

Revisión

Cannabinoides y su nanoencapsulamiento para mejorar sus propiedades terapéuticas en padecimientos intestinales

K. Antonio Cárdenas-Noriega¹, A. Soto-Dominguez², LE. Rodríguez-Tovar¹, GA. Guillen-Melendez², Hernández Vidal G^{1*†}, Uziel Castillo-Velázquez^{1*†}

¹ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Nuevo León, cisco Villa S/N, Col. Ex Hacienda el Canadá, C.P. 66050, General Escobedo, Nuevo León, México; Uziel_c@hotmail.com

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Dr. José Eleuterio González 235, Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L.

† Contribución igualitaria

* Correspondencia: uziel_c@hotmail.com gustavo.hernandezh@uanl.mx

Resumen: La planta de cannabis ha generado interés y controversia por sus diversos usos entre los que se destacan los usos medicinales. Cultivada por miles de años y distribuida globalmente, esta planta produce diversas sustancias de interés medicinal, como los fitocannabinoides, que interactúan con el sistema endocannabinoide (SEC) y la endocannabinoidoma (eCBoma) en animales. Estos sistemas están activos tanto en individuos sanos como en patologías, y juegan roles cruciales en la homeostasis intestinal y durante la inflamación. Los cannabinoides terapéuticos, conocidos por sus propiedades antiinflamatorias, enfrentan limitaciones como baja solubilidad y biodisponibilidad por algunas vías de administración, además de ser vulnerables a factores ambientales y fisiológicos. La nanotecnología emerge como una solución prometedora para superar estos obstáculos en la medicina herbal. Diversas metodologías han sido desarrolladas para crear sistemas de nanoentrega, como nanopartículas poliméricas, mejorando las propiedades físico-químicas y el potencial terapéutico de los cannabinoides. Estos avances en nanoencapsulamiento han mostrado resultados positivos, potenciando la efectividad de los fitocannabinoides en aplicaciones médicas.

Palabras clave: cannabis; fitocannabinoides; endocannabinoidoma, sistema endocannabinoide; nanotecnología; nanopartículas.

1. Introducción

La mariguana, o *Cannabis sativa*, ha sido punto de polémica en la actualidad en parte por sus usos recreativos, pero por otra parte por sus usos medicinales, entre otros. Esta planta ha sido cultivada por el ser humano durante miles de años y actualmente presenta una distribución cosmopolita. Notablemente, es productora de numerosas y diversas sustancias de interés medicinal, como los fitocannabinoides (Hourfane et al., 2023). Los fitocannabinoides interactúan con un complejo y amplio sistema de señalización celular en animales conocido inicialmente como sistema endocannabinoide (SEC). Tras su descubrimiento, investigaciones posteriores se enfocaron en identificar otros mediadores de los efectos de los fitocannabinoides, encontrando una red de señalización celular aún más amplia que el SEC, denominada recientemente como endocannabinoidoma (eCBoma) (Di Marzo and Piscitelli, 2015). Estos sistemas se encuentran activos en individuos sanos y durante eventos patológicos ejerciendo numerosas actividades aún estudiadas. En intestino, contribuyen a la homeostasis y tienen roles muy diversos durante episodios de inflamación, entre otras alteraciones. Estos sistemas pueden ser modulados a través de la administración terapéutica de cannabinoides y se han estudiado sus propiedades antiinflamatorias durante inflamación intestinal (Di Marzo and Piscitelli, 2015; Schiano Moriello et al., 2022). Sin embargo, surgen limitantes importantes con el uso de fitoterapéuticos, tales como su baja solubilidad, biodisponibilidad o sus propiedades físico-químicas que los hacen susceptibles a factores medioambientales o de la misma fisiología. La aplicación de la nanotecnología en la medicina herbal provee de una herramienta prometedora para superar estas limitaciones (Dewi et al., 2022). Múltiples metodologías se han desarrollado para elaborar diferentes tipos de sistemas de nanoentrega como nanopartículas poliméricas (Semwal et al., 2015) y ya se han desarrollado algunos sistemas de nanoentrega para el nanoencapsulamiento de cannabinoides, que han reportado resultados interesantes mejorando sus cualidades físico-químicas y potencial terapéutico.

1.1. *Cannabis sativa* L. y cannabinoides

La planta de cannabis, o mariguana, (*Cannabis sativa* L.) ha tenido presencia junto al ser humano durante milenios. Dos lugares parecen ser la cuna de los orígenes de la planta: las laderas de los Himalayas y las llanuras de Pamir y se cree que fue la primera planta domesticada por la humanidad. La evidencia más antigua de su cultivo data de una soga de cáñamo en 26,000 a.C en la Republica Checa (Hourfane et al., 2023). Otro hallazgo más reciente la sitúa alrededor de 10,000 años atrás en China, de acuerdo con evidencia arqueológica, en donde se utilizaba para obtención de alimento y fibras (Klumpers and Thacker, 2019). La planta para sus diversos usos hizo su primera aparición en el continente americano a través de Chile, en 1545; y Canadá, en 1606 (ElSohly et al., 2017). Su adaptabilidad a diferentes climas la ha llevado a una distribución mundial. Los registros históricos revelan que la planta ha sido utilizada como fuente de fibra, alimento, aceites, elemento recreativo, religioso, alimento para ganado y para el cuidado de piel y cabello. Además de su uso como elemento medicinal, en donde se ha destacado su uso terapéutico para el tratamiento de dolor crónico, depresión e inflamación. La planta contiene un gran número de compuestos químicos, alrededor de 550 moléculas. Estos componentes principalmente pertenecen a las clases de los cannabinoides, terpenoides, estilbenos, lignanamidas, carotenoides, flavonoides y alcaloides (Hourfane et al., 2023).

Los cannabinoides son moléculas con una estructura química específica o que actúan como ligandos farmacológicos de receptores de endocannabinoides humanos (Gülck and Møller, 2020). Los efectos fisiológicos de los cannabinoides se deben a múltiples mecanismos, que incluyen la interacción con receptores cannabinoides (CBRs) y otras rutas de señalización (Turner et al., 2017a). El cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC) son conocidos por su capacidad para modular las funciones de múltiples sistemas en salud y enfermedad (Nichols and Kaplan, 2020). Además, el CBD interactúa con múltiples blancos en desórdenes neurológicos, actuando a través del sistema endocannabinoide y la endocannabinoidoma (eCBoma), que incluyen diversos receptores acoplados a proteína G, canales iónicos activados por ligando y voltaje, y receptores activados por proliferador del peroxisoma (PPARs) (Di Marzo and Piscitelli, 2015).

