



**Somos calidad,  
somos USC**

**Mejora de la administración del Cannabis Medicinal mediante nanotecnología:  
Optimización de parámetros Farmacocinéticos y Farmacodinámicos para  
Aumento de la Biodisponibilidad – Revisión Sistemática**

**Autor**

**Nerlin Julieth Santa Florez**

**Título por el que opta  
Química Farmacéutica**

**Director**

**Julian Alonso Rojas**

**Grupo de Investigación**

**Gimia Grupo de Investigación en Microbiología, Industria y Ambiente**

**Línea de Investigación**

**Microbiología Clínica**

**Facultad de Ciencias Básicas**

**Química Farmacéutica**

**Universidad Santiago de Cali**

**Santiago de Cali - Colombia**

**2025**

## IMPACTOS

Relacione los impactos que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
<b>Económico</b>	Desarrollar formulaciones basadas en la biotecnología para la optimización de dosificación y reducción de desperdicio de API.	Industria farmacéutica, sistemas de salud, pacientes.
<b>Responsabilidad social</b>	Acceso a unas terapias mejoradas y basadas en la eficacia y seguridad, con menor riesgo de efectos adversos.	Pacientes con enfermedades de base, cuidadores, personal asistencial.
<b>Científico</b>	Actualizar conocimientos sobre farmacocinética y farmacodinamia de formulaciones nuevas.	Comunidad científica, estudiantes e instituciones de investigación.
<b>Indicadores de Gestión</b>	Publicaciones científicas, protocolos clínicos optimizados, patentes.	Instituciones de salud, universidades, laboratorios farmacéuticos.
<b>Tecnológico</b>	Matrices, sistemas oromucosos, bigeles y herramientas bioinformáticas.	Industrias, laboratorios de investigación y desarrollo.
<b>Técnico</b>	Mejora en procesos de formulación, liberación y estabilidad de cannabinoides.	Farmacéuticos, formuladores, industria de suplementos y medicamentos.
<b>Ambiental</b>	Minimización de desperdicios y reducción en el impacto de procesos sintéticos.	Industria farmacéutica sostenible, medio ambiente, sociedad.
<b>Social</b>	Mejora en calidad de vida a través de tratamientos personalizados.	Pacientes, sistema de salud.
<b>Cultural</b>	Integración de cannabis medicinal en práctica clínica con respaldo científico.	Sociedad, profesionales de la salud.



# MEJORA DE LA ADMINISTRACIÓN DEL CANNABIS MEDICINAL MEDIANTE NANOTECNOLOGÍA: OPTIMIZACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS PARA AUMENTO DE LA BIODISPONIBILIDAD – REVISIÓN SISTEMÁTICA

Nerlin Julieth Santa Florez<sup>1</sup> ([nerlin.santa00@usc.edu.co](mailto:nerlin.santa00@usc.edu.co))

<sup>1</sup>Grupo de investigación Gimia, Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

## RESUMEN

El cannabis medicinal ha adquirido un rol relevante como alternativa terapéutica en el tratamiento de diversas patologías, gracias a las propiedades farmacológicas de sus principales compuestos activos: tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). No obstante, su uso clínico presenta limitaciones importantes relacionadas con su baja solubilidad en agua, inestabilidad química, alta variabilidad en la absorción y un pronunciado metabolismo hepático de primer paso. Estas barreras dificultan una dosificación efectiva, segura y estandarizada, lo que impacta negativamente en su eficacia terapéutica. En respuesta a estos desafíos, la nanotecnología ha surgido como una herramienta innovadora y eficaz para el diseño de nuevas formulaciones farmacéuticas que permitan optimizar la administración de cannabinoides.

Esta revisión sistemática examina los avances científicos recientes en formulaciones nanotecnológicas aplicadas al cannabis medicinal, con énfasis en su impacto sobre la solubilidad, estabilidad, parámetros farmacocinéticos y biodisponibilidad. Se destacan sistemas como las nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas y vehículos de liberación controlada, los cuales han mostrado mejoras significativas en la absorción y distribución de los cannabinoides. Asimismo, se presentan estudios comparativos entre formulaciones tradicionales y nanotecnológicas, demostrando un aumento en la eficacia terapéutica, así como en la seguridad del tratamiento.

En conjunto, los hallazgos sugieren que el uso de nanotecnología en la formulación de cannabis medicinal representa una estrategia prometedora para superar limitaciones farmacológicas, mejorar la experiencia del paciente y avanzar hacia terapias más personalizadas y efectivas.

**Palabras clave:** *cannabis medicinal, nanotecnología, biodisponibilidad, farmacocinética, cannabinoides*

# IMPROVING MEDICINAL CANNABIS DELIVERY THROUGH NANOTECHNOLOGY: OPTIMIZATION OF PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC PARAMETERS TO ENHANCE BIOAVAILABILITY – SYSTEMATIC REVIEW

## ABSTRACT

Medical cannabis has emerged as a promising therapeutic alternative for treating various diseases, primarily due to the pharmacological potential of its main active compounds: tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). However, its clinical use is limited by poor water solubility, chemical instability, variable absorption, and extensive first-pass hepatic metabolism. These pharmacological barriers hinder effective and standardized dosing, reducing therapeutic efficacy and limiting broader clinical application. To address these challenges, nanotechnology has gained prominence as a transformative tool in the development of novel drug delivery systems for cannabinoids.

This systematic review analyzes the latest advances in nanotechnological formulations applied to medical cannabis, focusing on their effects on solubility, stability, pharmacokinetics, and bioavailability. Key systems explored include nanoemulsions, lipid-based nanoparticles, and controlled release platforms, all of which have demonstrated improved cannabinoid absorption, distribution, and therapeutic action. The review also examines comparative studies between conventional and nanotechnology-enhanced formulations, highlighting superior performance in terms of bioavailability and clinical effectiveness.

Overall, the evidence suggests that nanotechnology offers a promising strategy to overcome the inherent pharmacological limitations of cannabinoids, enhancing both patient outcomes and treatment reliability. This approach not only improves therapeutic efficacy but also opens the door to safer, more precise, and patient-centered medical cannabis therapies in the future.

**Keywords:** *medical cannabis, nanotechnology, bioavailability, pharmacokinetics, cannabinoids.*

## HIGHLIGHTS

- **Incremento significativo de la biodisponibilidad:** las formulaciones nanotecnológicas, especialmente las nanoemulsiones y nanopartículas lipídicas sólidas, mostraron un aumento notable en la biodisponibilidad de cannabinoides como el THC y el CBD, mejorando su absorción y permitiendo una dosificación más efectiva y controlada.
- **Optimización de parámetros farmacocinéticos:** se evidenció una mejora en los parámetros farmacocinéticos, incluyendo mayor estabilidad plasmática, prolongación de la vida media y reducción del metabolismo hepático de primer paso, lo cual contribuye a una acción terapéutica más prolongada y predecible.
- **Mejora en la eficacia terapéutica comparada:** los estudios revisados demostraron que las formulaciones basadas en nanotecnología superan en eficacia clínica a las formulaciones tradicionales, con mejores resultados en el manejo del dolor, ansiedad, epilepsia y otras condiciones médicas, además de una mayor adherencia del paciente al tratamiento.

## 1. INTRODUCCIÓN

Durante siglos, la planta de *Cannabis Sativa* L. se ha utilizado tanto con fines médicos como recreativos. Sin embargo, en las últimas décadas, el cannabis medicinal ha emergido como una alternativa terapéutica prometedora en el manejo de diversas patologías, incluyendo enfermedades neurológicas, dolor crónico, trastornos inflamatorios y afecciones psiquiátricas [1]. Este potencial terapéutico se debe principalmente a los efectos farmacológicos de dos de sus principales metabolitos activos: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El primero, el THC, es el principal cannabinoide de origen psicoactivo, y a su vez, encargado de muchos de los efectos adversos asociados a su consumo.

Sin embargo, a pesar de sus múltiples aplicaciones clínicas, la eficacia terapéutica del cannabis medicinal se ve limitada por factores farmacocinéticos adversos como su baja biodisponibilidad, rápida metabolización hepática y la variabilidad en la absorción oral y pulmonar [2]. Estos obstáculos dificultan la estandarización de dosis y la previsibilidad del efecto terapéutico, lo que representa un reto significativo para la práctica médica y la industria farmacéutica. Además, su efectividad terapéutica es dependiente de su perfil farmacológico, y además de factores como la fisiología del paciente y propiedades fisicoquímicas del fármaco (solubilidad, estabilidad, permeabilidad y metabolismo) [3]. De dichas interacciones, la de mayor relevancia para este estudio es la biodisponibilidad, que al ser baja en ocasiones, puede dar como resultado una eficiencia clínica limitada y variar de manera elevada la interindividual de los parámetros farmacocinéticos [4]. Las formas farmacéuticas actualmente conocidas del cannabis medicinal, como los extractos oleosos, aerosoles o formulaciones inhaladas, presentan dificultades inherentes relacionadas con la solubilidad en agua, la estabilidad química de los cannabinoides y su susceptibilidad a procesos de degradación metabólica [1]. Estas limitaciones impactan negativamente en la eficacia clínica, dificultando un control adecuado del tratamiento y afectando la adherencia terapéutica de los pacientes. Es por ello por lo que los cannabinoides, siendo compuestos altamente lipofílicos, requieren de formulaciones que incorporan tensioactivos y vehículos especializados como una necesidad para mejorar su solubilidad y su biodisponibilidad [5]. Además, se enfrentan desafíos propios de sus características fisicoquímicas, su limitada estabilidad a largo plazo y sus efectos psicoactivos no deseados, buscando el futuro desarrollo de medicamentos seguros y eficaces [6].

