



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

División de ciencias biológicas y de la salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de Servicio Social

**“Caracterización de CBD y Preformulación en sistemas lipídicos
autoemulsionables”**

Presenta:

Luis Angel Contreras Reyes

Matricula

2182031172

Asesores:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón
No. Económico: 38889

M. en C.F. Adriana Estela Hernández Tenorio
Cédula. Profesional: 12913478

Contenido

1.	Introducción	1
2.	Objetivos	2
2.1.	Objetivo general	2
2.2.	Objetivos específicos	2
3.	Marco teórico.....	3
3.1.	Antecedentes.....	3
3.2.	Preformulación.....	4
3.3.	Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes	4
3.4.	Características de CBD	5
4.	Metodología.....	7
4.1.	Investigación documental.....	7
4.2.	Calorimetría diferencial de barrido	7
4.3.	Cromatografía de gases	7
4.4.	Cuantificación de CBD	8
4.5.	Solubilidad en equilibrio de CBD	8
4.6.	Diagramas de fase pseudo ternarios	9
4.7.	Preparación de sistemas SEDDS	9
4.8.	Evaluación de sistemas	9
5.	Metas alcanzadas	10
6.	Resultados.....	11
6.1.	Calorimetría diferencial de barrido	11
6.2.	Cromatografía de gases	11
6.3.	Cuantificación de CBD	12
6.4.	Solubilidad al equilibrio de CBD	14
6.5.	Diagramas de fase pseudo ternarios	18
6.6.	Preparación de sistemas SEDDS	18
6.7.	Evaluación de sistemas	20
7.	Conclusión	23
8.	Bibliografía	24

1. Introducción

El Cannabidiol [CBD] es un fitocannabinoide proveniente de la planta *Cannabis sativa*, el cual se considera que es un compuesto no psicoactivo, ha demostrado propiedades ansiolíticas y antipsicóticas. En los últimos años aumentó el interés de investigación por su uso en tratamientos para la ansiedad, epilepsia, esquizofrenia, entre otras. El interés por investigar más sobre este compuesto se relaciona con su capacidad de interacción con el sistema endocannabinoide que está ligado a diversas funciones cerebrales como el estado de ánimo, memoria y proceso de recompensa.

Debido a la reciente aprobación de investigación en compuestos derivados de la planta de Cannabis es importante que el CBD sea ampliamente caracterizado, además, por su naturaleza lipofílica, su solubilidad en agua es poca, lo que afecta directamente de forma negativa en la biodisponibilidad. Es por lo anterior que se están estudiando nuevas estrategias en tecnología farmacéutica para mejorar la biodisponibilidad de este tipo de fármacos, como la incorporación del principio activo en sistemas lipídicos autoemulsionables, que consisten en una mezcla de aceite, tensoactivo y cosolvente, que pueden formar de manera espontánea emulsiones de tipo aceite en agua [O/W por sus siglas en inglés], lo interesante de estos sistemas es su capacidad de autoemulsionar en el tracto gastrointestinal por la motilidad sistemática.

En el presente proyecto se realizó la caracterización parcial de CBD para conocer las características que pueden influir en la formación de sistemas lipídicos autoemulsionables. También, se realizó una propuesta de preformulación de CBD en un sistema autoemulsionable para aumentar su solubilidad y poder administrarse por vía oral. Dando pauta al desarrollo de formulaciones con CBD que puedan ser utilizadas para el tratamiento de dolores crónicos en donde se buscan alternativas más efectivas y seguras.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Caracterizar fisicoquímicamente el CBD mediante calorimetría de barrido diferencial [DSC por sus siglas en inglés], espectroscopia de UV-Vis y solubilidad al equilibrio en agua y en diferentes excipientes lipídicos para proponer una preformulación en sistemas lipídicos autoemulsionables.

2.2. Objetivos específicos

- Analizar el CBD mediante DCS, espectroscopia de UV-Vis y difracción de rayos X de polvos.
- Determinar la constante de solubilidad de CBD al equilibrio en agua a 25, 37 y 40°C y a pH 1.2, 4.5 y 6.8, mediante la cuantificación de CBD por espectrofotometría UV-Vis.
- Cuantificar solubilidad de CBD en excipientes lipídicos y tensoactivos por espectrofotometría UV-Vis.
- Determinar el incremento de solubilidad del CBD en excipientes lipídicos y tensoactivos, respecto al agua a 25°C y 37°C.
- Determinar la solubilidad del CBD en diferentes mezclas de tensoactivo-fase lipídica-cotensoactivo mediante el análisis de diagramas ternarios para proponer una preformulación de un sistema autoemulsionable.

3. Marco teórico

3.1. Antecedentes

Las propiedades terapéuticas para el tratamiento del dolor de la Cannabis se han aprovechado desde hace mucho tiempo en todo el mundo y se ha puesto en la mira de las investigaciones por la aprobación del primer medicamento para tratar la epilepsia por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU [FDA por sus siglas en inglés] que contiene como ingrediente activo CBD (VanDolah, *et al.*, 2019) que, es uno de los fitocannabinoides farmacológicamente activos y se ha relacionado con diversos efectos neuroterapéuticos sin la actividad psicoactiva que pueda producir euforia como el caso del tetrahidrocannabinol [THC] (Rong, *et al.*, 2017).

Urits y colaboradores (2020) mencionan que el dolor crónico es reiterado además de persistir durante más de tres meses, se tiene reportado que afecta aproximadamente al 20% de la población y puede provocar discapacidad, sufrimiento y perturbación física. La prevalencia de dolor en personas mayores de 65 años se ha reportado de hasta el 88% en México y se pronostica que habrá una población de 27.5 millones de personas mayores de 65 años para 2050 (Barragán-Berlanga *et al.*, 2007). Por estas razones es importante investigar nuevas terapias para el dolor crónico y el uso de CBD es un gran candidato para un tratamiento seguro.

Por las características lipofílicas y de baja solubilidad en agua, el CBD se considera un compuesto de clase II dentro del Sistema de Clasificación biofarmacéutica [SCB], por lo que el enfoque en nuevos desarrollos es en aumentar la solubilidad. Los sistemas de liberación de fármacos autoemulsionables [SEDDS por sus siglas en inglés] son mezclas isotrópicas de aceites, tensoactivos y cosolventes que favorecen la disolución y absorción del fármaco debido a que aumenta la superficie disponible por la formación de nano o microgotas (Kok *et al.*, 2022;). La emulsión de las partículas ocurre espontáneamente en el tracto gastrointestinal por la acción de su motilidad y fluidos presentes (Knaub *et al.*, 2019). Por ende, es importante

investigar tecnologías que aumenten la hidrosolubilidad del CBD y en consecuencia su biodisponibilidad como sucede en los SEDDS.

3.2. Preformulación

Deben de realizarse estudios previos a la formulación relacionados con el fármaco y los excipientes para asegurar que las formulaciones estén optimizadas para su uso previsto y se utilicen los ingredientes adecuados, la caracterización puede influir en el diseño y rendimiento de la formulación y el proceso (Jones, 2018). Estos estudios de preformulación generan datos para la selección de moléculas candidatas a convertirse en nuevos fármacos en función de sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas (Bharate. & Vishwakarma, 2013).

