



Casa abierta al tiempo

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

## Unidad Xochimilco

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
LIC. EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL

“DISEÑO, DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE FORMULACIÓN EN GEL TÓPICO  
HIDROALCOHÓLICO CONTENIENDO CANNABIDIOL COMO ADYUVANTE PARA EL  
TRATAMIENTO DE DOLORES REUMÁTICOS EN ADULTOS MAYORES.”

ALUMNA PERALTA MIRANDA ARANZA  
MATRÍCULA 2173067093

ASESOR INTERNO: DRA. MARÍA LUISA DE LOURDES PÉREZ GONZÁLEZ  
NO ECONÓMICO: 22258

Q.F.I. ALIONKA CITLALI P. ÁNGELES MORENO  
CÉDULA PROFESIONAL: 4586049

FECHA DE REGISTRO: 21 DE OCTUBRE DEL 2021

FECHA DE INICIO: 4 DE NOVIEMBRE DEL 2021

FECHA DE TÉRMINO: 4 DE MAYO DEL 2022

## ÍNDICE

1. NOMBRE ESPECÍFICO .....	4
2. PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE .....	4
3. RESUMEN .....	4
4. INTRODUCCIÓN .....	4
5. JUSTIFICACIÓN .....	6
6. ANTECEDENTES .....	7
7. HIPÓTESIS .....	9
8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	9
9. OBJETIVO GENERAL.....	9
10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
11. METODOLOGÍA .....	10
11.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA LA ELABORACIÓN DEL GEL HIDROALCOHÓLICO .....	10
11.1.1. CONCEPTOS FUNDAMENTALES DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS .....	10
11.1.2. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN DEL GEL HIDROALCOHOLICO	11
11.2. CARACTERÍSTICAS FÍSICO QUÍMICAS DEL CBD.....	12
11.3. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LOS EXCIPIENTES ...	13
11.3.1. CARBOPOL.....	13
11.3.2. TRIETANOLAMINA .....	14
11.3.3. MENTOL NATURAL .....	15
11.3.4. ACEITE ESENCIAL DE EUCALIPTO .....	16
11.3.5. EMULGIN SLM 20 POLISORBATO 20 .....	16
11.3.6. ACEITE MINERAL .....	17

11.4.	FUNDAMENTOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD PARA SU CARACTERIZACIÓN .....	18
11.5.	PREFORMULACIÓN DE GEL HIDROALCOHÓLICO .....	18
11.6.	PRUEBAS DE SOLUBILIDAD .....	19
	11.6.1.INTRODUCCIÓN .....	19
	11.6.2.OBJETIVO .....	19
	11.6.3.EQUIPOS Y MATERIALES .....	19
	11.6.4.DESARROLLO .....	20
11.7.	DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.....	20
	11.7.1.FORMULACIÓN.....	20
	11.7.2.EQUIPOS Y MATERIALES .....	22
	11.7.3.DESARROLLO .....	22
11.8.	PRUEBAS DE ESTABILIDAD .....	23
	11.8.1.RESULTADOS CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS.....	23
11.9.	PRUEBAS DE CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN.....	25
	11.9.1.INTRODUCCIÓN .....	25
	11.9.2.OBJETIVO .....	25
	11.9.3.EQUIPOS Y MATERIALES .....	25
	11.9.4.DESARROLLO .....	26
12.	RESULTADOS .....	27
12.1.	GEL 25°C +- 2 .....	27
12.2.	GEL 5°C +- 2.....	27
12.3.	GEL 35°C +- 2 .....	27
12.4.	CURVA DE CALIBRACIÓN.....	28
12.5.	EFFECTIVIDAD.....	29
13.	ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	30

<b>14. CONCLUSIONES .....</b>	<b>30</b>
<b>15. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>31</b>

**TABLAS**

<b>TABLA 1. FORMAS FARMACEÚTICAS SEMISÓLIDAS.....</b>	<b>10</b>
<b>TABLA 2. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DEL CBD .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLA 3. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DEL CARBOPOL .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLA 4. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA TRIETANOLAMINA.....</b>	<b>14</b>
<b>TABLA 5. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE MENTOL .....</b>	<b>15</b>
<b>TABLA 6. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE ACEITE ESENCIAL DE EUCALIPTO .....</b>	<b>16</b>
<b>TABLA 7. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE POLISORBATO 20 .....</b>	<b>16</b>
<b>TABLA 8. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE ACEITE MINERAL .....</b>	<b>17</b>
<b>TABLA 9. RESULTADOS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD CBD .....</b>	<b>20</b>
<b>TABLA 10. FORMULACIÓN DE GEL HIDROFÍLICO.....</b>	<b>21</b>
<b>TABLA 11. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS POSTERIORES A PRUEBAS DE ESTABILIDAD .....</b>	<b>23</b>
<b>TABLA 12. CONCENTRACIONES CALCULADAS DE GELES SOMETIDOS A LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD .....</b>	<b>29</b>
<b>TABLA 13. DATOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA CURVA ESTÁNDAR .....,.....</b>	<b>29</b>

## 1. NOMBRE ESPECÍFICO

“Diseño, desarrollo y caracterización de formulación en gel tópico hidroalcohólico conteniendo cannabidiol, como adyuvante para el tratamiento de dolores reumáticos en adultos mayores”.

## 2. PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE

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

## 3. RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta del 0.2 al 2% de la población mundial, se caracteriza por la inflamación de las articulaciones lo que origina dolor, pérdida de movilidad, hinchazón y rigidez. Como tratamiento farmacológico se recomiendan una serie de medicamentos como los AINEs, entre otros. El cannabidiol (CBD) es un fármaco prometedor para el tratamiento de la artritis reumatoide pues estudios recientes han comprobado su efectividad para tratar el dolor, la inflamación, entre otros padecimientos. Sin embargo, el CBD presenta un gran inconveniente para ser administrado oralmente pues es bastante lipofílico lo que conlleva a una baja biodisponibilidad. Para este proyecto se diseñó y formuló un gel al 6% de CBD, la cual resultó ser estable pues al llevar la formulación a pruebas de estabilidad acelerada se recuperó más de un 90% de CBD.

## 4. INTRODUCCIÓN

El Colegio Americano de Reumatología, ACR por sus siglas en inglés, American College of Rheumatology, y la Liga Europea contra el Reumatismo, EULAR por sus siglas en inglés, *European Alliance of Associations for Rheumatology*, definieron a las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas (RMD) como *“un grupo diverso de enfermedades que comúnmente afectan las articulaciones, pero pueden afectar cualquier órgano del cuerpo. Suelen ser causados por problemas del sistema inmunitario, inflamaciones, infecciones o deterioro paulatino de articulaciones, músculos y huesos”* (Rome. K. Stewart S., 2020).

La RMD tiene más de 200 diferentes padecimientos que empeoran a lo largo del tiempo y que en casos graves pueden causar una discapacidad significativa y que afectan diferentes edades de la población (Rome. K. Stewart S., 2020).

En México, las enfermedades reumáticas son la segunda causa de consulta en los hospitales, éstas son enfermedades crónicas que pueden producir incapacidad e impactan en la calidad de vida de las personas. Estas enfermedades se han clasificado en seis grupos:

1. Enfermedades óseas (osteoporosis)
2. Artropatías por enfermedad metabólica (gota)
3. Artropatías degenerativas (artrosis)
4. Artropatías inflamatorias (artritis, tendinitis, bursitis)

5. Enfermedades del tejido conectivo (lupus, esclerodermia, vasculitis)
6. Alteración de los tejidos blandos o dolor de origen muscular (fibromialgia, dolor miofascial) (Observatorio del Sistema de Salud de Castilla y León, 2019).

Si bien no hay una cura para RMD es importante encontrar un tratamiento que conlleve a una mejor calidad de vida para el paciente. Como tratamiento farmacológico se utilizan fármacos que son administrados vía sistémica, dentro de ellos se encuentran medicamentos como paracetamol, tramadol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos y antidepresivos. Cabe mencionar que algunos de estos tratamientos pueden conllevar a otro tipo de problemas, por ejemplo, los opioides a largo plazo pueden causar adicción (Kidd, B. 2007). En México se utiliza como tratamiento los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), esteroides, metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina, infliximab etanercept, adalimumab, anakira, rituximab, abatacept y golimumab. (IMSS, 2010). Otro tratamiento farmacológico son las formulaciones tópicas, éstas se aplican en la proximidad del área afectada, ejerciendo una acción analgésica (Pereira, M., et al, 2012). Se han realizado estudios en los que se comprueba que la aplicación tópica de anestésicos locales posibilita concentraciones elevadas en los sitios efectores periféricos (Pereira, M., et al. 2017). Sin embargo, estos tienen el inconveniente de acumularse en la capa superior de la piel, el estrato córneo y permea poco a los estratos más profundos. El transporte sólo puede obtenerse por medio de una mejora eficaz de permeación (Lodzki, 2003).

Hoy en día hay evidencia de que el uso del cannabidiol, compuesto de la *cannabis*, como tratamiento tópico para el dolor crónico ha reducido significativamente enfermedades inflamatorias (Hongbo, L. et al., 2018).

La *cannabis* (*Cannabis sativa*) se ha utilizado con fines terapéuticos y recreativos desde hace mucho tiempo. En China según registros antiguos se conocía y utilizaba desde el año 2727 a. de C. mientras que al continente americano llegó en el siglo XVII (Expósito, C.L., 2003). Esta contiene al menos 120 fitocannabinoides, más de 300 compuestos entre terpenos y flavonoides, alcaloides, lignanamidas, amidas fenólicas y estilbenos (Flores, I. (2008) (Mac Partland, JM. 2001). Dichos compuestos se encuentran en las hojas y en la sumidad florida concentrándose principalmente en los tricomas de la flor. Dependiendo de la variedad va a cambiar la cantidad que los contengan. Las plantas femeninas del cannabis producen mayor cantidad de tricomas glandulares en comparación con la masculina. A partir de los tricomas glandulares se sintetizan todos los compuestos conocidos de la planta como los cannabinoides y terpenos (Lazarjani, M. et al, 2021). Los más conocidos y estudiados son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). (León, J., 2017). El THC es el principal componente psicoactivo, lo que significa que este compuesto actúa sobre el sistema nervioso, generando alteraciones en las funciones que regulan emociones, pensamientos y el comportamiento (OPS, 2021). Mientras que el CBD no es psicodisléptico (psicotrópico), hay

estudios donde se le atribuyen funciones como tratamiento efectivo para el dolor, inflamación, depresión, la ansiedad, y trastornos de sueño (Corroon, J., Phillips, J., 2018).