Ante este panorama, la nanotecnología farmacéutica ha emergido como una solución innovadora y disruptiva capaz de transformar las limitaciones asociadas a la administración tradicional de cannabinoides. Inicialmente, se ha partido por realizar una mayor profundización sobre la farmacocinética de los cannabinoides, para entender a cabalidad dichos procesos. Posteriormente, se han desarrollado sistemas como nanoemulsiones, nanopartículas poliméricas, liposomas, nanocápsulas y sistemas de liberación controlada, que permiten mejorar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de los compuestos cannabinoides, permitiendo una absorción más eficiente, sostenida y dirigida. Estas estrategias nanotecnológicas no solo optimizan los parámetros farmacocinéticos y

farmacodinámicos de los cannabinoides, sino que también ofrecen una plataforma para desarrollar medicamentos más seguros, eficaces y personalizados [7].

La presente revisión sistemática tiene como objetivo general mejorar las formas farmacéuticas existentes del cannabis medicinal mediante el uso de nanotecnología para ajustar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de aumentar la biodisponibilidad y optimizar los efectos terapéuticos de los cannabinoides. Para ello, se propone lo siguiente: (1) elucidar las técnicas en nanotecnología que mejoran la solubilidad y estabilidad de los cannabinoides; (2) analizar la influencia de estas metodologías en los parámetros farmacocinéticos; y (3) evaluar los estudios comparativos disponibles entre formulaciones tradicionales y aquellas desarrolladas mediante nanotecnología. Este enfoque busca contribuir a la consolidación de nuevas estrategias terapéuticas basadas en cannabis medicinal, más eficaces y clínicamente viables, reconociendo aquellas estrategias y alternativas prometedoras que permitirían sobrepasar las nombradas limitaciones y permitir el desarrollo de mejores medicamentos basados en cannabis.

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1. Criterios de elegibilidad**

Dados los objetivos propuestos para la presente revisión sistemática se escogió ciertos criterios de elegibilidad que permitió dar un foco específico hacia la resolución de la pregunta de investigación:

Para los criterios de inclusión, se seleccionó estudios publicados entre 2010 y 2024 en revistas científicas indexadas, disponibles en idiomas español e inglés. Cada uno de estos analizó técnicas de la nanotecnología aplicadas al desarrollo de formas farmacéuticas del cannabis medicinal, la optimización de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, o estrategias para aumentar la biodisponibilidad de cannabinoides. También se incluyó estudios con diseño experimental, revisiones sistemáticas y metaanálisis que reportaron resultados cuantitativos o cualitativos relevantes.

En cuanto a la exclusión no se tuvo en cuenta estudios que no se centraron en cannabis medicinal, aquellos que no abordaron específicamente la mejora de formas farmacéuticas de cannabis medicinal relevantes. Además, se excluyó estudios que se encontraron por fuera del rango temporal establecido y en idiomas distintos a español e inglés.

### **2.2. Fuentes de información**

Se seleccionaron y organizaron los datos a través de una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed, Scopus, ScienceDirect, y se utilizó términos MeSH y palabras clave relacionadas, tales como “medicinal cannabis”, “nanotechnology”, “pharmacokinetics”, “pharmacodynamics” y “bioavailability improvement” “nanoemulsion”, “lipid nanoparticles”. Adicionalmente, se empleó operadores como “and”, “or” y “not” para mejorar la búsqueda. De dicha manera, se estructuró la siguiente ecuación de búsqueda: (“medical cannabis” OR cannabinoids) AND (nanotechnology OR nanoemulsion OR "lipid nanoparticles") AND (pharmacokinetics OR bioavailability), la cual fue utilizada en las distintas bases de datos para obtener resultados coherentes con el propósito de esta investigación. Posteriormente, los resultados fueron filtrados gracias a las herramientas en las plataformas de búsqueda: por idioma, rango de años (2010-2024) y tipo de publicación. Posteriormente, se eliminaron

duplicados mediante el software de gestión de referencias Mendeley, y se evaluaron los títulos y resúmenes para descartar estudios irrelevantes, realizando una revisión completa de los artículos seleccionados. La información extraída se organizó en una matriz de datos en Excel que incluyo referencia completa, objetivo del estudio, metodología empleada, resultados principales y limitaciones del estudio.

### **2.3. Riesgo de sesgo de los estudios individuales**

El sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar la calidad de la evidencia en revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica. En el contexto de una revisión sistemática tipo PRISMA, GRADE permite clasificar la certeza de la evidencia en niveles (alta, moderada, baja o muy baja) teniendo en cuenta factores como el riesgo de sesgo, la consistencia de los resultados, la precisión, la aplicabilidad y la existencia de posibles sesgos de publicación [8].

Al aplicar GRADE, se identificó y redujo el riesgo de sesgo al evaluar críticamente la metodología de los estudios incluidos y su impacto en los resultados. Esto contribuyó a una interpretación más transparente y rigurosa de los hallazgos, lo cual es fundamental para mantener la validez interna de la revisión sistemática y ofrecer conclusiones clínicas más confiables y útiles para la toma de decisiones basadas en evidencia.

### **2.4. Síntesis de la información y presentación de resultados**

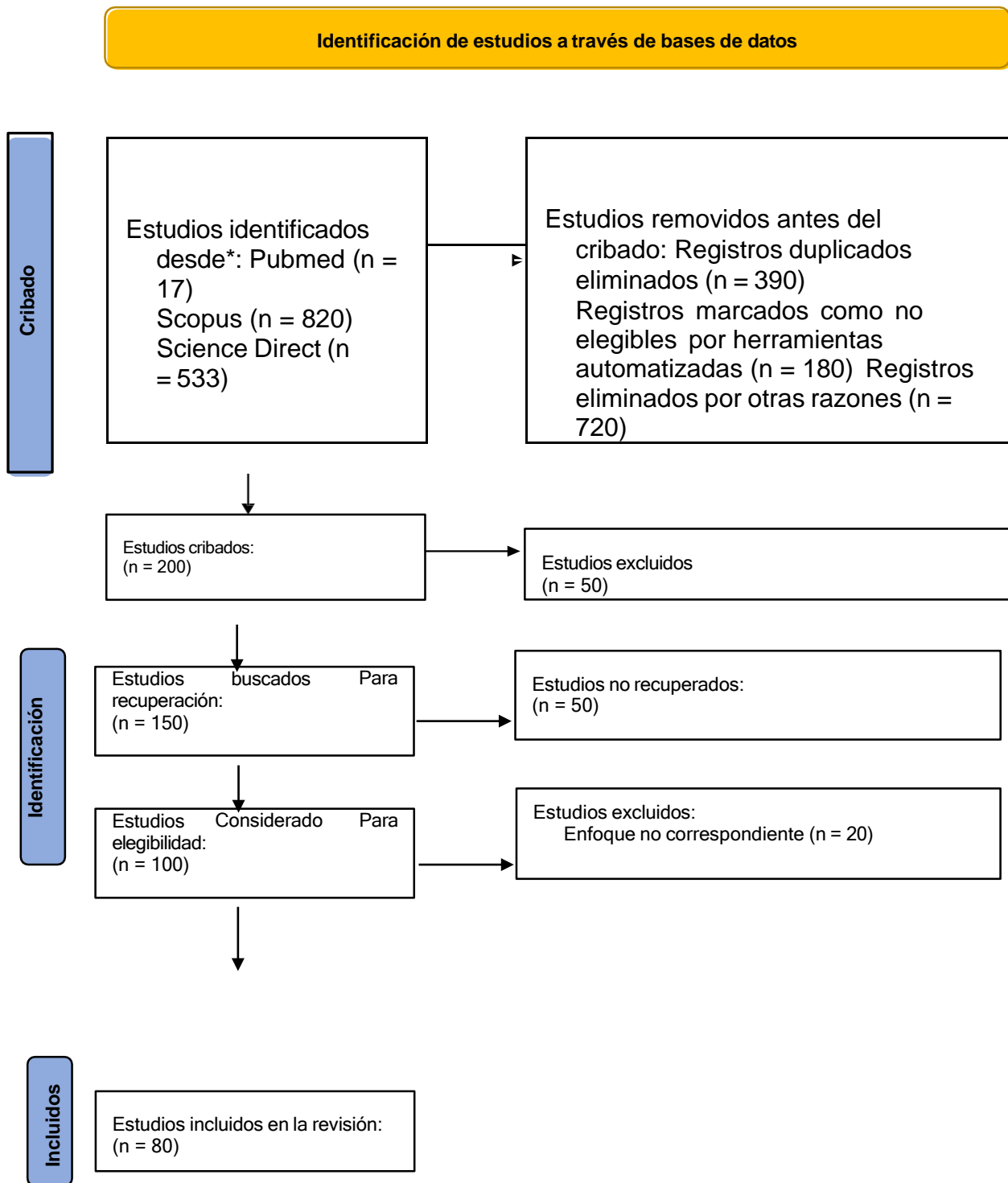
Se extrajeron datos clave relacionados con metodologías de la nanotecnología, parámetros farmacocinéticos modificados, mejoras en biodisponibilidad y resultados de eficacia terapéutica y enfoques para aumentar la biodisponibilidad de los compuestos activos del cannabis. Además, se realizó una síntesis cualitativa y cuantitativa según el diseño del estudio, identificando patrones comunes y diferencias entre los resultados obtenidos. Los estudios se agruparán según el tipo de forma farmacéutica y las técnicas de optimización utilizadas.

