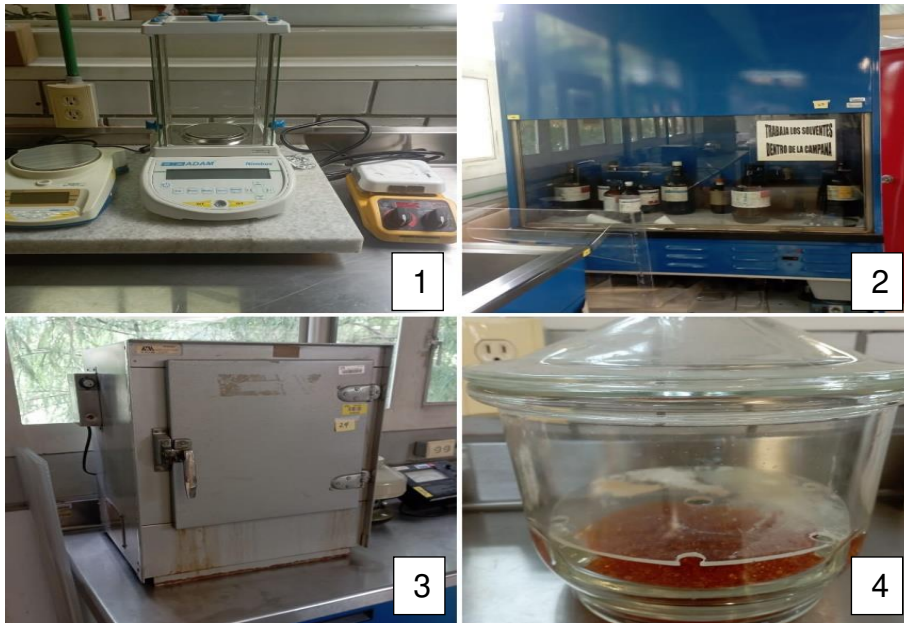


Figura 2. Equipo empleado para el desarrollo de mezclas. En esta figura se observan los equipos empleados durante la producción del granulado, iniciando con balanzas y termo agitador (1), campana de extracción empleada durante el secado (2), estufa (3) y desecador con perlas de sílice (4).

Para el diseño experimental número 2, se seleccionaron como componentes de la microemulsión el aceite de girasol alto oleico como disolvente del principio activo, Tween 80 como tensoactivo, como cotensoactivos PEG 400 y propilenglicol. La mezcla con diferentes proporciones de los componentes se muestra en la figura 3; en la cual se observa que la apariencia y viscosidad aparente de las mezclas cambian y las mezclas 2 y 9' manifiesta disgregación de los componentes.