Los cannabinoides generan efectos en el ser humano al interactuar con los receptores de cannabinoides, éstos forman parte del sistema endocannabinoide. Se conocen dos receptores de cannabinoides el CB1 y el CB2. Los receptores CB1 participan en una gran variedad de funciones cerebrales como el procesamiento emocional, ejecutivo, de recompensa y de memoria (Wu, J., 2019). Mientras que los receptores CB2 se presentan principalmente en el sistema inmunológico (Klein, 2005 ; Mackie, 2006).

La administración oral tiene poca biodisponibilidad ya que la absorción es variable y experimentan un amplio metabolismo de primer paso hepático lo que conlleva una menor concentración plasmática (Eichler, M. et al. 2012). La administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso, sin embargo, los cannabinoides al ser de naturaleza lipofílica se limita su difusión a través de la capa acuosa de la piel. Por ello se debe mejorar la permeación que conlleve a un transporte cutáneo eficaz (Lodzki, M. et al., 2003).

## **5. JUSTIFICACIÓN**

La artritis reumatoide (AR) tiene una alta frecuencia en la población y genera un impacto económico y social. México se encuentra dentro de los países con mayor número de casos con AR, la población más afectada pertenece a niveles socioeconómicos bajos (Massardo, L. et al, 2012), Yucatán es el estado con mayor tendencia (AMEPAR, 2017). En el 2008 el IMSS registró un costo anual de \$2,344 USD de gastos directos institucionales y gastos personales de pacientes (IMSS, 2009). En 2011 Peláez y Ballestas realizaron un estudio donde determinaron que el 14% de la población padecía de una enfermedad reumática, con una tasa de incidencia 3 veces mayor en mujeres (Peláez, Ballestas. 2011). Dentro de éstas la artritis reumatoide tuvo una prevalencia de 1.6%. La RA y la osteoporosis son las dos más comunes ya que afectan de 1 a 8 millones de personas respectivamente (IMSS, 2009). La artritis reumatoide se puede presentar en cualquier edad, sin embargo, regularmente inicia a partir de los 40 años, un factor de riesgo es la predisposición genética pues aumenta hasta un 70% de posibilidad de desarrollarla, la obesidad, así como el tabaquismo también aumentan el riesgo (Colegio Mexicano de Reumatología, 2014).

Mientras que en Estados Unidos de Norteamérica el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) pronostica que para el año 2040, habrá un aumento de alrededor de 78 millones de adultos estadounidenses con alguna enfermedad reumática (Jayatilleke, A., 2017).

Un tratamiento eficaz para la artritis reumatoide es aquel que ayuda a controlar el proceso inflamatorio limitando el progreso del daño articular. Ya que de esta manera mejora la calidad de vida del paciente ya que conlleva a la reincorporación de una vida productiva (Orantes, M.E., 2009). El CBD es un potencial tratamiento para el dolor crónico y la inflamación que provoca la artritis reumatoide. Pues estudios recientes han comprobado su efectividad como tratamiento para el dolor inducido en ratas (Hamell, D., 2016). Su administración oral presenta problemas como el

metabolismo de primer paso provocando una baja biodisponibilidad (Mechoulam, R. Hanus. L., 2002). Por lo que se busca desarrollar una formulación tópica de gel de 10mg/ml de CBD que permita tener eficacia clínica local.

## 6. ANTECEDENTES

La *Cannabis sativa* es una planta que pertenece a la familia *Cannabaceace*, posteriormente se clasificaron otras especies como la *C. indica*, *C. americana*, *C. chinensis*, *C. erratica*, *C. faetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupulus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*; además dentro de la *C. sativa* y la *C. indica* hay una serie de variedades (Missouri Botical Garden, 2013).

La *C. sativa* tiene una altura de cuatro metros, tiene un tallo erecto, es dioica y sus hojas son palmadas estipuladas. Cada hoja está compuesta por tres a nueve foliolos angostos, tricomas glandulares recostados sobre el haz, de ápice agudo y márgenes serrados. Los tricomas glandulares producen una resina como un mecanismo de defensa contra agresiones externas (Ángeles, G. et al., 2014).

La historia de la cannabis se remota a dos milenios antes de Cristo según un emperador chino llamado Shén Nóng (Crocq, M.A., 2020). En el sudeste asiático se cultivó la cannabis para obtener cuerdas, redes, alimento y semillas para aceite, los antepasados se habrían dado cuenta que esta contenía propiedades euforizantes al haber calentado la planta y habrían identificado una resina producida por las plantas hembra. Dicho esto, se cree que los humanos comenzaron a separar y coleccionar cepas que tuvieran un mayor contenido de fibras o THC. 12 000 años después los pueblos nómadas migraron con las semillas y las intercambiaron con otros comerciantes lo que llevó a que la planta se distribuyera a otras partes del mundo. La difusión mundial llegó a su fin cuando la cannabis llegó a África y finalmente a América (Crocq, M.A., 2020).

En la India el dios Shiva favorecía la cannabis pues tenía un papel como agente de inspiración mística. La medicina ayurvédica utilizaba la cannabis para reducir el dolor, las náuseas y la ansiedad, relajar los músculos, producir una sensación de euforia y mejorar el apetito y el sueño. En Japón y China se utilizaba como anestésico y tranquilizante, mientras que el Egipto se aplicaba tópicamente para la depresión (Brunner, T.F., 1973).

No fue hasta finales del siglo XIX y principios del siglo XX cuando el extracto de cannabis se añadió a la Farmacopea Británica y Farmacopea Americana y se utilizó ampliamente como tranquilizante hipnótico y anticonvulsivos (Mikuriya TH, 1969). Sin embargo, su uso médico fue cayendo en desuso ya que tenía una vida útil muy corta y surgieron opiáceos nuevos y puros más prometedores (Fairbairn JW. et al, 1976). A lo largo del siglo XX una serie de obstáculos restringieron el uso del cannabis, principalmente en los Estados Unidos. Se eliminó de la Farmacopea Americana y la Convención Única de las Naciones Unidas sobre estupefacientes de 1961 colocó a la cannabis bajo el régimen de control más estricto junto con la heroína (Crocq, M.A., 2020). Fue apenas hace 30

años que volvió a llamar la atención de algunos científicos que ampliaron sus conocimientos en ella, demostrando que se puede utilizar como analgésico, anti alérgeno, inmunosupresor, antineoplásico, relajante muscular, neuroléptico, antiemético, modulador del apetito, agente antiinflamatorio, broncodilatador y antidepressivo (Tapia, R., 2014) (Covarrubias, N., 2019).

En México se legalizó el uso medicinal de la marihuana el 13 de diciembre del 2016 con 300 votos a favor. Quedando a cargo la Secretaría de Salud la regularización del cultivo y obtención de la planta (Covarrubias, N., 2019). Para la sociedad científica los cambios en la legislación permitirán explorar el potencial médico de las moléculas de la cannabis.

### **Mecanismo de acción del sistema endocannabinoide**

El sistema endocannabinoide (ECS) está constituido por los receptores de cannabinoides, los endocannabinoides y las proteínas/enzimas responsables de su biosíntesis, degradación y actualización (Kendall, D., Yudowski, G., 2017). Se ha convertido en uno de los mecanismos reguladores clave en el cerebro ya que controla diferentes eventos como la percepción del dolor, el estado de ánimo, la memoria y el aprendizaje, entre otros (Marsicano, G., Lutz, B., 2006; Kano, M. et al. 2009). Existen dos clases de cannabinoides: Los cannabinoides endógenos (eCB), anandamida (ANA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y los cannabinoides sintéticos. Los efectos biológicos de los cannabinoides están mediados por los receptores de cannabinoides 1 (CB1R) y 2 (CB2R) acoplados a la proteína G (Wu, J., 2019).

El receptor CB1 es uno de los receptores más abundantes en el sistema nervioso central (SNC) y se encuentra en niveles altos en la neocorteza, el tronco encefálico, el hipocampo, el cerebelo, los ganglios basales, en terminaciones nerviosas periféricas, el endotelio vascular, testículos, bazo y ojos. (Herkenham et al, 1991; Marsicano y Kanner, 2008). Este es el principal receptor al que se une el THC, tras la unión del ligando y la activación del receptor, los receptores CB1 se acoplan principalmente a las proteínas Gi o G produciendo una disminución de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) al inhibir la actividad del adenilato ciclasa (Howlett et al., 2004).

El receptor CB2 se encuentra principalmente en células y tejidos del sistema inmunitario. (Klein, 2005; Mackie, 2006). Su expresión está asociada con la inflamación y se localiza principalmente en la microglía y macrófagos residentes del SNC (Mackie, K., 2006; Palazuelos et al., 2009). Cabe mencionar que estos receptores funcionan independientemente de los receptores CB1 para modular la plasticidad inhibitoria en las regiones CA2/3 del hipocampo y las oscilaciones gamma *in vivo* (Stempel A. et al., 2016).

### **Farmacocinética y farmacodinamia del CBD**

La farmacocinética y los efectos de los medicamentos que contienen THC o CBD dependen de la formulación y la vía de administración. Los que son administrados por inhalación, así como por vía intravenosa presentan una farmacocinética similar, éstos alcanzan concentraciones plasmáticas máximas dentro de 3 a 10 minutos (Grotenhermen. F., 2003; Ohlsson, A. et al. 1986). La

administración oral tiene poca biodisponibilidad ya que la absorción es variable y experimentan un amplio metabolismo de primer paso hepático lo que conlleva a una menor concentración plasmática (Eichler, M. et al. 2012). La administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso, sin embargo, los cannabinoides al ser de naturaleza lipofílica se limita su difusión a través de la capa acuosa de la piel. Por ello se debe mejorar la permeación que conlleve a un transporte cutáneo eficaz (Lodzki, M. et al., 2003). Estudios in vitro con piel humana han determinado que la permeabilidad del CBD es 10 veces mayor a la del THC ya que el CBD es menos lipofílico (Stinchcomb, A., 2004).

Los cannabinoides se distribuyen rápidamente en los órganos más vascularizados como lo son el corazón, los pulmones, el cerebro y el hígado) (Gaston, T. Friedman, D. 2017). Su distribución se puede ver afectada por el tamaño y la composición corporal. Si su uso es crónico los cannabinoides se pueden acumular en el tejido adiposo, la liberación y redistribución posteriores provocando que persista su actividad durante varias semanas posteriores a su administración (Martin, JH., 2018; Huestis, M. 2007).

El metabolismo del CBD es predominantemente hepático a través de las isoenzimas CYP2C19, CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6 (Zendulka, O. et al., 2016). Una vez que el CBD sufre de una hidroxilación a 7-hidroxi cannabidiol (7-OH-CBD), hay un mayor metabolismo hepático lo que provoca la posterior excreción fecal y, en menor medida, urinaria de esos metabolitos (Gaston, T. Friedman, D. 2017).

