



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA**

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

**“TENDENCIAS EN EL ANÁLISIS DE LA
CALIDAD DEL CANNABIS Y CANNABINOIDES”**

**PROYECTO DE SERVICIO
SOCIAL**

Presenta:

CARLOS ADRIÁN RODRÍGUEZ VELANDIA

Directoras del proyecto:

DRA. GEORGINA ALARCÓN ANGELES

MTRA. LETICIA ORTEGA ALMANZA

Ciudad de México

octubre, 2022

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo principal resumir las tendencias en el análisis de calidad del cannabis y cannabinoides y a partir de ello, se abordaron distintos objetivos específicos que ayudarían a cumplir el objetivo principal como son: describir la importancia, usos terapéuticos y revisar la regulación actual del cannabis y cannabinoides, así mismo, se revisaron las técnicas convencionales para analizarlos, y finalmente, se resumieron las nuevas tecnologías de análisis de cannabinoides como lo son: la aplicación de la nanotecnología y el uso de sensores y biosensores.

Esta investigación pertenece a la línea de desarrollo de métodos y técnicas analíticas para el control físico, químico, biológico y/o microbiológico de productos relacionados con la salud del departamento de sistemas biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana.

Debido a la situación actual el presente trabajo se realizó de forma documental consultando distintas bases de datos confiables de las cuales destacan BidiUAM, Google Scholar, Elsevier, Science Direct, entre otros.

Al final del trabajo se concluyó que el cannabis presenta un futuro prometedor para tratamientos médicos, se destacó la importancia que representa realizar correctamente los análisis, ya sea en busca de contaminantes o pruebas antidrogas, se señalaron las ventajas y desventajas que representa el uso de las técnicas convencionales de análisis de cannabinoides y finalmente, se argumentó porque las nuevas técnicas de análisis podrían representar una alternativa fiable, por lo cual se recomienda continuar su investigación.

1 TABLA DE CONTENIDO

2	Introducción	1
3	Antecedentes	2
3.1	Cannabis	2
3.2	Cannabinoides	4
3.2.1	Cannabinoides endógenos	5
3.2.2	Cannabinoides sintéticos	5
3.2.3	Fitocannabinoides	5
3.3	Importancia terapéutica	8
3.4	Regulación mexicana acerca del uso del cannabis	9
3.5	Regulación internacional	9
3.6	Técnicas convencionales de análisis de cannabis y cannabinoides.....	10
3.6.1	Cromatografía de gases (CG)	11
3.6.2	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	12
3.7	Sensores y biosensores	13
3.7.1	Sensores ópticos	14
3.7.2	Sensores térmicos.....	15
3.7.3	Sensores electroquímicos	15
3.7.4	El uso de biosensores para el análisis de cannabinoides.....	16
3.8	Nanotecnología.....	21
3.8.1	Tipos de materiales usados en nanotecnología	22
3.8.2	La nanotecnología aplicada en la detección de cannabinoides.....	24
4	Conclusiones.....	25
5	Recomendaciones.....	26
6	Referencias	27

2 INTRODUCCIÓN

Ante las nuevas regulaciones aprobadas en México a partir de enero del 2021, con relación al *cannabis*, ha sido de mayor interés para la comunidad científica realizar análisis que puedan señalar los beneficios, desventajas, identificación, cuantificación, contaminación, pureza, etc. de los compuestos que la conforman (SEGOB, 2021). Debido a su uso limitado para la investigación en años anteriores, al menos en México, no se han explorado del todo la mayoría de técnicas que existen para el análisis de los componentes de esta planta de los cuales destacan: cannabinoides, flavonoides, terpenos, alcaloides, entre otros (Ángeles, et al., 2014).

La aprobación de las nuevas regulaciones del *cannabis* se vio beneficiada gracias a los estudios que demuestran que su uso aparte de proporcionar efectos psicoactivos, de la misma forma, brinda efectos terapéuticos que vale la pena investigar, de los cuales los que más destacan son: el efecto que tiene sobre los dolores agudos inflamatorios, dolores crónicos, disminuir las convulsiones ocasionadas por la epilepsia y las molestias ocasionadas por quimioterapias como las náuseas y vómitos (Palomares, et al., 2015). Estos efectos terapéuticos se le adjudican principalmente al $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinoil (CBN).

Por tal motivo, el presente trabajo tiene como objetivo principal el realizar una revisión de las tendencias en el análisis de la calidad de cannabis y cannabinoides, describiendo y estudiando las técnicas convencionales como son el HPLC y la cromatografía de gases, y al mismo tiempo, resaltando la importancia de evaluar nuevas técnicas que puedan proporcionar ventajas con respecto a las convencionales como son: el uso de la nanotecnología y el uso de sensores y biosensores.

3 ANTECEDENTES

3.1 CANNABIS

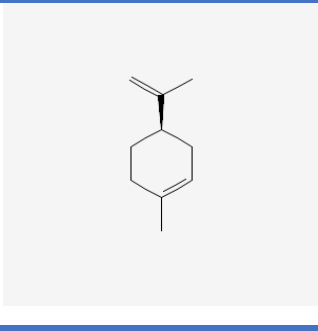
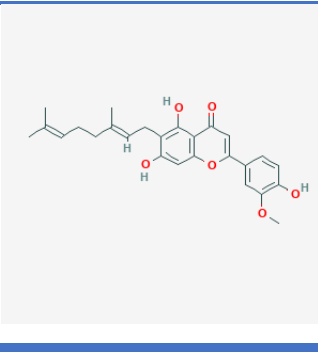
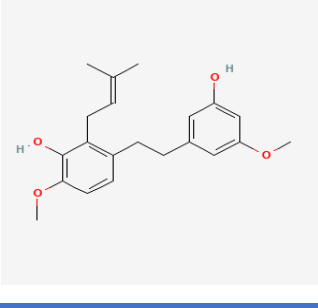
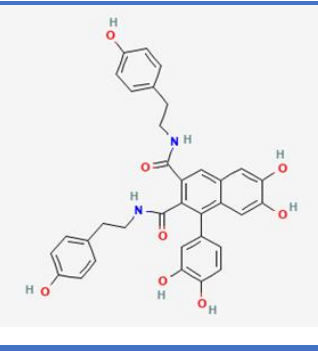
El *cannabis* o marihuana, es una planta que pertenece a la familia de las *cannabaceae*. Actualmente, se le reconocen diferentes especies de las cuales las tres subespecies que toman mayor relevancia son: *C. sativa*, *C. ruderalis* y *C. indica* que son diferenciadas por su morfología y su composición química (Schilling, et. al, 2020). En este momento es una de las drogas ilegales más consumidas en todo el mundo y a pesar de que se le asocian propiedades terapéuticas su principal uso es el recreativo (Prospéro, et al., 2019).

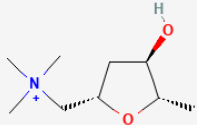
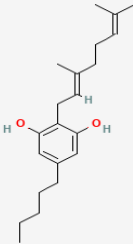
Sus efectos psicoactivos se logran al consumir alimentos mezclados con el *cannabis*, inhalando su humo mediante cigarrillos, pipas o bongos o bebiendo infusiones preparados con marihuana (Volkow, 2015).

Por mucho tiempo se ha creído que el consumo del *cannabis* puede desarrollar una adicción a sus efectos, sin embargo, se estima que aproximadamente el 9% de las personas que usan la marihuana se volverán dependiente a ella, valor que se incrementa en personas que empezaron a consumirla durante la adolescencia. Por otro lado, las personas adictas a la marihuana presentan lo que se conoce como síndrome de abstinencia leve presente después de una o dos semanas de haber dejado de consumirla (Volkow, 2015).

Su composición química ha sido constantemente estudiada con lo cual se han identificado aproximadamente 500 compuestos entre los cuales los más importantes son: los cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas (Ángeles, et al., 2014), algunos ejemplos son expuestos en la Figura 1.

Figura 1. Ejemplos de la estructura de los principales compuestos del cannabis. Fuente de las estructuras: PubChem, 2021.

COMPUESTO	ESTRUCTURA QUÍMICA	NOMBRE
Terpeno		Limoneno
Flavonoide		Cannflavina A
Estilbeno		Cannipreno
Amidas Fenólicas		Cannabisina A

<p>Alcaloide</p>		<p>Muscarina</p>
<p>Cannabinoide</p>		<p>Cannabigerol</p>

Es a los cannabinoides a los que se les asocia tanto los efectos terapéuticos como los psicoactivos, se conocen alrededor de 70 de los cuales los más estudiados son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (Ángeles, et al., 2014).