Para la presentación de resultados, se elaboró un diagrama PRISMA que represento visualmente el proceso de selección de artículos, se incluyó el número de registros identificados, eliminados y finalmente incluidos para revisión completa [9]. Además, se empleó tablas y figuras para resumir las características principales de los estudios seleccionados y comparar estrategias nanotecnológicas dirigidas a mejorar la biodisponibilidad. Por último, en la discusión y conclusiones se sintetizaron los hallazgos relevantes, se identificaron vacíos en la investigación actual y se plantearon propuestas para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

## **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **3.1. Estudios incluidos**

En la presente sección se presentan los distintos procesos de filtración y depuración de los estudios revisados en la búsqueda. A continuación, como se evidencia en la Figura 1, se especifican aquellas bases de datos utilizadas y la cantidad de estudios encontrados en cada una de ellas, posteriormente ilustrando como se fueron aplicando los criterios de elegibilidad anteriormente expuestos hasta llegar al total de artículos a utilizados en este estudio.

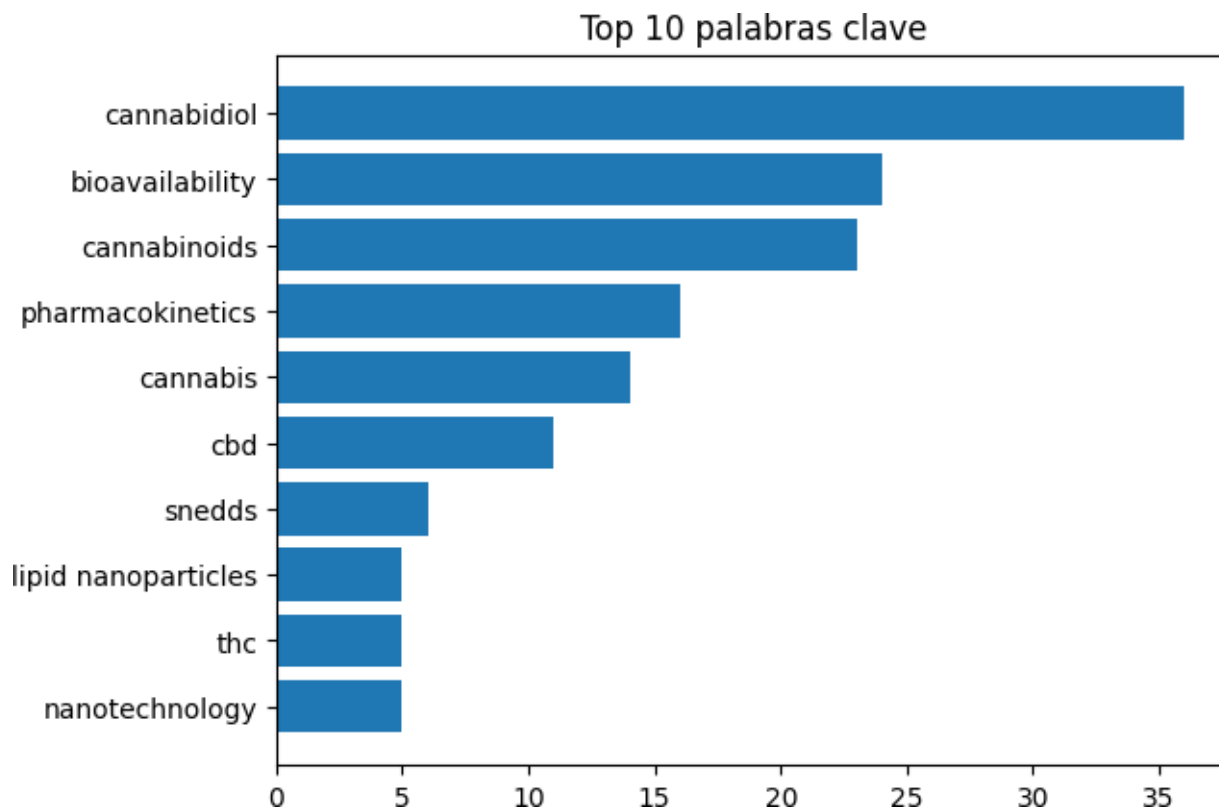


**Figura 1.** Diagrama de flujo de la identificación de los estudios.

Así, en el proceso de revisión sistemática, se identificaron un total de 1.370 estudios a través de bases de datos científicas, distribuidos así: PubMed (n = 17), Scopus (n = 820) y ScienceDirect (n = 533). Durante la etapa inicial de identificación de los estudios, se eliminaron 390 registros duplicados, 180 fueron descartados por herramientas automatizadas y 720 se eliminaron por otras razones, como irrelevancia temática o problemas en el formato de publicación.

Posteriormente, se procedió al cribado de 200 estudios, de los cuales 50 no pudieron ser recuperados. Se intentó recuperar 150 estudios, de los cuales 50 fueron excluidos tras una revisión preliminar. Entre los estudios considerados para evaluación de elegibilidad (n = 100), 20 fueron descartados por no presentar un enfoque correspondiente con los criterios de inclusión a pesar de haber sido hallados mediante la misma estrategia de búsqueda. Finalmente, 80 estudios fueron incluidos en la revisión sistemática, representando la muestra final que sustenta los resultados y el análisis de esta investigación.

En cuanto a la caracterización de los estudios, se priorizó el uso de información actualizada, más específicamente publicada entre 2019 y 2024 (n = 73) que corresponde al 91,25% de los artículos usados a continuación, y el 8,75% restante (n = 7) corresponde a artículos con una publicación antes del 2019. Además, se determinaron las frecuencias de uso de las palabras clave, como se visualiza en la “Figura 2”, identificando los enfoques de los estudios seleccionados.



**Figura 2.** Uso de palabras clave.

### **3.2. Síntesis de los resultados**

Con el fin de realizar un análisis comparativo entre los estudios consultados, se sintetizó la información en distintos ejes temáticos que faciliten la comprensión de los objetivos de investigación, solucionando a su vez la pregunta de investigación planteada para el presente estudio, enfocada especialmente en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los cannabinoides.

#### **3.2.1. Mejora en la solubilidad y estabilidad de cannabinoides**

Una de las características más reconocidas de los cannabinoides es su naturaleza lipofílica, por lo que tanto THC como CBD presentan una baja solubilidad siendo esto una limitación significativa en la absorción en formulaciones orales convencionales. Dicho factor conlleva una barrera significativa en su uso terapéutico dada la disminución en su eficacia y su limitación en la biodisponibilidad de los compuestos, especialmente administrados por vía oral [4]. Así, se ha requerido el estudio y desarrollo de nuevas formulaciones y/o sistemas de liberación, que mediante aplicaciones nanotecnológicas, permiten una mejora de la dispersión acuosa de los compuestos y, por consecuencia, su solubilidad [10].

De dicha manera, surgió el uso de nanoemulsiones, aplicaciones que facilitan la disolución de los cannabinoides dada la construcción de una fase lipídica finamente dispersa en agua mediante tensioactivos [11], [12], [13]. Así, las nuevas presentaciones incrementan el área de superficie para la absorción, presentando una mejora significativa en la biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal [13], [14], [15], [16]. Además, otros estudios demuestran que las nanoemulsiones de CBD y THC tiene una estabilidad fisicoquímica mayor a otras formulaciones tradicionales, inclusive en condiciones de almacenamiento prolongado y a diversas temperaturas [17].

Por otro lado, se han estudiado el uso de nanopartículas lipídicas sólidas y liposomas, los cuáles se han tornado de gran interés científico gracias a la capacidad de proteger los compuestos activos contra la degradación oxidativa, térmica y fotoquímica [18], [19]. Dichas matrices facilitan que al tener los cannabinoides expuestos directamente a factores ambientales adversos se estructure una barrera física que garantiza una mayor estabilidad durante su transporte, almacenamiento y administración, otorgando también concentraciones constantes del fármaco que implican una alta eficacia terapéutica [20], [21].

Finalmente, dichas mejoras no solo son comprendidas por la estabilidad de las nuevas formulaciones, sino por la preservación de las propiedades farmacológicas de los activos a largo plazo [6]. De dicha manera, mediante los nuevos alcances nanotecnológicos en esta materia, se han logrado avances importantes en la estandarización de las dosis de los fármacos, permitiendo a su vez el desarrollo de medicamentos de mejor calidad especialmente en contextos clínicos que requieren un gran control y precisión en la administración de estos.