1.2. Sistema endocannabinoide y endocannabinoidoma y su presencia en intestino.

El sistema endocannabinoide (SEC) comprende al conjunto de receptores acoplados a proteína G de cannabinoides, CB1 y CB2; sus ligandos endógenos más estudiados, los endocannabinoides 2-AG y AEA (anandamida); y las 5 enzimas que inicialmente se creía eran las únicas responsables de su síntesis y degradación, las enzimas NAPE-PLD y DAGL α/β para la síntesis de AEA y 2-AG, respectivamente; y FAAH y MAGL, para la degradación de AEA y 2-AG, respectivamente (Di Marzo and Piscitelli, 2015). Por su parte, la endocannabinoidoma (eCBoma) se define como el conjunto de mediadores lipídicos con similitudes químicas, bioquímicas y funcionales con endocannabinoides (AEA y 2AG), los blancos de estos mediadores (como receptores cannabinoides CB1/CB2 y otros receptores no CB1/CB2), y sus enzimas anabólicas y catabólicas. Debido a las interacciones entre estos ligandos y sus mediadores, como receptores acoplados a proteína G, canales iónicos activados por ligando, receptores PPAR, entre otros; se regulan diversas funciones del organismo como el metabolismo, inflamación y comportamiento, por ejemplo (Silvestri and Di Marzo, 2023). Los cannabinoides y receptores relacionados han mostrado una amplia distribución en animales y humanos. Por ejemplo, en intestino de felinos y caninos los receptores CB1 se pueden encontrar en neuronas entéricas, fibras nerviosas, células parietales gástricas, células epiteliales incluyendo caliciformes y enteroendocrinas. Mientras que CB2 se puede encontrar también en células epiteliales, pero mayormente en células inmunes perivasculares. GPR55 se puede encontrar en células de musculo liso y macrófagos de lámina propia, células plasmáticos y mastocitos. Algunos estudios han mostrado la expresión de receptores de la eCBoma durante inflamación intestinal y colitis crónica, sugiriendo que la señalización de este sistema está involucrada en la homeostasis intestinal (Schiano Moriello et al., 2022).

Tabla 1: Distribución principal de los receptores de la eCBoma investigados en el tracto gastrointestinal de perros (gris), gatos (amarillo) o ambas especies (verde). Traducido de (Schiano Moriello et al., 2022)

Tipo celular	CB1	CB2	GPR55	PPAR α	PPAR γ
Células de la lámina propia					
Enterocitos/colonocitos					
Mastocitos					

Inmunocitos	█	█	█
Células de músculo liso		█	█
Macrófagos		█	█
Células caliciformes	█		
Neuronas del plexo submucoso y glía	█	█	
Glía del plexo mientérico			█
Neuronas del plexo mientérico		█	
Células enteroendocrinas	█	█	
Neuronas entéricas	█		
Células enterogliales			█

Los cannabinoides endógenos, fitogénicos o sintéticos pueden interactuar o internalizarse en células desde la membrana plasmática y dentro del citoplasma celular o núcleo. En células, se han descrito y sugerido diversos mecanismos con los cuales el cannabidiol, y otros cannabinoides, pueden ser absorbidos o interactuar (Figura 1).

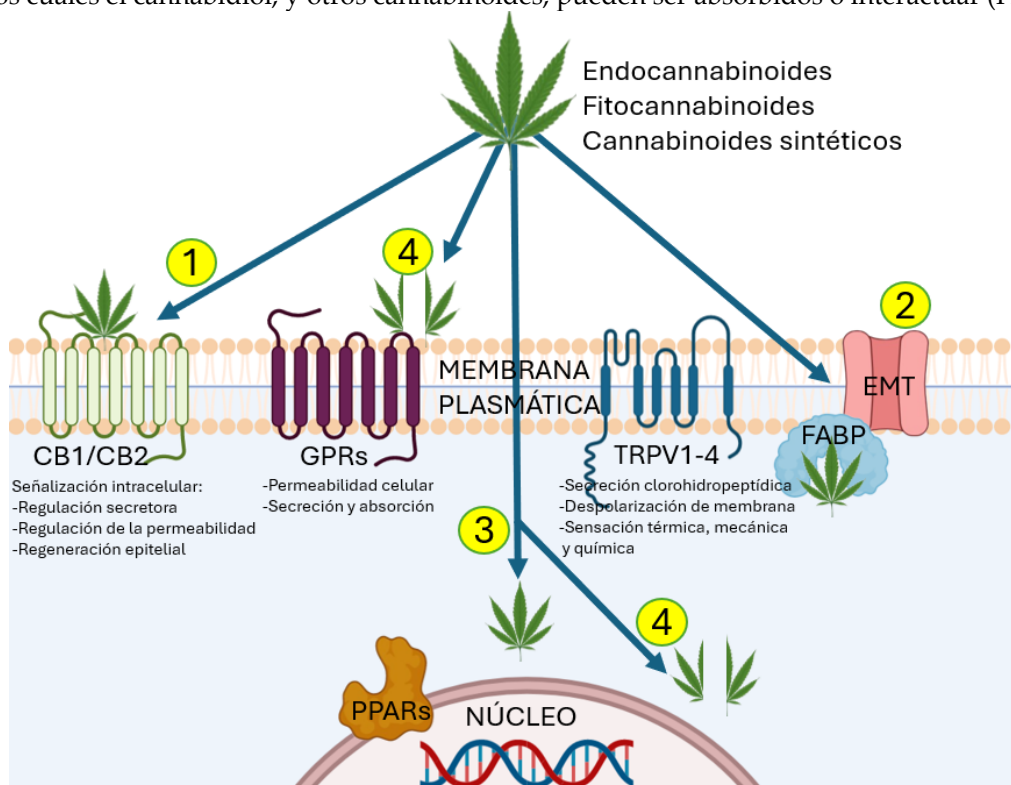


Figura 1: Mecanismos de interacción e internalización de cannabinoides (fitocannabinoides, cannabinoides endógenos y sintéticos) en células enterocíticas y sus receptores con afinidad a ligandos cannabinoides. 1. Unión directa a receptores con afinidad a cannabinoides. 2. Internalización a través de proteínas de unión a ácidos grasos (FABPs) y canales transportadores de membrana de endocannabinoides (EMT) putativos. 3. Internalización a través de la membrana plasmática. 4. La degradación de cannabinoides puede dar como resultado metabolitos activos (Di Marzo and Piscitelli, 2015; Lago-Fernandez et al., 2021; Morales et al., 2017).