3.2 CANNABINOIDES

Los cannabinoides son compuestos orgánicos pertenecientes a la familia de los terpenofenoles derivados del 5-amil-resorcinol 2-sustituido los cuales están presentes en el cannabis y los productos derivados de la misma (Shevyrin, et al., 2015). Estos activan los receptores cannabinoides específicos, especialmente CB1 que predomina en el sistema nervioso y CB2 que se encuentra en las células involucradas con la función inmune. Los cannabinoides se pueden clasificar en tres categorías según la forma en la que se originen (Inzunza, et al., 2019):

- Los cannabinoides endógenos o también conocidos como endocannabinoides: Son producidos de forma natural por animales y humanos.

- Cannabinoides sintéticos: Son compuestos similares a los anteriores pero generados en un laboratorio.
- Los fitocannabinoides: son sintetizados por la planta del cannabis.

3.2.1 Cannabinoides endógenos

Son compuestos lipídicos los cuales se derivan cuando los fosfolípidos de membrana se degradan, estos se van a sintetizar y liberar bajo la demanda fisiológica, cuando el organismo lo requiera, esto ocurre debido a que, a diferencia de los neurotransmisores, los ligandos de los cannabinoides endógenos no se almacenan en compartimientos intracelulares. Los endocannabinoides más importantes son la anandamida o Naraquidonil-etanolamida, (AEA), el 2-araquidonilglicerol (2-AG), el éter del 2- araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina), y la N-araquidonil-dopamina (NADA) (Aso, et al., 2014).

3.2.2 Cannabinoides sintéticos

Este tipo de cannabinoides fueron sintetizados por primera vez en los años 60's, después del descubrimiento del THC, su principal propósito era el analizar la estructura, daños y beneficios que esta sustancia ocasionaba al organismo, así como también estudiar la farmacología de los receptores de los cannabinoides, sin embargo, en la década de los 2000 se empezaron a producir variaciones de los cannabinoides sintéticos, que posteriormente fueron comercializados alrededor del mundo. Su uso se expandió debido a que a diferencia de los fitocannabinoides son más difíciles de detectar en pruebas de rutinas, lo que producía una tranquilidad a sus consumidores. Su principal problema se encuentra en que la forma en que son sintetizados, puede no ser la adecuada lo que conllevaría a la presencia de contaminantes, que podrían ocasionar efectos adversos a los que la consumen (Mills, et al., 2015) (Shevyrin, et al., 2015).

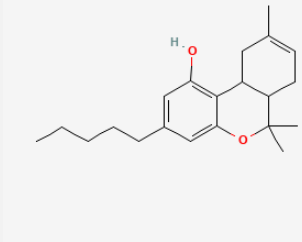
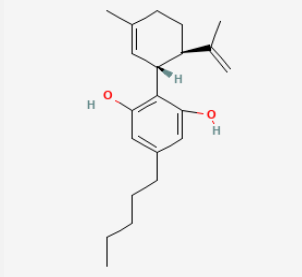
3.2.3 Fitocannabinoides

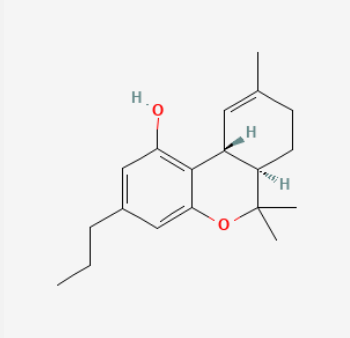
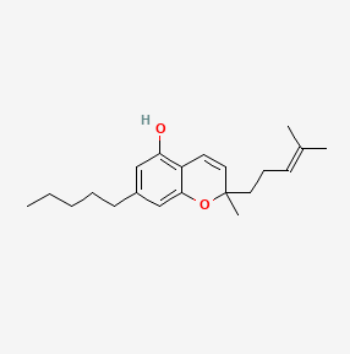
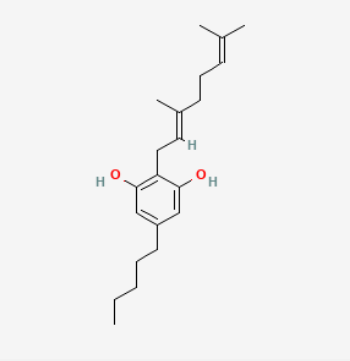
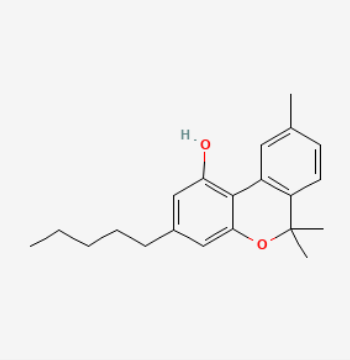
Como se mencionó anteriormente este tipo de cannabinoides son sintetizados en la misma planta del cannabis, de los cuales las investigaciones han sido mayormente

enfocadas en el THC y CBD. Cada tipo de cannabinoide produce una respuesta diferente en el organismo, sin embargo, lo interesante proviene de las interacciones y sinergias que pueden ocurrir con distintas sustancias provenientes de la planta, a las que se les atribuye algunos efectos terapéuticos (Góngora, et al., 2020).

A pesar de que el THC y el CBD son los cannabinoides más estudiados, se han realizado investigaciones en otros tipos de fitocannabinoides que han mostrado resultado interesante con respecto a sus efectos, entre ellos se encuentran: la tetrahidrocannabivarina, el cannabicromeno (CBC), el cannabigerol (CBG) y el cannabiol (CBN), por tal motivo, se han desarrollado distintas formas de extracción y de análisis de los múltiples y complejos compuestos de esta planta, tomando en cuenta que los fitocannabinoides son moléculas altamente lipofílicas con baja solubilidad en agua (Radwan, et al., 2017) (Ladha, et al., 2020).

Figura 2. Estructuras de algunos de los cannabinoides más importantes presentes en la planta cannabis. Fuente de las estructuras: PubChem, 2021.

CANNABINOIDE	ESTRUCTURA QUÍMICA
Tetrahidrocannabinol	
Cannabidiol	

<p>Tetrahydrocannabivarina</p>	 <p>The chemical structure of Tetrahydrocannabivarina (THCV) is a tricyclic cannabinoid. It features a central benzene ring with a hydroxyl group (-OH) at the 1-position and a propyl group (-CH₂-CH₂-CH₃) at the 5-position. This benzene ring is fused to a six-membered ring containing an oxygen atom at the 2-position. The six-membered ring is further fused to a six-membered ring with a methyl group (-CH₃) at the 3-position and a hydrogen atom at the 4-position.</p>
<p>Cannabicromeno</p>	 <p>The chemical structure of Cannabicromeno (CBC) is a tricyclic cannabinoid. It features a central benzene ring with a hydroxyl group (-OH) at the 1-position and a pentyl group (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) at the 5-position. This benzene ring is fused to a six-membered ring containing an oxygen atom at the 2-position. The six-membered ring is further fused to a six-membered ring with a methyl group (-CH₃) at the 3-position and a hydrogen atom at the 4-position.</p>
<p>Cannabigerol</p>	 <p>The chemical structure of Cannabigerol (CBG) is a tricyclic cannabinoid. It features a central benzene ring with hydroxyl groups (-OH) at the 1 and 3 positions and a pentyl group (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) at the 5-position. This benzene ring is fused to a six-membered ring containing an oxygen atom at the 2-position. The six-membered ring is further fused to a six-membered ring with a methyl group (-CH₃) at the 3-position and a hydrogen atom at the 4-position.</p>
<p>Cannabinol</p>	 <p>The chemical structure of Cannabinol (CBN) is a tricyclic cannabinoid. It features a central benzene ring with a hydroxyl group (-OH) at the 1-position and a pentyl group (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) at the 5-position. This benzene ring is fused to a six-membered ring containing an oxygen atom at the 2-position. The six-membered ring is further fused to a six-membered ring with a methyl group (-CH₃) at the 3-position and a hydrogen atom at the 4-position.</p>

3.3 IMPORTANCIA TERAPÉUTICA

Los cannabinoides han sido ampliamente investigados debido a las propiedades terapéuticas que pueden presentar. En diversos estudios se ha comprobado que tiene efectos sobre el dolor agudo inflamatorio, dolores crónicos, náuseas y vómitos e incluso se ha sugerido que muestra cierto grado de alivio en lesiones de la medula espinal (Palomares, et al., 2015).

Por otro lado, también ha mostrado beneficios a los pacientes con Alzheimer al reducir la acción dañina del péptido amiloide B y al mismo tiempo modular la neuroinflamación, excitotoxicidad, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, logrando probablemente reducir el avance de la enfermedad (Aso, et al., 2014).