#### **3.2.2. Cambios en parámetros farmacocinéticos**

Las formulaciones nanotecnológicas han demostrado modificar ampliamente los parámetros farmacocinéticos de los cannabinoides, mejorando su perfil de absorción y su distribución [11]. Uno de los cambios más notables es la cantidad de tiempo que ejerce para lograr la concentración máxima en plasma, lo que sugiere un tiempo de absorción más corto como se evidencia en las distintas formulaciones farmacéuticas: Oral (aceite, capsula) 0,5-1 hora en

comparación a T<sub>max</sub> convencional de 1-4 horas. En la vía ocular (gotas simples) hubo una diferencia de media hora en contraste con la formulación nanotecnológica; y por último en otros no psicotrópicos (CBD, CBG) se presentó un tiempo normal de 2-3 horas en relación a la modificada que arrojó un T<sub>max</sub> de 15-45 min [22], [23], [24]. Esto es crítico en la práctica clínica en la que se precisa un inicio de acción rápido, como en el dolor o la ansiedad.

Otra modificación significativa es un aumento en la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>), lo que sugiere una mayor absorción de la sustancia activa desde tracto gastrointestinal o de otro sistema de administración. En un estudio realizado se llevó a cabo un desarrollo de un sistema auto emulsionante de tipo SNEDDS para la administración vía oral de CBD, en el cual lograron un C<sub>max</sub> de 292 ng/mL, los cuales comparados con los 66ng/mL en aceite CBD convencional mostro un incremento de 4.4 veces. De la misma manera, se encontró una revisión sistemática con metarregresion, en donde reportaron un aumento promedio de 2 a 5 veces en la C<sub>max</sub>. [17], [25]. El efecto mencionado anteriormente se atribuye a factores relacionados con la composición química y fisicoquímica de las formulaciones. En particular, se utilizan nanomateriales como nanoparticulas solidas (SLNs), nanocapsulas poliméricas, nanoemulsiones de aceite en agua y sistemas SNEDDS y S-SNEDDS. Estos sistemas se componen de matrices liofilicas (ácidos grasos, triglicéridos, ceras) o polímeros biodegradables (como PLGA o quitosano), los cuales encapsulan al cannabinoide y lo protegen de la degradación gástrica o enzimática; estos a su vez emplean surfactantes como polisorbatos, lecitina o Creomphor, los cuales mejoran la dispersión en medios acuosos. La razón radica en la solubilidad y la permeabilidad intestinal más altas de las formulaciones nanométricas, así como en su capacidad para evitar la metabolización hepática temprana [7], [26].

Además, se ha observado un aumento en el área bajo la curva (AUC), un parámetro clave que representa el recuento total de fármaco en la curva, dicho parámetro indica la exposición total del organismo al fármaco a lo largo del tiempo. Según el desarrollo de un sistema solido auto emulsionante (S-SNEDDS) para CBD mejoro la solubilidad y la biodisponibilidad oral del compuesto, lo que se reflejó en aumento considerable de la AUC [27]. Este aumento significa que una menor dosis puede lograr una cantidad suficiente de circulación sistémica para exteriorizar los efectos terapéuticos necesarios y de nuevo, esencial para minimizar el riesgo de efectos secundarios y mejorar la tolerabilidad del tratamiento. Por ende, la farmacocinética es más eficaz y controlable.

Por último, varios estudios han demostrado que estas formulaciones pueden reducir la variabilidad interindividual en la absorción y distribución de cannabinoides, a diferencia de las formulaciones tradicionales, cuya eficiencia puede influenciarse por factores fisiológicos como contenido lipídico de la dieta o la actividad metabólica, hepática, las nanoestructuras permiten la generación de sistemas de liberación más uniformes y predecibles gracias a su tamaño nanometrico (generalmente 50 y 200 nm) y su mecanismo de absorción alternativos como el paso por vía linfática. [19] [28]. Dicho comportamiento facilita la individualización de la dosis, mejorando la precisión terapéutica y a su vez reduciendo la necesidad de ajustes seguidos o frecuentes [29], Además, tecnologías emergentes como sistemas bigel impresos en 3D en la administración de extractos ricos en cannabidiol han mostrado un perfil de liberación más constante, el cual mejora la adherencia al tratamiento. [30], Inclusive desde un enfoque metabolómico, se destacó que las formulaciones avanzadas pueden modular las rutas de biotransformación del CBD, reduciendo variaciones no deseadas en su farmacocinética.[31]. Todo lo mencionado anteriormente, convierte a las formulaciones nanotecnológicas como nuevas herramientas con características prometedoras para la optimización de terapias basadas en cannabinoides.

### **3.2.3. Impacto sobre la biodisponibilidad**

Uno de los avances más significativos que ha permitido la nanotecnología en el ámbito farmacológico es el aumento notable de la biodisponibilidad de fármacos con escasa solubilidad en agua, como los cannabinoides. Los estudios analizados en esta revisión muestran que al formular compuestos como el CBD y el THC en forma de nanopartículas o nanoemulsiones, se pueden alcanzar incrementos de hasta diez veces en su biodisponibilidad oral, en comparación con las formulaciones tradicionales basadas en aceites [27], [33], [34]. Este tipo de optimización tiene un impacto clínico relevante, ya que permite administrar dosis menores sin comprometer la eficacia terapéutica, reduciendo además el riesgo de efectos secundarios.

Este incremento en la biodisponibilidad no depende únicamente de una mejor absorción intestinal, sino también de la capacidad de estos sistemas nanométricos para evadir el metabolismo hepático de primer paso. Su pequeño tamaño, sumado a la naturaleza lipofílica y composición específica de sus matrices (como lípidos sólidos o polímeros biocompatibles), facilita su incorporación al sistema linfático, permitiendo que una mayor proporción del principio activo alcance la circulación sistémica sin ser degradado en etapas tempranas [35], [36], [37].

Asimismo, se han reportado mejoras sustanciales en otras vías de administración. En el caso de las presentaciones nasales o sublinguales que incorporan nanopartículas, la absorción se realiza de forma directa hacia el torrente sanguíneo, evitando el paso hepático. Esto acelera el inicio del efecto farmacológico, lo cual resulta beneficioso en pacientes que presentan trastornos gastrointestinales o requieren un alivio inmediato de síntomas [28], [38]. Además de favorecer la eficiencia del tratamiento, estas tecnologías también permiten disminuir la variabilidad en la respuesta farmacocinética entre diferentes individuos. Este punto es crucial en poblaciones vulnerables, como personas mayores o pacientes con patologías crónicas, donde las condiciones fisiológicas pueden afectar la absorción de medicamentos convencionales. En ese sentido, las formulaciones basadas en nanotecnología no solo optimizan la eficacia terapéutica, sino que también ofrecen una herramienta valiosa para el diseño de tratamientos más personalizados y equitativos.

### **3.2.4. Formulaciones tradicionales vs. estrategias nanotecnológicas**

Las formulaciones tradicionales de cannabis medicinal, como aceites, cápsulas blandas, infusiones, sprays sublinguales e inhaladores, han sido ampliamente utilizadas debido a su accesibilidad y facilidad de administración [39]. No obstante, estas presentaciones presentan limitaciones significativas en términos de estabilidad, precisión en la dosificación, y especialmente en la biodisponibilidad de los principios activos, como el THC y el CBD [40]. La absorción gastrointestinal irregular, la degradación metabólica son factores que limitan su eficacia terapéutica, ya que la solubilidad en medios acuosos es baja, lo que obliga a utilizar dosis más altas para lograr el efecto terapéutico deseado. Este incremento en la dosis puede a su vez aumentar el riesgo de efectos adversos. Un estudio sobre la distribución de nanopartículas de cannabidiol en el SNC mostró que utilizar formulas nanoencapsuladas, mejora la biodistribución del CBD, lo que potencialmente reduce la necesidad de altas dosis para lograr efectos terapéuticos efectivos. [41].

Frente a estas limitaciones, las estrategias basadas en nanotecnología han mostrado resultados prometedores al modificar la forma en la que los cannabinoides son vehiculizados, protegidos y liberados en el organismo.

Formulaciones como nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs), nanocápsulas poliméricas y sistemas micelares permiten encapsular los compuestos activos y mejorar su perfil farmacocinético, por ejemplo, un análisis realizado indicó que los sistemas de entrega de cannabinoides como las nanopartículas lipídicas y los sistemas micelares, no solo mejoran la biodisponibilidad sino que también su absorción en el tracto intestinal, lo que permite una liberación más controlada, gracias a mecanismos como la difusión sostenida desde matriz nanométrica, la erosión programada del sistema transportador, o la respuesta a estímulos fisiológicos como el pH o la temperatura [42], [43]. Estas tecnologías protegen a los cannabinoides de la degradación enzimática y del pH gástrico, aumentando la estabilidad del fármaco y mejorando su absorción intestinal y biodistribución sistémica. Se encontró también un estudio en donde se utiliza el nanoencapsulamiento para tratar trastornos intestinales permitiendo una liberación más sostenida y dirigida de los compuestos activos. [44].