Una gran parte de las consecuencias de las interacciones receptor-ligando aún no están del todo claras. En intestino, la activación de receptores CB1 y CB2 pueden modular el tránsito y contractilidad intestinal, la permeabilidad y la capacidad de absorción de nutrientes, además de la proliferación celular. Su modulación en células enteroendocrinas puede alterar la secreción de ciertas hormonas como incretinas, péptido YY, colecistoquinina, somatostatina, VIP, gastrina, entre otros (Srivastava et al., 2022). Este fCB ha mostrado poca afinidad a receptores CB1 y CB2 y se ha sugerido

que actúa como antagonista de éstos. Sin embargo, estudios posteriores indican que el CBD no actúa de manera ortostérica sobre estos receptores, sino de manera alostérica como un modulador negativo. Además de interactuar con más afinidad sobre otros receptores no CB1/CB2 (Turner et al., 2017b).

Los receptores activados por proliferador de peroxisoma son factores de transcripción activados por ligandos que forman parte de la superfamilia de receptores nucleares (NR) (Bougarne et al., 2018) con importancia en procesos biológicos importantes en la homeostasis y metabolismo (D'Aniello et al., 2019; Montagner et al., 2011) y otros procesos como inflamación, supervivencia celular y diferenciación. Son principalmente activados por ácidos grasos y sus derivados, actuando como sensores de éstos, pero su actividad también puede ser modulada por ligandos exógenos como drogas y otros xenobióticos. PPARs tienen roles en una amplia diversidad de funciones, así como una amplia gama de ligandos. También pueden interferir con la expresión génica interrumpiendo la actividad de proteínas y otros factores de transcripción por mecanismos de transrepresión. Estudios han demostrado el papel que tienen las tres isoformas de PPAR en diferentes grados en numerosos procesos como: diferenciación y proliferación de queratinocitos, reparación de la piel, procesos inflamatorios, tumorigénesis, apoptosis, metabolismo lipídico, glucosídico y aminoacídico, detoxificación, entre otros (Bougarne et al., 2018; Montagner et al., 2011; Peters et al., 2012).

Los canales TRP son una superfamilia de canales iónicos transmembrana involucrados como mediadores de una gran diversidad de estímulos químicos y físicos. Estos canales pueden formar homo- o heterotetrámeros para crear un poro o canal que, consecuente a un estímulo, media paso de cationes mono- o divalentes (Muller et al., 2019). Se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo en diversos tejidos y tipos celulares, especialmente en células sensoriales, cumpliendo un papel importante en la visión, tacto, escucha, sensación de dolor y de temperatura (Moiseenkova-Bell and Wensel, 2011). Mientras que la mayoría de los canales TRP no presentan modulación por ligandos exógenos, se ha descubierto que 6 de éstos pueden tener afinidad por ligandos TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 y TRPM8 (Vetter and Lewis, 2011). Estos canales activados por ligandos también han mostrado actividad mediada por cannabinoides, por lo que han sido denominados como "receptores cannabinoides ionotrópicos". La activación de canales TRP por ligando, conlleva a un estado de desensibilización, en el que el canal se insensibiliza a un estímulo posterior. El CBD ha mostrado ejercer efectos anti-hiperalgésicos por medio de la activación y consecuente desensibilización de TRPV1 (Muller et al., 2019). Sin embargo los efectos antinociceptivos de CBD sobre TRPV1 y TRPA1 están mediados por múltiples mecanismos que podrían involucrar a CB1R, 5TH1A y el receptor de adenosina A1, por lo que este mecanismo de antinocicepción del CBD requiere mayor exploración (Turner et al., 2017c). En intestino, podrían ejercer tres papeles principales; como sensores moleculares, incluso de productos bacterianos, facilitando su transporte celular, y transductores primarios de estímulos químicos y físicos; efectores de otros canales iónicos y receptores; y 3, promoviendo el transporte iónico a través de la membrana plasmática. TRPV1 y 4, pueden reconocer y transducir señales provenientes de metabolitos y toxinas nocivas contenidas en la comida, jugando un rol en el control de las funciones gastrointestinales, incluyendo el dolor (Alaimo and Rubert, 2019).

Para comprender el efecto de los cannabinoides, como el cannabidiol, sobre la microbiota intestinal, es importante revisar antes la dinámica entre el sistema con el que los cannabinoides interactúan, denominado endocannabinoidoma, y la microbiota intestinal en estado de salud y enfermedad. La microbiota intestinal se define como el sistema de trillones de microorganismos que habitan en el intestino animal, así como sus genes, proteínas y metabolitos, regulado por factores innatos y extrínsecos, que en ocasiones son los mismos que tienen influencia sobre la eCBoma. Estos sistemas complejos comparten características en común, como su papel, el de su regulación, desregulación o alteración en respuestas fisiológicas, como la inflamación (Silvestri and Di Marzo, 2023). Hay evidencia que sugiere que existe comunicación entre la eCBoma y la microbiota intestinal (Al-Khazaleh et al., 2024; Mir et al., 2023; Schiano Moriello et al., 2022; Varsha et al., 2022). En ratones libres de gérmenes o tratados con antibióticos presentaron diferentes concentraciones de receptores y/o mediadores de la eCBoma en intestino y cerebro, lo cual fue revertido o atenuado con trasplante de microbiota fecal de ratones WT. Contrario a esto, *in vitro* se ha reportado que mediadores eCBoma como NAEs o MAGs pueden alterar la composición de la microbiota, por dianas moleculares no dentro de la eCBoma encontrados en bacterias. Algunos estudios señalan que, así como algunas bacterias intestinales secretan moléculas señaladoras pequeñas que pueden incluso tener una influencia en sistema nervioso, otras comensales pueden producir moléculas similares a endocannabinoides como N-acetil etanolaminas, glicinas y neurotransmisores aminas (Silvestri and Di Marzo, 2023).

La evidencia señala que la endocannabinoidoma y la microbiota intestinal se afectan mutuamente (Figura 2).

