

Formulación de preparados magistrales orales a base de ***Cannabis Sativa*** basado en los estándares de calidad y reglamentación nacional.

Pablo Andrés Barrera Cardona, Diego Andrés Morales Ciro, Luis Miguel Villada Zapata

*Asesor: Richard Hernando Leguizamo*

Teniendo en cuenta que en Colombia actualmente existe un marco regulatorio que pone condiciones y permite el acceso seguro, uso médico y científico de los derivados del Cannabis (1), en el cual se cuentan más de 565 compuestos de los cuales 120 son Cannabinoides (2), los principales que se están estudiando por sus actividades farmacológicas son el tetrahidrocannabinol y el *cannabidiol* (Delta-9-THC y CBD). (3). A pesar de que años atrás no había interés médico en el CBD como sustancia con potenciales farmacológicos últimamente han surgido varias publicaciones que prueban lo contrario (4). Aunque muchos fármacos derivados han sido registrados y aceptados bajo los marcos legales de países como Canadá, Estados Unidos, Israel, Países Bajos y Australia., entre los cuales se cuentan Marinol®, el cual posee versiones sintéticas del THC, así también Nabilone (Nabilona) vendido como Cesamet®, ambos fármacos recetados para el tratamiento de vómitos y náuseas causados por quimioterapia, además Marinol® está indicado para tratar la anorexia y caquexia asociada a VIH/AIDS. Aprobado en más de 30 países incluido Colombia tenemos a Nabiximol, registrado como Sativex® (Preparado farmacéutico, sus principios activos son THC y CBD) está indicado para espasticidad del músculo liso, dolor neuropático, crónico y avanzado derivado de cáncer (5). A pesar de que existen publicaciones que describen la formulación de preparados magistrales este trabajo pretende generar propuestas de conocimiento frente a la formulación y desarrollo en general de preparaciones magistrales a base de *Cannabis sativa* conociendo de antemano los usos terapéuticos y paliativos que esta planta posee y los que aún faltan por conocerse, aprovechando la actualización en la normatividad Colombiana que ahora es mas laxa en torno a los preparados magistrales que antes no se tenía, específicamente el Decreto 811 del 2021 propuesto por el gobierno nacional y a las licencias otorgadas por el INVIMA. Lo anterior supone una ventaja para realizar estudios en el ámbito médico científico.

Pregunta problema.

1. ¿Cuál es la mejor metodología para desarrollar una formula cuali-cuantitativa de una preparación magistral a base de *Cannabis sativa* en la planta piloto del CECIF?

## Objetivos

### General

-Desarrollar y formular preparados magistrales orales a partir de materias prima estandarizadas de *Cannabis sativa* con diferentes porcentajes de CBD y THC.

### Específicos

-Asegurar que estos preparados magistrales cumplan con los parámetros de calidad.

-Garantizar que dichas preparaciones magistrales cuenten con la vida útil requerida para un preparado magistral.

- Determinar la estabilidad del preparado magistral a base de materias primas estandarizadas de *Cannabis sativa*

-Evaluar los parámetros de calidad de: gravedad específica, contenido de CBD/THC/CBN, apariencia y pruebas microbiológicas a preparaciones magistrales a base de *Cannabis sativa*