Además, algunas de estas formulaciones están diseñadas para ofrecer direccionamiento a órganos específicos, lo que se logra incorporando ligandos o biomoléculas en la superficie de las nanopartículas, como péptidos, anticuerpos o fragmentos de ácido fólico, que reconocen receptores presentes en células blanco. Esta afinidad molecular permite que las nanopartículas se acumulen preferiblemente en ciertos tejidos, como el sistema nervioso, hígado o tracto gastrointestinal, aumentando de esta manera la concentración local del fármaco y a su vez disminuyendo su distribución inespecífica. Varios estudios coinciden en que las formulaciones nanotecnológicas proporcionan una liberación sostenida del principio activo, lo que reduce la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica [13], [45], [46]. Además, al permitir direccionamiento activo o pasivo hacia tejidos específicos y mantener concentraciones plasmáticas prolongadas, se vuelven altamente beneficiosas para el tratamiento de patologías de curso crónico donde se requiere una acción constante

En comparación, las formulaciones tradicionales requieren de una mayor frecuencia de administración y presentan fluctuaciones considerables en las concentraciones plasmáticas de cannabinoides [15], [46], [47], [48]. Por el contrario, las tecnologías nanoestructuradas no solo aumentan la eficacia terapéutica, sino que también mejoran la experiencia del paciente al reducir la dosis necesaria, disminuir efectos secundarios, y permitir una mejor adherencia al tratamiento.

Finalmente, cabe destacar que las estrategias nanotecnológicas no buscan reemplazar por completo las formulaciones convencionales, sino complementarlas y adaptarlas a las necesidades clínicas específicas [49], [50]. En pacientes que requieren un inicio de acción rápido, las formulaciones inhaladas aún pueden ser útiles. Sin embargo, para terapias prolongadas, seguras y con mayor control farmacológico, las formulaciones nanotecnológicas representan el futuro del cannabis medicinal.

### **3.2.5. Eficacia terapéutica comparada**

La eficacia terapéutica es el propósito esencial de cualquier innovación farmacéutica, y en el caso del cannabis medicinal, la nanotecnología ha demostrado ser una herramienta valiosa en la optimización de resultados clínicos. Los estudios incluidos en esta revisión evidencian que las formulaciones nanotecnológicas permiten una respuesta terapéutica más rápida y sostenida, con menor incidencia de efectos adversos, en comparación con las formulaciones tradicionales [51], [52]. Estas mejoras son consistentes en tratamientos para dolor neuropático, espasticidad, trastornos del sueño y epilepsia.

Una de las mejoras observadas es la posibilidad de reducir las dosis necesarias para alcanzar

el mismo o mayor efecto terapéutico sin comprometer la eficacia. El uso de nanosistemas con líquidos iónicos como emulsificantes para mejorar la biodisponibilidad del cannabidiol mostro que en comparación con las formulaciones tradicionales se pueden emplear dosis hasta tres veces menores respecto a las formulaciones oleosas convencionales. En lugar de administrar 300 mg de CBD en aceite, se observaron resultados con apenas 100mg en su presentación nanoemulsionada. Esto no solo mejora la seguridad del tratamiento, al disminuir la exposición innecesaria a cannabinoides, sino que también reduce los costos a largo plazo para los sistemas de salud y para los pacientes. [53],

En cuanto al tipo de formulaciones, el uso de nanosistemas con líquidos iónicos como emulsificantes mostro la disminución de las dosis necesarias hasta en un 50–70 % en comparación con métodos convencionales, según reportes recientes [53]. Por ejemplo, se logró pasar de dosis estándar de 20 mg/kg a tan solo 6–8 mg/kg con formulaciones mejoradas. En el ámbito tópico, geles de CBD y THC desarrollados con tecnología avanzada demostraron una penetración cutánea más eficaz utilizando dosis hasta 60 % menores, lo cual minimiza los efectos adversos sistémicos [54]. Por otro lado, se observó mejora en la solubilidad del CBD a través de nanocarriers los cuales han demostrado mejorar la absorción intestinal y disminuir la cantidad necesaria para alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas y terapéuticas [55]. Estas mejoras han sido acompañadas por la implementación de sistemas de liberación controlada, que permiten una absorción sostenida y eficiente, con una liberación gradual del fármaco durante períodos de 8 a 24 horas, dependiendo de la formulación [57], [60].

Respecto a la duración prolongada del efecto terapéutico, se ha observado que algunas plataformas nanotecnológicas, como los sistemas transdérmicos, mantienen niveles estables de CBD durante 24 horas o más, a diferencia de las formulaciones convencionales que requieren dos o más aplicaciones diarias [60], [61]. Esta liberación sostenida evita fluctuaciones abruptas en la concentración plasmática, lo que se traduce en una experiencia terapéutica más consistente y segura.

Finalmente, se ha documentado que estas tecnologías permiten reducir la frecuencia de administración de dos o tres veces al día a una única dosis diaria, dependiendo del sistema utilizado [62], [63]. Esta simplificación del esquema posológico ha sido muy valorada por los pacientes, quienes reportan mayor comodidad, mejor adherencia al tratamiento y una percepción positiva respecto a la eficacia constante del producto [64], [65].

#### **4. Discusión**

Los hallazgos de esta revisión sistemática reafirman el valor de la nanotecnología como estrategia para mejorar la administración de cannabinoides con fines terapéuticos. Las formulaciones basadas en nanopartículas, nanoemulsiones y liposomas han demostrado superar múltiples limitaciones de los sistemas convencionales, como la baja solubilidad, la inestabilidad química y la escasa biodisponibilidad [66], [67], [68]. Estos avances son particularmente relevantes en el contexto del cannabis medicinal, cuyo uso clínico se ha visto obstaculizado históricamente por problemas farmacocinéticos y de estandarización. En este sentido, la nanotecnología ofrece una plataforma versátil y reproducible para desarrollar formulaciones más eficaces, seguras y ajustadas a las necesidades de pacientes con enfermedades crónicas [69], [70], [71]. Uno de los aspectos más significativos identificados fue la mejora en la solubilidad y estabilidad de los cannabinoides. La lipofilia del THC y el CBD ha representado una barrera importante para su administración oral, lo que se traduce en absorciones erráticas y baja eficacia terapéutica. Las formulaciones nanométricas han mostrado una capacidad notable para solubilizar estos compuestos en medios acuosos, facilitando su absorción gastrointestinal y protegiéndolos de la degradación oxidativa [71], [72],

[73]. Este hallazgo no solo impacta la farmacocinética, sino también la capacidad de almacenamiento y la vida útil de los productos, lo cual es esencial para la producción industrial y su regulación como medicamentos [76].

Otro aporte clave fue la modificación de los parámetros farmacocinéticos, especialmente el aumento del  $C_{max}$  y la reducción del  $T_{max}$ , que permiten alcanzar concentraciones plasmáticas más elevadas en menos tiempo. Esta característica es crucial para mejorar la eficacia en indicaciones como el dolor agudo o los trastornos del ánimo, donde una acción rápida puede significar una mejor respuesta clínica. Además, el incremento del AUC implica una exposición total mayor del paciente al principio activo, incluso con dosis más bajas [79], [80]. Este fenómeno sugiere que las formulaciones nanotecnológicas no solo son más eficaces, sino también más eficientes en el uso del compuesto activo, lo cual reduce los costos y la posibilidad de efectos secundarios.

La mejora en la biodisponibilidad sistémica fue una de las observaciones más consistentes entre los estudios revisados. Dado que la biodisponibilidad oral del THC puede ser menor al 10 % en formulaciones convencionales, los avances presentados en nanoformulación representan un salto cualitativo considerable. Alrededor del mundo, laboratorios han logrado aumentos de biodisponibilidad de hasta 10 veces mediante rutas de administración alternativas o el uso de sistemas como nanoemulsiones de aceite en agua [81], [82]. Esta optimización representa un hito para lograr tratamientos más predecibles y clínicamente eficaces, especialmente en pacientes que requieren efectos sostenidos y controlados.

A nivel terapéutico, los estudios comparativos revisados indican que los pacientes tratados con formulaciones nanotecnológicas de cannabinoides no solo obtienen mejores resultados clínicos, sino que también presentan mayor satisfacción con el tratamiento. La posibilidad de reducir la frecuencia de administración, mantener niveles plasmáticos estables y minimizar los efectos adversos representa una mejora integral en la experiencia del usuario [83], [84]. Esto es particularmente relevante en enfermedades como la epilepsia refractaria o el dolor crónico, donde el control continuo de síntomas es fundamental para mejorar la calidad de vida.

Sin embargo, a pesar de estos avances, persisten desafíos importantes. La mayoría de los estudios incluidos fueron preclínicos o clínicos de fase temprana, lo cual limita la generalización de los resultados. Además, existe una alta heterogeneidad en los métodos empleados, tipos de nanopartículas, vías de administración y dosis utilizadas. Para que estas tecnologías sean aprobadas y ampliamente adoptadas en la práctica clínica, se requieren estudios a gran escala, ensayos clínicos comparativos y marcos regulatorios específicos. Solo así se podrá consolidar el papel de la nanotecnología en la medicina cannábica y garantizar su acceso seguro y eficaz a la población.

## **5. CONCLUSIONES**

La presente revisión sistemática confirma que la nanotecnología representa una herramienta prometedora para superar las limitaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas del cannabis medicinal, especialmente en relación con su baja biodisponibilidad, solubilidad y estabilidad. A través de formulaciones como nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas y sistemas de liberación controlada, es posible optimizar la administración de cannabinoides como el THC y el CBD, aumentando su eficacia terapéutica y reduciendo la variabilidad en su absorción.