Las principales áreas que abarca la preformulación se enumeran a continuación como se menciona en la literatura (Chaurasia, 2016):

- Organolépticos: Color, olor, sabor.
- Caracterización: Cristalinidad y polimorfismo; higroscopicidad, caracterización de partículas finas, reología, descripción.
- Análisis de solubilidad: Solubilidad intrínseca, pK_a , coeficiente de partición, estudios de dilución [ion común, polimorfismo]
- Análisis de estabilidad: Toxicología, estabilidad de solución, degradación.

La administración oral de fármacos es el modo de administración preferido, que es más seguro, indoloro, no invasivo y autoadministrable; los principales factores que limitan la absorción por esta vía de administración son la solubilidad acuosa y la velocidad de disolución, para mejorar estas características se han empleado nuevas tecnologías como lo son las formulaciones a base de lípidos (Rani *et al.*, 2019).

3.3. Sistemas de administración de fármacos autoemulsionables

También conocidos como SEDDS por sus siglas en inglés, un sistema autoemulsionable es uno de los enfoques basados en aceites más frecuente y comercialmente más viable para la administración de fármacos, consisten en una

mezcla isotrópica de aceites, tensoactivos, cotensoactivos y en ocasiones cosolventes (Kovvasu *et al.*, 2019; Tran & Park, 2021). Tienen como principal característica que forman una emulsificación espontánea en un medio acuoso con una agitación suave, como podría ocurrir en los fluidos gástricos del tracto gastrointestinal (Noh, *et al.*, 2021).

Los beneficios de la formulación de SEDDS son: mayor estabilidad en las formulaciones, uniformidad de dosis, se utiliza un equipo básico para su fabricación (Kovvasu, *et al.*, 2019) y se ha comprobado su eficacia al aumentar la biodisponibilidad de moléculas lipofílicas (Salawi, A. 2022). Estos sistemas pueden ser clasificados dependiendo de la forma de preparación (Tran & Park, 2021) y del tamaño de partícula que formen, SMEDDS [sistema de administración de fármacos automicroemulsionables] 100nm-250nm y SNEDDS [sistema de administración de fármacos autonanoemulsionables] con un tamaño menor a 100nm (Krstić, M, *et al.*, 2018).

3.4. Características de CBD

- Nombre IUPAC: 2-[(1R,6R)-3-metil-6-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-il]-5-pentilbenceno-1,3-diol.
- Otros nombres: Cannabidiol, Delta(1(2))-trans-cannabidiol, (-)-trans-Cannabidiol.
- Peso molecular: 314.5 g/mol
- Solubilidad acuosa: 0.1 µg/mL
- Sistema de clasificación biofarmacéutica: Clase II
- Formula condensada: C₂₁H₃₀O₂
- Degradación: En soluciones oleosas o disolventes orgánicos sufre degradación oxidativa y fotoquímica.
- *LogP*: 6.3
- *pKa*: 9.29
- Punto de fusión: 68°C
- Estructura de la molécula:

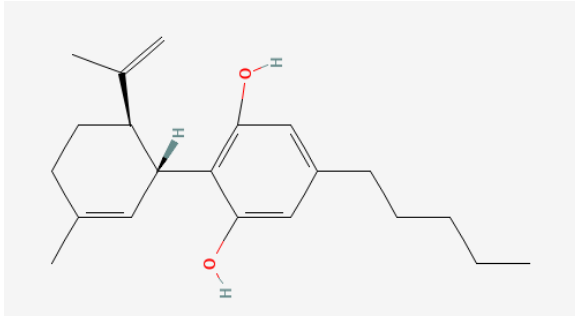


Figura 1. Estructura molecular de CBD en 2D, obtenida de PubChem.

- Biodisponibilidad: baja, debido a su alta afinidad lipofílica se dificulta su disolución en el medio acuoso del tracto gastrointestinal.

Las características anteriormente enlistadas fueron obtenidas de la literatura (Knöller & Sowik, 2020; NCBI, 2024; Idárraga *et al.*, 2023 & Koch *et al.*, 2020)

4. Metodología

4.1. Investigación documental

Se realizó una búsqueda selectiva de información, en motores de búsqueda diversos como *Scholar Google*, *ScinceDirect*, *SciELO*, *MDPI* y *PubMed*, utilizando las siguientes palabras clave: “CBD”, “caracterización”, “preformulación”, “excipientes”, “SEDDS”. De la información consultada, se recabó una pequeña parte seleccionada y fue plasmada en el presente informe en el apartado de marco teórico.

4.2. Calorimetría diferencial de barrido

Para realizar la calorimetría diferencial de barrido, se pesó en un crisol de aluminio una muestra de 5mg de CBD. Posteriormente, se procedió a cerrar el crisol con una prensa y se perforó su tapa. Para el análisis se utilizó un rango de temperatura de 25°C a 300°C aplicando una velocidad de calentamiento de 10°C/min en el calorímetro Netzsch, modelo 214 Polyma.

4.3. Cromatografía de gases

Una muestra de CBD diluida en metanol, fue analizada con un cromatógrafo de gases 5977B acoplado a un espectrómetro de masas 7890B [Agilent Technologies, Wilmington, DE, EE. UU.] bajo las siguientes condiciones: HP5 de 60 m x 0.25 mm y 0.25 mm [columna], gas acarreador helio, 1.0 ml/min. El horno fue programado a 100°C durante 2 min con incremento de 10°C/min hasta 220 °C durante 5 min, sube 5°C/min hasta 280°C se mantiene 5 min, sube 10°C/min hasta 300°C se mantienen 10 min. La técnica de impacto electrónico [70eV] fue utilizado para obtener los espectros de masas. Los espectros fueron digitalizados con el programa Mass Spectrum Digitizer y asignados utilizados National Institute of Standards and Technology [NIST]. La temperatura del inyector fue de 250 °C, la línea de transferencia a 280°C.

4.4. Cuantificación de CBD

Para decidir la longitud de onda que se utilizó para la cuantificación por espectrofotometría UV-Vis se realizó una solución stock de 1mg/mL en metanol de la cual se diluyeron alícuotas en agua/metanol 50:50 hasta llegar a muestras con concentraciones de 10, 100 y 200 $\mu\text{g/mL}$ a las cuales se les realizó un barrido de 200 a 400 nm para determinar la $\lambda_{\text{máx}}$ del CBD.

Se obtuvo una curva de calibración, preparando una solución stock de 1mg/mL de CBD en metanol, y se diluyeron alícuotas de la solución stock en agua/metanol 50:50 para hacer puntos de la curva de 10, 40, 80, 120, 160 y 200 $\mu\text{g/mL}$, se midieron las absorbancias de esas diluciones y se utilizó la ecuación resultante para la cuantificación.

El sistema fue evaluado realizando una prueba de linealidad que consistió en realizar el mismo procedimiento para la elaboración de la curva de calibración por triplicado. La precisión del sistema se comprobó midiendo la respuesta analítica de 6 diluciones a la misma concentración de 120 $\mu\text{g/mL}$.

4.5. Solubilidad en equilibrio de CBD

La determinación de la solubilidad de CBD se realizó en diferentes excipientes, los cuales fueron: Capryol, ácido oleico, Maisine, labrasol, tween 80, Transcutol, Kolliphor ELP, Labrasol ALF, Kolliphor PS80, Kollisov P124, Kolliphor EL, Propilenglicol, Labrafac PG, Kollisov MCT70, Lauroglicol, Metanol, Etanol, Propanol, Butanol, Agua. En tubos Eppendorf se saturó cada excipiente con CBD, los tubos fueron colocados en el dispositivo de baño de agua con agitación (Julabo SW22), a 37°C con movimiento a 100 rpm durante 48h, cada excipiente se probó por triplicado. Se tomó una micro muestra de cada muestra y se diluyó para poder cuantificar por espectroscopia UV-Vis con la ecuación de la recta obtenida en la curva de calibración.