El CBD tiene una vida media de eliminación terminal larga, con una vida media promedio después de la dosificación intravenosa observada de  $24 \pm 6$  h y posterior a la inhalación de  $31 \pm 4$  h (Ohlsson, A. et al. 1986). El cannabis puede producir interacciones farmacodinámicas significativas si se administra con otros medicamentos depresores del SNC por medio de la potencialización de los efectos centrales (Arellano, A. et al. 2017).

## **7. HIPÓTESIS**

Se logrará desarrollar una formulación de gel de aplicación tópica conteniendo cannabidiol (CBD) que demuestre ser estable después de someterlo bajo condiciones de temperatura y humedad controladas.

## **8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Se podrá desarrollar una formulación en gel que conserve la actividad, estabilidad y los efectos terapéuticos del CBD?

¿El gel tendrá un tiempo de absorción bajo, que permita ser de fácil aplicación?

## **9. OBJETIVO GENERAL**

Diseñar, desarrollar y caracterizar un gel hidroalcohólico que contenga cannabidiol, para su aplicación tópica en adultos mayores con dolores reumáticos.

## 10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar y desarrollar una formulación en gel hidroalcohólico que contenga cannabidiol en una concentración de 10 mg /mL.
- Caracterizar la formulación desarrollada, aplicando las pruebas requeridas y descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM-vigente).
- Realizar pruebas de estabilidad a gel hidroalcohólico.
- Establecer el uso de cannabidiol para la formulación magistral con base en los requisitos regulatorios vigentes.

## 11. METODOLOGÍA

El estudio se realiza utilizando una metodología dividida en las etapas siguientes.

### 11.1. Revisión bibliográfica para la elaboración del gel hidroalcohólico.

**11.1.1. Conceptos fundamentales de las formas farmacéuticas.** Las formas farmacéuticas se definen como una forma de dotar al principio activo de ciertas características que lo hicieran adecuado para su administración. Sin embargo, hoy en día ha evolucionado la forma de definir las formas farmacéuticas pues se toman en cuenta un mayor número de aspectos (Toring, M., et al. 2013). Las formas farmacéuticas son el producto resultante del proceso tecnológico que otorga al medicamento las características adecuadas para su dosificación, administración y eficacia terapéutica. Los principales objetivos de transportar un principio activo en una forma farmacéutica para protegerlo del medio gástrico y/o agentes atmosféricos; administrar en pequeñas dosis; controlar la absorción y dirigirlo a determinados órganos o tejidos (Vila Jato, J.L., 2001).

Las formas farmacéuticas sirven como vehículo de dosificación del principio activo, requiriendo de excipientes los cuales permitirán liberarlo, por lo que se requiere de conocimientos de las propiedades de ambos para obtener medicamentos efectivos y seguros (Vila Jato, J.L., 2001) (Villafuerte, L., 2011).

Las formas farmacéuticas semisólidas para la aplicación cutánea, estas se formulan para lograr una liberación local o transdérmica de los principios activos. Se constituyen por una base en la cual el principio activo está disuelto o disperso (Vila Jato, J.L., 2001).

Dentro de estas formas hay varias categorías:

Tabla 1. Formas farmacéuticas semisólidas. (Vila Jato, J.L., 2001)

Forma farmacéutica	Geles	Cremas	Pastas	Pomadas
--------------------	-------	--------	--------	---------

<b>Contenido</b>	Están formados por líquidos gelificados	Son preparaciones multifásicas constituidas por una fase lipófila y una fase acuosa.	Contienen grandes cantidades de sólidos finos dispersos en el excipiente, haciendo que su consistencia sea bastante elevada.	Constan de una sola fase en la que se incorporan sustancias sólidas o líquidas.
<b>Fase interna</b>	Gelificante	Líquido oleoso	Sólidos finos dispersos	Sólido
<b>Fase externo</b>	Agua	Agua	Líquido oleoso	Aceite

### 11.1.2. Estudios de preformulación de un gel hidroalcohólico

En 1985, Hoelgaard A. realizó un estudio para evaluar cómo influyen los diferentes vehículos en la absorción del CBD generando un gel hidrofílico y una pomada. Se utilizaron dos disolventes lipofílicos; parafina líquida (D1) y aceite de oliva virgen (D2); y dos hidrofílicos; propilenglicol 80% (D3) y polietilenglicol 400 80% (D4). Del estudio anterior se llegó a la conclusión que el propilenglicol (80%) y el polietilenglicol 400 (80%) fueron los vehículos más adecuados para la administración cutánea del CBD a pesar de ser los vehículos donde el CBD fue menos soluble. El propilenglicol puede difundirse por todo el espesor del estrato córneo en un corto periodo de tiempo, por lo que se puede utilizar como una especie de transportador de las sustancias disueltas en él. A partir de esta información se propusieron dos preparaciones semisólidas: una pomada lipofílica y un gel hidrofílico. Donde el gel hidrofílico demostró ser la mejor composición con mejor rendimiento en términos de retención cutánea del CBD ( $p < 0.005$ ) y de tasa de permeación ( $p < 0.001$ ) (Casiraghi, A. et al, 2020).

Para elegir la formulación más adecuada en función de la localización de la diana terapéutica se utilizan parámetros como: la  $Q_r_{24/J}$ , que es la cantidad acumulada permeada a las 24 horas que debe permanecer en las capas superiores de la piel cuyo valor debe de ser mayor que 1 ( $Q_r_{24/J} >> 1$ ); flujo de estado estacionario, medido en  $J$  ( $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ); y tiempo de retardo medido en horas.

Los resultados de Casiraghi en 2020 encontraron una formulación (ver tabla 3) a la que le realizaron un estudio *in vitro*. Obteniendo los siguientes datos con flujo en estado estacionario de  $1.28 \pm 0.33 J$  ( $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ); cantidad acumulada permeada a las 24 h  $26.13 \pm 7.24 Q_{p,24}$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) y tiempo de retardo  $3.84 \pm 0.67$  (h) (Casiraghi, A. et al, 2020).

El gel se preparó disolviendo el CBD en el propilenglicol /agua purificada (80/20), (v/v) con un agitador magnético toda la noche, posteriormente se añadió la hidroxietilcelulosa poco a poco mientras se agitaba, y se calentó poco hasta obtener una apariencia homogénea (Casiraghi, A. et al, 2020).

El estudio de Hammell y colaboradores en el 2015 se basa en la aplicación de geles con CBD en un modelo de articulación de rodilla monoartrítica inducido en ratas. Se aplicó geles de CBD con concentraciones de 0.6, 3.1, 6.2 y 62.3 mg / día durante 4 días consecutivos después de la inducción de la artritis. Para su elaboración se utilizó el CBD disuelto en etanol (72.5 % p/p), se añadió agua nanopura y miristato de isopropilo y posteriormente carbopol, la solución se sonicó durante 10 min. Para la formación del gel hidroalcohólico se añadió hidróxido de sodio (0.1 N), se sonicaron durante 10 min se pusieron en jeringas y se sellaron. Se midió la concentración de CBD en plasma con una linealidad con dosis de 0.6 a 6.2 mg/día. Siendo las dosis efectivas 6.2 y 62 mg/día. Y se concluyó que el gel redujo significativamente la inflamación de las articulaciones (Hammell, D. C. et al, 2015).

En el 2008 Krishnaiah y colaboradores realizaron un estudio sobre el efecto potenciador de la penetración de la solución etanólica de mentol en la permeación transdérmica del clorhidrato de ondansetrón (HPC) ya que se había encontrado en la bibliografía que este mejoraba el transporte transdérmico de varias drogas hidrofílicas y lipofílicas. Como resultados obtuvieron que el mentol aumentó un 8% la actividad potenciadora de penetración del HPC en la epidermis de rata. (Krishnaiah YS, et al. 2008)

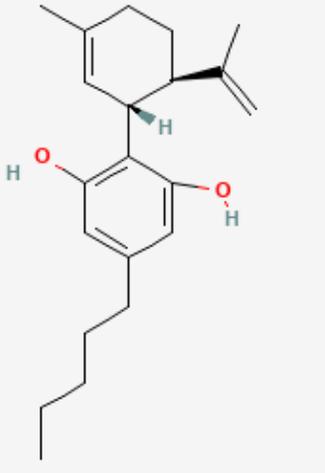
Es importante mencionar que los potenciadores en las formulaciones tópicas ayudan a que el fármaco atraviese el estrato córneo de la piel de mejor manera pues afectan las propiedades intrínsecas de la estructura de la piel mejorando la partición del fármaco en la membrana (Walker, Smith, 1996). El propilenglicol y etanol son dos de los cosolventes más comúnmente utilizados para solubilizar el principio activo en formulaciones tópicas y que también se utilizan como potencializadores de permeación.

El estudio más reciente de Palmeri y colaboradores en 2019 fue un estudio sobre el efecto de cremas enriquecidas con CBD para enfermedades inflamatorias de la piel y cicatrices cutáneas, donde utilizaron una pomada de la marca Hemptouch la cual maneja concentraciones de 3 a 30% de CBD, con una aplicación de dos veces al día por un periodo de 3 meses. Los resultados fueron positivos pues todos los voluntarios observaron actividad antiinflamatoria y anti proliferativa en sus respectivas enfermedades. (Palmeri, B. et al. 2019)

Con base a la literatura encontrada se diseñó una formulación con los siguientes excipientes.

## 11.2 Características fisicoquímicas del CBD.

Tabla 2. Características fisicoquímicas del cannabidiol. (NCBI, 2021).

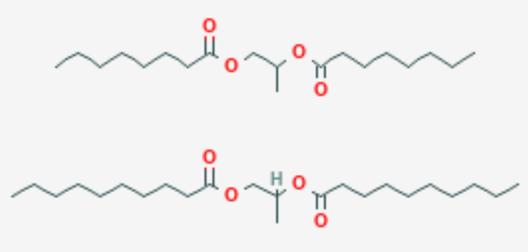
<b>Estructura química</b>	
<b>Fórmula química</b>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
<b>Peso molecular</b>	314.464 g/mol
<b>Nombre IUPAC</b>	2-[(1R,6R)-3-metil-6-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-il]-5-pentilbenceno-1,3-diol
<b>Punto de ebullición</b>	160°C-180°C
<b>pH</b>	Es estable a pH4 – pH6

### 11.3 Características fisicoquímicas de los excipientes

#### 11.3.1 Carbopol

Se utiliza como material bioadhesivo, agente de liberación controlada, agente emulsionante, estabilizador de emulsión, modificador de reología, agente estabilizador, agente de suspensión, aglutinante en tabletas (Rowe, R.C. et al, 2009).