Los estudios analizados evidencian mejoras consistentes en parámetros como el C<sub>max</sub>, AUC y T<sub>max</sub>, lo cual se traduce en una exposición más eficiente del organismo a los compuestos activos, incluso con dosis más bajas. Esto no solo incrementa la efectividad clínica, sino que también mejora la adherencia al tratamiento y reduce el riesgo de efectos secundarios.

Adicionalmente, se observó que las nuevas nanoformulaciones logran una distribución más controlada y específica de los cannabinoides, lo que podría abrir nuevas posibilidades terapéuticas en enfermedades que requieren una acción dirigida y sostenida. La combinación de precisión, seguridad y eficacia posiciona a la nanotecnología como una vía clave para el desarrollo de medicamentos a base de cannabis con estándares farmacéuticos más rigurosos.

En conclusión, si bien los resultados son alentadores, es necesaria la consolidación de más evidencia clínica robusta, junto con el establecimiento de regulaciones claras que permitan la implementación segura de estas tecnologías en el entorno médico. El futuro del cannabis medicinal dependerá, en gran medida, de la capacidad de la nanotecnología para transformar sus limitaciones en oportunidades terapéuticas concretas y accesibles.

## **6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

La autora declara que no ha usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo.

## **7. CONFLICTO DE INTERESES**

La autora declara que no tienen conflicto de intereses de tipo financiero, intelectual, de pertenencia familiar o que invalide o afecte el desarrollo del presente artículo de revisión sistemática.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] I. Vitola *et al.*, “Prospects in the Use of Cannabis sativa Extracts in Nanoemulsions”, *BioTech*, vol. 13, núm. 4, dic. 2024, doi: 10.3390/BIOTECH13040053.
- [2] K. R. Hossain, A. Alghalayini, y S. M. Valenzuela, “Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility”, *Int J Mol Sci*, vol. 24, núm. 19, oct. 2023, doi: 10.3390/IJMS241914514,.
- [3] D. M. Gómez-García y H. A. García-Perdomo, “Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso clínico”, *Biomédica*, vol. 42, núm. 3, p. 450, 2022, doi: 10.7705/BIOMEDICA.6468.
- [4] L. Kebede, S. Masoomi Dezfooli, y A. Seyfoddin, “Medicinal cannabis pharmacokinetics and potential methods of delivery”, *Pharm Dev Technol*, vol. 27, núm. 2, pp. 202–214, 2022, doi: 10.1080/10837450.2022.2035748.
- [5] A. Bar-Hai, A. J. Domb, y A. Hoffman, “Strategies for enhancing the oral bioavailability of cannabinoids”, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 18, núm. 5, pp. 313–322, may 2022, doi: 10.1080/17425255.2022.2099837;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:IEMT20;WGROU P:STRING:PUBLICATION.
- [6] A. Bar-Hai, A. J. Domb, y A. Hoffman, “Strategies for enhancing the oral bioavailability of cannabinoids”, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 18, núm. 5, pp. 313–322, 2022, doi: 10.1080/17425255.2022.2099837.
- [7] C. A. Challener, “Overcoming the Poor Solubility of Cannabinoids: Nanotech-based delivery technologies are receiving significant attention.”, *Pharmaceutical Technology Europe*, vol. 35, núm. 6, pp. 13–16, jun. 2023, Consultado: el 3 de mayo de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=17537967&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA756128078&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>
- [8] J. L. Aguayo-Albasini, B. Flores-Pastor, y V. Soria-Aledo, “GRADE System: Classification of Quality of Evidence and Strength of Recommendation”, *Cirugía Española (English Edition)*, vol. 92, núm. 2, pp. 82– 88, feb. 2014, doi: 10.1016/J.CIRENG.2013.08.002.
- [9] J. J. Yepes-Nuñez, G. Urrútia, M. Romero-García, y S. Alonso-Fernández, “Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas”, *Rev Esp Cardiol*, vol. 74, núm. 9, pp. 790–799, sep. 2021, doi: 10.1016/J.RECESP.2021.06.016.
- [10] D. J. McClements, “Advances in edible nanoemulsions: Digestion, bioavailability, and potential toxicity”, *Prog Lipid Res*, vol. 81, ene. 2021, doi: 10.1016/J.PLIPRES.2020.101081.
- [11] M. A. Elsohly, I. Shahzadi, y W. Gul, “Absorption and Bioavailability of Novel UltraShear Nanoemulsion of Cannabidiol in Rats”, *Med Cannabis Cannabinoids*, vol. 6, núm. 1, pp. 148–159, nov. 2023, doi: 10.1159/000534473.
- [12] V. N. Tran *et al.*, “Cannabidiol nanoemulsion for eye treatment – Anti-inflammatory, wound healing activity and its bioavailability using in vitro human corneal substitute”, *Int J Pharm*, vol. 643, ago. 2023, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2023.123202,.
- [13] D. Thapa, L. N. Warne, y M. Falasca, “Pharmacohistory of Cannabis Use—A New Possibility in Future Drug Development for Gastrointestinal Diseases”, *International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24, Page 14677*, vol. 24, núm. 19, p. 14677, sep. 2023, doi: 10.3390/IJMS241914677.
- [14] R. Provenzano *et al.*, “Enhancing transmucosal delivery of CBD through nanoemulsion: in vitro and in vivo studies”, *Drug Deliv Transl Res*, vol. 14, núm. 6, pp. 1648–1659, jun. 2024, doi: 10.1007/S13346-023- 01481-X.
- [15] M. A. Elsohly, I. Shahzadi, y W. Gul, “Absorption and Bioavailability of Novel UltraShear

- Nanoemulsion of Cannabidiol in Rats”, *Med Cannabis Cannabinoids*, vol. 6, núm. 1, pp. 148–159, dic. 2023, doi: 10.1159/000534473.
- [16] Y. Nakano, M. Tajima, E. Sugiyama, V. H. Sato, y H. Sato, “Development of a Novel Nanoemulsion Formulation to Improve Intestinal Absorption of Cannabidiol”, *Med Cannabis Cannabinoids*, vol. 2, núm. 1, pp. 35–42, sep. 2019, doi: 10.1159/000497361,.
- [17] L. Y. Kok *et al.*, “Development and pharmacokinetic evaluation of a self-nanoemulsifying drug delivery system for the oral delivery of cannabidiol”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 168, ene. 2022, doi: 10.1016/J.EJPS.2021.106058.
- [18] A. Zielińska *et al.*, “Lipid-Drug Conjugates and Nanoparticles for the Cutaneous Delivery of Cannabidiol”, *International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol. 23, Page 6165*, vol. 23, núm. 11, p. 6165, may 2022, doi: 10.3390/IJMS23116165.
- [19] M. A. A. De Prá, R. Vardanega, y C. G. Loss, “Lipid-based formulations to increase cannabidiol bioavailability: In vitro digestion tests, pre-clinical assessment and clinical trial”, *Int J Pharm*, vol. 609, p. 121159, nov. 2021, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2021.121159.
- [20] K. P. Alcantara, J. W. T. Malabanan, N. Nalinratana, W. Thitikornpong, P. Rojsitthisak, y P. Rojsitthisak, “Cannabidiol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles Ameliorate the Inhibition of Proinflammatory Cytokines and Free Radicals in an In Vitro Inflammation-Induced Cell Model”, *Int J Mol Sci*, vol. 25, núm. 9, may 2024, doi: 10.3390/IJMS25094744,.
- [21] S. Lapmanee *et al.*, “Cannabidiol-Loaded Lipid Nanoparticles Incorporated in Polyvinyl Alcohol and Sodium Alginate Hydrogel Scaffold for Enhancing Cell Migration and Accelerating Wound Healing”, *Gels 2024, Vol. 10, Page 843*, vol. 10, núm. 12, p. 843, dic. 2024, doi: 10.3390/GELS10120843.
- [22] S. A. Millar, R. F. Maguire, A. S. Yates, y S. E. O’sullivan, “Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD)”, *Pharmaceuticals 2020, Vol. 13, Page 219*, vol. 13, núm. 9, p. 219, ago. 2020, doi: 10.3390/PH13090219.
- [23] A. Laun, “Application of cannabidol to ocular pharmacokinetics and pharmacodynamics.”, *Electronic Theses and Dissertations*, ago. 2022, doi: 10.18297/etd/3952.
- [24] M. Lacerda, A. Carona, S. Castanheira, A. Falcão, J. Bicker, y A. Fortuna, “Pharmacokinetics of Non- Psychotropic Phytocannabinoids”, *Pharmaceutics 2025, Vol. 17, Page 236*, vol. 17, núm. 2, p. 236, feb. 2025, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS17020236.
- [25] E. Moazen-Zadeh, A. Chisholm, K. Bachi, y Y. L. Hurd, “Pharmacokinetics of Cannabidiol: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis”, *Cannabis Cannabinoid Res*, vol. 9, núm. 4, pp. 939–966, ago. 2024, doi: 10.1089/CAN.2023.0025.
- [26] E. R. Lazzarotto Rebelatto, G. S. Rauber, y T. Caon, “An update of nano-based drug delivery systems for cannabinoids: Biopharmaceutical aspects & therapeutic applications”, *Int J Pharm*, vol. 635, p. 122727, mar. 2023, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2023.122727.
- [27] F. ; Wu *et al.*, “Formulation and Evaluation of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Cannabidiol for Enhanced Solubility and Bioavailability”, *Pharmaceutics 2025, Vol. 17, Page 340*, vol. 17, núm. 3, p. 340, mar. 2025, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS17030340.
- [28] H. Mahmoudinoodezh, S. R. Telukutla, S. K. Bhangu, A. Bachari, F. Cavalieri, y N. Mantri, “The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids”, *Pharmaceutics 2022, Vol. 14, Page 438*, vol. 14, núm. 2, p. 438, feb. 2022, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS14020438.
- [29] J. Renard, N. Sanger, y R. Gabrys, “Clearing the Smoke on Cannabis: Medical Use of Cannabis and Cannabinoids Clearing the Smoke on Cannabis Medical Use of Cannabis and Cannabinoids Key Points”.
- [30] A. Gościński, F. Kocaj, A. Stasiłowicz-Krzemień, M. Szymański, T. M. Karpiński, y J.