Un estudio realizado en 2019 mostro la disminución de los síntomas producidos por la esclerosis múltiple como: disfunción sexual, los síntomas de la vejiga y las alteraciones visuales y al mismo tiempo mostro un impacto positivo en las citocinas, dando como resultado un posible tratamiento para esta enfermedad (Mustafá, et al., 2021).

En estudios de fibromialgia también se mostró una mejoría notoria en los pacientes que lo consumieron, respondiendo un cuestionario después de su consumo, en donde cerca del 50 % de los pacientes no tuvo necesidad de consumir algún otro tipo de medicamento para controlar el dolor (Habib, et al., 2018).

El trastorno del espectro autista es un grupo de discapacidades del desarrollo que pueden provocar distintos problemas conductuales, por tal motivo, se han buscado tratamientos que puedan reducir sus síntomas. Una alternativa que se encuentra actualmente en investigación, mostrando resultados positivos, es el uso del aceite de cannabis con 30% de CBD y 1.5% de THC. En este estudio el 30 % de los pacientes mostraron una mejoría significativa, y un 53.7 % una mejoría moderada, concluyendo que este tipo de tratamiento puede ser seguro y eficaz para controlar los síntomas producidos por la enfermedad (Schleide, et al., 2019).

La epilepsia es un trastorno cerebral que provoca múltiples convulsiones, y a pesar de que existen en el mercado una amplia variedad de anticonvulsivos estos no

siempre son del todo efectivos eso sin mencionar que muchos de ellos producen efectos adversos sobre el sistema nervioso central que afectan la calidad de vida de los pacientes, por tal motivo, se ha optado por recurrir a otros tratamientos, uno de ellos y que mejor resultado ha dado es el uso de cannabis, lo que ha llevado a su legalización en muchas partes del mundo para el tratamiento de este tipo de enfermedades especialmente en niños (Friedman, et al., 2015).

El tratamiento con cannabinoides también ha sido utilizado para tratar los malestares ocasionados después de las quimioterapias, náuseas y vómitos, así como también, para disminuir el dolor ocasionado por el cáncer, posiblemente desarrollando una sinergia con analgésicos opioides. A pesar de estos beneficios y su perfil farmacológico seguro, su uso es limitado por sus efectos psicoactivos y su limitada biodisponibilidad (Abrams, et al., 2015).

3.4 REGULACIÓN MEXICANA ACERCA DEL USO DEL CANNABIS

Las formas de uso del cannabis están especificadas en el reglamento de la ley general de salud en materia de control sanitario para la producción, investigación y uso medicinal del cannabis y sus derivados farmacológicos aprobada el 12 de enero del 2021. En el reglamento mencionado se especifica que su uso será limitado para tratamientos terapéuticos e investigación y no el recreativo.

En él se analizan especificaciones importantes de: los laboratorios de control de calidad, de investigación, de producción, de los fines médicos, de la fabricación, de la destrucción, importación y exportación, de los establecimientos para la atención médica que suministren medicamentos de cannabis y de la publicidad y comercialización. Teniendo como objetivo la regulación, control, fomento y vigilancia sanitaria del cannabis (SEGOB, 2021).

3.5 REGULACIÓN INTERNACIONAL

En Estados Unidos de América, la administración de medicamentos y alimentos (FDA) es la autoridad encargada del cumplimiento de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C) y la sección 351 de la Ley del Servicio de

Salud Pública las cuales regulan los productos que contienen cannabis o compuestos derivados de ella. Por otro lado, en 2018 se aprobó la Ley de Mejoramiento Agrícola, donde se estableció una nueva categoría de cannabis que fue clasificada como “cáñamo” la cual fue definida como cannabis y derivados de cannabis con concentraciones demasiado reducidas, no sobrepasando el 0.3 % del peso seco de THC, logrando con esto eliminar al cáñamo de la Ley de Sustancias Controladas (FDA,2019). Mismo año en el cual fue aprobado el primer medicamento compuesto por ingredientes activos derivados de la marihuana (epidiolex), para el tratamiento de epilepsia (FDA, 2018).

3.6 TÉCNICAS CONVENCIONALES DE ANÁLISIS DE CANNABIS Y CANNABINOIDES

Al tener una regulación que asegura la calidad y seguridad del cannabis que se va a utilizar, para desarrollar posteriormente productos terapéuticos, es necesario realizar una variedad de análisis que aseguren resultados confiables y con esto detectar la posible presencia de contaminantes como son: disolventes residuales de metales pesados y plaguicidas, microorganismos, microtoxinas o aflatoxinas, estos contaminantes son una preocupación en particular debido a que las condiciones de cultivo del cannabis son las ideales también para el cultivo de hongos y bacterias. Se debe tener clara la idea que cualquier tipo de contaminante puede ser muy peligroso en especial en pacientes con el sistema inmune comprometido (Peña, 2015).

El análisis de cannabinoides se puede realizar mediante distintas técnicas como son: cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía de gases (GC) espectrometría de masas (MS), electrocromatografía capilar (CEC), etc. Estos métodos son diferentes en sus aplicaciones, nivel de sensibilidad y especificidad (Béguerie, 2013).

Para la formulación de medicamentos se utilizan las técnicas que proveen una precisión mayor, a pesar de su costo, las cuales son: HPLC, GC y MS (Santisteban, 2020).

En la tabla 1 se pueden comparar los límites de detección (LOD) de algunos de los métodos de análisis mayormente utilizados para detectar Δ^9 -THC.

Tabla 1. Límites de detección de distintos métodos de análisis y distintas muestras para identificar Δ^9 -THC. Fuente: Klimuntowski, et al., 2020

Método	LOD	Muestra
HPLC-UV	10 ng/ml	plasma
GS-MS	0.6 ng/ml	plasma
Electroforesis capilar	10 ng/ml	orina
GS-MS	0.4 ng/ml	sudor

3.6.1 Cromatografía de gases (CG)

La cromatografía de gases es la técnica que más se utiliza ya que es simple, rápida y sensible para la determinación de los cannabinoides totales, sin embargo, no permite la determinación de cannabinoides ácidos a menos que se realice una derivatización química (Radwan, et al., 2017).

La cromatografía de gases consiste en utilizar como fase móvil un gas portador inerte, el cual va a eluir los componentes de una mezcla a través de una columna, la cual va a contener una fase estacionaria inmovilizada. Se caracteriza en que no existe una interacción entre la fase móvil y el analito, por lo tanto, la velocidad de migración del analito depende de la naturaleza química de la fase móvil (Skoog, 2020).

Como se mencionó anteriormente, el uso de la cromatografía de gases tiene como desventaja el que la alta temperatura tanto del inyector como del detector pueden conducir a una descarboxilación de los ácidos cannabinoides si estos antes no se han derivatizado. Por otro lado, se han realizado investigaciones en donde utilizan cromatografía rápida acoplada a espectrometría de masas utilizando diferentes reactivos de derivatización (silylación y esterificación), obteniendo buena resolución ($R > 1.1$) en un tiempo menor de 7 minutos, demostrando que este método si se realiza correctamente puede reducir los costos comparados con otros equipos analíticos (Cardenia, et al., 2018).

Sin embargo, se puede apreciar en otra investigación realizada en 2021, en el que se utiliza la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masas con ionización de electrones fríos, la cual se basa en la interconexión de los instrumentos antes mencionados con haces moleculares supersónicos, junto la ionización electrónica de compuestos de muestra vibratoriamente fríos en una fuente de iones de paso, logrando con esto una mejora del rendimiento de la técnica en todos los aspectos, ya que permite el análisis de cannabinoides ácidos sin derivatización, logrando al mismo tiempo una alta sensibilidad para la determinación de cannabinoides e identificando impurezas del producto analizado (Amirav, et al., 2021).

3.6.2 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

El HPLC es una alternativa que se utiliza en el análisis de cannabinoides debido a que no se afecta la estructura de estos, al no aplicar calor sobre la muestra, lo que permite poder analizar cannabinoides tanto neutros como ácidos sin ningún tipo de inconveniente. Sin embargo, su desventaja radica en que podría haber una resolución insuficiente de los distintos cannabinoides, esto debido a la compleja composición de los extractos de material vegetal (Radwan, et al., 2017).

En esta técnica, van a participar una fase móvil, una estacionaria, las cuales deben ser inmiscibles entre sí, y la muestra que se desea analizar. La fase móvil es líquida la cual su función será la de llevar la muestra a través de la fase estacionaria, la cual usualmente es sólida. Debido a las fuerzas químicas y físicas que actúan entre la muestra y las dos fases se determina la retención y separación de cada uno de los componentes de la muestra a analizar (Suarez, 2018).