Tabla 3. Características fisicoquímicas de carbopol. (Rowe, R.C. et al, 2009).

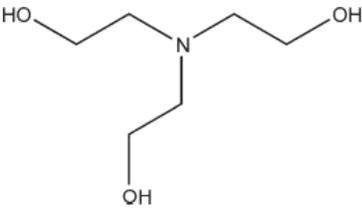
<b>Estructura química</b>	
<b>Acidez / alcalinidad</b>	pH 2.5-4.0 para una dispersión acuosa del 0.2% p/v pH 2.5-3.0 para la dispersión acuosa de acripol 1% p/v
<b>Densidad</b>	0.2 g/cm <sup>3</sup> polvo, 0.4 g/cm <sup>3</sup> granular
<b>Punto de fusión</b>	Se descompone a los 30 min de estar a 260°C

<b>Solubilidad</b>	Los carbómeros no se disuelven, sino que se hinchan hasta un grado notable ya que son micro geles tridimensionalmente entrecruzados. Se hinchan en agua y glicerina, tras neutralización, en etanol (95%).
<b>Estabilidad</b>	Son estables e higroscópicos, pueden calentarse a temperaturas inferiores a 104°C durante 2 horas sin afectar su eficacia de espesamiento. Exponerlos a temperaturas excesivas puede provocar decoloración y disminución de estabilidad.
<b>Incompatibilidades</b>	Incompatibles con fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y altos niveles de electrolitos. Decolorados por resorcinol. Los niveles mínimos de traza de hierro y de otros metales de transición pueden degradar catalíticamente las dispersiones del carbómero. Algunos amino-activos forman complejos, sin embargo, esto se puede evitar ajustando el pH de la dispersión o el parámetro de solubilidad utilizando alcoholes y polioles adecuados.

### 11.3.2 Trietanolamina

Se utiliza como agente alcalinizante y agente emulsificante (Rowe, R.C. et al, 2009).

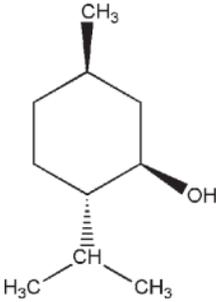
Tabla 4. Características fisicoquímicas de la trietanolamina. (Rowe, R.C. et al, 2009).

<b>Estructura química</b>	
<b>Acidez / alcalinidad</b>	pH= 10.5
<b>Viscosidad</b>	590 mPas a 30°C
<b>Punto de fusión</b>	20-21°C
<b>Punto de ebullición</b>	225°C
<b>Solubilidad</b>	Miscible en acetona, metanol, agua y tetracloruro de carbono
<b>Estabilidad</b>	La trietanolamina se torna café cuando se expone a la luz y al aire. Se debe guardar en un contenedor protegido de la luz, seco y fresco.
<b>Incompatibilidades</b>	Reacciona con ácidos minerales formando sales y esteres. También reacciona con el cobre para formar sales complejas. Se puede presentar decoloración y precipitación en presencia de metales pesados.

### 11.3.3 Mentol natural

Es mentol es utilizado en productos farmacéuticos como agente aromatizante o potenciador de olor. Este produce una sensación refrescante en la piel por lo que se utiliza mucho en formas farmacéuticas tópicas (Rowe, R.C. et al, 2009).

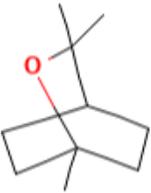
Tabla 5. Características fisicoquímicas del mentol. (Rowe, R.C. et al, 2009).

<b>Estructura química</b>	
<b>Peso molecular</b>	156.27
<b>Concentración para formulaciones tópicas</b>	0.05-10 %
<b>Punto de fusión</b>	34°C
<b>Punto de ebullición</b>	212°C
<b>Solubilidad</b>	Altamente soluble en etanol (95%), cloroformo, éter, parafina líquida, aceites grasos. Insoluble en agua.
<b>Estabilidad</b>	Se debe almacenar en un contenedor bien cerrado a una temperatura no mayor a 25°C
<b>Incompatibilidades</b>	Es incompatible con el hidrato de butilo, alcanfor, fenol resorcinol, timol, permanganato de potasio, trióxido de cromo.

### 11.3.4 Aceite esencial de eucalipto

El eucalipto se utiliza en formulaciones tópicas y orales. Aplicado tópicamente reduce la inflamación y el dolor. (Drugbank, 2022)

Tabla 6. Características fisicoquímicas del aceite esencial de eucalipto. (Drugbank, 2022)

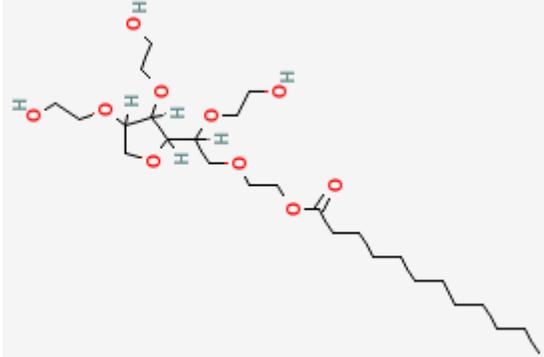
<b>Estructura química</b>	
---------------------------	--

<b>Acidez / alcalinidad</b>	NA
<b>Densidad</b>	0.9267 g/cm <sup>3</sup> a 20°C
<b>Punto de fusión</b>	34.7°C
<b>Punto de ebullición</b>	176.4°C
<b>Solubilidad</b>	Soluble en etanol, éter etílico, aceites fijos, glicerina y propilenglicol. Insoluble en agua.
<b>Estabilidad</b>	Muy estable

### 11.3.5 Emulgin SLM 20 polisorbato 20

Tiene múltiples usos dentro de ellos está ser agente dispersante, agente emulsionante, tensioactivo no iónico, agente solubilizante, agente de suspensión y agente humectante.

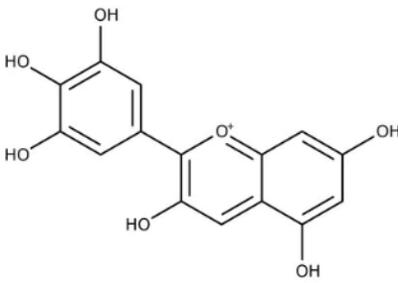
Tabla 7. Características fisicoquímicas de polisorbato 20. (PubChem, 2022)

<b>Estructura química</b>	
<b>Acidez / alcalinidad</b>	pH= 6.0-8.0 para una solución acuosa de 5%w/v
<b>Viscosidad</b>	400P
<b>Punto de inflamabilidad</b>	149°C
<b>Solubilidad</b>	Soluble en etanol y agua, insoluble en aceite mineral.
<b>Estabilidad</b>	Los polisorbatos son estables a electrolitos y ácidos y bases débiles. Son higroscópicos, al almacenarse por un gran periodo de tiempo se puede conducir a la formación de peróxidos. Se deben almacenar en contenedores sellados, protegidos de la luz, en un lugar fresco y seco.
<b>Incompatibilidades</b>	En presencia de fenoles, taninos, alquitranes y materiales similares a alquitranes se producen precipitaciones y/o decoloraciones.

### 11.3.6 Aceite mineral

Se utiliza principalmente como excipiente en formulaciones tópicas. Tiene usos como emoliente, lubricante, solvente, vehículo oleaginoso y adyuvante para vacunas.

Tabla 8. Características fisicoquímicas del aceite mineral. (Rowe, R.C. et al, 2009).

<b>Estructura química</b>	
<b>Acidez / alcalinidad</b>	NA
<b>Viscosidad</b>	>37 mm <sup>2</sup> /s
<b>Punto de inflamabilidad</b>	210-224 °C
<b>Punto de ebullición</b>	>360°C
<b>Solubilidad</b>	Soluble en acetona, benceno, cloroformo, éter, éter de petróleo y disulfuro de carbono. Es prácticamente insoluble en etanol 95%, glicerina y agua. Miscible en aceites volátiles y aceites fijos a excepción de aceite de ricino.
<b>Estabilidad</b>	El aceite mineral sufre oxidación si es expuesto a la luz y calor. La oxidación comienza con la formación de peróxidos lo que conlleva a una más rápida oxidación. La oxidación a como resultado la formación de aldehídos y ácidos orgánicos. Se debe almacenar en un lugar bien cerrado, protegido de la luz, en un lugar seco y fresco.
<b>Incompatibilidades</b>	Es incompatible con agentes oxidantes fuertes

#### 11.4 Fundamentos de las pruebas de estabilidad para su caracterización

Una característica con la que se debe de tomar en cuenta para realizar la formulación es la estabilidad del CBD. Fraguas, A. realizó un estudio que indica que la estabilidad el CBD está influenciada por múltiples factores. El CBD presenta una energía de activación de 92.19 KJ/mol. Dentro de ellos el parámetro más crítico fue la temperatura, a temperatura ambiente el CBD era muy inestable ( $t_{95}$  117.13 días), mientras que a 5°C se mantuvo estable durante al menos 12 meses. A la oxidación fue muy sensible, con una  $t_{95}$  corta de 1.77 días en ambientes oxidantes, así como a la luz (Fraguas, A. et al 2020).

El solvente que se elija influye en la estabilidad del CBD, siendo en etanol más estable que en medio acuoso. De hecho, 10% de CBD se degradó en 24 horas al tenerlo en condiciones fisiológicas simuladas (37°C y pH 7.4). Los preparados acuosos y de aceite eran muy inestables a pesar de estar

a 5°C teniendo una pérdida de CBD de 60% con una menor degradación en los preparados de aceite; los preparados metanólicos almacenados a 5°C mostraron una gran estabilidad. Sin embargo, un reciente estudio demostró que los preparados de aceite de cannabis tuvieron una alta estabilidad térmica con poca pero significativa pérdida de 12 % de CBD posterior al año de almacenamiento a 4°C en la oscuridad (Fraguas, A. et al 2020).

### **11.5 Preformulación del gel hidroalcohólico**

La conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano es el organismo que reúne a la industria farmacéutica y a las entidades reguladoras de Estados Unidos, Japón y Europa. Su objetivo es lograr una armonización entre los requisitos para el registro de productos farmacéuticos y las directrices técnicas para poder asegurar la eficacia e inocuidad de los medicamentos (GENOMA, 2012). En base a la directriz ICH Q8 de Desarrollo Farmacéutico se planea diseñar un producto de calidad estableciendo las especificaciones y controles de fabricación que se deben llevar a cabo. Se debe describir el tipo de administración y la formulación propuesta, así como incluir información que ayude a la comprensión del desarrollo del medicamento y su proceso de fabricación. El uso de cada excipiente, envase, aspectos de cada sustancia farmacológica y el proceso de fabricación son críticos para la calidad del producto (ICH Q8, 2009).