4.6. Diagramas de fase pseudo ternarios

Con la determinación de la solubilidad en equilibrio, se seleccionaron los vehículos oleosos con mejores características de solubilización y se probaron 8 mezclas ternarias cada una con 10 composiciones ternarias diferentes preparadas y evaluadas como placebos. Se seleccionaron dos sistemas por sus características y utilizando un diseño estadístico de mezclas simplex aumentado; un diseño de experimentos para mezclas con el modelo de vórtices extremos, se delimito el área de trabajo por concentraciones de aceite de, concentraciones de 10-40%, concentraciones de tensoactivo de 40-70% y concentraciones de cosurfactante de 20-50%.

4.7. Preparación de sistemas SEDDS

Cada muestra correspondiente a un punto del diagrama se preparó pesando la cantidad correspondiente de CBD para obtener una concentración de 100 mg/mL, posteriormente se agregaron las cantidades indicadas para cada punto de aceite y co-tensoactivo para disolver la mayor cantidad de fármaco, se agitó en vórtex a 3000 rpm durante 15 segundos, por último, se agregó el tensoactivo y se agitó en vórtex a 3000 rpm hasta que el CBD se disolviera por completo. Las formulaciones evaluadas fueron SEDDS 1 con Maisine CC como fase oleosa, Kolliphor ELP como tensoactivo y Transcutol HP como co-tensoactivo, y SEDDS 2 en la que se cambió la fase oleosa por Kollisolv MCT70, el tensoactivo y co-tensoactivo se mantuvieron los mismos.

4.8. Evaluación de sistemas

Cada sistema fue evaluado en una prueba de autoemulsificación en la cual se emulaba experimentalmente lo que ocurriría en el estómago al ingerir la formulación; agregando 125 µL de la formulación a 25 mL de agua destilada a 37°C con agitación de 100 rpm. Se consideraron tres aspectos al evaluar cada formulación, primero, el tiempo de autoemulsificación, en seguida, el aspecto de la dispersión formada y por

último el tamaño de partícula de la fase discontinua formada en la dispersión. El tamaño de partícula fue medido en el instrumento Horiba LA-950V2.

5. Metas alcanzadas

Se analizó el CBD empleado para los estudios de preformulación mediante una calorimetría diferencial de barrido, cromatografía de gases y espectroscopia UV-Vis. La constante de solubilidad de CBD fue determinada en agua destilada a 37°C en un pH de 6.8. Se cuantificó la solubilidad del principio activo en 15 excipientes que incluían aceites como fase oleosa, tensoactivos y cosolventes, 4 solventes y en una mezcla de metanol agua que fungió como blanco, todos en las mismas condiciones que la del agua. Con los datos anteriores se determinó el aumento de solubilidad en los excipientes con respecto al agua en una temperatura de 37°C. Debido al aumento de solubilidad tan elevado que se observó en los excipientes oleosos, por último se realizaron sistemas de disolvente, tensoactivo y co-tensoactivo para analizarlos mediante diagramas ternarios y se propusieron preformulaciones óptimas con respecto al tamaño de partícula de la autoemulsión, tiempo de autoemulsificación y aspecto de la autoemulsificación.

6. Resultados

6.1. Calorimetría diferencial de barrido

El termograma obtenido del de la calorimetría de barrido diferencial mostró un pico de reacción endotérmica a una temperatura de 69.5°C. Como se puede apreciar a continuación en la Figura 2 y de manera parecida a como se ha reportado en otros estudios donde se reporta como temperatura de fusión del CBD a este pico en el termograma (Wang, *et al.*, 2022 & Idárraga *et al.*, 2023).

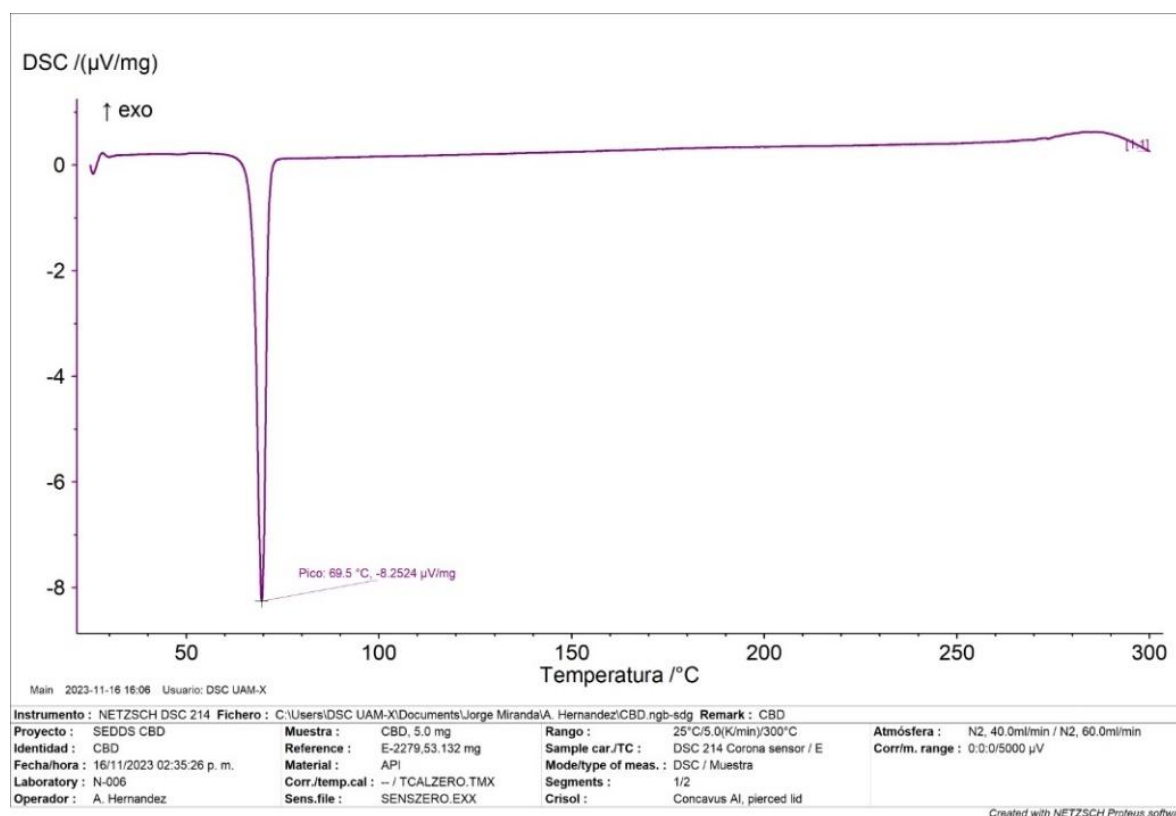


Figura 2. Calorimetría de barrido diferencial de muestra de CBD

6.2. Cromatografía de gases

Los resultados de la cromatografía de gases fueron comparados con una biblioteca de compuestos del NIST y se comprobó que el compuesto analizado era Cannabidiol, la gráfica de los resultados de la cromatografía se puede observar en la figura 3.