En el 2017, la revista de análisis farmacéuticos y biomédicos publicó un estudio donde se midieron de forma cuantitativa y cualitativa cannabinoides mediante HPLC y un detector de matriz de diodos, se obtuvieron resultados favorables con respecto a otros métodos realizados con HPLC, principalmente en el tiempo que se ocupa con el método, el cual es aproximadamente de 30 minutos, puesto que alcanzo los resultados del análisis de los cannabinoides en aproximadamente 10 minutos con una $R > 2.0$. Cabe destacar que el método se realizó con una columna basada en

tecnología core shell. Por otro lado, la fase móvil acuosa de acetato de amonio fue amortiguada a pH=4.75, lo que, en conjunto con la columna, mantuvo una buena separación y estable entre cannabidiol y el ácido tetrahidrocannabinólico, componentes dominantes de la mayoría de los cultivares de cannabis, con una resolución $R > 5.0$. Las pruebas de validación confirmaron la precisión y exactitud de este método (Patel, et al., 2017).

Constantemente se buscan mejoras en el análisis de cannabinoides por HPLC, por tal motivo, hay investigaciones que buscan distintas modificaciones del método. Como ejemplo, en la revista "molecules" se publicó un artículo el cual buscó realizar el análisis por medio de HPLC en fase reversa con UV-VIS, aclarando que no es tan sensible como los sería un HPLC con detector de matriz de diodos, pero si mucho más económico y con resultados confiables, logrando evaluar los 10 cannabinoides más relevantes a una sola longitud de onda en tan solo 8 minutos (Mandrioli, et al., 2019).

3.7 SENSORES Y BIOSENSORES

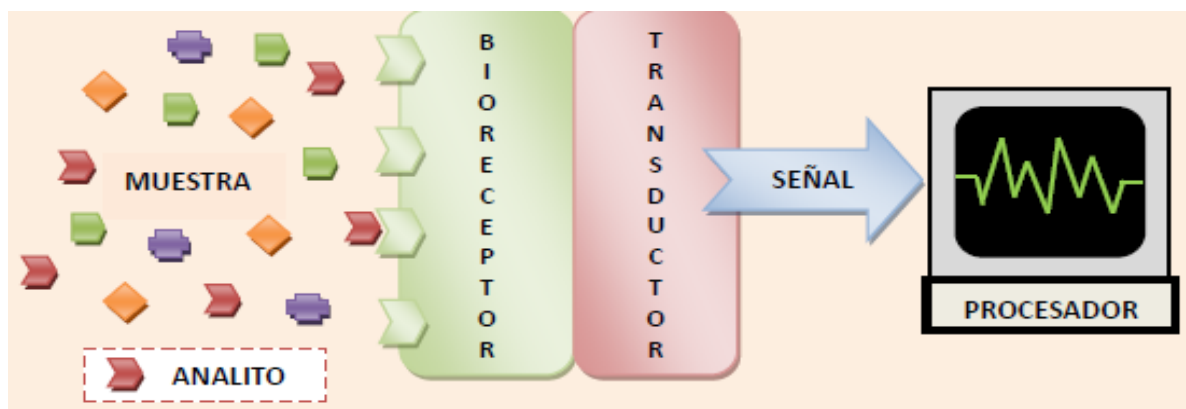
Los sensores se definen como dispositivos que reciben y responden a una señal o estímulo. Al mismo tiempo, son herramientas que su utilidad es importante para el diseño de sistemas de control y monitoreo ya que te pueden generar lecturas en tiempo real que permite la valoración inmediata de una problemática (Baeza, 2015).

Según la IUPAC los biosensores son dispositivos que utilizan reacciones bioquímicas específicas que pueden ser mediadas por enzimas, inmunosistemas, tejidos, organelos o células completas para detectar compuestos químicos, mediante señales eléctricas, térmica u ópticas. Los biosensores perfectos deben ser específicos, reutilizables e independientes de parámetros físicos como el pH y la temperatura, esas cualidades les otorga mayores ventajas sobre otras técnicas de análisis (Mehrotra, 2015).

El fundamento de estos dispositivos se basa en detectar determinadas especies químicas de manera continua y reversible, con un transductor acoplado a una fase de reconocimiento químicamente selectiva. La información química se va a

transformar en una energía medible por el transductor. Esta energía que lleva la información química de la muestra se convertirá en una señal analítica utilizable. En la figura 3 se muestra el funcionamiento básico de un sensor (Manganiello et al, 2012).

Figura 3. Ilustración básica de los componentes que conforman un sensor y su funcionamiento. Fuente: Manganiello et al, 2012.



Dependiendo de donde se dé el origen de la información química que genera el sensor y de las características del transductor que conforme el sensor se puede dividir en dos tipos de sensores: los electroquímicos y los ópticos.

3.7.1 Sensores ópticos

Este tipo de sensores están basado en la detección de un haz de luz u otras ondas electromagnéticas cuando interaccionan con las especies químicas que se desean estudiar. Este evaluará la cantidad de luz recibida de forma clara que se pueda distinguir de la luz ambiental o de otra fuente de luz sensor (Manganiello et al, 2012).

Este tipo de sensores puede utilizar una molécula marcadora, la cual producirá una señal medible como ejemplo, la fluorescencia, así mismo, este tipo de sensores pueden estar libres de etiquetas y utilizar los cambios en las propiedades ópticas, para detectar la unión de la molécula objetivo (JOVE, 2021).

3.7.2 Sensores térmicos

Este tipo de sensores van a detectar el calor de las reacciones exotérmicas y la cantidad de concentración del analito. Se puede clasificar de acuerdo a la señal de salida que son capaces de suministrar:

- Resistencia como función de temperatura
- Voltaje como una función de la temperatura
- Radiación como función de la temperatura
- Expansión volumétrica como función de la temperatura
- Expansión lineal como función de la temperatura

Para la selección de sensor más adecuado se deben tomar en cuenta ciertos criterios como, por ejemplo: Intervalo de temperatura, tipo de señal, robustez, costo, entre otros (Bausa, et al., 2012).

3.7.3 Sensores electroquímicos

Este tipo de sensores se puede dividir en 3 (Manganiello et al, 2012):

- Potenciométricos: Obtienen su información a partir de la relación entre el potencial de un electrodo indicador y la concentración de la especie de interés.
- Voltimétricos: Se basan en la medición de la relación entre corriente y voltaje, donde se aplica un potencial al sensor y se mide una corriente proporcional a la especie electroactiva de interés.
- Conductimétricos: Se encuentran relacionados con la medición de la conductividad a una serie de frecuencias y van a depender de los cambios de la conductividad eléctrica de un material, que será ocasionado por la presencia del compuesto a investigar.

Las ventajas que puede proporcionar el uso de sensores electroquímicos son: la detección de múltiples analitos en una muestra, se utilizan en fluidos corporales cumpliendo como objetivo reducir el tiempo y costo del análisis de las muestras y

poder miniaturizar los equipos, para hacerlos más portátiles que otro tipo de técnicas de análisis (Klimuntowski, et al., 2020).

3.7.4 El uso de biosensores para el análisis de cannabinoides

3.7.4.1 Biosensores electroquímicos en el análisis de cannabinoides

Como se mencionó anteriormente, constantemente se realizan investigaciones para encontrar una forma de análisis eficiente, rápida y de bajo costo para cannabinoides, especialmente en fluidos, debido a los requisitos de legalidad en los distintos países. Esto da a la apertura de ampliar las investigaciones en los biosensores, especialmente electroquímicos, dado las cualidades que poseen.

Se han realizado distintos estudios, con distintas técnicas electroquímicas cada una con sus respectivas ventajas y desventajas para su análisis de cannabinoides (Klimuntowski, et al 2020) como ejemplo:

- **Utilizando matrices mediadas:** Consiste en poner en contacto una muestra de fluido corporal con una imina que sea capaz de reaccionar con el cannabinoide a analizar, para que produzca un cambio significativo en la lectura del análisis (Wanklyn, et al. 2016). Este tipo de sensores mostraron una precisión y estabilidad mejorada e incluso son lo suficientemente sensibles como para detectar cannabinoides en la saliva o sudor donde las concentraciones son nanomolares (Desrosiers, et al., 2015), sin embargo, como desventaja tuvieron que su límite de detección no era lo suficientemente sensible ya para aplicaciones forenses, igualmente, que la adición de un mediador complica el procedimiento de detección en el que se busca una facilidad de uso y fabricación (Klimuntowski, et al., 2020).
- **Electrodos de trabajo de carbono:** Este tipo de electrodos son ampliamente utilizados debido a sus propiedades como son: su amplia ventana de potencial, su estabilidad química, su bajo costo y una superficie fácil de modificar, lo que confiere lograr una correcta atracción entre analito y las cargas superficiales del electrodo (Klimuntowski, et al., 2020). Con la correcta

utilización de los electrodos de carbono se han podido detectar concentraciones muy bajas de cannabinoides en fluidos corporales, sin embargo, presentan como desventajas las alteraciones del sensor debido a su sensibilidad al pH (Balbino et al., 2016). En la tabla 2 se muestran unos ejemplos de análisis con este tipo de electrodos para $\Delta 9$ -THC.