El vehículo para el CBD requiere de encontrar un balance entre la solubilidad, actividad termodinámica, el contenido potenciador de la penetración y el efecto oclusivo del vehículo, sin mencionar que debe asegurar la estabilidad física de la preparación. Al tener un aumento en la actividad termodinámica fomenta el transporte del fármaco al estrato córneo provocando una mayor acumulación y/o permeación en la piel (Higuchi, T., 1960). La solubilidad es el parámetro que relaciona la estructura molecular y la actividad termodinámica. El CBD tiene una gran afinidad por el estrato córneo con una solubilidad de  $\delta_{\text{CBD-piel}} = 1.13 \text{ cal/cm}^3$  lo que lo hace una molécula prometedora para la administración cutánea.

## **11.8 Pruebas de solubilidad**

### **11.8.1 Introducción**

Para evaluar que los excipientes son compatibles con el CBD se realizarán ensayos de solubilidad con cada uno de estos. Las pruebas de solubilidad consisten en mezclar un disolvente con una cantidad equivalente al 3.0% en peso de la sustancia problema, si el compuesto se disuelve se le considera como “soluble”, pero si se disuelve parcialmente o no se disuelve entonces se le cataloga como “insoluble” en ese medio (UAM, 2021)

Se realizaron pruebas de solubilidad para el CBD utilizando como disolventes etanol, alcohol isopropílico, aceite mineral, aceite de aguacate, glicerina y propilenglicol. Dichas pruebas consistieron en disolver 3 gr de CBD en 1000 ml de cada uno de los disolventes sin embargo en

alguno se utilizó una menor cantidad de disolvente ya que para evitar el desperdicio de disolvente se fue añadiendo una pequeña cantidad sin sobrepasar los 1000 ml.

### 11.8.2 Objetivo

Obtener información sobre la solubilidad del CBD

### 11.8.3 Equipos y materiales

#### Equipo

- Balanza analítica
- 6 vasos de precipitados de 200 ml
- Espátula
- Parilla eléctrica

#### Material

- Cannabidiol
- Alcohol isopropílico
- Etanol
- Aceite mineral
- Aceite de aguacate
- Glicerina
- Propilenglicol

### 11.8.4 Desarrollo

Se pesaron 20 mg de CBD. Al haber hecho la conversión se debió de añadir un máximo de 666 ml del disolvente. Sin embargo, al añadir una pequeña cantidad de algunos disolventes como el alcohol isopropílico y etanol se logró disolver de forma instantánea por lo que ya no se le añadió mayor cantidad. En el caso del aceite mineral, propilenglicol y el aceite de aguacate, el CBD se logró disolver casi en su totalidad, sin embargo, para incorporar por completo se llevó a baño maría a una temperatura no mayor a 35 °C y con ello se logró la total incorporación. En el caso de la glicerina no se logró disolver.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla 9.

Tabla 9. Resultados pruebas de solubilidad CBD.

Disolvente	Cantidad Utilizada	Solubilidad	Grado De Solubilidad
Alcohol isopropílico	se solubilizó en 200ml	ALTAMENTE SOLUBLE	□□□□□

<b>Etanol</b>	se solubilizó en 50ml	ALTAMENTE SOLUBLE	□□□□□
<b>Aceite mineral</b>	se incorporó en su totalidad al llevar a baño maría con un total de 300ml	SOLUBLE	□□□□
<b>Propilenglicol</b>	se incorporó en su totalidad al llevar a baño maría con un total de 300ml	SOLUBLE	□□□□
<b>Aceite de aguacate</b>	se incorporó en su totalidad al llevar a baño maría con un total de 100ml	SOLUBLE	□□□□
<b>Glicerina</b>	No se logró su completa incorporación	INSOLUBLE	

## 11.9 Desarrollo de la formulación

### 11.9.1 Formulación

Tabla 10. Formulación de gel hidrofílico. (Handbook of Pharmaceutical excipients,2009)

Materias primas	Límites de uso	100g	300g	Función	Fase
<b>Agua destilada</b>	<b>80%-90%</b>	80	240	Vehículo	Fase A
<b>Carbopol Ultrez 21</b>	<b>0.2%-1%</b>	0.5	1.5	Modificador reológico	
<b>Trietanolamina</b>	<b>0.2%-1%</b>	0.5	1.5	Neutralizante	
<b>CBD</b>	<b>1%-6%</b>	6	18	Analgésico	

<b>Alcohol etílico 96</b>	<b>5%-12%</b>	9.8	29.4	Vasodilatador	Fase B
<b>Mentol natural</b>	<b>0.2%-0.5%</b>	0.2	0.6	Calmanete	
<b>Aceite esencial de eucalipto</b>	<b>0.5%-3%</b>	1	3	Vehículo	
<b>Emulgin SLM 20 polisorbato 20</b>	<b>1%-10%</b>	2	6	Emulsificante	Fase C
<b>Aceite mineral</b>	<b>2%-10%</b>	2	6	Humectante	

### 11.9.2 Equipos y materiales

- Balanza analítica
- 4 vasos de precipitados de 10ml
- 2 vasos de precipitados de 20
- 2 vasos de precipitados de 50ml
- 3 agitadores de vidrio
- 1 probeta de 10ml
- 1 probeta de 50ml
- 1 probeta de 250ml
- Contenedor circular de vidrio de 300ml
- Tamiz
- 5 contenedores de aluminio de 50ml esterilizados

### 11.9.3 Desarrollo

1. Pesar todas las materias primas
2. En una balanza analítica llevar un vaso de precipitados de 50ml y tararlo. Comenzar a pesar los 1.5 g de carbopol. (tener mucho cuidado ya que este se dispersa muy fácilmente).
3. En un vaso de precipitados de 10 ml calcular aproximadamente 1.5 ml de trietanolamina. Lleva otro vaso de 10 ml y tarar, pesar los 1.5 g de trietanolamina.
4. Llevar a balanza un vaso de precipitados de 20 ml y tarar, pesar 0.6 g de mentol natural.
5. Llevar a balanza un vaso de 50 ml y tarar, pesar 18g de CBD. Evitar lo mejor que se pueda una larga exposición a la luz.

6. En un vaso de precipitados de 20 ml colocar aproximadamente 6 ml de emulgin. Llevar a balanza otro vaso de 10ml y tarar, pesar los 6ml de emulgin.
7. En una probeta de 250ml medir 240ml de agua destilada.
8. Medir en una probeta de 10 ml los 6 ml de aceite mineral.
9. Medir en una probeta de 40ml los 29.4 ml de alcohol.
10. Una vez que ya están medidos todas las materias primas se irán formando las fases.
11. En un contenedor circular de vidrio colocar un tamiz y posteriormente ir añadiendo en pocas cantidades de carbopol hasta que se tamice todo por completo.
12. Añadir aproximadamente  $\frac{3}{4}$  del agua destilada en el contenedor de agua, el resto del agua servirá para enjuagar el vaso que contenida el carbopol.
13. Mezclar con agitador de vidrio hasta que se incorpore el carbopol en el agua y dejar reposar por 10minutos.
14. En el lapso de ese tiempo añadir en el vaso de CBD el alcohol etílico y mezclar con agitador de vidrio hasta su completa incorporación.
15. Añadir el aceite de eucalipto al vaso con mentol y mezclar hasta que el mentol se disuelva por completo.
16. Añadir el vaso que contiene mentol y eucalipto al vaso que contiene alcohol y CBD. Así ya estará la fase B completa
17. Una vez pasados los 10 minutos incorporar la trietanolamina al contenedor de carbopol con agua y mezclar hasta obtener la consistencia de un gel semisólido. Fase A completa.
18. Añadir la fase B poco a poco e ir mezclando a la fase A hasta que deje de haber partes líquidas y se incorpore al gel.
19. Añadir el aceite mineral al emulgin y mezclar. (Fase C)
20. Añadir la fase C por último al contenedor de fase A y B. Ir añadiendo poco a poco e ir mezclando hasta que todo el gel tenga el mismo color ya que este hará que cambie el color a uno más blanco.
21. Colocar el contenedor de aluminio esterilizado en la balanza y tarar, ir añadiendo el gel hasta que su peso sea de 50g y cerrar el contenedor.

Se obtuvieron 6 geles color amarillento con un aroma a eucalipto y menta, su consistencia fue espesa. Dejó una sensación suave al tener contacto con la piel, tardó poco tiempo en absorberse por completo.

#### **11.10 Pruebas de estabilidad**

Se tomaron tres muestras para hacer las pruebas de estabilidad. Una vez terminado en procedimiento se colocaron en contenedores de aluminio previamente esterilizados. Un contenedor

se colocó en una estufa de calefacción a 40°C durante 30 días, otra muestra se mantuvo a temperatura ambiente y la última muestra se colocó a un refrigerador a una temperatura de 5°C por el mismo periodo de 30 días.

### 11.10.1 Resultados pruebas de estabilidad.

Tabla 11. Análisis características organolépticas posteriores a pruebas de estabilidad.

Pruebas	Gel #1 Calor 35°C±2 (etiqueta roja)	Gel #2 Frio 5°C±2 (etiqueta azul)	Gel #3 Ambiente 25°C ±(etiqueta verde)
Apariencia / Descripción /Aspecto	Tiene la misma consistencia de gel, deja la piel suave y se absorbe en poco tiempo.	Mismo aspecto cremoso, deja la piel suave y se absorbe	Apariencia cremosa, deja una sensación de frescura
Color	Un ligero color amarillo	Ligero color amarillo	Ligero color amarillo
Olor	Ligeramente a eucalipto y menta	fuerte aroma a menta y eucalipto	un agradable aroma a menta y eucalipto.



Figura 1. a) gel con CBD al 6% sometido a 35°C±2 b) gel control sometido a 35°C±2



Figura 2. a) gel con CBD al 6% sometido a  $5^{\circ}\text{C}\pm 2$  b) gel control sometido a  $5^{\circ}\text{C}\pm 2$ .



Figura 3. a) gel con CBD al 6% sometido a  $25^{\circ}\text{C}\pm 2$  b) gel control sometido a  $25^{\circ}\text{C}\pm 2$ .

## 11.11 Pruebas de caracterización e identificación

### 11.11.1 Introducción

Para verificar la integridad de los componentes del gel posterior a haber sido expuestos a las pruebas de estabilidad acelerada se realizó una extracción del principio activo y posterior una cuantificación. La cromatografía líquida acoplada a espectrometría combina la técnica de separación y la técnica de detección, identificación y cuantificación para compuestos orgánicos. Por ello se llevó a cabo el análisis de los geles mediante esta técnica.