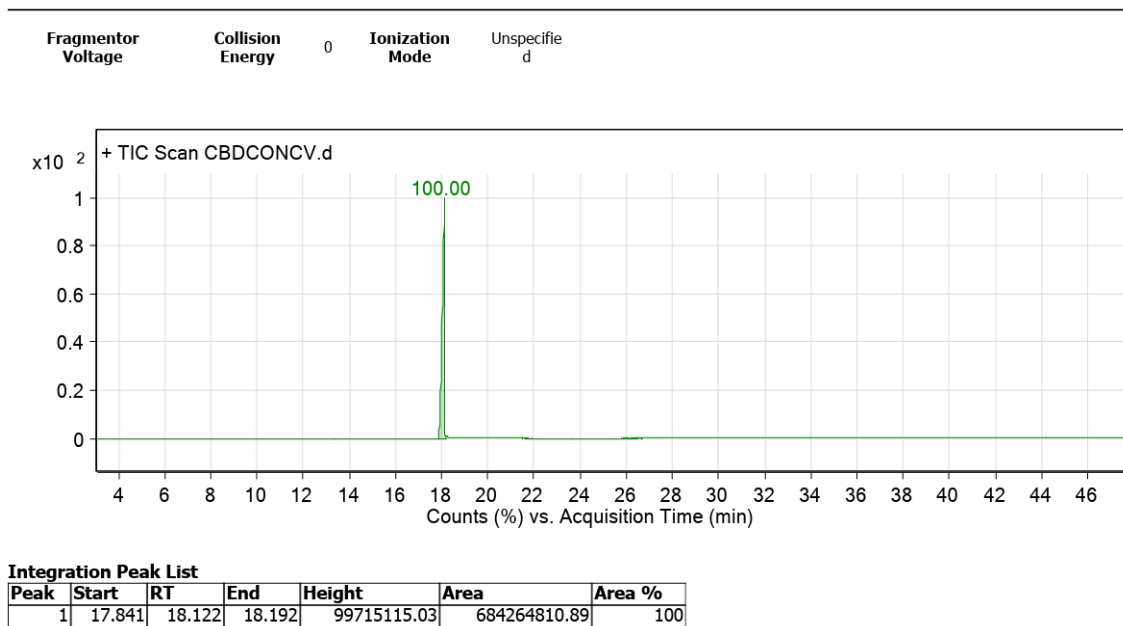


Figura 3. Cromatograma de la muestra, compuesto observado en 18.11 min

6.3. Cuantificación de CBD

Los barridos realizados a las tres distintas concentraciones mostraron un pico máximo [$\lambda_{\text{máx}}$] consistente a 273nm como es posible observarse a continuación en la gráfica de la Figura 4 a continuación.

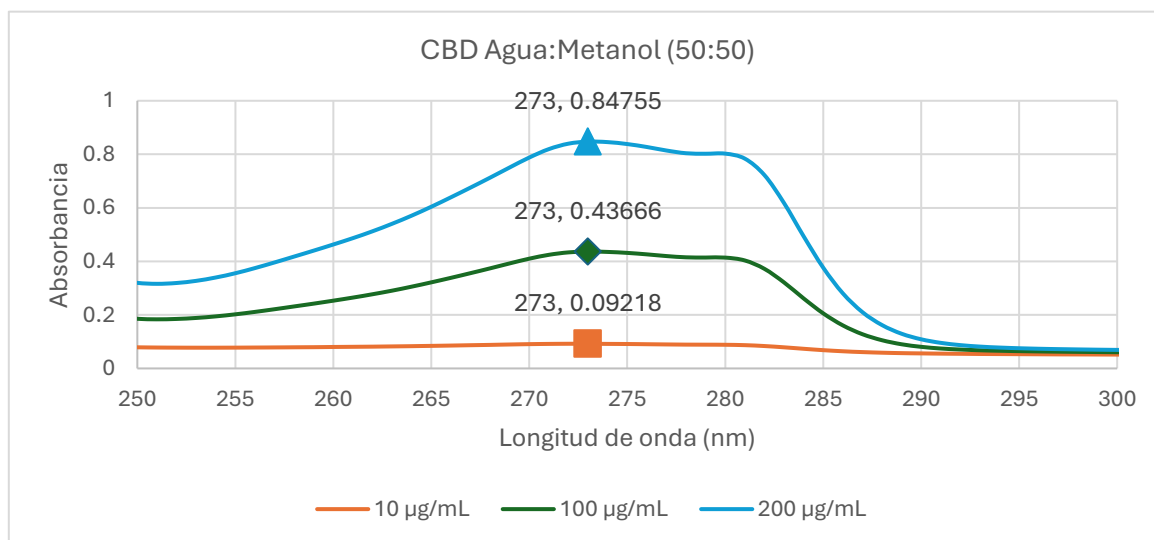


Figura 4. Barrido por espectroscopia UV-Vis a muestras de CBD

La gráfica obtenida como curva patrón se puede observar a continuación en la figura 5 con la ecuación de la recta utilizada para la cuantificación y con una R^2 de 0.999.

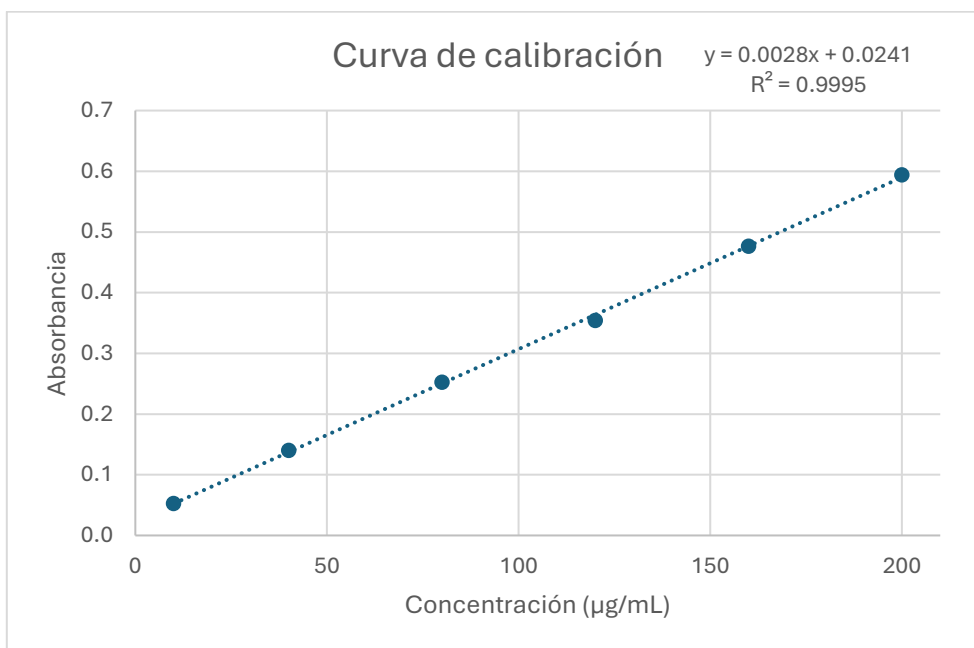


Figura 5. Curva patrón para cuantificación de CBD.