## Justificación

Actualmente el uso de materias primas provenientes de matrices vegetales, son una alternativa promisoría ante la búsqueda de tratamientos, para manejar enfermedades en la que ya existe una terapia con fármacos de uso convencional (6). En cuanto al uso de *Cannabis sativa* en investigación y tratamiento terapéutico, siempre ha existido una dualidad entre el prejuicio/beneficio que pueda tener esta planta frente a su uso recreativo, por la psico actividad que puede llegar a presentar y la alternativa como una terapia farmacológica selectiva y paliativa debido a su actividad antiespasmódica, analgésica, antiemética, neuro protectora, antiinflamatoria y ansiolítica (7,8). Por otro lado las preparaciones magistrales ofrecen diversas ventajas frente a los medicamentos de fabricación industrial, entre las que se cuentan las siguientes: se puede ajustar a la dosis de cada paciente, se pueden utilizar excipientes apropiados a las características físicas y fisiológicas del tipo de enfermedad que posea el paciente, se pueden hacer combinaciones de varios principios activos distintos en uno solo para reducir las tomas, se acomodan las cantidades a las necesidades de cada paciente, el efecto placebo obtenido puede ser mayor (9). Desde el descubrimiento del sistema endocannabinoide en el cuerpo humano y sus receptores  $CB_1$  y  $CB_2$  ubicados en el sistema nervioso, los órganos internos, el tejido conectivo, glándulas y células del sistema inmune, se continúa investigando el rol homeostático que puede presentar en la regulación de actividades como comer, dormir, relajarse, olvidar y

proteger, además que una deficiencia en este sistema puede ser la causa de muchos desórdenes patológicos mentales o síndromes entre los que se cuentan: migraña, fibromialgia y síndrome de intestino irritable. En estudios realizados en humanos se ha encontrado que deficiencias en la señalización del sistema endocannabinoide puede tener implicaciones en esquizofrenia, esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington y Parkinson, anorexia crónica, entre otros. Por eso es importante no descartar el uso de estos metabolitos secundarios como una alternativa para la clínica médica, debido a que el THC y el CBD actúan en los receptores anteriormente mencionados del sistema endocannabinoide demostrándose así su importancia en la actividad farmacológica. (10) (1) (11) (12) Este tipo de preparados magistrales pueden suponer una alternativa de tratamiento paliativo para las patologías y trastornos anteriormente mencionados, lo que tendría un impacto social en la salud y una oportunidad de negocio en el ámbito empresarial

## Marco teórico

1.1 Generalidades y antecedentes de los preparados magistrales 1.2 Criterios de calidad de los preparados magistrales 1.3 Excipientes usados en una preparación magistral a base de primas estandarizadas de Cannabis sativa 1.4 Puntos claves para el desarrollo de un preparado magistral

### 1.1 Antecedentes y generalidades de los preparados magistrales

Con los preparados magistrales se da inicio de quehacer de los químicos farmacéuticos, los cuales han aprendido de este oficio desde los tiempos de Claudio Galeno (16). En la Edad Media el oficio del farmacéutico comienza de la mano del médico. Una práctica que empieza de forma empírica (17) y con el tiempo se fue perfeccionando desde los siglos XVII, XVIII, XIX y XX para dar paso a la elaboración de medicamentos de forma más industrializada sobre todo en el siglo XIX que fue donde comenzó la industria farmacéutica como la conocemos hoy en día (18).

Los preparados magistrales son medicamentos que tienen como característica principal estar destinados o elaborados para un paciente individualizado, un paciente en particular; ya que muchas veces las dosis específicas no se encuentran disponibles o hay alguna vía por la cual no puede ser administrado. (20)

Es importante entender, que las preparaciones magistrales difieren de las fabricaciones puesto que estas se rigen por las BPF (buenas prácticas de fabricación), además existen ciertos criterios que hacen esta diferencia tales como: la existencia de la relación entre el médico, el paciente y el preparador; la cantidad de medicamento preparada anticipando una receta y la condición de venta, la cual se limita a recetas médicas específicas. (33)

Estas preparaciones deben ser llevadas a cabo por un químico farmacéutico o bajo su dirección. En su etiqueta se deben mencionar sus principios activos y demás información al paciente. Actualmente estas preparaciones deben realizarse en un laboratorio aislado de la zona de atención al público y que cuente con los espacios adecuados para la elaboración, ubicación de los equipos, conservación de los materiales y condiciones de humedad y temperaturas apropiadas. (21)

## 1.2 Criterios de calidad de los preparados magistrales a base de *Cannabis sativa*

Los conocimientos que hoy día se tienen sobre asepsia y desinfección, los cuales son propios de unas buenas prácticas de elaboración, años antes eran completamente desconocidos. Muchas de las prácticas de elaboración que se llevaban a cabo implican procesos que hoy día estarían prohibidos por las farmacopeas y demás manuales de preparados magistrales los cuales siempre dan cuenta de una buena praxis (18).