Tabla 2. LOD Y LOQ de 3 análisis realizados con electrodos de carbono para el análisis de $\Delta 9$ -THC. Fuente: Klimuntowski, et al., 2020.

Electrodo	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)
Carbón vítreo	0.34	1.1
Carbón vítreo	0.195	0.66
Electrodo serigrafiado	943	2830

En 2019, Mishra, et al., realizaron una investigación donde desarrollaron un anillo vestible el cual contiene un sensor voltamétrico de THC y al mismo tiempo, incluye un biosensor amperométrico de alcohol, el cual contiene la electrónica necesaria para ser totalmente portable. El sensor para la detección de THC se basa en un electrodo de MWCNT/carbono junto con un transductor de azul de Prusia, el cual es recubierto con una capa de reactivo de alcohol oxidasa/quitosano, para la detección del alcohol. Sus resultados mostraron que tanto el THC como el alcohol se pueden detectar simultáneamente con una muestra de saliva en aproximadamente 3 minutos. El anillo ofrecería un límite de detección de 0.5 μM , el cual es adecuado para detectar THC incluso 24 h después de haber consumido marihuana (Mishra, et al., 2019).

Por otro lado, se han propuesto métodos que han intentado mejorar las deficiencias de los sensores tradicionales como son: los electrodos de platino, voltamperometría de arrastre por absorción y los inmunosensores (Klimuntowski, et al., 2020).

Como se muestra en la Tabla 3 y de acuerdo a la bibliografía consultada se pueden apreciar las ventajas y desventajas que proporcionan el uso de distintos tipos de biosensores electroquímicos, como ejemplo se tiene el uso de biosensores de platino y oro en los cuales tienen como ventaja una detección rápida y una mejora

considerable de sensibilidad, sin embargo, dentro de sus desventajas poseen que existe una baja estabilidad en este tipo de nanomateriales y mayor tiempo invertido para calibrar los sensores (Balbino et al., 2012, Dronova et al., 2016). Por otro lado, en el caso de los biosensores fabricados con métodos de bajo coste como son con serigrafía y pasta de carbono tienen como ventaja una detección rápida y una alta especificidad, no obstante, su límite de detección de cannabinoides está por encima de otros tipos de materiales utilizados como los desarrollados con inmunosensores electroquímicos (Klimuntowski, et al., 2020); Asimismo, hay investigaciones como la de Iglesias y colaboradores que en 2020 desarrollaron un biosensor carbono-sonogel-pedot (3,4-etilendioxitiofeno) el cuál mostró una mayor respuesta electroquímica para CBD, además de la posibilidad de renovar fácilmente la superficie del electrodo mediante un método de pulido.

Tabla 3. Ejemplos de distintas investigaciones que ponen a prueba el uso de biosensores electroquímicos para la detección de cannabinoides.

Electrodo	Analito	Intervalo lineal	LOD	LOQ	MATRIZ	REF.
Platino	Δ^9 -THC	2.51-12.57 $\mu\text{g/mL}$	8.49 $\mu\text{g/mL}$	28.3 $\mu\text{g/mL}$	Preparación orgánica	Balbino, et al., 2012
Inmunosensor de carbón vítreo	Δ^9 -THC	0.01-10 ³ $\mu\text{g/mL}$	0.0033 $\mu\text{g/mL}$	n.e	Suero de rata	Alam et al., 2018
Sonogel-Carbon-Pedot	CBD	1.59-19.1 μM	0.94 μM	3.14 μM	EtOH/BB	Iglesias et al., 2020
Sonogel-Carbon-Pedot	CBN	1.61-25.8 μM	1.29 μM	4.31 μM	EtOH/BB	Iglesias et al., 2020
Platino	AM-2201 (Cannabinoide sintético)	1.39-33.4 μM	1.03 μM	n.e	TBAP/ACN	Dronova et al., 2016
Platino	FUP-PB-22 (Cannabinoide sintético)	1.26-30.3 μM	0.71 μM	2.58 μM	TBAP/ACN	Dronova et al., 2016
Electrodo serigrafiado de carbono	Δ^9 -THC	4.00-20.0 μM	1.00 μM	n.e	KNO_3	Balbino, et al., 2016
Voltamperometría de redisolución por absorción	Δ^9 -THC	157-2201 $\mu\text{g/mL}$	157 $\mu\text{g/mL}$	n.e	Saliva artificial pH 10	Nissim et al., 2015
Carbón vítreo	Δ^9 -THC	1.6-12.6 $\mu\text{g/mL}$	0.34 $\mu\text{g/mL}$	0.66 $\mu\text{g/mL}$	Preparación orgánica	Balbino, et al., 2012
Mediador 2,6-dicloro-p-aminofenol	Δ^9 -THC	15.7-77.0 $\mu\text{g/mL}$	7.8 $\mu\text{g/mL}$	n.e	Buffer pH 10	Klimuntowski, et al., 2020

n.e= no específica

3.7.4.2 Biosensores ópticos en el análisis de cannabinoides

Los biosensores ópticos han estado en constante investigación para ser utilizados en el análisis de cannabinoides, debido a que pueden detectar las interacciones que tiene un analito con otro elemento de reconocimiento biomolecular inmovilizado en la superficie del sensor. Gracias a estas cualidades han sido aprovechadas para cuantificar y caracterizar moléculas de bajo peso molecular, siendo utilizadas en teranóstica, farmacia, seguridad alimentaria, monitorización medioambiental y seguridad nacional (Malekzad et al., 2018).

Han surgido distintas investigaciones sobre la detección de cannabinoides basada en la fluorescencia, la cual cada vez se hace más popular debido a su detección rápida, su simplicidad, alta sensibilidad, la capacidad de detectar analitos en pequeños volúmenes y la posibilidad de desarrollar dispositivos de bajo coste (Puiu et al., 2022). Además, las técnicas con puntos cuánticos fluorescentes han mejorado enormemente la detección de cannabinoides. Se han utilizado inmunoensayos de flujo lateral acoplados a dispositivos analíticos de fluorescencia para detectar el THC en saliva (Wang et al., 2018).

La colorimetría se ha utilizado debido a que es un método intuitivo para obtener resultados positivos o negativos en inmunoensayos de flujo lateral dado por la facilidad que es percibir los cambios de color en zonas específicas, lo que proporciona la información que indica la presencia o ausencia del analito objetivo sin la necesidad de un equipo especial. La mayoría de este tipo de técnicas implican el uso de enzimas como la fosfatasa alcalina (Puiu et al., 2022).

En 2021 Yu y colaboradores, desarrollaron un biosensor para el análisis de THC en saliva, a la cual nombraron “EPOCH”, “sonda rápida para la inhalación de cannabis en el sitio”, por sus siglas en inglés. El instrumento presenta un diseño especial, donde se incluye una membrana radial y un sensor de transmisión óptica, todo incluido en un cartucho totalmente portable y compacto. EPOCH permitió completar un análisis en 5 minutos con un LOD de 0.17 ng/ml de THC, el análisis se realizó en personas que fumaron cannabis, o ingirieron algún alimento que lo contenía, sin

embargo, se percibió que era más complicado detectar el THC después de las primeras 6 horas de consumir cannabis, por la reducción de la concentración en el organismo (Yu, et al., 2021).

En la investigación realizada por Sivashanmugan y colaboradores en 2019 utilizan la cromatografía en capa fina en tándem con la espectroscopía Raman mejorada en superficie (SERS), logrando la detección de THC en fluidos biológicos complejos con un espectrómetro Raman portátil. En el artículo mencionan que se utilizaron sustratos SERS ultrasensibles basados en tierra de diatomeas integradas con nanopartículas de oro para detectar niveles de trazas de biomarcadores de cannabis en la saliva.

En 2017, se realizó un estudio donde se puso a prueba un biosensor basado en cristal fotónico, el cual consistía de un resonador con una estructura bidimensional de doble anillo, para la detección de cannabinoides en sangre. El objetivo del estudio fue proporcionar un diseño del biosensor capaz de realizar una detección precisa sin comprometer la sensibilidad del dispositivo, para su análisis se utilizó una herramienta de simulación. Los espectros transmitidos de salida mostraron cambios en su frecuencia debido al cambio en el índice de refracción cuando se analizaba la sangre con presencia de cannabis, con esto se diferenciaba claramente las señales de la sangre “normal” y la sangre con presencia de cannabis, los investigadores proponen que en un futuro no muy lejano se puedan fabricar en masa, con la ventaja de ser baratos, compactos y efectivos (Roy, et al.,2017).