Los resultados de evaluar la curva de calibración por triplicado con la finalidad de demostrar la linealidad del sistema se pueden observar en la figura 6; a continuación, se demostró que hay un comportamiento lineal en un intervalo de 10 a 200 µg/mL, con un coeficiente de determinación de 0.999.

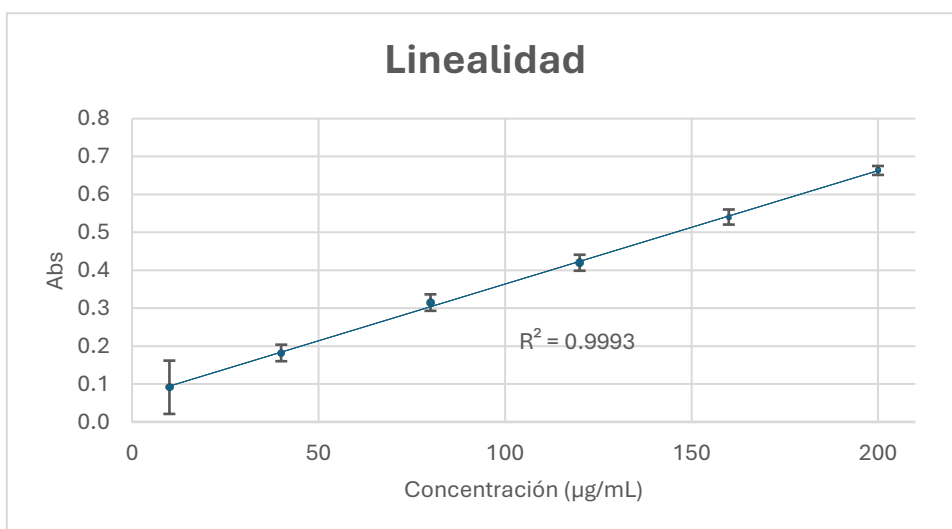


Figura 6. Gráfica de evaluación de linealidad del sistema.

La precisión del sistema se evaluó a concentraciones de 120 µg/mL obteniendo un coeficiente de variación entre las 6 mediciones menor al 1% como se puede observar en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Precisión de sistema

Concentración	Absorbancia
120	0.4497
120	0.455
120	0.4563
120	0.4537
120	0.4516
120	0.4471
Media	0.4522
Desviación estándar	0.0035
Coeficiente de variación %	0.7629

6.4. Solubilidad al equilibrio de CBD

Los solventes en los que se evaluó la solubilidad del CBD fueron alcoholes y se observó una mayor afinidad conforme la cadena hidrocarbonada aumentaba como se puede ver en la figura 7 a continuación, además, es importante señalar que la tendencia de disolver más cantidad de CBD conforme la cadena hidrocarbonada de los solventes es mayor se informa en otra investigación con otros solventes (Pulido, *et al.*, 2023).

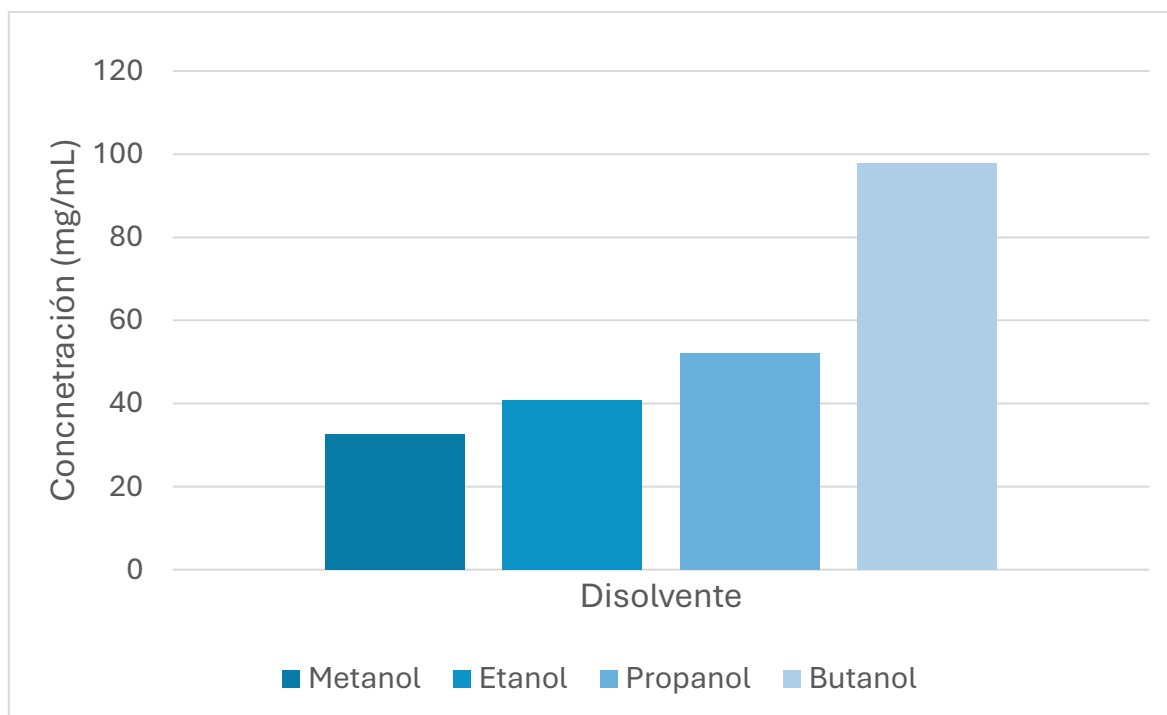


Figura 7. Solubilidad de CBD en solventes alcohólicos

La evaluación de la solubilidad al equilibrio en excipientes candidatos para ser la fase oleosa, tensoactivo y cotensoactivo se realizó para seleccionar a los que mejores características de solubilización de CBD tenían para lograr un desarrollo óptimo de una formulación de tipo SEDDS. (Rehman, *et al.*, 2016) En primera instancia, para seleccionar la fase oleosa se seleccionó el excipiente que solubilizaba mejor el CBD que como se puede ver a continuación en la figura 8 fue Maisine[®] CC que es una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácido oleico y linoleico [cadena larga] de origen vegetal que tiene un HLB de 1 (Maisine[®] CC, 2024) como segunda opción se descartó el ácido oleico por su similitud con Maisine[®] CC y se optó por el siguiente aceite con mayor solubilidad que fue el Kollisolv[®] MCT70 que es una mezcla de triglicéridos de octanoilo y decanoilo [cadena media] (Kollisolv[®] MCT70, 2024) con un HLB estimado teóricamente de 6.2 (Salager & Antón, 1998).