Hoy día, existen reglamentaciones que rigen la elaboración de estos productos, las cuales tienen por objeto principal disminuir los riesgos en cada una de las etapas de elaboración. Con los procedimientos de Buenas Prácticas de Elaboración (BPE) se puede hacer trazabilidad a los medicamentos y preparaciones magistrales, recurriendo al historial de preparación, desde el origen de las materias primas hasta la dispensación, esto garantiza calidad y seguridad. (21)

Es responsabilidad del preparador obtener preparaciones magistrales de contenido, calidad y pureza aceptables, debidamente envasadas y etiquetadas según lo dispuesto por las buenas prácticas de preparación magistral, las normas oficiales y los datos de información científica pertinentes. (33)

Seguridad, eficacia, calidad y eficiencia de las preparaciones magistrales dependen de la correcta utilización de los ingredientes, cálculos bien hechos, mediciones precisas y exactas, condiciones de procedimiento de formulación adecuados, así como del correcto criterio del farmacéutico. Se debe hacer una última verificación de cada procedimiento en la preparación magistral, el preparador debe observar la preparación final para determinar que su apariencia es la esperada, (33) esta es, que no se vean flóculos, que no haya cambios en color, que sea traslúcida y levemente verdosa.

### 1.2.1 Pruebas microbiológicas para no estériles

Los conservantes antimicrobianos son sustancias agregadas en formas farmacéuticas no estériles para protegerlas del desarrollo microbiano o de contaminación durante su proceso de fabricación o envasado

Estos componentes no pueden ser utilizados para obviar las buenas prácticas de manejo. Se deben realizar pruebas de cultivo de microorganismos de *Cándida albicans*, *Aspergillus niger*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*

La prueba puede realizarse ya sea en cinco recipientes originales si hay suficiente volumen de producto disponible en cada recipiente y el recipiente del producto puede ser inoculado asépticamente (es decir, aguja o jeringa a través de un tapón de goma elastómero, o en cinco recipientes bacteriológicos estériles con tapa de tamaño apropiado a los que se ha transferido un volumen suficiente de producto. Inocular cada recipiente con uno de los inóculos preparados y normalizados y mezclar.

Para verificar las condiciones de prueba, realizar un control negativo utilizando el diluyente seleccionado en lugar de la preparación de prueba. No debe presentarse crecimiento de microorganismos.

El crecimiento de colonias amarillas o blancas rodeadas de una zona amarilla indica la posible presencia de *S. aureus*. Y esto puede ser confirmado mediante análisis de compatibilidad (33)

### 1.2.2 Determinación del pH

Con propósitos farmacopólicos, el pH se define como el valor dado por un instrumento potenciómetro (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado, con capacidad de producir valores de pH de hasta 0.02 unidades de pH empleando un electrodo indicador sensible a la actividad del ion hidrogeno, el electrodo de vidrio y un electrodo de referencia adecuado. (33)

La determinación del pH es un factor crítico y relevante a determinar en las formulaciones líquidas orales puesto que afecta la solubilidad, la actividad, absorción, tolerancia biológica y estabilidad del principio activo. El pH es uno de los factores que más influyen en la estabilidad de una formulación oral líquida, además conocer el pH del principio activo de la formulación es primordial para garantizar la calidad. La estabilidad del valor de pH da cuenta de la validez y conservación establecidas inicialmente. La bibliografía que habla de los valores de pH de máxima estabilidad para un principio activo y/o formulación oral líquida es escasa (23)