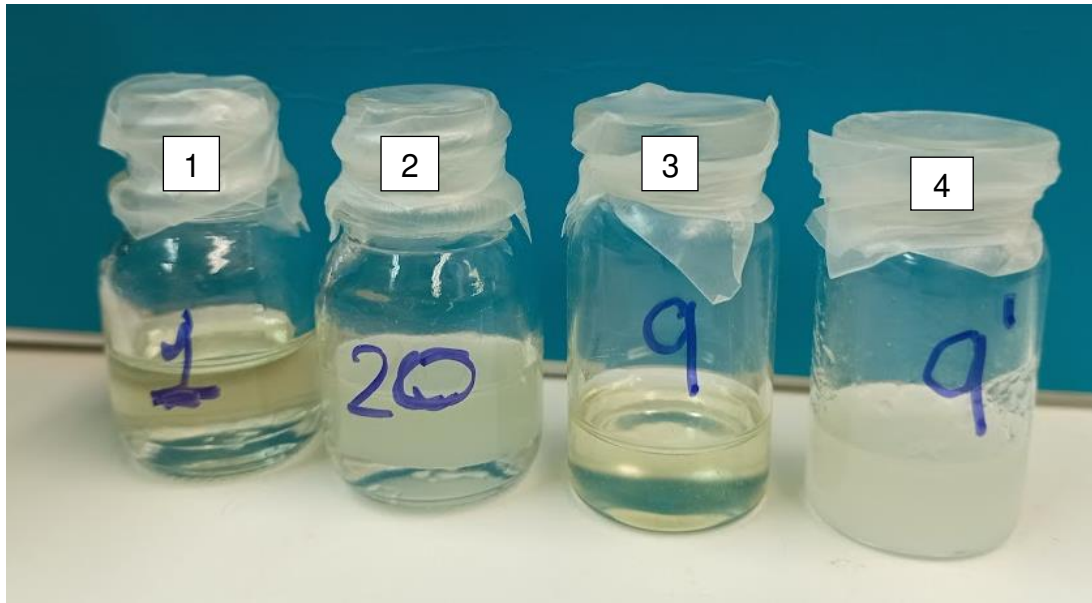


Figura 3 Mezcla de componentes: La figura muestra las mezclas con diversas proporciones de los componentes: 30% de aceite y 70% de tensoactivo (1); 80% de aceite, 10% de tensoactivo y 10 % de cotensoactivo (2); 50% de aceite y 50% de tensoactivo (3); 50% de aceite y 50% de cotensoactivo (4).

Recomendaciones

En investigaciones subsecuentes se sugiere determinar las características de calidad del producto, las cuales deberán incluir el porcentaje de aceptabilidad del producto terminado que deberán cumplir entre el 90 y 100% de los criterios indicados en la farmacopea, las características específicas del producto como: dureza, humedad, control de proceso, friabilidad, todo ello basado en la NOM-073-SSA1-2015 para la forma farmacéutica; de manera adicional se deberán realizar las pruebas de compatibilidad entre los distintos excipientes y el principio activo, y por último las pruebas de estabilidad acelerada para determinar el cumplimiento de las especificaciones de la forma en condiciones adversas, ya que en este estudio no fue posible llegar al desarrollo de estas pruebas.

Referencias

- Alpizar Ramos, M. d., & Hernández Baltazar, E. (2010). *Formas farmacéuticas solidas*. Ciudad de México: Universidad Autónoma de México.
- Andario Márquez, M. P. (2013). *Preformulación y formulación de una forma farmacéutica magistral oral líquida pediátrica de captopril*. México: UNAM.

- Andre, C., Hausman, J. F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science*, 1-17.
- Ángeles López, G. E., Brindis, F., Niizawa, S., & Ventura Martínez, R. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004
- Arévalo Martín, A., Baño, M. D., Berrendo, F., Cabranes, A., Carrascosa, A., de Lago, E., . . . Rodríguez, L. (2002). *Guía básica sobre los cannabinoides*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Crippa, J., Pereira Junior, L., Pereira, L., Zimmermann, P., Brum Junior, L., Rechia, L., Zuardi, A. (2022). Effect of two oral formulations of cannabidiol on responses to emotional stimuli in healthy human volunteers: pharmaceutical vehicle matters. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 15-20.
- Cruz Chávez, R. (2009). *Colico equino*. Torreón, Coahuila: Universidad Autónoma Agraria "Antonio Narro".
- DRUG BANK. (1 de Marzo de 2022). *Cannabidiol*. Obtenido de Drug bank online: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09061#BE0000864>
- Dyce, K., Sack, W., & Wensing, C. (2012). *Anatomía veterinaria*. Ciudad de México: Manual moderno.
- FDA. (03 de Mayo de 2020). *What You Need to Know (And What We're Working to Find Out) About Products Containing Cannabis or Cannabis-derived Compounds, Including CBD*. Obtenido de Food & Drug Administration: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis>
- Galiazzo, G., Tagliavia, C., Giancola, F., Rinnovati, R., Sadeghinezhad, J., Bombardi, C., . . . Chiocchetti. (2021). Localización de cannabinoides y receptores relacionados con cannabinoides en el íleon del caballo. *Revista de ciencias veterinarias equinas*. Obtenido de <https://pdf.sciencedirectassets.com/272976/1->

s2.0-S0737080621X00081/1-s2.0-S073708062100318X/main.pdf?X-Amz-Security-

Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEBcaCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIQCX9kmmOCMho0zgRDP3iP1hh2sThyj7uuFpGUYKyFeNNAIlgAVuCs7cdtTHwewI7OiCvJUSNRjtt1N25gYp1LjldtL4q