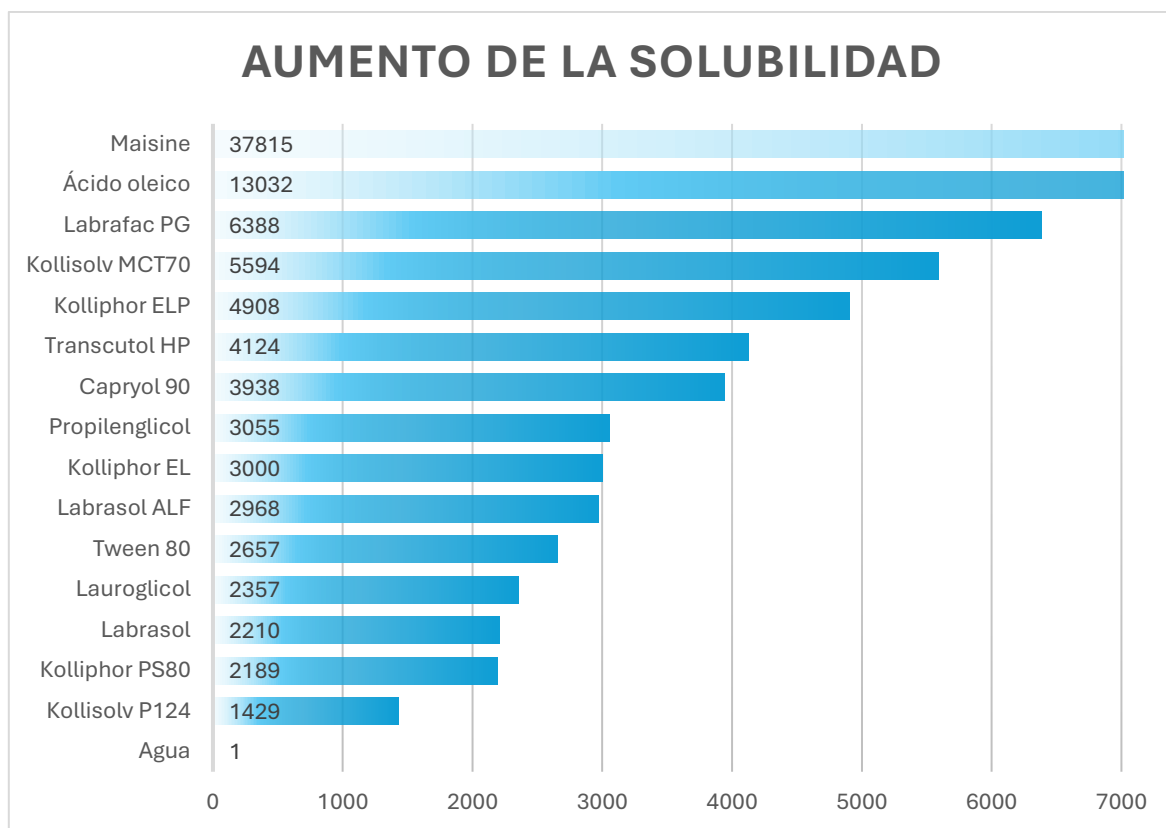


Figura 8. Aumento de la solubilidad con respecto al agua

Para seleccionar el tensoactivo se ocuparon los mismos criterios que para la fase oleosa y se puede observar a continuación en la tabla 2 el producto de la solubilidad de CBD al equilibrio determinado para el agua y los demás excipientes divididos por su función dentro de la formulación. como primera opción se ocupó el Kolliphor® ELP un tensoactivo no iónico que es aceite de ricino etoxilado y purificado, cuyo principal componente es ricinoleato de polietilenglicol y glicerol [cadena larga] con un HLB entre 12 y 14 (*Kolliphor® ELP*, 2021) y se descartó el Kolliphor® EL por ser una forma menos purificada del mismo excipiente (*Kolliphor® EL | Ethoxylated Solubilizers*, 2020), como segunda opción de tensoactivo se seleccionó Labrasol® ALF que es principalmente PEG-8 (PM 400) mono- y diésteres de ácidos caprílico y cáprico, y una pequeña fracción de mono-, di- y triglicéridos [cadena media] con un HLB de 12 (*Labrasol® ALF*, 2024).

Tabla 2. Solubilidad de CBD en diferentes excipientes

Función	Excipiente	Cantidad de CBD disuelta (mg/mL)
	Agua	0.0083
aceite	Maisine	313.867
	Ácido oleico	108.167
	Kollisolv MCT70	46.433
	Propilenglicol	25.356
sufractante	Kolliphor ELP	40.733
	Kolliphor EL	24.900
	Labrasol ALF	24.633
	Tween 80	22.050
	Labrasol	18.342
	Kolliphor PS80	18.167
	Kollisolv P124	11.858
Co-tensoactivo	Labrafac PG	53.017
	Transcutol HP	34.233
	Capryol 90	32.683
	Lauroglicol	19.567

Nota: En color azul, los excipientes seleccionados para continuar con las pruebas.

Como co-tensoactivo se descartaron dos excipientes, tanto el que solubilizó mejor el CBD que fue Labrafac™ PG y Capryol 90 por una marcada interferencia en la longitud de onda a las concentraciones que se utilizarían para cuantificar el CBD, por lo que se decidió seguir con Transcutol HP se compone de éter monoetílico de

dietilenglicol altamente purificado (*Transcutol® HP*, 2024) con un HLB reportado de 4 (Leichner, *et al.*, 2019) y Lauroglicol™ 90 que se compone principalmente de monoésteres de propilenglicol de ácido láurico y en reducida cantidad de diésteres del mismo con un HLB de 3 (*Lauroglycol™ 90*, 2024).

6.5. Diagramas de fase pseudo ternarios

Como parte del desarrollo de preformulación se probaron todas las combinaciones posibles con las dos fases oleosas, dos tensoactivos y dos cotensoactivos seleccionados en la parte anterior de solubilidad al equilibrio, las primeras pruebas de concentraciones de las mezclas ternarias se hicieron con tendencias centrales para ubicar la zona de autoemulsificación, ningún sistema completó en todos los puntos la autoemulsificación y no se podían obtener resultados en el diseño de experimentos propuestos. Las concentraciones del diagrama pseudoternario se ajustaron a la zona en la que se pudo reproducir la autoemulsificación con mayor cantidad de tensoactivo y menor concentración de aceite, quedaron distribuidas como se muestra en la figura 9 a continuación.

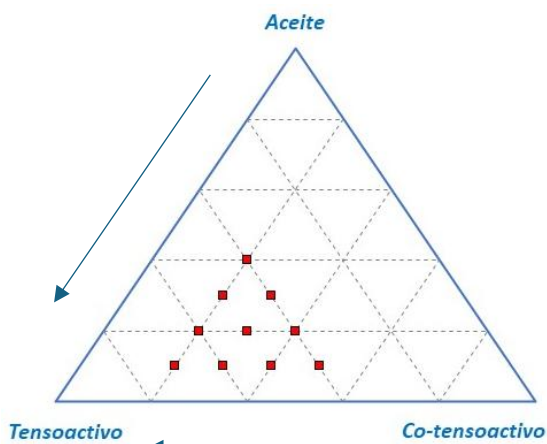


Figura 9. Puntos evaluados en los sistemas formulados

6.6. Preparación de sistemas SEDDS

Para seleccionar los excipientes para las pruebas finales de esta preformulación se consideró que fueran líquidos a base de lípidos de cadenas carbonadas medias o largas para fomentar y mejorar el transporte linfático de fármacos evitando así el

efecto de degradación del metabolismo de primer paso hepático (Tran & Park, 2021), los tensoactivos y cotensoactivos se eligieron de manera complementaria para tener una parte hidrofílica [tensoactivo] y una parte lipofílica [co-tensoactivo].