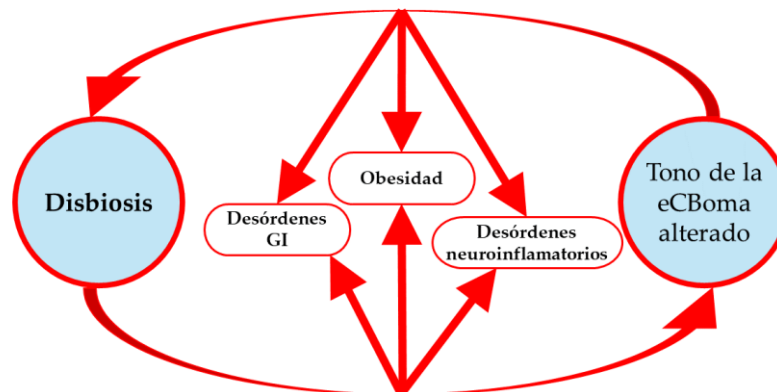


Figura 2: Comunicación cruzada entre la microbiota intestinal y la eCBoma. La disbiosis causa alteración en el tono de la eCBoma, que a cambio puede tener retroalimentación en la disbiosis. Interrupción en la comunicación cruzada entre estos dos complejos sistemas está involucrado en la patogénesis de enfermedades inflamatorias del intestino, obesidad y desórdenes neuroinflamatorios y de comportamiento (e.g. dolor neuropático y depresión). Traducido de (Schiano Moriello et al., 2022)

Algunas líneas de investigación sugieren que el tono alterado de la eCBoma observado en obesidad y diabetes se correlaciona con disbiosis. Niveles de cannabinoides endógenos y receptores de la eCBoma se han visto aumentados o disminuidos en animales con enteropatías, dependiendo del compuesto a buscar y de la enteropatía específica. En ratones con delección genética de una enzima biosintética de N-acil etanolaminas (NAE) se observó un estado inflamatorio basal, posiblemente resultado de la disminución de los niveles de palmitoil etanolamina (PEA), una NAE. Contrario a esto, la inhibición de la degradación enzimática de PEA redujo la inflamación de colon en dos modelos de IBD. El diseño y desarrollo de receptores agonistas o moduladores alostéricos de la eCBoma, así como inhibidores de enzimas anabólicas/catabólicas, puede tener potencial en intervenciones terapéuticas para enfermedades mediadas por disbiosis (Schiano Moriello et al., 2022)

El efecto de cannabinoides exógenos, de manera terapéutica, sobre la modulación de la microbiota intestinal también ha sido investigada en los últimos años. Estudios han demostrado que en la microbiota intestinal se encuentran enzimas capaces de metabolizar cannabinoides y convertirlos en diferentes compuestos lo que puede afectar su capacidad farmacológica. La microbiota intestinal también puede tener efecto en la exposición sistémica a los cannabinoides alterando la circulación enterohepática. Los ácidos biliares, metabolitos producidos por el hígado y modificados por la microbiota intestinal, pueden formar complejos con los cannabinoides, lo que conlleva a su reabsorción y retención prolongada en el organismo. La capacidad de la microbiota intestinal de metabolizar cannabinoides puede impactar su biodisponibilidad y efectos terapéuticos, evidenciando los efectos de la microbiota intestinal y los cannabinoides en la modulación de las respuestas fisiológicas. En el caso del CBD, cierta microbiota intestinal podría metabolizarlo a 7-hidroxi-CBD, compuesto con capacidades antiinflamatorias (Al-Khazaleh et al., 2024). El tratamiento con THC ha mostrado aumentar la abundancia de bacterias benéficas en pulmones e intestino como *Ruminococcus gnavus*, y reducir bacterias patógenas *Akkermansia muciniphila* en modelos animales. En un estudio, la coadministración de CBD con aceite de pescado disminuyó marcadores inflamatorios y la permeabilidad intestinal en un modelo murino de colitis inducido por DSS. Entre los resultados obtenidos, se observó que la terapia en conjunto produjo un aumento en la población de *A. muciniphila* y se redujo la de *Marinifilaceae*, *Desulfovibrionaceae* y *Ruminococcaceae*. Familias microbianas que podrían tener un rol en enfermedades gastrointestinales. En modelos murinos de obesidad, en donde un grado bajo de inflamación es evidente, se ha reportado un aumento en el tono del sistema endocannabinoide. Los ratones obesos mostraron altos niveles de ARNm CB1R en colon lo que fue reducido con el uso de prebióticos (Varsha et al., 2022).

CB1 está principalmente expresado en sistema nervioso central, pero también se le puede encontrar en tejidos periféricos y células. CB2 está principalmente expresado en bazo, tonsilas, timo y otros tejidos y se cree que es el principal modulador del sistema inmune. Su expresión en células inmunes sigue la siguiente jerarquía: células B > natural killer > polimorfonucleares PMN > neutrófilos > Células T CD8 > monocitos > células T CD4. El efecto de sus interacciones con cannabinoides, así como de la amplia gama de otros receptores con afinidad a cannabinoides, aún no se describen

del todo. Los CBRs son receptores acoplados a proteína G y la activación de estos receptores inhibe la adenilil ciclasa y canales de calcio dependientes de voltaje específicos así como activa a la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) (Khoury et al., 2022). CB1 está unido a canales iónicos, inhibiendo corrientes de canal K⁺ tipo D, N y Ca²⁺ P/Q y activando corrientes de K⁺ tipo A rectificadoras hacia dentro. El comportamiento de CB2 en canales iónicos es más variable. Sus mecanismos de señalización activa a la vía de fosfatidilinositol quinasa 3 y Akt PI3K-Akt y aumenta la síntesis de la ceramida, un mensajero esfingolípido, con efectos pro supervivencia y pro apoptóticos respectivamente (Tanasescu and Constantinescu, 2010).

1.3. Sistemas de nanoentrega para cannabinoides

Los productos naturales, incluyendo los fitoquímicos del cannabis, tienen un papel importante en la medicina debido a su capacidad para modular múltiples blancos biológicos y vías de señalización, especialmente en enfermedades multifactoriales y complejas como el cáncer (Vanti, 2021). Sin embargo, enfrentan limitaciones como baja absorción, distribución y biodisponibilidad. El uso de sistemas de liberación basados en nanotecnología puede ayudar a superar estas limitaciones, mejorando la biodisponibilidad y bioactividad de los compuestos herbales (Dewi et al., 2022).

Se han explorado una variedad de materiales para este fin, incluyendo polímeros naturales y sintéticos, nanotubos de carbono, metales como oro y plata, óxidos de metales y materiales semiconductores (Sharma et al., 2012). Se ha probado la eficacia de nanoformulaciones con CBD en modelos *in vitro* e *in vivo*, mejorando su solubilidad y mostrando efectos sinérgicos en combinación con fármacos (Assadpour et al., 2023). Los métodos para la producción de nanopartículas varían según la ruta de administración y el tipo de agente que se necesita cargar. La selección del material y el tipo de sistema de nanoentrega para cannabinoides es crucial (Semwal et al., 2015). Independientemente del método de síntesis, el resultado son suspensiones coloidales acuosas (Zielińska et al., 2020). A continuación, se desarrollan algunas de las metodologías utilizadas para la obtención de micro/nanopartículas.