De acuerdo a la bibliografía consultada en la tabla 4 se puede identificar cuáles son las ventajas y desventajas de utilizar ciertos tipos de biosensores ópticos; como ejemplo el uso de sustrato de papel Whatman proporciona como ventaja una detección rápida no radioactiva, un alto rendimiento y la posibilidad de utilizar pocas cantidades de muestra, sin embargo, tiene como desventaja su baja reproducibilidad; por otro lado , al utilizar microplacas ELISA se consigue una alta especificidad y selectividad, pero su desventaja recae en la necesidad de utilizar reactivos y la cantidad de pasos y tiempo involucrados para la detección; en el caso del uso de microplacas funcionalmente activas su beneficio destaca en su alta

sensibilidad y los bajos volúmenes de muestra necesarios para la detección, sin embargo, también es necesario el uso de reactivos y los múltiples pasos de lavado (Puiu et al., 2022).

Tabla 4. Ejemplos de distintas investigaciones que ponen a prueba el uso de biosensores ópticos para la detección de cannabinoides.

Electrodo	Analito	Intervalo lineal	LOD	LOQ	MATRIZ	REF.
Partículas fluorescentes-Ficoeritrina	$\Delta 9$ -THC	0.03-318 nM	0.03 nM	0.01 nM	Saliva	Dagar, et al., 2021
Sustrato de Tereftalato de polietileno/ electrodo de oro	$\Delta 9$ -THC	0.31-318 nM	308 pM	n.e	Saliva	Dagar, et al., 2021
Nanopartículas de oro-diatomeas	$\Delta 9$ -THC	31.85-317 $\mu\text{g/mL}$	31.85 μM	n.e	Orina	Dagar, et al., 2021
THC-AuNPAb	$\Delta 9$ -THC	n.e	0.17 ng/mL	0.66 ng/mL	Saliva	Yu, et al., 2021
Sustrato de papel Whatman grado 1	$\Delta 9$ -THC	n.e	0.1 ng/ml	n.e	Saliva	Puiu, et al., 2022
Membrana de nitrocelulosa	JWH-073	5.0–1000 ng/mL	0.53 ng/mL	n.e	Saliva	Puiu, et al., 2022
Microplaca ELISA	$\Delta 9$ -THC	0.625–10 $\mu\text{g/mL}$	0.625 $\mu\text{g/mL}$	n.e	buffer	Boonyayothin, et al., 2022
Microplacas funcionalmente activadas	$\Delta 9$ -THC	5–30 ng/mL	5.12 ng/mL	n.e	Orina sintética	Puiu, et al., 2022
Microplacas funcionalmente activadas	CBD	5–30 ng/mL	7.63 ng/mL	n.e	Orina sintética	Puiu, et al., 2022
Nanopartículas de oro-diatomeas	$\Delta 9$ -THC	n.e	0.1 ng/ml	0.85 ng/mL	Saliva	Sivashanmugan, et al., 2019

n.e= no específica

3.8 NANOTECNOLOGÍA

En los últimos años, se ha estudiado el uso de materiales de tamaño nanométrico para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, su importancia es debido a que los nanomateriales que se utilizan tienen una escala similar a las que poseen las moléculas biológicas. En la nanotecnología, los límites de tolerancia con respecto al tamaño son de 1 a 100 nm, por tal motivo, la nanotecnología se puede definir como el diseño, caracterización, producción y aplicación de materiales,

estructuras y sistemas que poseen el tamaño y forma dentro del rango de la nanoescala (Tekade, et al., 2017).

Los principales usos que se le ha dado a la nanotecnología en la medicina son: para la administración de fármacos, diagnóstico, ingeniería de tejidos e implantes, mejorar la biodisponibilidad y dispositivos médicos (Tekade, et al., 2017).

Las ventajas que posee el uso de nanopartículas dentro de la rama de la biología, farmacia y medicina son: ser más específicos, las nanomedicinas pueden ser liberados en tejidos específicos reduciendo la toxicidad y efectos secundarios en otros tejidos a lo cuales no van dirigidos, mejorando los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos. Por otro lado, se les ha dado uso en dispositivos médicos de análisis, por ejemplo, las nanopartículas de oro son predominantes de la señal de tiras inmunocromatográficas tradicionales, y las nanopartículas de conversión ascendentes que son utilizadas en inmunoensayos de flujo lateral debido a que emiten luz visible o ultravioleta, cuando se excitan con luz infrarroja (Mostowtt, et al., 2017).

Dependiendo del tipo de nanopartículas que se utilicen y su forma de fabricación, los costos pueden ser más elevados que los dispositivos utilizados comúnmente, sin embargo, a largo plazo, al ser más específicos reducirían el tiempo y costos de largos tratamientos de enfermedades como el cáncer (Pautler, et al., 2010).

3.8.1 Tipos de materiales usados en nanotecnología

Se busca el desarrollo e investigación de materiales que mejoren la respuesta terapéutica y al mismo tiempo sean inocuos para el paciente. Se utilizan distintos tipos como ejemplo: los nanocristales, nanofibras, nanopartículas y nanotubos, la elección se realiza dependiendo de sus propiedades mecánicas electrónicas, ópticas, magnéticas y catalíticas (Ranganathan et al., 2012).

Los principales materiales utilizados en nanotecnología son:

- Nanosuspensiones: Dispersiones bifásicas coloidales submicronicas de partículas de fármacos, que son estabilizadas con excipientes, tales como:

tensoactivos y polímeros, sus ventajas se encuentran al mejorar la solubilidad, velocidad de disolución y la adhesión de las partículas del fármaco a las membranas celulares (Attari, et al., 2016).

- Nanopartículas poliméricas: Son partículas sólidas coloidales preparadas a partir de polímeros biodegradables o no biodegradables, dentro de sus características principales se encuentran: su estabilidad en la sangre, su baja toxicidad, poseen propiedades de liberación controlada o sostenida, biocompatibilidad con tejidos y células, etc. (Guerrero, et al., 2014).
- Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético: Son partículas sintéticas de maghemita y magnetita con núcleos de entre 10 y 100 nm de diámetro, están recubiertas con ciertos polímeros para que sean biocompatibles y mejorar su perfil de distribución en sangre, han sido utilizados para mejorar el contraste de las imágenes por resonancia magnética, para la reparación de tejidos, en inmunoensayos, acoplados en medicamentos para el tratamiento del cáncer, etc. (Mahmoudi, et al., 2011).
- Nanopartículas metálicas: Son partículas inorgánicas de tamaño nanométrico, especialmente fabricadas de los metales alcalinos y metales nobles como el cobre, la plata y el oro, ya sea de naturaleza simple o compuesta. Gracias a sus propiedades físico-químicas y ópticas se han utilizado para el desarrollo de nuevos nanodispositivos que se pueden utilizar en distintas ramas de la medicina y la farmacéutica. Se puede preparar y estabilizar mediante métodos físicos, químicos y biológicos para el enfoque químico como: técnicas electroquímicas, reducción química, entre otras (Kulkarni, et al., 2014).
- Nanotubos de carbono y fullerenos: Son estructuras tubulares tridimensionales compuestas exclusivamente por átomos de carbono, con un diámetro de decenas de nanómetros. A pesar de que su baja dispersabilidad es el mayor obstáculo para su uso en medicinas, son utilizados e investigados debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas que los hace ideales para la administración de fármacos y la focalización (Li, et al., 2015).

- Puntos cuánticos: Son nanocristales semiconductores coloidales con excelentes propiedades fotoluminiscentes, con rendimientos cuánticos aceptables y resistencia al fotoblanqueo, por otro lado, poseen propiedades ópticas únicas como: espectros de emisión sintonizables, mayor brillo, fotoestabilidad, etc. (Wang, et al., 2014).
- Dendrímeros: Son nanotransportadores poliméricos tridimensionales altamente ramificados de diámetros que van de 1 a 10 nm, los cuales debido a sus propiedades estructurales y físicas los convierten en una opción factible para la administración de fármacos dirigidos (Tekade, et al., 2017).
- Liposomas: Los liposomas son vesículas esféricas con una membrana compuesta de una doble capa de fosfolípidos con un diámetro medio de 100 nm. Los avances en sus investigaciones han dado lugar a ser usados como transportadores de fármacos anticancerígenos, antifúngicos y antibióticos (Bozzuto, et al., 2015).