### 1.2.3 Cuantificación de Cannabinoides

En cuanto a la cuantificación de los cannabinoides, según lo publicado en el artículo 2.8.11.275 del decreto 811 del 2021, sobre el control de cannabinoides, los

fabricantes de los derivados de Cannabis deberán determinar por medio de métodos analíticos debidamente validados el contenido de THC/CBD/CBN, incluyendo también sus isómeros, las formas ácidas y las sales. (Decreto 811)

Los aceites de cannabis medicinal por lo general se espera que posean altos niveles del terapéutico CBD y bajos niveles del psicodélico THC, la FDA de sus siglas en inglés ("Food Drug Administration") ha encontrado que muchas empresas que se encargan de producir productos a base de cannabis ha analizado muchos de estos compuestos y ha encontrado que los valores de CBD/THC no coinciden con los reportados en las etiquetas de los productos. (24)

Con fines de valorar el principio activo en estas preparaciones magistrales, el cual es el CBD la cromatografía HPLC es un buen método analítico para la cuantificación de estos compuestos ya que no emplea calor en ninguna fase del análisis por lo que calcula los cannabinoides que se encuentran en la materia vegetal y extractos, dando tres resultados de concentración: (% de  $\Delta^9$ -THC, CBD Y CBG, % de THCA, CBDA Y CBGA % de  $\text{THC}_{\text{Total}}$ ,  $\text{CBD}_{\text{Total}}$  y  $\text{CBG}_{\text{Total}}$ )

El análisis de GC-EM puede llevarse a cabo de manera análoga a la del análisis de HPLC. Se dispone de espectros patrón de los cannabinoides más comunes, tanto con forma derivada como no derivada, en las bases de datos comerciales de uso corriente. (25)

### 1.2.4 GRAVEDAD ESPECÍFICA.

Se considera como medida a tener en cuenta dentro del desarrollo de una fórmula magistral, para asegurar la convergencia entre los distintos tipos de excipientes.

La gravedad específica se entiende por la densidad que tiene una sustancia con respecto al agua; es una medida adimensional debido a que se calcula con dos magnitudes de unidades iguales. la gravedad o densidad específica se calcula mediante el picnómetro, cuya fórmula general se entiende por:

$$P.E = \frac{\delta_{CaCO_3}}{\delta_{H_2O}} = \frac{\frac{m_{CaCO_3}}{V_{CaCO_3}}}{\frac{m_{H_2O}}{V_{H_2O}}} = \frac{m_{CaCO_3}}{m_{H_2O}} = \frac{(m_{picno.CaCO_3} - m_{picno.vacio})}{(m_{picno.H_2O} - m_{picno.vacio})}$$

En soluciones acuosas para conocer esta gravedad específica se utiliza la siguiente fórmula. (36)

### 1.3 Excipientes usados en una preparación magistral a base de primas estandarizadas de *Cannabis sativa*

Para su elaboración se usan materias primas, y estas dependen de la forma de la dosis que tenga el preparado magistral. Los preparados magistrales orales se caracterizan por incluir estabilizantes, un vehículo, agentes humectantes y surfactantes, soluciones buffer para modificar el pH, agentes de suspensión viscosante, preservantes, antioxidantes, saborizantes y colorantes. (19)

Pueden añadirse sustancias adecuadas tales como agentes antimicrobianos, bases, transportadores, recubrimientos, colorantes, saborizantes, conservantes, estabilizantes a una preparación magistral para mejorar su estabilidad, utilidad o apariencia o incluso para facilitar su preparación, a menos que las monografías respectivas a dicha preparación especifiquen lo contrario. El preparador no debe utilizar excipientes ni condiciones de preparamiento que puedan resultar en una preparación potencialmente peligrosa. (33)

Hay excipientes que cumplen mejor una función específica que otros, o potencian los comportamientos fisicoquímicos de otras moléculas, por ejemplo cuando el THC está disuelto en aceite de sésamo, el cual es un aceite tipo LCT, por sus siglas en inglés ("*long chain tryglicerides*") la biodisponibilidad mejora un 10-20% (26) La biodisponibilidad se refiere a la cantidad de compuesto bio-accesible que se libera primero de la matriz del fármaco (27)