1.4. Métodos de encapsulamiento de micro/nanopartículas poliméricas.

- Evaporación de solvente:

Se requiere una preparación inicial de una emulsión acuosa-oleosa de dos fases (Figura 3). En la fase orgánica se disuelve el polímero en un solvente orgánico volátil seguido de la dispersión del compuesto activo. La fase acuosa, que generalmente contiene un surfactante, se añade posteriormente (Maqbool and Noreen, 2019). La solución orgánica se emulsifica en la fase acuosa con un surfactante y se procesa utilizando homogenización a alta velocidad o sonicación, dando como resultado la dispersión de nanogotas. La suspensión de nanopartículas se forma por evaporación del solvente del polímero por agitación magnética a temperatura ambiente o por procesos de reducción de presión. Las nanopartículas se pueden cosechar por centrifugación y se pueden secar en frío para su almacenaje (Zielińska et al., 2020).

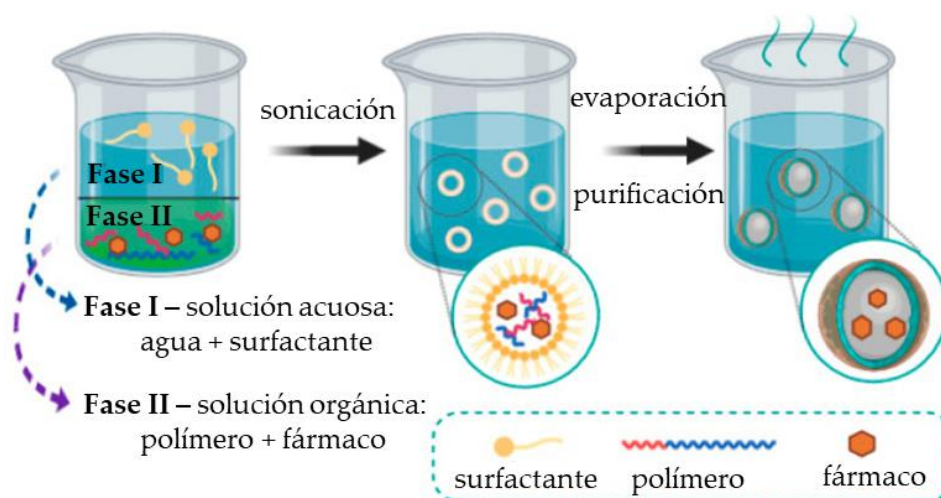


Figura 3: Representación esquemática del método de evaporación de solvente. Obtenido de (Zielińska et al., 2020).

- Emulsificación/difusión de solvente

Este método se basa en la miscibilidad parcial de un solvente orgánico como una fase acuosa en agua (Figura 4). Esta emulsión requiere dos fases inmiscibles. La orgánica contiene al polímero, aceite y al ingrediente activo en solvente parcialmente soluble en agua; mientras que la acuosa contiene agua y solvente del polímero. Una emulsión de agua y aceite se obtiene por medio de la inyección de la fase orgánica en la solución acuosa que contiene el polímero en homogenización. Posteriormente la emulsión se diluye en una cantidad grande de agua para superar la miscibilidad del solvente orgánico en agua. La formación de pequeñas partículas se da por una turbulencia interfacial que se crea entre las dos fases (Allouche, 2013; Zielińska et al., 2020).

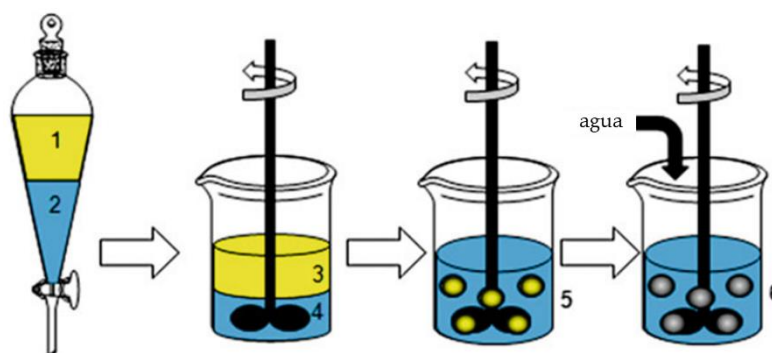


Figura 4: Representación esquemática del método de difusión de solvente. Obtenido de (Allouche, 2013).

- Salting out

En este proceso se tiene una emulsificación con un solvente de polímero, generalmente acetona, que es completamente miscible en agua (fase orgánica) (Figura 5). En la fase acuosa se disuelven altas cantidades de sal (como cloruro de magnesio o de calcio) o sucrosa para provocar una fuerte reacción de salting-out modificando la solubilidad del agua en el solvente. La fase orgánica que contiene el ingrediente activo, se emulsifica en la acuosa bajo homogenización fuerte mecánica. Posteriormente se añade agua destilada en la emulsión bajo agitación magnética y la formación de nanopartículas se da por la migración de los solventes orgánicos hidrofílicos de la fase oleosa a la fase acuosa (Wang et al., 2016; Zielińska et al., 2020).

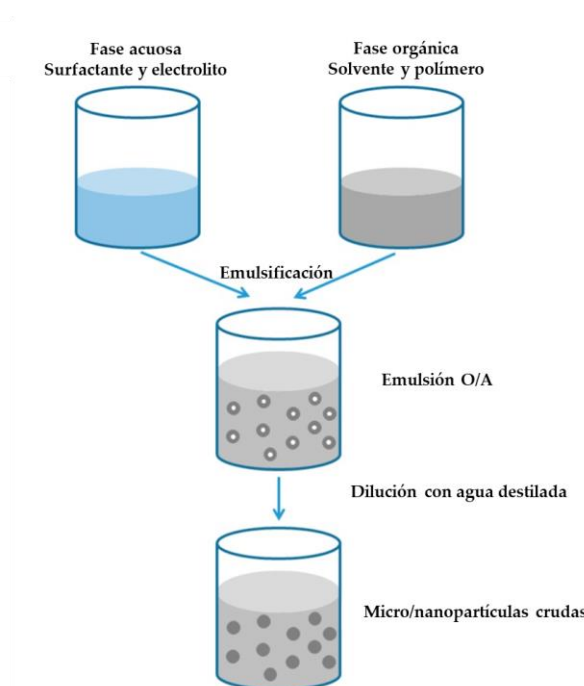


Figura 5: Representación esquemática del método de salting-out. Obtenido de (Wang et al., 2016).