3.8.2 La nanotecnología aplicada en la detección de cannabinoides

Como se mencionó anteriormente, la nanotecnología tiene distintas aplicaciones dentro del campo de la medicina y la farmacéutica, una de ellas es el uso en dispositivos médicos de análisis, brindando ventajas como una reducción de tiempo en el análisis, y resultados más precisos, por tal motivo, su aplicación se ha llevado a cabo, en distintas pruebas donde se requiere de resultados rápidos y confiables, tal como se utiliza para el análisis de drogas en fluidos biológicos, como el cannabis (Mostowtt, et al., 2017).

Usualmente se utiliza la nanotecnología como complemento a otras técnicas para optimizar sus resultados y velocidad de análisis, tal es el caso, de una investigación realizada en 2020, en donde se utilizaron nanopartículas de conversión ascendente para fabricar tiras de un inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) para mejorar la señal que mide las concentraciones de THC. Los resultados que obtuvieron fueron un aumento del 20% en la intensidad de las señales de la prueba comparada con la prueba LFIA estándar, al mismo tiempo, la prueba de LFIA optimizado con las

nanopartículas mostraron un nivel de sensibilidad y reproducibilidad bastante aceptable, con un límite de detección cuantitativa de 2 ng ml^{-1} (Chand, et al., 2021).

En 2014, se desarrolló una investigación sobre un método de detección y determinación de cannabinoides mediante nanopartículas de plata basado en resonancia de plasmón superficial, se analizaron los 3 cannabinoides más importantes, Δ^9 -THC, CBD y CBN, la metodología consistió en hacer reaccionar los cannabinoides con $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ en un medio básico a $80 \text{ }^\circ\text{C}$ para la formación de las nanopartículas de plata, mismas que fueron caracterizadas por microscopía electrónica de transmisión y espectroscopía de absorción UV-Vis. La detección visual de las nanopartículas se observaba a simple vista dado que la disolución obtenida mostró un cambio de coloración a marrón. La curva de calibración, de la concentración de cada analito a la absorbancia de 410 nm , fue lineal en el rango de $0.1 - 5.0 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Los límites de detección se muestran en la tabla 3 (Amjadi, et al., 2014).

Tabla 5. Límite de detección de cada uno de los cannabinoides analizados en el artículo realizado por Amjadi, et al.

ANALITO	LOD
Δ^9 -THC	$0.065 \text{ } \mu\text{g/ml}$
CBN	$0.077 \text{ } \mu\text{g/ml}$
CBD	$0.052 \text{ } \mu\text{g/ml}$

En la investigación concluyen que debido a que las señales de absorbancia son proporcionales a la concentración de cannabinoides totales analizados, este método podría constituir una valiosa aplicación para la ciencia forense e incluso para analizar muestras de la calle (Amjadi, et al., 2014).

4 CONCLUSIONES

Tras la revisión de la bibliografía consultada se puede considerar que el uso de cannabis para futuros tratamientos médicos es un hecho, dado que entre más estudios se realizan más beneficios demuestra, sin embargo, sus investigaciones

son recientes, por tal razón, se motiva a los científicos a seguir, analizando todas sus propiedades tanto químicas, físicas y analizar las consecuencias de su uso a largo plazo. Se podría considerar que México va por buen camino con las nuevas regulaciones aprobadas, lo que facilitara su análisis futuro.

Se tiene claro que las técnicas convencionales de análisis del cannabis y cannabinoides, como el HPLC o la cromatografía de gases, proporcionan datos precisos, que son indispensable cuando se requiere información exacta y precisa que brinde información de los componentes del cannabis, sin embargo, su desventaja recae en lo costoso que llegan a ser, sin contar el tiempo que toma el realizar una sola muestra, esto nos lleva a desarrollar nuevas técnicas que puedan ser utilizadas para momentos específicos, con menores costos, sean compactos y que se realicen con mayor velocidad, situación que los sensores y biosensores están cumpliendo con un buen trabajo, y que podrían ser utilizados para pruebas rápidas antidrogas.

Por otro lado, se ha utilizado la nanotecnología como complemento a otras técnicas, haciendo que los análisis sean más rápidos y específicos. Las investigaciones realizadas con este tipo de tecnología han mostrado resultados prometedores al poder analizar en muestras biológicas donde es más complicado obtener resultados confiables, sin embargo, se debe continuar sus investigaciones dado que las nanopartículas que han mostrado mejores resultados son las nanopartículas metálicas, las cuales eleva su costo.

5 RECOMENDACIONES

Este trabajo, debido a la situación que se vive actualmente por el COVID- 19, se realizó de forma completamente bibliográfica, por lo cual, se recomienda seguir su estudio, analizando otras bibliografías comparables y a poder ser, realizar pruebas prácticas que beneficien la investigación y la evolución de la misma.

- Abrams, D., & Guzman, M. (2015). *Cannabis in cancer care. Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(6), 575–586.
- Administración de medicamentos y alimentos (2019). *Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new steps to advance agency's continued evaluation of potential regulatory pathways for cannabis-containing and cannabis-derived products.*
- Administración de medicamentos y alimentos (2018). *FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy*
- Amirav, A., Neumark, B., Margolin, K., Fialkov, A., Tal, N. (2021). *Cannabis and its cannabinoids analysis by gas chromatography–mass spectrometry with Cold El. 2021*, de J Mass Spectrom.
- Amjadi, M., & Sodouri, T. (2014). *A Surface Plasmon Resonance-Based Method for Detection and Determination of Cannabinoids Using Silver Nanoparticles. Journal of Applied Spectroscopy*, 81(2), 232–237.
- Ángeles G., Brindis F., Niizawa S., Ventura R. (2014). *Cannabis sativa L., una planta singular. revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45, 4. De Scielo Base de datos.
- Aso, E., Ferrer I. (2014). *Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. frontier in Pharmacology*, 5.
- Attari, Z., Bhandari, A., Jagadish, P.C., Lewis, S., 2016. *Enhanced ex vivo intestinal absorption of olmesartan medoxomil nanosuspension: preparation by combinative technology. Saudi Pharm. J.* 24 (1), 57–63.
- Baeza, A. (2015). *Sensores y Biosensores Electroquímicos*. Facultad de Química UNAM, 1-10.
- Balbino, MA; Oiye, É. N.; Ribeiro, MFM; Júnior, JWC; Eleotério, IC ; Ipólito, AJ ; de Oliveira, MF (2016) *Uso de electrodos serigrafados para la cuantificación de cocaína y Δ^9 -THC: adaptaciones a sistemas portátiles con fines forenses . J. Electroquímica de estado sólido.* 20, 2435.

- Boonyayothin, W., Kobtrakul, K., Khositanon, P., Vimolmangkang, S., & Phoolcharoen, W. (2022). *Development of a plant-produced recombinant monoclonal antibody against Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) for immunoassay application. *Biotechnology reports (Amsterdam, Netherlands)*, 34, e00725. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2022.e00725>*
- Bozzuto, G., Molinari, A., 2015. *Liposomes as nanomedical devices. *Int. J. Nanomed.* 975–999.*
- Cardenia, V., Gallina Toschi, T., Scappini, S., Rubino, R. C., & Rodriguez-Estrada, M. T. (2018). *Development and validation of a Fast gas chromatography/mass spectrometry method for the determination of cannabinoids in Cannabis sativa L. *Journal of Food and Drug Analysis.**
- Desrosiers, NA; Scheidweiler, KB; Huestis, MA *Cuantificación de seis cannabinoides y metabolitos en líquido oral mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem. *Examen de drogas. Anal.* 2015, 7 , 684.*
- Dronova, M., Smolianitski, E., & Lev, O. (2016). *Electrooxidation of New Synthetic Cannabinoids: Voltammetric Determination of Drugs in Seized Street Samples and Artificial Saliva. *Analytical Chemistry*, 88(8), 4487–4494. doi:10.1021/acs.analchem.6b00368*
- Friedman, D., Devinsky O. (2015). *Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *The new england journal of medicine*, 373, 1048-1058.*
- Guerrero-Cázares, H., Tzeng, S.Y., Young, N.P., Abutaleb, A.O., Quiñones-Hinojosa, A., Green, J.J., 2014. *Biodegradable polymeric nanoparticles show high efficacy and specificity at DNA delivery to human glioblastoma in vitro and in vivo. *ACS Nano* 8 (5), 5141–5153.*
- Góngora, O., Gómez, Y., Riverón, W., Bauta, R. (2020). *Efectos terapéuticos de los cannabinoides. *Revista de Estudiantes de la Salud en Las Tunas*, 2.*
- Habib, G., & Artul, S. (2018). *Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 24(5), 255–258.*
- Iglesias, D., García-Guzmán, J. J., Zanardi, C., Palacios-Santander, J. M., Cubillana-Aguilera, L., & Pigani, L. (2020). *Fast electroanalytical determination of Cannabidiol and Cannabinol in aqueous solution using*