Formulaciones líquidas que contienen THC/CBD pueden ser producidas solubilizando el extracto en aceite LCT o MCT (34) Para efectos de esta preparación se usará un aceite tipo MCT de sus siglas en inglés ("*médium chain tryglicerides*"); este aceite es a base de coco. La naturaleza lipídica de los cannabinoides requiere el uso de un vehículo de naturaleza también lipídica para solubilizar estos compuestos bioactivos (28)

La absorción de lípidos, como el aceite de sésamo o el aceite de coco requiere la formación de quilomicrones que sirven como transportadores de CBD/THC/CBN a través de la capa epitelial hasta el sistema linfático intestinal lo cual evita el efecto del primer paso en el metabolismo hepático y se alcanza una mejor biodisponibilidad que en una fórmula libre de lípidos (35)

En cuanto a los surfactantes, es muy importante hacer una buena elección de los mismos en caso de ser requeridos puesto que estos pueden mejorar la solubilidad de los cannabinoides y facilitar su biodisponibilidad oral (28) La preparación magistral en cuestión solo es a base de aceite, la formulación está sujeta a cambios, por el momento no se supone vaya a ser una emulsión.

Las emulsiones si requieren de moléculas de superficie activa denominadas surfactantes o emulsificantes entre ellos se incluyen: polisacáridos, proteínas y moléculas naturales o sintéticas como los fosfolípidos. La selección del surfactante dependerá de la naturaleza de la emulsión por ejemplo si esta es una solución agua en aceite versus aceite en agua. (28)

Los biosurfactantes como los fosfolípidos han mostrado ser efectivos para moléculas de bajo peso molecular como el THC y el CBD (29)(30)

El uso de un conservante es crucial para garantizar que el preparado no sufra cambios en apariencia debido a la presencia de microorganismos o por cambios químicos como la oxidación. Esto garantizará una vida útil más prolongada en el producto. Es importante entender que la eficacia de los conservantes antimicrobianos depende de su capacidad para matar células vivas, es decir que la toxicidad es una característica inherente de su razón de ser. Existen muchos extractos de plantas y aceites esenciales que tienen el poder de matar eficazmente bacterias y levaduras un ejemplo de ello son los extractos de semillas de cítricos. Un conservante no debe ser irritante, ni tóxico, debe ser química y físicamente estable, debe ser compatible con otros excipientes incluidos en la formulación, debe ser un buen agente antimicrobiano, debe ser potente, esto es en pequeñas concentraciones debe mostrar eficacia. Los conservantes se clasifican según su mecanismo de acción: antioxidantes, son agentes que previenen la oxidación del compuesto activo, de otro modo sufrirá degradación debido a la oxidación por el oxígeno, entre ellos están el butilado hidroxianisol (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), la vitamina C y la vitamina E. (31)

Destaca la vitamina E, que es un líquido aceitoso a temperatura ambiente y también es un antioxidante (32) Vitamina E es el término general que se refiere a un grupo de compuestos lipídicos bioactivos que incluye ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  tocoferol) y tocotrienoles ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  tocotrienoles), ha sido ampliamente usada en las industrias alimentaria y farmacéutica por su capacidad para ayudar a prevenir enfermedades.(29)

El alfa tocoferol se conoce como una fuente de vitamina E y si bien exhibe propiedades antioxidantes, los tocoferoles beta y gamma se consideran como antioxidantes más efectivos; es un compuesto altamente lipofílico, son valiosos en productos farmacéuticos a base de aceite o grasa y se usan en un rango de concentración 0.001 a 0.05% v/v, la eficacia antioxidante puede aumentarse mediante la adición de lecitina y el palmitato de ascórbico, es un producto neutral, un líquido aceitoso, viscoso y transparente incoloro o de color marrón amarillento, se oxidan por el oxígeno atmosférico y por las sales férricas y de plata, en cuanto a su seguridad se sabe que se usan en muchas sustancias alimenticias que se consumen como parte de la dieta normal, no se ha definido su requerimiento diario. (31)

## 1.4 Puntos claves para el desarrollo de un preparado magistral

Para este proyecto se tendrá en cuenta el proceso para el desarrollo de un producto magistral a base de plantas incluyendo información sobre los excipientes y el proceso de investigación.