- Nanoprecipitación

Es uno de los métodos más sencillos, económicos y reproducibles para obtener nanoesferas a partir de polímeros pre-formados (Figura 6). Para esta técnica se utiliza un solvente altamente soluble en agua y que pueda ser fácilmente eliminado por evaporación, como la acetona generalmente. Las nanopartículas se obtienen en una suspensión coloidal en donde la fase oleosa con el solvente, el polímero y el ingrediente activo se añaden lentamente a la fase acuosa que puede tener surfactante, bajo agitación moderada en forma de goteo. Debido a la rápida y espontánea difusión de la solución del polímero a la fase acuosa, las nanopartículas se forman instantáneamente en el evitar las moléculas de agua. Generalmente se añade la fase orgánica a la acuosa, pero esto puede cambiar sin afectar el resultado. Se utiliza para el encapsulamiento de agentes hidrofóbicos generalmente (Allouche, 2013; Wang et al., 2016; Zielińska et al., 2020)

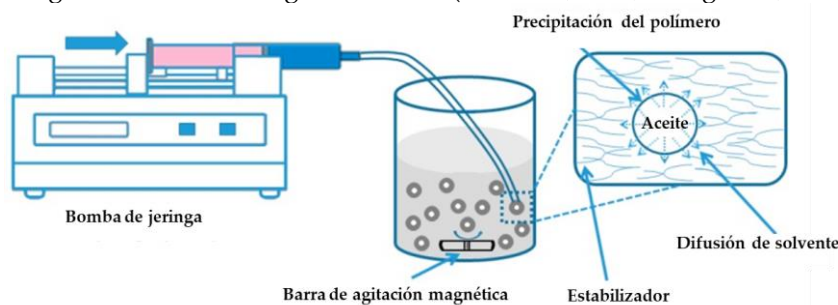


Figura 6: Representación esquemática del método de nanoprecipitación. Obtenido de (Wang et al., 2016).

- Gelación ionizante

Las formulaciones con quitosano se pueden hacer con tecnología de "crosslinking". Ésta se basa en formación de enlaces entre los grupos amino de la molécula de quitosano y otros grupos cargados negativamente, como polianiones en el tripolifosfato (TPP), generalmente utilizado para estas formulaciones, o alginato (Figura 7). En esta metodología, el ingrediente activo se encuentra disuelto en la fase orgánica (Gadziński et al., 2022). En primer lugar, se disuelve el quitosano en una solución con ácido acético y a ésta se le añade una solución acuosa que contiene el agente crosslinker, como el TPP, por goteo. El tamaño y carga de partícula puede variar debido al efecto del pH sobre la conformación del quitosano polimérico (Patra et al., 2018; Wang et al., 2016).

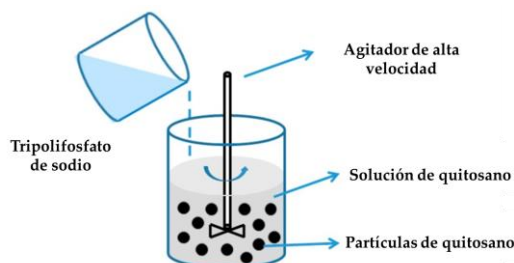


Figura 7: Representación esquemática del método de gelación ionizante. Obtenido de (Wang et al., 2016) .

- Secado supercrítico: rápida expansión de la solución supercrítica

En este método se utiliza un fluido supercrítico, generalmente CO₂, para solubilizar moléculas orgánicas (Figura 8). La solución supercrítica que contiene el agente de interés pasa a través de una boquilla hacia el medio ambiente, sufriendo expansión rápida. Se utiliza un mecanismo simple compuesto de una celda mezcladora de alta temperatura metálica, una jeringa de bombeo y una unidad de pre expansión. Con la jeringa de bombeo la solución viaja en la unidad de pre expansión y se calienta isobáricamente a la temperatura de pre expansión hasta llegar a la boquilla y a través de ella, llegando a temperatura ambiente. Una de las desventajas es la formación de micropartículas o aglomerados debido al mecanismo de coalescencia (Allouche, 2013).

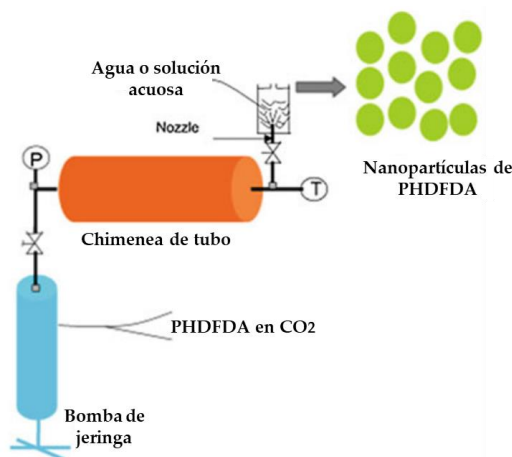


Figura 8: Representación esquemática del método de rápida expansión de la solución supercrítica. Traducido de (Allouche, 2013).

- Secado por spray

Se ha utilizado este proceso para producir partículas organizadas micrométricas o convertir suspensiones de nanopartículas en polvo seco (Figura 9). El método consiste en la atomización de un líquido en gotas finas por spray para que posteriormente estas tengan contacto con gas caliente para la evaporación de la humedad y dar pie a la formación del producto sólido que finalmente se puede recolectar. Una ventaja del método es el alto rendimiento de producción (Allouche, 2013; Wang et al., 2016).

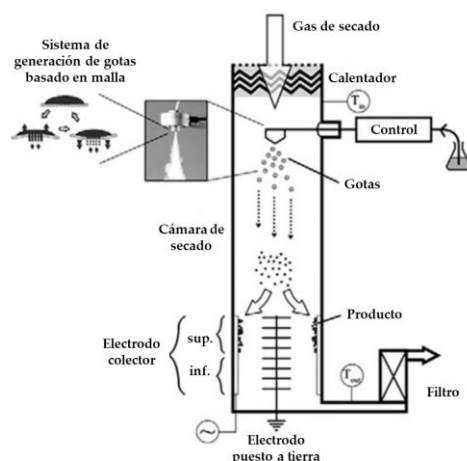


Figura 9: Representación esquemática del método de secado por spray. Obtenido de (Allouche, 2013).