Para lograr una correcta extracción se buscó en la literatura artículos que llevaran a cabo un procedimiento que les permitiera extraer CBD de una base similar a la realizada en este proyecto. Hsu YH *et al.* (2021) desarrollaron un método de cromatografía líquida- espectrometría de masas para determinar THC, CBD y CBN en productos cosméticos a base de aceite de semilla de cáñamo por lo que se basó en su procedimiento para elaborar el protocolo de extracción y cuantificación del CBD en los geles.

### 11.11.2 Objetivo

Lograr la extracción del CBD en los geles, así como detectarlo, identificarlo mediante el detector UV y cuantificarlo utilizando cromatografía.

### 11.11.3 Equipos y materiales

- 6 Matraces volumétrico de 10ml
- 15 tubos falcon de 10ml
- Puntas para micropipeta
- Micropipeta de 100microlitros

#### Equipos

- Shimadzu LC2030C Plus
- Columna cromatografica shimadzuNexLeaf CBX de 2.7 um, 4.6 x 150 mm
- Agitador Vortex
- Sonicador EASY ELMASONIC, Elma

### 11.11.4 Desarrollo

1. Preparación de muestras (concentración 6 gr de CBD en 102 gr totales)
  - 1.1. En un matraz volumétrico de 10ml se pesaron 500mg de muestra del gel (verde, azul y rojo ) respectivamente.
  - 1.2. Se aforó con MeOH y se disolvió.
  - 1.3. Se agitó durante 3 minutos en el vortex a máxima velocidad.
  - 1.4. Se sonicó durante 15 min y se agitó por 15 seg.
  - 1.5. Se llevarón las muestras a filtración con nylon de 0.22um
  - 1.6. Las muestras se diluyeron con 70% de MeOH
  - 1.7. Cálculos para obtención de la concentración madre

$$\frac{6 \text{ gr}}{102 \text{ gr}} \times 0.5 \text{ gr} = 0.02941 \text{ mg}$$

$$0.02941 \text{ mg} \div 10 \text{ ml} = 2.94 \text{ mg/ml al aforar matraz volumétrico de 10ml}$$

## 2. Lectura de muestra

- Se tomó una alícuota de 500  $\mu\text{L}$  (.5ml)
- Se llevó a un matraz volumétrico de 10 ml y se aforó con MeOH 100%.
- Cálculos para obtener la concentración de las muestras

$$2.94 \text{ mg/ml} \times .5 \text{ ml} = 1.471 \text{ mg/ml}$$

$$1.47 \text{ mg/ml} \div 10 \text{ ml} = .1471 \text{ mg/ml}$$

$$.1471 \text{ mg/ml} \times 1000 = 147.1 \mu\text{g/ml}$$

Concentración solución muestra 147.1  $\mu\text{g/ml}$

- Se inyectaron 5  $\mu\text{L}$  al sistema cromatógrafo líquido acoplado a un detector UV con cada una de las muestras.
- Se utilizó una columna cromatográfica Shimadzu NexLeaf CBX DE 2.7  $\mu\text{m}$ , 4.6 X 150 mm, se mantuvo a una temperatura de 35°C. El automuestreador permaneció a 4°C. La fase móvil consistió en ACN y agua HPLC acidificados. El flujo de fase móvil fue de 1.6 mL/min. El analito eluyó en un gradiente lineal.
- Las muestras se leyeron a 228 nm.
- Los datos se obtuvieron por el Software LabSolutions

## 12 Resultados

### 12.1 Gel 25°C $\pm$ 2

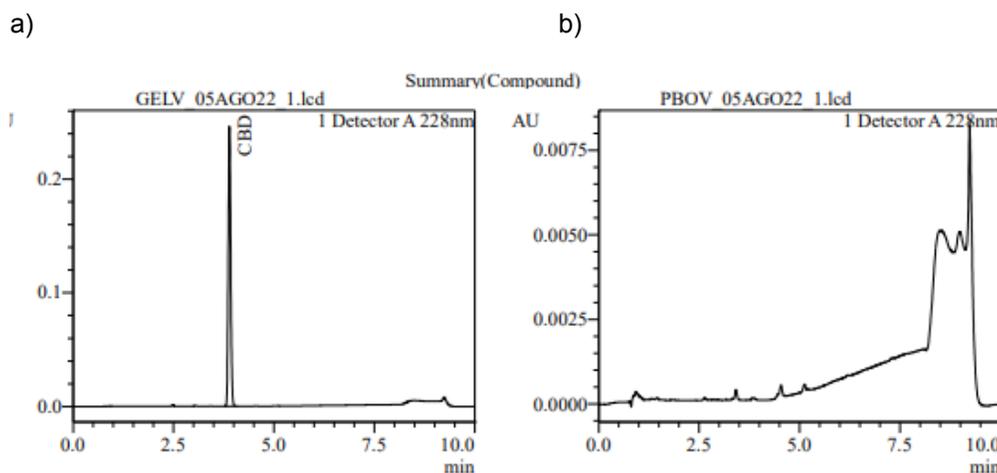
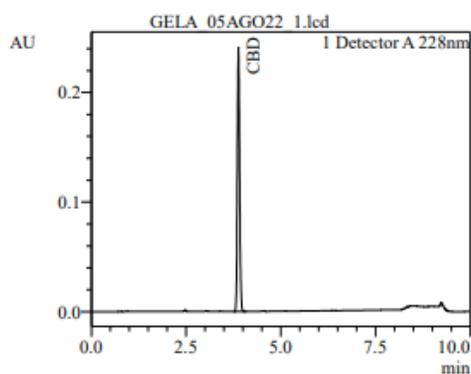


Figura 4. a) cromatograma de gel verde con CBD b) cromatograma de base verde

Se muestra un pico a 228 nm en la figura 4 a), mientras que en figura 4 b) no se muestra ningún pico significativo.

## 12.2 Gel 5°C ± 2

a)



b)

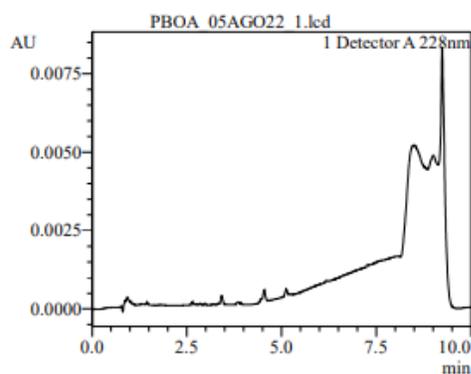
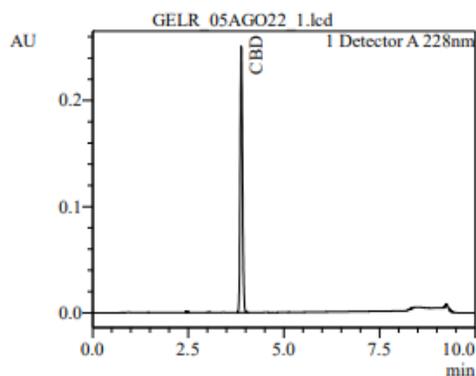


Figura 5. a) cromatograma de gel azul con CBD b) cromatograma de base azul

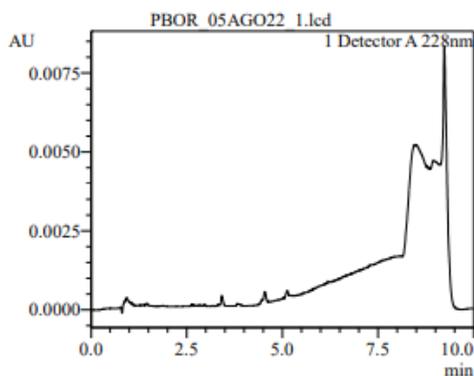
Se muestra un pico a 228 nm en la figura 5 a), mientras que en figura 5 b) no se muestra ningún pico significativo.

## 12.3 Gel 35°C ± 2

a)



b)



<< Detector A >>

Figura 6. a) cromatograma de gel rojo con CBD b) cromatograma de base rojo

Se muestra un pico a 228 nm en la figura 6 a), mientras que en figura 6 b) no se muestra ningún pico significativo.

## 12.4 Curva de calibración

ID# : 1  
 Name : CBD  
 Quantitative Method : External Standard  
 Function :  $f(x)=7535.65*x-4949.43$   
 Rr1=0.9997097 Rr2=0.9994195 RSS=7.612354e+008  
 MeanRF: 7.472026e+003 RFSD: 8.903495e+001 RFRSD: 1.191577  
 FitType : Linear  
 ZeroThrough : Not Through  
 Weighted Regression : None  
 Detector Name : Detector A

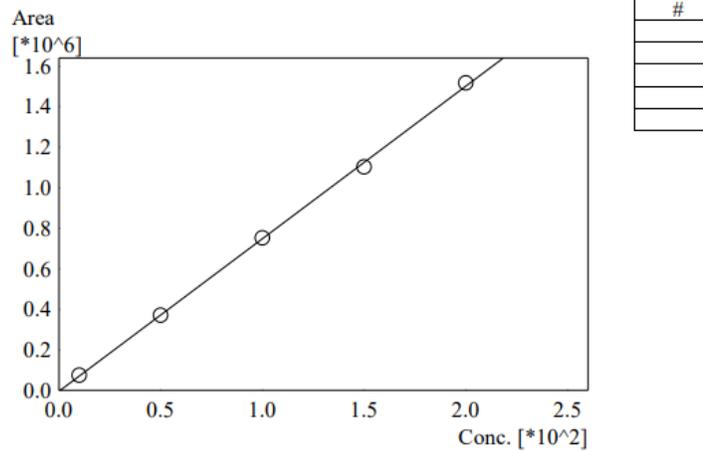


Figura 7. Curva de calibración soluciones con CBD.

Tabla 12. Concentraciones calculadas de geles sometidos a las pruebas de estabilidad.

<b>Prueba de estrés</b>	<b>Concentración original <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Concentración recobro <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Porcentaje de recobro (%)</b>	<b>Porcentaje de pérdida (%)</b>
5°C ± 2		136.364	92.70	7.3
25°C ± 2	147.1	133.794	90.95	9.05
35°C ± 2		138.816	94.36	5.64

Tabla 13. Datos para la elaboración de la curva estándar.

<b>#</b>	<b>Conc. Std.</b>	<b>Conc. <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>%Dev</b>
1	10.570	10	5.70
2	49.942	50	-0.12
3	100.496	100	0.50
4	147.014	150	-1.99
5	201.978	200	0.99

## 12.5 Efectividad

El estudio de efectividad del gel consiste en aplicar el gel 2 veces al día en movimiento circulares sobre toda la zona afectada por un periodo mínimo de 2 meses o hasta el término de este, pues esta aplicación demostró ser efectiva en el estudio de Palmeri, B. et al. 2019.