- Cielecka-Piontek, "3D Printed Bigel: A Novel Delivery System for Cannabidiol-Rich Hemp Extract", *Gels*, vol. 10, núm. 12, dic. 2024, doi: 10.3390/GELS10120770.
- [31] D. Hunerdosse y D. K. Nomura, "Activity-based proteomic and metabolomic approaches for understanding metabolism", *Curr Opin Biotechnol*, vol. 28, pp. 116–126, ago. 2014, doi: 10.1016/J.COPBIO.2014.02.001.
- [32] K. Mozaffari, S. Willette, B. F. Lucker, S. E. Kovar, F. O. Holguin, y I. Guzman, "The effects of food on cannabidiol bioaccessibility", *Molecules*, vol. 26, núm. 12, jun. 2021, doi: 10.3390/MOLECULES26123573.
- [33] M. K. Lee, "Liposomes for Enhanced Bioavailability of Water-Insoluble Drugs: In Vivo Evidence and Recent Approaches", *Pharmaceutics 2020, Vol. 12, Page 264*, vol. 12, núm. 3, p. 264, mar. 2020, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS12030264.
- [34] A. Sánchez de Medina *et al.*, "Pharmacokinetics and oral bioavailability of cannabidiol in horses after intravenous and oral administration with oil and micellar formulations", *Equine Vet J*, vol. 55, núm. 6, pp. 1094–1103, nov. 2023, doi: 10.1111/EVJ.13923;SUBPAGE:STRING:ABSTRACT;WEBSITE:WEBSITE:BEVA;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:20423306;WGROU:STRING:PUBLICATION.
- [35] Y. L. Nie, Y. Kong, J. Peng, J. Sun, y B. Fan, "Enhanced oral bioavailability of cannabidiol by flexible zein nanoparticles: in vitro and pharmacokinetic studies", *Front Nutr*, vol. 11, p. 1431620, jul. 2024, doi: 10.3389/FNUT.2024.1431620/BIBTEX.
- [36] T. S. Reddy, R. Zomer, y N. Mantri, "Nanoformulations as a strategy to overcome the delivery limitations of cannabinoids", *Phytotherapy Research*, vol. 37, núm. 4, pp. 1526–1538, abr. 2023, doi: 10.1002/PTR.7742.
- [37] R. Vardanega *et al.*, "Enhancing cannabidiol bioaccessibility using ionic liquid as emulsifier to produce nanosystems: Characterization of structures, cytotoxicity assessment, and in vitro digestion", *Food Research International*, vol. 188, jul. 2024, doi: 10.1016/j.foodres.2024.114498.
- [38] I. E. Taha, M. A. Elsohly, M. M. Radwan, S. Omari, M. A. Repka, y E. A. Ashour, "Development and in vitro Evaluation of Cannabidiol Mucoadhesive Buccal Film Formulations Using Hot-Melt Extrusion Technology", *Med Cannabis Cannabinoids*, vol. 7, núm. 1, pp. 171–182, oct. 2024, doi: 10.1159/000540353.
- [39] P. Muresan *et al.*, "Evaluation of cannabidiol nanoparticles and nanoemulsion biodistribution in the central nervous system after intrathecal administration for the treatment of pain", *Nanomedicine*, vol. 49, abr. 2023, doi: 10.1016/j.nano.2023.102664.
- [40] N. Bruni, C. Della Pepa, S. Oliaro-Bosso, E. Pessione, D. Gastaldi, y F. Dosio, "Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment", *Molecules*, vol. 23, núm. 10, sep. 2018, doi: 10.3390/MOLECULES23102478,.
- [41] P. Jambunathan y K. Zhang, "Novel pathways and products from 2-keto acids", *Curr Opin Biotechnol*, vol. 29, núm. 1, pp. 1–7, oct. 2014, doi: 10.1016/J.COPBIO.2014.01.008.
- [42] K. A. C. Noriega, A. S. Domínguez, L. E. R. Tovar, G. A. G. Melendez, G. H. Vidal, y U. C. Velázquez, "Cannabinoides y su nanoencapsulamiento para mejorar sus propiedades terapéuticas en padecimientos intestinales", *Scientia Agricolis Vita*, vol. 1, núm. 2, pp. 55–67, may 2024, doi: 10.29105/AGRICOLIS.V1I2.12.
- [43] S. Falla *et al.*, "Facultad de Ingeniería Grupo de investigación Efecto Ambiental Facultad de Medicina Veterinaria y Ciencias Afines Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia Grupo de investigación Kyron".
- [44] A. Gościński, F. Kocaj, A. Stasiłowicz-Krzemień, M. Szymański, T. M. Karpiński, y J. Cielecka-Piontek, "3D Printed Bigel: A Novel Delivery System for Cannabidiol-Rich Hemp Extract", *Gels 2024, Vol. 10, Page 770*, vol. 10, núm. 12, p. 770, nov. 2024, doi: 10.3390/GELS10120770.

- [45] S. Bertoni *et al.*, "Suppression of inflammatory events associated to intestinal ischemia–reperfusion by 5-HT<sub>1A</sub> blockade in mice", *Pharmacol Res*, vol. 81, pp. 17–25, mar. 2014, doi: 10.1016/J.PHRS.2014.02.002.
- [46] T. S. Reddy, R. Zomer, y N. Mantri, "Nanoformulations as a strategy to overcome the delivery limitations of cannabinoids", *Phytotherapy Research*, vol. 37, núm. 4, pp. 1526–1538, abr. 2023, doi: 10.1002/PTR.7742.
- [47] L. Kebede, S. Masoomi Dezfooli, y A. Seyfoddin, "Medicinal cannabis pharmacokinetics and potential methods of delivery", *Pharm Dev Technol*, vol. 27, núm. 2, pp. 202–214, 2022, doi: 10.1080/10837450.2022.2035748.
- [48] D. J. McClements, "Enhancing Efficacy, Performance, and Reliability of Cannabis Edibles: Insights from Lipid Bioavailability Studies", *Annu Rev Food Sci Technol*, vol. 11, núm. Volume 11, 2020, pp. 45–70, mar. 2020, doi: 10.1146/ANNUREV-FOOD-032519-051834/CITE/REFWORKS.
- [49] A. Zielińska *et al.*, "Phytocannabinoids: Chromatographic Screening of Cannabinoids and Loading into Lipid Nanoparticles", *Molecules*, vol. 28, núm. 6, p. 2875, mar. 2023, doi: 10.3390/MOLECULES28062875/S1.
- [50] I. d'Angelo *et al.*, "Transmucosal delivery of the medical Cannabis oil via a nanoemulsion formulation", *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 79, p. 104004, ene. 2023, doi: 10.1016/J.JDDST.2022.104004.
- [51] A. Adel Ali Youssef *et al.*, "Formulation and In Vitro-Ex vivo Evaluation of Cannabidiol and Cannabidiol- Valine-Hemisuccinate Loaded Lipid-Based Nanoformulations for Ocular Applications", *Int J Pharm*, vol. 657, may 2024, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2024.124110.
- [52] R. Vardanega, F. L. Lüdtke, L. Loureiro, R. F. S. Gonçalves, A. C. Pinheiro, y A. A. Vicente, "Development and characterization of nanostructured lipid carriers for cannabidiol delivery", *Food Chem*, vol. 441, may 2024, doi: 10.1016/J.FOODCHEM.2023.138295.
- [53] R. Vardanega *et al.*, "Enhancing cannabidiol bioaccessibility using ionic liquid as emulsifier to produce nanosystems: Characterization of structures, cytotoxicity assessment, and in vitro digestion", *Food Research International*, vol. 188, jul. 2024, doi: 10.1016/J.FOODRES.2024.114498.
- [54] N. Jaipakdee, P. Tabboon, T. Pongjanyakul, y E. Limpongsa, "Skin deposition and permeation kinetics of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol from cannabis extract containing gels", *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 101, nov. 2024, doi: 10.1016/J.JDDST.2024.106160.
- [55] K. R. Hossain, A. Alghalayini, y S. M. Valenzuela, "Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility", *Int J Mol Sci*, vol. 24, núm. 19, oct. 2023, doi: 10.3390/IJMS241914514.
- [56] Y. L. Nie, Y. Kong, J. Peng, J. Sun, y B. Fan, "Enhanced oral bioavailability of cannabidiol by flexible zein nanoparticles: in vitro and pharmacokinetic studies", *Front Nutr*, vol. 11, 2024, doi: 10.3389/FNUT.2024.1431620.
- [57] S. Banerjee *et al.*, "A comprehensive update on cannabidiol, its formulations and drug delivery systems", *Phytochemistry Reviews*, 2024, doi: 10.1007/S11101-024-10001-9.
- [58] V. Singh, S. Vihal, R. Rana, y C. Rathore, "Nanocarriers for Cannabinoid Delivery: Enhancing Therapeutic Potential", *Recent Adv Drug Deliv Formul*, vol. 18, núm. 4, pp. 247–261, 2024, doi: 10.2174/0126673878300347240718100814.