La nanotecnología aplicada a la medicina se ha utilizado para formular una gran cantidad de componentes hidrofóbicos como fármacos, polímeros, proteínas, entre otros. Se ha reportado que alrededor del 40% de los fármacos clínicamente aprobados y un 90% de los fármacos en desarrollo son hidrofóbicos con baja solubilidad en agua (Liu et al., 2020). En un estudio se comparó el desempeño de una nanosuspensión con cannabidiol y una formulación oleosa comercial *in vitro* e *in vivo* al administrarse por la vía oral e intramuscular. La nanosuspensión con cannabidiol constaba de nanopartículas estabilizadas con lecitina o hidroxipropil-metelulosa formulados por la metodología de precipitación antisolvente. La nanosuspensión mostró mejor desempeño en los estudios de farmacocinética *in vitro* por ambas vías a comparación de las formulaciones oleosas con cannabidiol (Fu et al., 2022). La encapsulación de cannabinoides con materiales poliméricos y otros sistemas de nanoentrega ofrece una estrategia prometedora para mejorar su eficacia terapéutica y reducir los efectos secundarios, lo que podría tener importantes aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades, como lo son las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Éstas comprenden un grupo de trastornos caracterizados por inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal. Aunque se han identificado factores de riesgo como predisposición genética, estímulos ambientales y microbiota intestinal, la etiología exacta de la EII sigue siendo incierta (Eltantawy et al., 2023; Saez et al., 2023). Aunque las terapias convencionales para la EII no han logrado reducir la necesidad de intervención quirúrgica, existe un interés creciente en el uso de plantas medicinales, como la *Cannabis sativa* L., para el tratamiento complementario de la EII. Se ha acumulado evidencia sobre el uso, eficacia y seguridad de los fitocannabinoides en diversos padecimientos como náuseas y vómito, insomnio, ansiedad, pérdida de apetito, dolor neuropático y crónico, desórdenes psiquiátricos, epilepsia (Klumpers and Thacker, 2019) y se ha señalado su actividad antiparasitaria, antiviral, antiinflamatoria, anticancerígena, neuroprotectora, dermocosmética (Hourfane et al., 2023), desórdenes gastrointestinales (Martínez et al., 2020) entre otros.

5. Conclusiones

El interés por la búsqueda de fitoterapéuticos para el tratamiento de enfermedades de importancia humana y veterinaria, como lo son las EIIs, ha mostrado aumentar. Aunque las terapias convencionales para las EIIs no han logrado reducir la necesidad de intervención quirúrgica, existe un interés creciente en el uso de plantas medicinales, como la *Cannabis sativa* L., como tratamiento complementario. Se han estudiado varios compuestos derivados de plantas con resultados prometedores, aunque aún se necesitan más investigaciones para desarrollar terapias efectivas y basadas en evidencia. Los sistemas de nanoentrega basados en cannabinoides u otros fitocompuestos presentan una alternativa prometedora y potencialmente más segura que otros tratamientos actualmente utilizados para enfermedades que afectan a humanos y animales.

6. Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

Al-Khazaleh, A.K., Jaye, K., Chang, D., Münch, G.W., Bhuyan, D.J., 2024. Buds and Bugs: A Fascinating Tale of Gut Microbiota and

- Cannabis in the Fight against Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 25. <https://doi.org/10.3390/ijms25020872>
- Alaimo, A., Rubert, J., 2019. The pivotal role of TRP channels in homeostasis and diseases throughout the gastrointestinal tract. *Int. J. Mol. Sci.* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20215277>
- Allouche, J., 2013. Synthesis of Organic and Bioorganic Nanoparticles: An Overview of the Preparation Methods, in: Brayner, R., Fiévet, F., Coradin, T. (Eds.), *Nanomaterials: A Danger or a Promise?* Springer London, London, pp. 27–74. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4213-3_2
- Assadpour, E., Rezaei, A., Das, S.S., Krishna Rao, B.V., Singh, S.K., Kharazmi, M.S., Jha, N.K., Jha, S.K., Prieto, M.A., Jafari, S.M., 2023. Cannabidiol-Loaded Nanocarriers and Their Therapeutic Applications. *Pharmaceutics* 16, 487. <https://doi.org/10.3390/ph16040487>
- Bougarne, N., Weyers, B., Desmet, S.J., Deckers, J., Ray, D.W., Staels, B., De Bosscher, K., 2018. Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr. Rev.* 39, 760–802. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00064>
- D’Aniello, E., Fellous, T., Iannotti, F.A., Gentile, A., Allarà, M., Balestrieri, F., Gray, R., Amodeo, P., Vitale, R.M., Di Marzo, V., 2019. Identification and characterization of phytocannabinoids as novel dual PPAR α / γ agonists by a computational and in vitro experimental approach. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 1863, 586–597. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.01.002>
- Dewi, M.K., Chaerunisaa, A.Y., Muhaimin, M., Joni, I.M., 2022. Improved Activity of Herbal Medicines through Nanotechnology. *Nanomaterials* 12. <https://doi.org/10.3390/nano12224073>
- Di Marzo, V., Piscitelli, F., 2015. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 12, 692–698. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>
- ElSohly, M.A., Radwan, M.M., Gul, W., Chandra, S., Galal, A., 2017. Phytochemistry of Cannabis sativa L., in: *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis Sativa*. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Cham, pp. 1–36. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
- Eltantawy, N., El-Zayyadi, I.A.E.H., Elberry, A.A., Salah, L.M., Abdelrahim, M.E.A., Kassem, A.B., 2023. A review article of inflammatory bowel disease treatment and pharmacogenomics. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 12. <https://doi.org/10.1186/s43088-023-00361-0>
- Fu, X., Xu, S., Li, Z., Chen, K., Fan, H., Wang, Y., Xie, Z., Kou, L., Zhang, S., 2022. Enhanced Intramuscular Bioavailability of Cannabidiol Using Nanocrystals: Formulation, In Vitro Appraisal, and Pharmacokinetics. *AAPS PharmSciTech.* <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02239-3>
- Gadziński, P., Froelich, A., Jadach, B., Wojtyłko, M., Tatarek, A., Białek, A., Krysztofiak, J., Gackowski, M., Otto, F., Osmalek, T., 2022. Ionotropic Gelation and Chemical Crosslinking as Methods for Fabrication of Modified-Release Gellan Gum-Based Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* 15, 108. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010108>
- Gülck, T., Møller, B.L., 2020. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends Plant Sci.* 25, 985–1004. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.05.005>
- Hourfane, S., Mechqoq, H., Bekkali, A.Y., Rocha, J.M., El Aouad, N., 2023. A Comprehensive Review on Cannabis sativa Ethnobotany, Phytochemistry, Molecular Docking and Biological Activities. *Plants* 12, 1–43. <https://doi.org/10.3390/plants12061245>
- Khoury, M., Cohen, I., Bar-Sela, G., 2022. “The Two Sides of the Same Coin” – Medical Cannabis, Cannabinoids and Immunity: Pros and Cons Explained. *Pharmaceutics* 14, 389. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020389>
- Klumpers, L.E., Thacker, D.L., 2019. A brief background on cannabis: From plant to medical indications. *J. AOAC Int.* 102, 412–420. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0208>
- Lago-Fernandez, A., Zarzo-Arias, S., Jagerovic, N., Morales, P., 2021. Relevance of peroxisome proliferator activated receptors in multitarget paradigm associated with the endocannabinoid system. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms22031001>
- Liu, Y., Yang, G., Zou, D., Hui, Y., Nigam, K., Middelberg, A.P.J., Zhao, C.-X., 2020. Formulation of Nanoparticles Using Mixing-