- Sonogel-carbon-PEDOT devices. Journal of Electroanalytical Chemistry, 114591. doi:10.1016/j.jelechem.2020.11459*
- Inzunza, G., Peña A. (2019). *Del cannabis a los cannabinoides una perspectiva médico-científica*. Revista Médica UAS, 9, 96-114.
 - JoVE Science Education Database. (2021) *BioengineeringOptical Biosensing*. JoVE, Cambridge, MA.
 - Klimuntowski, M., Alam, M., Singh, G., & Howlader, M. R. (2020). *Electrochemical Sensing of Cannabinoids in Biofluids: A Non-Invasive Tool for Drug Detection*. ACS Sensors.
 - Kulkarni, N., Muddapur, U., 2014. *Biosynthesis of metal nanoparticles: a review*. J. Nanotechnoly.
 - Ladha, K., Ajrawat P., Yang Y., Clarke H. (2020). *Understanding the Medical Chemistry of the Cannabis Plant is Critical to Guiding RealWorld Clinical Evidence*. Molecules, 25.
 - Mahmoudi, M., Sant, S., Wang, B., Laurent, S., Sen, T., 2011. *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy*. Adv. Drug Deliv. Rev.63 (1), 24–46.
 - Mandrioli, M., Tura, M., Scotti, S., & Gallina Toschi, T. (2019). *Fast Detection of 10 Cannabinoids by RP-HPLC-UV Method in Cannabis sativa L*. Molecules, 24(11), 2113.
 - Manganiello, (2012). *Los sensores químicos y su utilidad en el control de gases contaminantes*. Revista INGENIERÍA UC, 19(1),74-88. [fecha de Consulta 12 de septiembre de 2021].
 - Malekzad, H., Sahandi Zangabad, P., Mohammadi, H., Sadroddini, M., Jafari, Z., Mahlooji, N., ... Hamblin, M. R. (2018). *Noble metal nanostructures in optical biosensors: Basics, and their introduction to anti-doping detection*. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 100, 116–135. doi:10.1016/j.trac.2017.12.006
 - Mehrotra, P. (2016). *Biosensors and their applications – A review*. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 6(2), 153–159.

- Mills B., Yepes A., Nugent K. (2015). *Synthetic Cannabinoids. The American Journal of the Medical Sciences*, 350, 59-62.
- Mishra, R. K., Sempionatto, J. R., Li, Z., Brown, C., Galdino, N. M., Shah, R., Wang, J. (2020). Simultaneous detection of salivary Δ^9 -tetrahydrocannabinol and alcohol using a Wearable Electrochemical Ring Sensor. *Talanta*, 211, 120757. doi:10.1016/j.talanta.2020.12075.
- Mostowtt, T., & McCord, B. (2017). *Surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) as a method for the toxicological analysis of synthetic cannabinoids.* *Talanta*, 164, 396–402. doi: 10.1016/j.talanta.2016.11.002.
- Mustafa W., Elgendy N., Salama S., Jawad M., Eltoukhy K. (2021). *The Effect of Cannabis on the Clinical and Cytokine Profiles in Patients with Multiple Sclerosis.* Hindawi, 2021, 1-11.
- Nissim R, Compton RG. Absorptive stripping voltammetry for cannabis detection. *Chem Cent J.* 2015 Jul 1;9:41. doi: 10.1186/s13065-015-0117-0.
- Li, Z., Liu, Z., Sun, H., Gao, C., 2015. *Superstructured assembly of nanocarbons: fullerenes, nanotubes, and graphene.*
- Patel, B., Wene, D., & Fan, Z. (Tina). (2017). *Qualitative and quantitative measurement of cannabinoids in cannabis using modified HPLC/DAD method.* *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 146, 15–23.
- Pautler, M., Brenner, S., 2010. *Nanomedicine: promises and challenges for the future of public health.* *Int. J. Nanomed.* 5 (8039.2).
- Peña, A. (2015). *LA QUÍMICA DEL CANNABIS Y MÉTODOS PARA SU ANÁLISIS.* Universidad Interamericana de Puerto Rico.
- Prospéro O., Ruiz A., Cortés J., Herrera A., Méndez M. (2019). *Marihuana: legalización y atención médica. revista de facultad de medicina*, 62, 6-24.
- Puiu, M., & Bala, C. (2022). Affinity Assays for Cannabinoids Detection: Are They Amenable to On-Site Screening? *Biosensors*, 12(8), 608. <https://doi.org/10.3390/bios12080608>
- Radwan, M. M., Wanas, A. S., Chandra, S., & ElSohly, M. A. (2017). *Natural Cannabinoids of Cannabis and Methods of Analysis. Cannabis Sativa L. - Botany and Biotechnology*, 161–182.

- Ranganathan, R., Madanmohan, S., Kesavan, A., Baskar, G., Krishnamoorthy, Y.R., Santosham, R., et al., 2012. *Nanomedicine: towards development of patient-friendly drug-delivery systems for oncological applications*. *Int. J. Nanomed.* 7 (1043), e1060.
- D. Roy, D. R. Beltur and P. Sharan, "Detection of Marijuana in blood using GaAs substrate based photonic sensor," *2017 International Conference on Circuits, Controls, and Communications (CCUBE), 2017*, pp. 149-154, doi: 10.1109/CCUBE.2017.8394161.
- Santisteban-Arenas, R. R. (2020) *Perfiles fitocannabinoides en cannabis medicinal veterinario: ¿qué es y por qué debe importar?*
- Schilling S., Melzer R., McCabe P. (2020). *Cannabis sativa* de University College Dublin, Ireland.
- Schleide L., Mechoulam R., Saban N., Meir G., Novack V. (2019). *Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy*. *Scientific Reports*.
- Sebastien Béguerie e Ignacio García. (2013). *Estudio comparativo para la cuantificación de THC, CBD y CBN poniendo en práctica el método Alpha-CAT TLC y el GC-FID*.
- Secretaría de gobernación (2021). *Reglamento de la ley general de salud en materia de control sanitario para la producción, investigación y uso medicinal del cannabis y sus derivados farmacológicos*.
- Serra S., Palomares P., Pinto M., Almeida E. (2015). *Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica*. *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES*, 13, 244-250.
- Shevyrin, V., Morzherin, Yu. (2015). *Cannabinoids: structures, effects, and classification*. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 64, 1249-1266.
- Sivashanmugan K, Zhao Y, Wang AX. Tetrahydrocannabinol Sensing in Complex Biofluid with Portable Raman Spectrometer Using Diatomaceous SERS Substrates. *Biosensors (Basel)*. 2019 Oct 14;9(4):125. doi: 10.3390/bios9040125.

- Skoog, D. A. (2020). *Fundamentos de química analítica. Vol. 2* (Vol. 2). Reverté.
- Suarez, D., Morales, Y. (2018). *principios básicos de la cromatografía líquida de alto rendimiento para la separación y análisis de mezclas*. Semilleros: Formación Investigativa, 4, 7-14.
- Tekade, R. K., Maheshwari, R., Soni, N., Tekade, M., & Chougule, M. B. (2017). *Nanotechnology for the Development of Nanomedicine. Nanotechnology-Based Approaches for Targeting and Delivery of Drugs and Genes*, 3–61. doi:10.1016/b978-0-12-809717-5.00001-4
- Volkow N. (2015). *La marihuana* de National Institute on Drug Abuse.
- Wang, Y., Hu, A., 2014. *Carbon quantum dots: synthesis, properties and applications*. J. Mater. Chem.
- Wang, X.; Zhang, W.L.; Lv, F.; Guo, S. (2018) Recent progress in two-dimensional inorganic quantum dots. Chem. Soc. 47, 586–625
- Wanklyn, C.; Burton, D .; Enston, E .; Bartlett, CA ; Taylor, S .; Raniczkowska, A .; Black, M .; Murphy, L. *Sensor serigrafado desechable para la detección electroquímica de delta-9-tetrahydrocannabinol en saliva sin diluir* . Chem. Centavo. J. 2016, 10, 1.
- Yu H, Lee H, Cheong J, Woo SW, Oh J, Oh HK, Lee JH, Zheng H, Castro CM, Yoo YE, Kim MG, Cheon J, Weissleder R, Lee H. A rapid assay provides on-site quantification of tetrahydrocannabinol in oral fluid. Sci Transl Med. 2021 Oct 20;13(616):eabe2352. doi: 10.1126/scitranslmed.abe2352. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669441.