- [59] Y. Xie *et al.*, “CBD-Loaded Nanostructured Lipid Carriers: Optimization, Characterization, and Stability”, *ACS Omega*, 2024, doi: 10.1021/ACSOMEGA.4C04771.
- [60] T. N. Barradas, F. F. dos Santos, y S. A. Cardoso, “Delivery of Cannabidiol to and through the Skin: Cannabidiol as Phytopharmaceutical Ingredient and the Challenging Task of Developing CBD-Loaded Topical and Transdermal Formulations”, *Novel Phytopharmaceutical for Management of Disorders*, pp. 218–249, ene. 2024, doi: 10.1201/9781003292692-9.
- [61] S. E. O’Sullivan, S. S. Jensen, A. R. Kolli, G. N. Nikolajsen, H. Z. Bruun, y J. Hoeng, “Strategies to Improve Cannabidiol Bioavailability and Drug Delivery”, *Pharmaceuticals*, vol. 17, núm. 2, feb. 2024, doi: 10.3390/PH17020244.
- [62] S. E. O’Sullivan, S. S. Jensen, A. R. Kolli, G. N. Nikolajsen, H. Z. Bruun, y J. Hoeng, “Strategies to Improve Cannabidiol Bioavailability and Drug Delivery”, *Pharmaceuticals 2024, Vol. 17, Page 244*, vol. 17, núm. 2, p. 244, feb. 2024, doi: 10.3390/PH17020244.
- [63] S. Lorenzl *et al.*, “A Phase I Trial to Determine the Pharmacokinetics, Psychotropic Effects, and Safety Profile of a Novel Nanoparticle-Based Cannabinoid Spray for Oromucosal Delivery”, *Med Cannabis Cannabinoids*, vol. 5, núm. 1, pp. 9–19, dic. 2022, doi: 10.1159/000521352.
- [64] D. Izgelov, E. Davidson, D. Barasch, A. Regev, A. J. Domb, y A. Hoffman, “Pharmacokinetic investigation of synthetic cannabidiol oral formulations in healthy volunteers”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 154, pp. 108–115, sep. 2020, doi: 10.1016/J.EJPB.2020.06.021.
- [65] S. Banerjee *et al.*, “A comprehensive update on cannabidiol, its formulations and drug delivery systems”, *Phytochemistry Reviews 2024*, pp. 1–35, ago. 2024, doi: 10.1007/S11101-024-10001-9.
- [66] K. Light y S. Karboune, “Emulsion, hydrogel and emulgel systems and novel applications in cannabinoid delivery: a review”, *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 62, núm. 29, pp. 8199–8229, 2022, doi: 10.1080/10408398.2021.1926903.
- [67] L. Kebede, S. Masoomi Dezfooli, y A. Seyfoddin, “Medicinal cannabis pharmacokinetics and potential methods of delivery”, *Pharm Dev Technol*, vol. 27, núm. 2, pp. 202–214, 2022, doi: 10.1080/10837450.2022.2035748.
- [68] A. Bar-Hai, A. J. Domb, y A. Hoffman, “Strategies for enhancing the oral bioavailability of cannabinoids”, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 18, núm. 5, pp. 313–322, 2022, doi: 10.1080/17425255.2022.2099837.
- [69] H. Zheng, B. Chen, y J. Rao, “Nutraceutical potential of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) extracts: physicochemical stability and bioaccessibility of cannabidiol (CBD) nanoemulsions”, *Food Funct*, mar. 2022, doi: 10.1039/D1FO04433H.
- [70] X. Fu *et al.*, “Enhanced Intramuscular Bioavailability of Cannabidiol Using Nanocrystals: Formulation, In Vitro Appraisal, and Pharmacokinetics”, *AAPS PharmSciTech*, vol. 23, núm. 3, abr. 2022, doi: 10.1208/S12249-022-02239-3.
- [71] S. Procaccia, G. M. Lewitus, C. Lipson Feder, A. Shapira, P. Berman, y D. Meiri, “Cannabis for Medical Use: Versatile Plant Rather Than a Single Drug”, *Front Pharmacol*, vol. 13, abr. 2022, doi: 10.3389/FPHAR.2022.894960.
- [72] A. Zielińska *et al.*, “Lipid-Drug Conjugates and Nanoparticles for the Cutaneous Delivery of Cannabidiol”, *Int J Mol Sci*, vol. 23, núm. 11, jun. 2022, doi: 10.3390/IJMS23116165.
- [73] M. Palrasu *et al.*, “Perspectives on Challenges in Cannabis Drug Delivery Systems: Where Are We?”, *Med Cannabis Cannabinoids*, vol. 5, núm. 1, pp. 102–119, jul. 2022, doi: 10.1159/000525629.
- [74] D. Izgelov, A. Regev, A. J. Domb, y A. Hoffman, “Using the Absorption Cocktail Approach

to Assess Differential Absorption Kinetics of Cannabidiol Administered in Lipid-Based Vehicles in Rats”, *Mol Pharm*, vol. 17, núm. 6, pp. 1979–1986, jun. 2020, doi: 10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.0C00141/ASSET/IMAGES/MEDIUM/MP0C00141\_0006.GIF.

- [75] K. R. Hossain, A. Alghalayini, y S. M. Valenzuela, “Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility”, *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 14514, vol. 24, núm. 19, p. 14514, sep. 2023, doi: 10.3390/IJMS241914514.
- [76] C. Wang *et al.*, “Enhanced Stability and Oral Bioavailability of Cannabidiol in Zein and Whey Protein Composite Nanoparticles by a Modified Anti-Solvent Approach”, *Foods* 2022, Vol. 11, Page 376, vol. 11, núm. 3, p. 376, ene. 2022, doi: 10.3390/FOODS11030376.
- [77] B. Stella, F. Baratta, C. Della Pepa, S. Arpicco, D. Gastaldi, y F. Dosio, “Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain”, *Drugs*, vol. 81, núm. 13, pp. 1513–1557, sep. 2021, doi: 10.1007/S40265-021-01579-X.
- [78] F. Laffleur, G. Millotti, y J. Lagast, “An overview of oral bioavailability enhancement through self-emulsifying drug delivery systems”, *Expert Opin Drug Deliv*, may 2025, doi: 10.1080/17425247.2025.2479759;WGROU:STRING:PUBLICATION.
- [79] M. Durán-Lobato, L. Martín-Banderas, L. M. D. Gonçalves, M. Fernández-Arévalo, y A. J. Almeida, “Comparative study of chitosan- and PEG-coated lipid and PLGA nanoparticles as oral delivery systems for cannabinoids”, *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 17, núm. 2, ene. 2015, doi: 10.1007/S11051-015-2875-Y.
- [80] D. Izgelov, E. Davidson, D. Barasch, A. Regev, A. J. Domb, y A. Hoffman, “Pharmacokinetic investigation of synthetic cannabidiol oral formulations in healthy volunteers”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 154, pp. 108–115, sep. 2020, doi: 10.1016/J.EJPB.2020.06.021.
- [81] S. B. Walker, J. L. Duarte, L. D. Di Filippo, y M. Chorilli, “Improving the Biopharmaceutical Properties of Cannabinoids in Glioblastoma Multiforme Therapy With Nanotechnology: A Drug Delivery Perspective”, *Drug Dev Res*, vol. 85, núm. 8, dic. 2024, doi: 10.1002/DDR.70023.
- [82] T. S. Reddy, R. Zomer, y N. Mantri, “Nanoformulations as a strategy to overcome the delivery limitations of cannabinoids”, *Phytotherapy Research*, vol. 37, núm. 4, pp. 1526–1538, abr. 2023, doi: 10.1002/PTR.7742.
- [83] M. Kolesarova, P. Simko, N. Urbanska, y T. Kiskova, “Exploring the Potential of Cannabinoid Nanodelivery Systems for CNS Disorders”, *Pharmaceutics*, vol. 15, núm. 1, ene. 2023, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS15010204.
- [84] V. M. M. Giménez, S. G. Menéndez, y W. Manucha, “Nanomedicine and Addictive Disorders: A New Approach With Cannabinoids”, *Curr Pharm Des*, vol. 28, núm. 34, pp. 2795–2799, sep. 2022, doi: 10.2174/1381612828666220907104354.