- Induced Nanoprecipitation for Drug Delivery. *Ind. Eng. Chem. Res.* 59, 4134–4149. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b04747>
- Maqbool, I., Noreen, S., 2019. A Review of Novel Techniques for Nanoparticles Preparation. *Glob. Drug Des. Dev. Rev.* IV, 41–50. [https://doi.org/10.31703/gdddr.2019\(IV-I\).05](https://doi.org/10.31703/gdddr.2019(IV-I).05)
- Martínez, V., Iriondo De-Hond, A., Borrelli, F., Capasso, R., Del Castillo, M.D., Abalo, R., 2020. Cannabidiol and other non-psychoactive cannabinoids for prevention and treatment of gastrointestinal disorders: Useful nutraceuticals? *Int. J. Mol. Sci.* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21093067>
- Mir, H.-D., Giorgini, G., Di Marzo, V., 2023. The emerging role of the endocannabinoidome-gut microbiome axis in eating disorders. *Psychoneuroendocrinology* 154, 106295. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106295>
- Moiseenkova-Bell, V., Wensel, T.G., 2011. Functional and Structural Studies of TRP Channels Heterologously Expressed in Budding Yeast, in: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. pp. 25–40. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0265-3_2
- Montagner, A., Rando, G., Degueurce, G., Leuenberger, N., Michalik, L., Wahli, W., 2011. New insights into the role of PPARs. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* 85, 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.016>
- Morales, P., Hurst, D.P., Reggio, P.H., 2017. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4
- Muller, C., Morales, P., Reggio, P.H., 2019. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front. Mol. Neurosci.* 11, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00487>
- Nichols, J.M., Kaplan, B.L.F., 2020. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res.* <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>
- Patra, J.K., Das, G., Fraceto, L.F., Vangelie, E., Campos, R., Rodriguez, P., Susana, L., Torres, A., Armando, L., Torres, D., Grillo, R., 2018. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J. Nanobiotechnology* 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
- Peters, J.M., Shah, Y.M., Gonzalez, F.J., 2012. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in carcinogenesis and chemoprevention. *Nat. Rev. Cancer* 12, 181–195. <https://doi.org/10.1038/nrc3214>
- Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Gomez-Bris, R., Sánchez-Martinez, H., Gonzalez-Granado, J.M., 2023. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24021526>
- Schiano Moriello, A., Di Marzo, V., Petrosino, S., 2022. Mutual Links between the Endocannabinoidome and the Gut Microbiome, with Special Reference to Companion Animals: A Nutritional Viewpoint. *Animals* 12, 348. <https://doi.org/10.3390/ani12030348>
- Semwal, R., Semwal, R.B., Semwal, D.K., 2015. Drug Delivery Systems: Selection Criteria and Use, in: *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*. Taylor & Francis, pp. 2938–2949. <https://doi.org/10.1081/E-EBPP-120050409>
- Sharma, A., Madhunapantula, S. V., Robertson, G.P., 2012. Toxicological considerations when creating nanoparticle-based drugs and drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 8, 47–69. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.637916>
- Silvestri, C., Di Marzo, V., 2023. The Gut Microbiome–Endocannabinoidome Axis: A New Way of Controlling Metabolism, Inflammation, and Behavior. *Function* 4, 5–7. <https://doi.org/10.1093/function/zqad003>
- Srivastava, R.K., Lutz, B., Ruiz de Azua, I., 2022. The Microbiome and Gut Endocannabinoid System in the Regulation of Stress Responses and Metabolism. *Front. Cell. Neurosci.* 16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.867267>
- Tanasescu, R., Constantinescu, C.S., 2010. Cannabinoids and the immune system: An overview. *Immunobiology* 215, 588–597. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.12.005>
- Turner, S.E., Williams, C.M., Iversen, L., Whalley, B.J., 2017a. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids, Spanier, ed, *Progress in the chemistry of organic natural products*. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3
- Turner, S.E., Williams, C.M., Iversen, L., Whalley, B.J., 2017b. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids, in: *Scientific Reports*. pp. 61–101. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3

- Turner, S.E., Williams, C.M., Iversen, L., Whalley, B.J., 2017c. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids, Progress in the chemistry of organic natural products. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3
- Vanti, G., 2021. Recent strategies in nanodelivery systems for natural products: a review. Environ. Chem. Lett. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01276-x>
- Varsha, K.K., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P., 2022. Role of Gut Microbiota in Cannabinoid-Mediated Suppression of Inflammation. Adv. Drug Alcohol Res. 2, 1–10. <https://doi.org/10.3389/adar.2022.10550>
- Vetter, I., Lewis, R.J., 2011. Natural Product Ligands of TRP Channels BT - Transient Receptor Potential Channels.
- Wang, Y., Li, P., Tran, T.T.D., Zhang, J., Kong, L., 2016. Manufacturing techniques and surface engineering of polymer based nanoparticles for targeted drug delivery to cancer. Nanomaterials 6, 1–18. <https://doi.org/10.3390/nano6020026>
- Zielińska, A., Carreiró, F., Oliveira, A.M., Neves, A., Pires, B., Venkatesh, D.N., Durazzo, A., Lucarini, M., Eder, P., Silva, A.M., Santini, A., Souto, E.B., 2020. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. Molecules 25, 3731. <https://doi.org/10.3390/molecules25163731>

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son responsabilidad exclusiva de los autores y colaboradores individuales y no de SAV y/o el/lo editor/es declinan toda responsabilidad por daños personales o materiales derivados de ideas, métodos, instrucciones o productos a los que se haga referencia en el contenido.

Cita: Cárdenas Noriega, K. A., Soto Domínguez, A., Rodríguez Tovar, L. E., Guillen Melendez, G. A., Hernandez Vidal, G. y Castillo Velázquez, U. (2024) «Cannabinoides y su nanoencapsulamiento para mejorar sus propiedades terapéuticas en padecimientos intestinales», *Scientia Agricolis Vita*, 1(2), pp. 55–67. <https://agricolis.uanl.mx/index.php/revista/article/view/12>

Editor Académico: Guadalupe Gutiérrez Soto

Recibido: fecha

Revisado: fecha

Aceptado: fecha

Publicado: 31-05-2024



Copyright: © 2023 por los autores. Presentado para su posible publicación en acceso abierto bajo los terminos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).