Dentro del desarrollo de una preparación a base de materia prima vegetal se debe tener como punto clave la manera en la que se realiza la extracción de los componentes activos para su separación y caracterización, el contexto de nuestro proyecto nos permite partir de unas materias prima estandarizadas por lo que se profundizará más desde los siguientes puntos:

### 1.4.1 Solubilidad y Estabilidad

Dos aspectos claves deben ser tenidos en cuenta para el éxito de una formulación oral, estos son: La estabilidad y la solubilidad. El sistema de solvente elegido debe tener la capacidad de solubilizar el compuesto activo a la concentración deseada y debe proveer un ambiente en el cual este compuesto activo tenga suficiente estabilidad química. Suficiente estabilidad generalmente está definida como el 5% al 10% de degradación en dos años bajo las condiciones de almacenamientos especificadas. Para efectos de este proyecto el máximo de estabilidad alcanzada será del 5%. Se espera que el preparado magistral sea tan estable como dure el tratamiento de cada paciente en general. En el apartado de la metodología se especifica más acerca de la estabilidad según lo establecido por el documento técnico guía de estabilidad de medicamentos publicado por el Ministerio de la protección social de la Republica de Colombia.

## METODOLOGÍA

### 1. Búsqueda bibliográfica

Búsqueda y revisión de literatura enfocada en el tema de manera que se diera un primer acercamiento al contexto del proyecto los alcances del proyecto y obtener referencias de trabajos anteriores, investigación de generalidades, marco legal, estado del mercado nacional e internacional, y principios básicos en general. haciendo uso de las siguientes plataformas: Scholar Google, Scielo, Pubmed, Scopus, Science Direct.

Esta revisión de literatura es esencial dentro del desarrollo del proyecto ya que brinda las bases, y los parámetros para el desarrollo del proyecto, reestructuración de ideas, nuevos enfoques y corrección de errores. Esta búsqueda debe hacerse de manera ordenada y profesional, para evitar

perder tiempo en documentos revistas o páginas que no se encuentren dentro del contexto del proyecto, a medida que se avanza la perspectiva de búsqueda se esclarece y se empiezan a definir los temas de mayor relevancia.

El material que se emplee debe ser publicado en fuentes confiables y conocidas que cuenten con referencias igualmente validas y que gocen de reconocimiento y el factor de veracidad.

Se define como un trabajo reconocido aquel que haya sido revisado y aprobado por profesionales de la materia antes de su publicación, lo medios confiables se concentran en libros, revistas, actas de congreso, reportes técnicos, normas, tesis e internet.

2. Ejecución de ensayos: Inicialmente se desarrolló un ensayo de prueba en la planta piloto del CECIF usando equipos como calentador y agitadores magnéticos, beakers, grameras, la materia prima esta vez fue un full spectrum, pero se espera que en los próximos ensayos se haga uso de un estandarizado con diferentes concentraciones de cannabinoides. Como excipientes se utilizaron aceite de coco tipo MCT, saborizante de hierbabuena, para la formulas siguientes y la final se esperan utilizar más excipientes además de los mencionados anteriormente como conservantes tipo antimicrobiano, antioxidantes y en caso de ser necesario un solubilizante.

Se pretende que la materia prima estandarizada con los excipientes se solubilice entre sí, y en caso tal de que la materia prima posea materia orgánica sólida y precipitados, la solución deberá ser debidamente filtrada con el fin de obtener la apariencia que se describió anteriormente.