Dicho estudio no se pudo realizar en su totalidad por la pandemia por COVID-19. Por ello se redujo el número de personas a 5 personas de las 20 que se tenían consideradas. Se les pidió llenaran una hoja que contenía una escala visual análoga como los muestra la figura 8. La finalidad de esta prueba es que el paciente seleccione una cara la cual representa con mayor semejanza su nivel de dolor, esta selección se hacía 4 veces al día; una antes de aplicar el gel y otra 20 minutos después de haberlo aplicado.



Figura 8. Escala visual análoga. (Tratamiento del dolor y cuidados paliativos, 2022)

## 13 Análisis de resultados

Las características organolépticas de los geles después de haberlos sometidos a las pruebas de estrés gel 1 a  $5^{\circ}\text{C}\pm 2$ , gel 2 a  $25^{\circ}\text{C}\pm 2$  y gel 3 a  $35^{\circ}\text{C}\pm 2$  no tuvieron cambios en el color y consistencia con lo reportado previo a las pruebas. Una característica que si presentó un pequeño cambio fue el aroma, pues se reportó una disminución en la intensidad de éste.

Posterior a ello se llevaron a cabo las pruebas de identificación de CBD mediante el detector ultravioleta visible donde se puede observar un pico característico de CBD a los 228 nm en cada uno de los geles como lo muestran la figura 4, 5 y 6 comprobando así su presencia en los geles. Para la cuantificación del CBD se tomó una muestra de cada uno de los geles, se elaboró una curva de calibración de CBD con un intervalo de 10 a 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para representar graficamente la relación directa entre las concentraciones de CBD y su absorbancia, dichos datos se interpolaron en la grafica dando como resultado la tabla 10. La elaboración de la gráfica nos ayuda a obtener una ecuación que representa su modelo matemático, en este caso la ecuación obtenida fue  $f(x) = (7535.65) x - 4949.43$  con una  $R^2 = 0.9995$ . Los datos y gráficas se realizaron mediante el Software de *LabSolution* pues este recabó toda la información desde la detección de CBD en cada uno de los geles hasta su interpolación en la curva de calibración.

Los resultados extrapolados del gel a 25°C con un 9.05% de pérdida de CBD mayor que el gel a 5 °C con 7.3% y que el gel de 35°C con 5.64%, siendo este último el que tuvo la menor pérdida de CBD con una recuperación de 94.36%. Fraguas, A. y colaboradores demostraron que la estabilidad del CBD es mayor cuando se almacena a temperaturas menores a 5°C (Fraguas, A. et al 2020). A diferencia de los resultados obtenidos en el presente trabajo los cuales indican que el gel a 35°C fue el más estable puesto que hubo una menor degradación de CBD y que el sometido a la temperatura más baja (5°C) fue el que tuvo mayor degradación haciéndolo menos estable. Sin embargo, la base que ellos utilizaron fue hecha con aceites por lo que su degradación pudo haber estado relacionada con ellos.

En relación con la efectividad evaluada subjetivamente por los pacientes, todos coinciden que hubo una disminución en su dolor, sin embargo, se requiere un mayor número de voluntarios y pruebas más específicas para poder evaluar la permeabilidad del gel pues es de gran importancia conocer el porcentaje que logra atravesar el estrato corneo de la piel y la concentración que llega al plasma.

#### **14 Conclusión**

Con base a la bibliografía encontrada se logró formular y desarrollar un gel hidroalcohólico al 6% de cannabidiol. Para realizar las pruebas de estabilidad se realizaron seis geles, tres de ellos contenían CBD y tres fueron el grupo control. Estos geles se sometieron a tres temperaturas diferentes para representar las pruebas de estabilidad descritas en la FEUM. El gel 1 se sometió a 5°C±2, el gel 2 se sometió a 25°C±2 y el gel 3 se sometió a 35°C±2 por un periodo de 45 días. Los resultados en primera instancia fueron positivos ya que no se observó ninguna separación de fases entre los excipientes o cambio en sus características organolépticas. Al caracterizarlo por el método de cromatografía se pudo corroborar que CBD no se degradó. Puesto que se logró recuperar más del 90% de CBD en cada uno de los geles, siendo el gel sometido a 35°C en el que se logró recuperar la mayor cantidad de 94.36%. Por lo que se obtuvo una formulación estable después de ser sometido a condiciones de temperatura y humedad controladas.

Es importante mencionar que es necesario realizar estudios más específicos sobre algunas pruebas como la compatibilidad con excipientes, estabilidad, permeabilidad entre otros ya que la poca literatura y accesibilidad al CBD limitó el desarrollo de más pruebas.

Los efectos terapéuticos fueron comprobados con los voluntarios pues todos reportaron una disminución de dolor e inflamación así como una sensación de frescura en la zona afectada. Sin embargo, el número fue muy reducido por la pandemia de COVID-19 por lo que se debería realizar con un mayor número de personas en el futuro.

Con lo que se puede concluir se desarrolló un gel tópico al 6% de CBD estable y que cumple con los efectos terapéuticos deseables.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ángeles, G.E., Brindis, F., Cristians, S., Ventura, R. (2014). *Cannabis sativa., una planta singular*. Rev. Mex. Cienc. Farm. Vol 45. No.4. Ciudad de México, México. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004)
2. Asociación Mexicana de Familiares y Pacientes con Artritis Reumatoide (AMEPAR). (2017). Cifras en México. <https://amepar.org.mx/cifras-en-mexico/>  
Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. M.H.Cardieletal/ReumatolClin.2014;10(4):227–240. <https://www.gob.mx/inapam/articulos/artritis-reumatoide>
3. Arellano AL, Papaseit E, Romaguera A, Torrens M, Farre M. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017; **16**: 554–566.
4. Baena, Y., Dallos, L.J., Manzo, R.H., Ponce D'León, L.F. (2011). Estandarización de celdas de Franz para la realización de ensayos de liberación de fármacos a partir de complejos con polielectrolitos. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 40 (2), 174-188, 2011. <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v40n2/v40n2a03.pdf>
5. Brunner, T.F. (1973). ¿Marihuana en la antigua Grecia y Roma? La evidencia literaria. *Toro Hist Med*. 47(4): 344-55
6. Casiraghi, A., Musazzi, U. M., Centin, G., Franzè, S., & Minghetti, P. (2020). *Topical Administration of Cannabidiol: Influence of Vehicle-Related Aspects on Skin Permeation Process. Pharmaceuticals*, 13(11), 337. doi:10.3390/ph13110337
7. Crocq, M.A. (2020). Historia del cannabis y el sistema endocannabinoide. *Diálogos Clin. Neuroscie*; 22(3): 223-228.
8. Covarrubias, N. (2019). Uso medicinal de la Marihuana. *Anest. Méx.*; 31; 2.
9. Corroon, J., Phillips, J. (2018). A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018; 3(1): 152-161. doi: [10.1089/can.2018.0006](https://doi.org/10.1089/can.2018.0006)
10. N/A. Drug Bank. Eucalyptol. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB03852>
11. Expósito, C. (2003). *El cannabis en la práctica clínica*. Revista de la Facultad de Medicina, 26, 2. Recuperado de: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04692003000200010](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692003000200010)
12. Eichler M, Spinedi L, Unfer-Grauwiler S, Bodmer M, Surber C, Luedi M, *et al* Heat exposure of *Cannabis sativa* extracts affects the pharmacokinetic and metabolic profile in healthy male subjects. *Planta Med* 2012; **78**: 686–691.

13. Fairbairn JW, Liebman JA, Rowan MG. The stability of cannabis and its preparations on storage. *J Pharm Pharmacol* 1976;28:1-7
14. Fraguas-Sánchez, A. I., Fernández-Carballido, A., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2020). Stability characteristics of cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies. *Journal of Chromatography B*, 1150, 122188. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023220301239>
15. Flores-Sánchez I, Verpoorte R. Secondary metabolism in *Cannabis*. *Phytochem Rev.* 2008; 7(3): 615-639.
16. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017; **70** (Pt B): 313–318.
17. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; **42**: 327–360.
18. GENOVA. Fundación para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica. (2012). Guía de desarrollos preclínicos. España. [https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2012\\_-\\_guia\\_de\\_desarrollos\\_preclinicos.pdf](https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2012_-_guia_de_desarrollos_preclinicos.pdf)
19. Guevara, U. (2010). Dolor del sistema musculoesquelético. <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2010/cmas101aa.pdf>
20. Gonen, T., Amital, H., (2020). Cannabis y cannabinoides en el tratamiento de enfermedades reumáticas. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000161/>
21. Hardin, J. (1990). Métodos clínicos: la anamnesis, los exámenes físicos y de laboratorio. 3ª edición. Cap. 159. Dolor reumático. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK267/>
22. Hammell, D. C., Zhang, L. P., Ma, F., Abshire, S. M., McIlwrath, S. L., Stinchcomb, A. L., & Westlund, K. N. (2015). Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *European Journal of Pain*, 20(6), 936–948. doi:10.1002/ejp.818 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851925/>
23. Higuchi, T. Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1960, 11, 85–97.
24. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Caracterización y localización de receptores de cannabinoides en cerebro de rata: un estudio autorradiográfico in vitro cuantitativo. *J Neurosci.* 1991 febrero; 11(2):563-83.
25. Hoelgaard, A.; Møllgaard, B. Dermal drug delivery—improvement by choice of vehicle or drug derivative. *J. Control. Release* 1985, 2, 111–120
26. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ *Neurofarmacología.* 2004; **Revisión** de la fisiología y farmacología de los cannabinoides: 30 años de progreso. 47 *Suplemento 1*():345-58.