Las mezclas ternarias se prepararon con los porcentajes de excipientes correspondientes a los puntos evaluados en el diseño de experimentos como se muestra a continuación en la tabla 3. De los 8 sistemas realizados con todas las posibles combinaciones de excipientes elegidos, se descartaron 6 de los sistemas en los que en alguno de sus puntos no ocurriera la autoemulsificación por sedimentación de compuestos sólidos o floculación de los compuestos semisólidos, o que en la mayoría de los puntos ocurriera la autoemulsificación en más de 2 minutos.

Tabla 3. Concentración de excipientes en cada punto del sistema evaluado

Punto de grafico	Aceite %	Tensoactivo %	Co-tensoactivo
1	10	40	50
2	10	50	40
3	10	60	30
4	10	70	20
5	20	40	40
6	20	50	30
7	20	60	20
8	30	40	30
9	30	50	20
10	40	40	20

Los sistemas que mostraron autoemulsificación en todos los puntos fueron SEDDS1 que tenía Maisine CC como fase oleosa, de tensoactivo Kolliphor ELP y como co-tensoactivo Transcutol HP, el segundo sistema SEDDS 2 solo tenía un cambio de fase oleosa por Kollisolv MCT70.

6.7. Evaluación de sistemas

Debido a que la inspección visual de las autoemulsificaciones fue un punto crucial para descartar algunos prospectos de formulaciones, además de los parámetros evaluados en el diseño de experimentos, se registró la apariencia generada por la dispersión de los sistemas, buscando una tonalidad translúcida azulada característica de nano-emulsiones. Los resultados de cada punto evaluado de SEDDS 1 se muestran en la tabla 4 y para SEDDS 2 se registraron en la tabla 5.

Tabla 4. Resultados de evaluación de sistemas SEDDS 1

Punto	Apariencia	Tiempo de autoemulsificación (s)	Tamaño de partícula (nm)
1	Lechosa, ligero azul	17 ± 3	98.34 ± 4.51
2	Azul translúcido	43 ± 3	92.77 ± 10.33
3	Azul translúcido	23 ± 8	64.21 ± 10.53
4	Ligero azul translúcido	59 ± 3	35.53 ± 9.86
5	Azul translúcido	23 ± 3	84.96 ± 0.99
6	Ligero azul translúcido	38 ± 10	81.84 ± 0.12
7	Azul translúcido	60 ± 8	66.87 ± 12.11
8	Azul translúcido	58 ± 3	83.04 ± 0.61
9	Azul translúcido	182 ± 4	84.60 ± 0.95
10	Azul translúcido	222 ± 15	84.02 ± 0.22

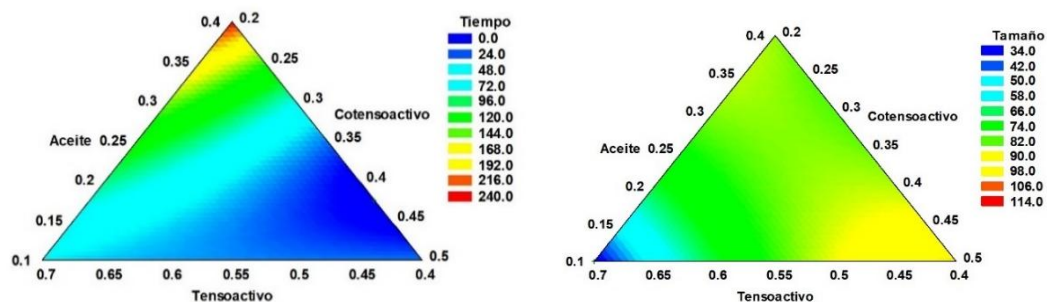
Tabla 5. Resultados de evaluación de sistemas SEDDS 2

Punto	Apariencia	Tiempo de autoemulsificación (s)	Tamaño de partícula (nm)
1	Lechosa	13 ± 2	105.59±2.78
2	Azul transparente	25 ± 4	86.74±12.12
3	Transparente, ligero azul	48 ± 3	87.08±7.52
4	Transparente, ligero azul	244 ± 4	107.65±3.31
5	Azul traslúcido	48 ± 18	90.87±0.90
6	Transparente, ligero azul	107 ± 18	76.16±2.01
7	Azul traslúcido	302 ± 8	67.08±0.34
8	Lechosa, ligero azul	57 ± 25	91.85±1.24
9	Azul traslúcido	244 ± 6	87.46±1.70
10	Lechosa, ligero azul	179 ± 3	97.27±4.39

Los parámetros evaluados en el diseño de experimentos fueron tiempo de autoemulsificación y tamaño de partícula, buscando tener el menor resultado en ambos parámetros debido a que se ha demostrado que un pequeño tamaño de partícula es equivalente a un gran tamaño de área superficial, alta eficiencia de encapsulación y una alta carga del fármaco lo que puede mejorar la cantidad y velocidad de absorción por vía oral, maximizando la solubilidad.

Los resultados obtenidos del diagrama de contornos se muestran a continuación en la figura 10 y muestran para ambos sistemas una tendencia más rápida de autoemulsificación cuando el contenido de aceite es menor y el co-tensoactivo se encuentra en mayor concentración, para ambos sistemas los tamaños de partícula fueron menores a 100 o muy cercanos.

a)



b)

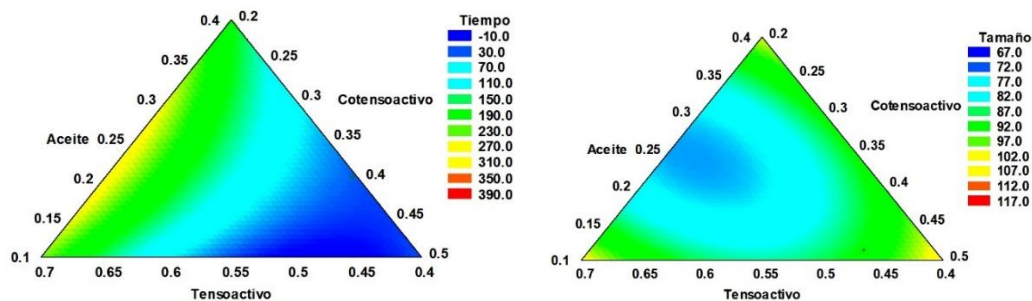


Figura 10. Diagramas pseudoternarios de las formulaciones. En el inciso a) SEDDS 1 y en el inciso b) SEDDS 2, del lado izquierdo tiempo de autoemulsificación y en el lado derecho tamaño de partícula.

7. Conclusión

Las características determinadas experimentalmente para el CBD en esta investigación fueron un punto de fusión de 69.5°C, una $\lambda_{\text{máx}}$ por espectroscopia de UV-Vis de 273nm, una hidrosolubilidad de 0.0083 mg/mL y una solubilidad máxima alcanzada en el excipiente oleoso Maisine CC de 313.867 mg/mL, adicionalmente, se identificó el CBD por medio de cromatografía de gases. Se determinaron como mejores prospectos de preformulaciones los siguientes puntos: SEEDS1.2 [43±3 s., 92.77±10.33], SEEDS1.5 [23±3 s., 84.96±0.99], SEEDS2.2 [25±4 s., 86.74±12.12] y SEEDS2.5 [48±18 s., 90.87±0.90].