- García Cases, S., Caro Aragonés, I., Aguinagal de Toya, A., Gaspar Carreño, M., & Marquez Peiró, J. (2017). Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria. *Revista de la OFIL*, 31-46.
- Gellman, K. (6 de Diciembre de 2019). *What you need to know about CBD for horses*. Obtenido de Equine Wellness: <https://equinewellnessmagazine.com/cbd-horses/>
- González, K. (2018). *Anatomía y fisiología del aparato digestivo del equino*.
- Halliwell, B., Rafter, J., & Jenner, A. (2005). Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 268-276.
- Jaidee, W., Siridechakorn, I., Nessopa, S., Wisuitiprot, V., Chaiwangrach, N., Ingkaninan, K., & Waranuch, N. (2021). Cinética de degradación de CBD, THC y formación del cannabidiol en resina bajo diversas condiciones de temperatura y pH. *Cannabis y la investigación sobre cannabinoides*, 537-547.
- Kano, M., Ohno Shosaku, T., & Maejima, T. (2002). Señalización retrógrada en las sinapsis centrales a través de cannabinoides endógenos. *Molecular Psychiatry*, 234-235.
- Llera Guerrero, V. G. (2018). *Obtención y caracterización de nanocápsulas de un fármaco modelo in situ a través de un sistema automicroemulsionable SMEDDS para la administración oral*. Ciudad de México: UNAM.
- López, M. A. (2021). ¿CBD para perros y gatos? Conoce los beneficios del cannabidiol en las mascotas. *El comercio*. Obtenido de <https://elcomercio.pe/wuf/cbd-para-perros-y-gatos-conoce-los-beneficios-del-cannabidiol-en-las-mascotas-noticia/?ref=ecr>

- Mondino, A., Sosa, S., Zeinsterger, P., & García y Santos, C. (2019). Intoxicación por Cannabis en pequeños animales. *Veterinaria (Montevideo)*, 86-95. Obtenido de <http://www.scielo.edu.uy/pdf/vet/v55n212/1688-4809-vet-55-212-86.pdf>
- Oke, S. (2021). Navigating the sea of CBD and Its use in horses. *The Horse*. Obtenido de <https://thehorse.com/192956/navigating-the-sea-of-cbd-and-its-use-in-horses/>
- Pedro, d. J. (2005). Formas farmacéuticas en veterinaria. *Farmacia profesional*, 74-77.
- Pérez Fontana, Á., & Saralegui Gaspari, A. N. (2015). *Intususcepción cecocecal y cecocólica en equinos*. Montevideo: Universidad de la República.
- Pinillos, J. F., & Lopera, C. M. (2009). Elaboración de una formulación farmacéutica a través de un diseño experimental de mezclas. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 338-353.
- Robinson, N. E., Derksen, F. J., Olszewski, M. A., & Buechner-Maxwell, V. A. (1996). La patogénesis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de los caballos. *Revista veterinaria británica*, 283-306.
- Ryan, D., McKemie, D., Kass, P., & Puschner, B. (2021). Farmacocinética y efectos sobre el metabolismo del ácido araquidónico de dosis bajas de cannabidiol después de la administración oral a caballos. *Wiley Analytical Science*, 1305-1317.
- Soria Lara, D. M., Gaitán Vélez, B. V., Jiménez Islas, H., & Miranda López, R. (2019). El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la Mangiferina. *Revista biomédica*, 83-102. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-84472019000200083
- Tapash, K., & Bhaskara, R. J. (2004). Theory and practice of contemporary pharmaceutic. *Oral controlled release solid dosage forms CRC press*, 333-340.
- Viruete Cisneros, S. A. (2015). *Manual de conocimientos básicos de farmacología*. Guadalajara: Universidad de Guadalajara.

- Von Fürstenberg Bartolucci, S. K. (2003). *Estudio de la casuística en equinos con afecciones del aparato respiratorio, pacientes del hospital veterinario de la Universidad Austral de Chile (1992-2002)*. Valdivia: Universidad Austral de Chile.
- Yocom, A., O'Fallon, E., Gustafson, D., & Contino, E. (2022). Farmacocinética, seguridad y concentraciones de líquido sinovial de la administración oral de dosis única y múltiple de 1 y 3 mg/kg de cannabidiol en caballos. *Revista de ciencias veterinarias equinas*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0737080622000715?via%3Dihub>