27. Hongbo Li, Weimin Kong, Christina R. Chambers, Daohai Yu, Doina Ganea, Ronald F. Tuma, Sara Jane Ward. (2018). The non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol (CBD) attenuates pro-inflammatory mediators, T cell infiltration, and thermal sensitivity following spinal cord injury in mice. *Cellular Immunology*; Volume 329, Pages 1-9, ISSN 0008-8749, <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.02.016>.
28. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1770–1804.
29. IMSS (2009). Evaluación de Riesgos Considerados en el Programa de Administración de Riesgos Institucionales. Octubre 2009.
30. IMSS. (2010). Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010. Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>
31. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8 (R2). [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf)
32. Jayatilleke, A. (2017). Prevalencia de enfermedad reumática.
33. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. (2009). El control de la transmisión sináptica mediado por endocannabinoides. *Physiol Rev.* 2009 Ene; 89(1):309-80.
34. Kidd BI, Langford RM, Wodehouse T. Arthritis and pain. Current approaches in the treatment of arthritic pain. *Arthritis Research & Therapy* 2007;9(3):214. Disponible en: <http://arthritis-research.com/content/9/3/214>
35. Kalant, H. (2001). *Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status. Pain Research and Management*, 6(2), 80–91. doi:10.1155/2001/469629
36. Klein, TW. los medicamentos basados en cannabinoides como terapias antiinflamatorias. *Nat Rev Immunol.* 2005 mayo; 5(5):400-11.
37. Kendall, D., Yudowski, G. (2017). Receptores de cannabinoides en el sistema nervioso central: su señalización y funciones en la enfermedad. *Neurociencias de células frontales.* 2016; 10: 294. doi: [10.3389/fncel.2016.00294](https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00294)
38. Krishnaiah YS, Kumar MS, Raju V, Lakshmi M, Rama B. Penetration-enhancing effect of ethanolic solution of menthol on transdermal permeation of ondansetron hydrochloride across rat epidermis. *Drug Deliv.* 2008 May;15(4):227-34. doi: 10.1080/10717540802006633. PMID: 18446568.
39. Lazarjani, M. P., Young, O., Kebede, L., & Seyfoddin, A. (2021). Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. *Journal of Cannabis Research*, 3(1). doi:10.1186/s42238-021-00087-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8290527/>
40. Lasso, J.C. Ruiz, J.F. (2017). Optimización metodológica para estudios de permeabilidad *in vitro* empleado en los modelos de Celda de Franz horizontal y vertical. Universidad ICESI,

- Facultad de Ciencias Naturales. Santiago de Cali. [https://repository.icesi.edu.co/biblioteca\\_digital/bitstream/10906/82469/1/TG01752.pdf](https://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/82469/1/TG01752.pdf)
41. León, J. (2017). El aceite de cannabis . Revista de la Sociedad Química de Perú , 83, 3. Recuperado de: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1810-634X2017000300001](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2017000300001)
42. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP, Soriano ER, Laurindo IM, Acevedo-Vásquez EM, Caballero-Urbe CV, Padilla O, Guibert-Toledano ZM, da Mota LM, Montufar RA, Lino-Pérez L, Díaz-Coto JF, Achurra-Castillo AF, Hernández JA, Esteva-Spinetti MH, Ramírez LA, Pineda C, Furst DE (2012). Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(8):1135-43.
43. Marsicano G., Kuner R. (2008). “ Distribución anatómica de receptores, ligandos y enzimas en el cerebro y en la médula espinal: circuitos y neuroquímica ”, en *Cannabinoids and The Brain* , ed. Köfalvi A. (Boston, MA: Springer EE. UU.; ), 161–201.
44. Marsicano G, Lutz B. (2006). Las funciones neuromoduladoras del sistema endocannabinoide. *J Endocrinol Invest. 2006; 29 (3 Suplemento): 27-46.*
45. Mackie, K. Los mecanismos de señalización del receptor CB1: modulación endocannabinoide de la fuerza sináptica. *Int J Obes (Londres). 2006 abril; 30 Suplemento 1():S19-23.*
46. Martin JH, Schneider J, Lucas CJ, Galettis P. Exogenous cannabinoid efficacy: merely a pharmacokinetic interaction? *Clin Pharmacokinet* 2018; **57**: 539–545.
47. Mc Partland JM, Russo EB. *Cannabis and Cannabis Extracts: Greater than the sum of their parts?*. *J Cannabis Ther.* 2001; 1 (3/4): 103-132.
48. Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med* 1969;110:34-40
49. Missouri Botanical Garden. 2013. *Cannabis sativa* L. <http://www.tropicos.org/Name/21302042>. Acceso 26 Feb 2014.
50. Mechoulam, R. Hanus. L. (2002). Cannabidiol: una descripción general de algunos aspectos químicos y farmacológicos. Parte I: aspectos químicos. *Lípidos Chem Phys.* 31 de diciembre de 2002; 121(1-2):35-43.
51. Nuapia, Y., Tutu, H., Chimuka, L., & Cukrowska, E. (2020). Selective Extraction of Cannabinoid Compounds from Cannabis Seed Using Pressurized Hot Water Extraction. *Molecules*, 25(6), 1335. doi:10.3390/molecules25061335 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144126/>
52. NCBI. (2021). Cannabidiol. PubChem. Biblioteca Nacional de Medicina. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Recuperado de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>

53. Omar, J., Olivares, M., Alzaga, M., & Etxebarria, N. (2013). *Optimisation and characterisation of marijuana extracts obtained by supercritical fluid extraction and focused ultrasound extraction and retention time locking GC-MS*. Journal of Separation Science, 36(8), 1397–1404. doi:10.1002/jssc.201201103
54. Organización Panamericana de la Salud OPS. (2021). Abuso de sustancias. Recuperado de: <https://www.paho.org/es/temas/abuso-sustancias>
55. Observatorio del Sistema de Salud de Castilla y León 2019. Disponible en: <https://www.ssa11.cajal.es/AulaPacientes/es/diagnos-muertes-relacionados-salud/diagnos-muertes-1-enfermedades-reumaticas-musculoesqueleticas-ISOfed.150> Recuperado de: <https://infosen.senado.gob.mx/sgsp/gaceta/64/2/2019-10-17->
56. Orantes, M.E. (2009). Dictamen de la Comisión de Salud, del Punto de Acuerdo por el que se exhorta a las Instituciones del Sector Salud, para que incorporen en el Programa Sectorial y en los programas Institucionales, acciones para la detección y tratamiento oportuno de la Artritis Reumatoide. Gaceta del senado. Gaceta: LX/3SPO-350/19809
57. Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1986; **13**: 77–83.
58. Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin Ter.* 2019 Mar-Apr;170(2):e93-e99. doi: 10.7417/CT.2019.2116. PMID: 30993303.
59. Palazuelos J, Aguado T, Pazos MR, Julien B, Carrasco C, Resel E, Sagredo O, Benito C, Romero J, Azcoitia I, Fernández-Ruiz J, Guzmán M, Galve-Roperh (2009). Los receptores de cannabinoides CB2 microgliales son neuroprotectores en la excitotoxicidad de la enfermedad de Huntington. *Cerebro*. 2009 noviembre; 132 (Pt 11): 3152-64.
60. Pereira, M., Carvalho, A., Santos, J. (2012) Analgésicos tópicos. *Rev Bras Anestesiol*; 62: 2: 244-252. <https://www.scielo.br/j/rba/a/jFRMy4hJs8VfPDCC3fTrgdQ/?format=pdf&lang=es>
61. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, BurgosVargas R, Garza-Elizondo M, et al., Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011; 86:3-8.
62. Rajaei A., Barzegar M., Yamini Y. (2004). Extracción con fluido supercrítico del aceite de semilla de té y su comparación con la extracción con solvente. *EUR. Food Res. Technol*. 2004; 220 : 401–405. doi: 10.1007 / s00217-004-1061-8.
63. Real Farmacope Española. (2002). Formas farmacéuticas. Ed. 2ª
64. Rowe, R.C., Sheskey, P., Quinn, M., (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. USA. 6 ed. Pharmaceutical Press.

65. Rowe, K. Stewart, S. (2020). Trastornos del pie y el tobillo de Neale. Enfermedades reumáticas. Ed. 9. Cap.9 <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6223-0.00009-1>
66. Stempel AV, Stumpf A, Zhang HY, Özdoğan T, Pannasch U, Theis AK, Otte DM, Wojtalla A, Rącz I, Ponomarenko A, Xi ZX, Zimmer A, Schmitz D. (2016). Los receptores de cannabinoides tipo 2 median una plasticidad específica del tipo de célula en el hipocampo. *Neurona*. 18 de mayo de 2016; 90(4):795-809.
67. Stinchcomb AL, Valiveti S, Hammell DC, Ramsey DR. Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabitol. *J Pharm Pharmacol* 2004; **56**: 291–297.
68. Tapia R. Las drogas y salud. El punto de vista científico, desde las neurociencias y la medicina, de efectos de la Cannabis en la salud. Foro Internacional de Política de Drogas, 2014.
69. Toring, M., Sosa, B., Duin, AColmenáres, N. López, E. (2013). Las formas farmacéuticas y su importancia en la práctica de las ciencias de la salud. *Salud, Arte y Cuidado*; 6, 3-38.
70. UAM. (2021). Practica 2. Solubilidad de compuestos. Recuperado de: [http://sgpwe.izt.uam.mx/files/users/uami/jaislocr/AFO/PRACTICA\\_2\\_Solubilidad\\_de\\_compu\\_estos.pdf](http://sgpwe.izt.uam.mx/files/users/uami/jaislocr/AFO/PRACTICA_2_Solubilidad_de_compu_estos.pdf)
71. Velazco, M. (2019). DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO: FIBROMIALGIA Y DOLOR MIOFASCIAL. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30, 6. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-dolor-musculo esqueletico-fibromialgia-y-dolor-S0716864019300860>
72. Villafuerte, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*; 42. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952011000100003](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100003)
73. Vila Jato, J.L.(2001). Tecnología farmacéutica Volumen II. Formas farmacéuticas.
74. Walker, R. B., and Smith, E. W. 1996. The role of percutaneous penetration enhancers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 18:295–301
75. Wu, J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin* **40**, 297–299 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0210-3>
76. YSR Krishnaiah, M. Shiva Kumar, V. Raju, M. Lakshmi y B. Rama (2008) Efecto potenciador de la penetración de la solución etanólica de mentol en la permeación transdérmica del clorhidrato de ondansetrón en la epidermis de rata, suministro de fármacos, 15:4, 227-234, DOI: [10.1080/10717540802006633](https://doi.org/10.1080/10717540802006633)
77. Zambrano, M. (2019). 10 por ciento de la población con enfermedades reumáticas en México. Universidad de Guadalajara. <https://www.udg.mx/es/noticia/diez-por-ciento-de-la-poblacion-con-enfermedades-reumaticas-en-mexico>

78. Zendulka O, Dovrtelova G, Noskova K, Turjap M, Sulcova A, Hanus L, *et al* Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Curr Drug Metab* 2016; **17**: 206–226.
79. Hsu YH, Fang MC, Huang SC, Kao YM, Tseng SH, Wang DY. Determination of cannabinoids in hemp oil based cosmetic products by LC-tandem MS. *J Food Drug Anal.* 2021 Sep 15;29(3):502-509. doi: 10.38212/2224-6614.3370. PMID: 35696248; PMCID: PMC9261791.
80. Tratamiento del dolor y cuidados paliativos. (2022). Escala visual análoga. <https://www.tratamientosdeldolor.org/evaluacion-dolor/>