El aumento de solubilidad de todos los sistemas fue de 12048 veces más con respecto al agua debido a la carga de fármaco que fue de 100mg/mL de CBD. La rápida dispersión de los sistemas en agua con el CBD directamente disuelto en los compuestos oleosos es indicio de una casi inmediata disposición del fármaco para ser absorbido por el sistema digestivo, absorción que teóricamente sería favorecida por el diminuto tamaño de las gotas dispersas, aunado a una posible absorción por vía linfática. Todas estas condiciones siguieron un aumento en la velocidad de absorción y biodisponibilidad de CBD lo que coloca a estas preformulaciones como excelentes candidatos para seguir con pruebas de optimización de componentes y de estabilidad que lleven al desarrollo de una formulación idónea para el tratamiento del dolor crónico.

8. Bibliografía

Barragán-Berlanga, A. J., Mejía-Arango, S., & Gutiérrez-Robledo, L. M. (2007). Dolor en adultos mayores de 50 años: Prevalencia y factores asociados. *Salud Publica de México*, 49(SUPPL. 4), 488–494. <https://doi.org/10.1590/s003636342007001000008>

Bharate, S. S., & Vishwakarma, R. A. (2013). Impact of preformulation on drug development. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(9), 1239–1257. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.783563>

Chaurasia, G. (2016). A REVIEW ON PHARMACEUTICAL PREFORMULATION STUDIES IN FORMULATION AND DEVELOPMENT OF NEW DRUG MOLECULES. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(6), 2313–2320. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.7\(6\).2313-20](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.7(6).2313-20)

Idárraga-Vélez, A. M., Gil, I. D., & Orozco, G. A. (2023). Densities and Viscosities of Cannabis Extracts and Distillates, and Densities, Viscosities, Fusion Enthalpy, and Melting Point of Cannabidiol. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 68(12). <https://doi.org/10.1021/acs.jced.3c00105>

Jones, T. M. (2018). CHAPTER 1. Preformulation Studies. *Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms*, 1–41. <https://doi.org/10.1039/9781782620402-00001>

Knaub, K., Sartorius, T., Dharsono, T., Wacker, R., Wilhelm, M., & Schön, C. (2019). A Novel Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) Based on VESIsorb® Formulation Technology Improving the Oral Bioavailability of Cannabidiol in Healthy Subjects. *Molecules*, Vol. 24, Page 2967, 24(16), 2967. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24162967>

Knöllner, I., & Sowik, T. (2020). *Stable cannabinoid compositions*. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US20200222360A1/en>

Koch, N., Jennotte, O., Gasparrini, Y., Vandenbroucke, F., Lechanteur, A., & Evrard, B. (2020). Cannabidiol aqueous solubility enhancement: Comparison of three amorphous formulations strategies using different type of polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 589. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119812>

Kok, L. Y., Bannigan, P., Sanaee, F., Evans, J. C., Dunne, M., Regenold, M., Ahmed, L., Dubins, D., & Allen, C. (2022). Development and pharmacokinetic evaluation of a self-nanoemulsifying drug delivery system for the oral delivery of cannabidiol. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 168(June 2021), 106058. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106058>

Kolliphor® EL | Ethoxylated Solubilizers. (2020). Retrieved January 10, 2025, from BASF Pharma website: <https://pharma.basf.com/products/kolliphor-el>

Kolliphor® ELP | Ethoxylated Solubilizers. (2021). Retrieved January 10, 2025, from BASF Pharma website: <https://pharma.basf.com/products/kolliphor-elp>

Kollisolv® MCT 70 | Solvents / Co-solvents. (2025). Retrieved January 10, 2025, from BASF Pharma website: <https://pharma.basf.com/products/kollisolv-mct-70>

Kovvasu, S., Kunamaneni, P., Joshi, R., & Betageri, G. (2019). Self-emulsifying Drug Delivery Systems and their Marketed Products: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutics.*, 13(2). <https://doi.org/10.22377/ajp.v13i02.3102>

Krstić, M., Medarević, Đ., Đuriš, J., & Ibrić, S. (2018). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*, 473–508. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813687-4.00012-8>

Labrasol® ALF. (2024, December 9). Retrieved January 10, 2025, from Gattefossé website: <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals/product-finder/labrasol-alf>

Lauroglycol™ 90. (2024, December 9). Retrieved January 10, 2025, from Gattefossé website: <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals/product-finder/lauroglycol-90>

Leichner, C., Baus, R. A., Jelkmann, M., Plautz, M., Barthelmes, J., Dünnhaupt, S., & Bernkop-Schnürch, A. (2019). In vitro evaluation of a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for nasal administration of dimenhydrinate. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(5), 945–955. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00634-1>

Maisine® CC. (2024, December 12). Retrieved January 10, 2025, from Gattefossé website: <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals/product-finder/maisine-cc>

National Center for Biotechnology Information. (2024). Cannabidiol. *Nih.gov*. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>

Noh, G., Keum, T., Bashyal, S., Seo, J.-E., Shrawani, L., Kim, J. H., & Lee, S. (2021). Recent progress in hydrophobic ion-pairing and lipid-based drug delivery systems for enhanced oral delivery of biopharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 52(1), 75–93. <https://doi.org/10.1007/s40005-021-00549-5>

Pulido, L., Orozco, G. A., Gil, I., & Rodríguez, G. (2023). Experimental Solubility of Cannabidiol (CBD) in Different Organic Solvents. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 62(31), 12356–12364. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.3c01192>

Rani, S., Rana, R., Saraogi, G. K., Kumar, V., & Gupta, U. (2019). Self-Emulsifying Oral Lipid Drug Delivery Systems: Advances and Challenges. *AAPS PharmSciTech*, 20(3). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1335-x>

Rehman, F. U., Shah, K. U., Shah, S. U., Khan, I. U., Khan, G. M., & Khan, A. (2017). From nanoemulsions to self-nanoemulsions, with recent advances in self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS). *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14(11), 1325–1340. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1218462>

Rong, C., Lee, Y., Carmona, N. E., Cha, D. S., Raguett, R. M., Rosenblat, J. D., Mansur, R. B., Ho, R. C., & McIntyre, R. S. (2017). Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities. *Pharmacological Research*, 121, 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.005>

Salager, J., & Antón, R. (1998). *Formulación:HLB,PIT y R de Winsor*. CUADERNO FIRP S210A. Retrieved from <https://es.firp-ula.org/wp-content/uploads/2019/06/S210.pdf>

Salawi, A. (2022). Self-emulsifying drug delivery systems: a novel approach to deliver drugs. *Drug Delivery*, 29(1), 1811–1823. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2083724>

Tran, P., & Park, J.-S. (2021). Recent trends of self-emulsifying drug delivery system for enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 51, 439–463. <https://doi.org/10.1007/s40005-021-00516-0>

Transcutol® HP. (2024, December 9). Retrieved January 10, 2025, from Gattefossé website: <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals/product-finder/transcutol-hp>

Urits, I., Gress, K., Charipova, K., Habib, K., Lee, D., Lee, C., Jung, J. W., Kassem, H., Cornett, E., Paladini, A., Varrassi, G., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020). Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 34(3), 463–477. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.06.004>

VanDolah, H. J., Bauer, B. A., & Mauck, K. F. (2019). Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(9), 1840–1851. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2019.01.003>

Wang, C., Cui, B., Sun, Y., Wang, C., & Guo, M. (2022). Preparation, stability, antioxidative property and in vitro release of cannabidiol (CBD) in zein-whey protein composite nanoparticles. *LWT*, 162, 113466–113466. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113466>