La solución que se obtuvo en este ensayo sirvió para determinar que el filtrado podría ser un paso necesario en la elaboración puesto que al final quedaron residuos sólidos provenientes de la materia prima que se usó.

3. Estabilidad: según la guía de estabilidad de medicamentos los estudios de estabilidad son las actividades experimentales que permiten obtener información suficiente, para sustentar la vida útil del producto, mediante la cual se puede establecer la fecha de expiración de cada uno de los lotes del producto fabricado. Además, los estudios de estabilidad son también el soporte fundamental para el desarrollo de un producto, como para la vigilancia de la calidad en la etapa de postmercadeo. (37)

Los estudios de estabilidad que se realizarán en este caso serán con fines a obtener un registro sanitario y la autorización de la comercialización, entre

estos están los estudios de estabilidad acelerados es decir envejecimiento acelerado que sirven para soportar la vida útil tentativa del producto y los de largo plazo o envejecimiento natural y sirven para establecer la vida útil definitiva.

El diseño de los estudios de estabilidad para un producto farmacéutico terminado debe basarse en el conocimiento que se tenga del principio activo en cuanto a su cuantificación, esta información debe provenir de los estudios de estabilidad que se le hagan a este principio activo, así como de la experiencia ganada durante los estudios de pre formulación e investigación del producto. Del análisis de los resultados de los estudios de estabilidad realizados sobre el producto final terminado se establecen las condiciones de almacenamiento del producto y las condiciones para antes y después de la apertura del envase.

Los estudios de estabilidad deben incluir ensayos de aquellos atributos del producto final terminado que sean susceptibles a cambiar durante el periodo de almacenamiento y que puedan influir en la calidad, seguridad y eficacia. También deben cubrir los atributos físicos, químicos biológicos y microbiológicos, contenido de conservantes del tipo antimicrobianos o antioxidantes. (37)

Los estudios de estabilidad para la solicitud de un registro sanitario de un producto final terminado se deben desarrollar en condiciones que simulen lo mas cercano posible, la situación en la que se almacenara y comercializara el producto farmacéutico terminado. Es importante entonces tener en cuenta el mercado destinado y las condiciones climáticas reinantes en la zona en que se utilizaran los productos farmacéuticos terminados. Para los fines de las pruebas de estabilidad Colombia se encuentra una zona climática IVb considerada como calidad y humedad. (39)

#### 4. Calidad.

Se debe asegurar la calidad del producto durante todo su proceso de comercialización y utilización todo esto debe estar a cargo del fabricante y debe ser vigilados por las entidades regulatorias.

El fin de una prueba de calidad es asegurar la estabilidad y efectividad del producto a lo largo de su vida útil dependiendo de diversos factores:

Temperatura: en el caso de nuestra ubicación dentro de la zona IV a y b: cálidas /húmedas. Se tienen ciertos parámetros esperados de degradación

con respecto a la temperatura a la que se almacena el producto terminado en este caso la preparación magistral envasada.

**PORCENTAJE DE DEGRADACIÓN:** se clasifica en intermedio y avanzado teniendo las siguientes condiciones ambientales a las que son sometidas las muestras:  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  (intermedio),  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  (avanzado). Todo esto dentro de un periodo de 6 meses.

**Humedad:** estos productos envasados, debido a la zona tienden a ser almacenados en temperaturas de entre 30 a 40 grados centígrados esto a su vez con una humedad relativa del 25% y almacenado durante tres meses se espera que tenga una pérdida del 5% en su estabilidad.

Adicional a estas pruebas de degradación y estabilidad se debe controlar la cantidad de cannabinoides que contendrá el producto terminado, almacenando muestras; de manera que se pueda estudiar el comportamiento en la degradación de los cannabinoides durante su tiempo de almacenamiento y asociarlo directamente con el comportamiento del producto en el mercado. Para dichas pruebas se utilizarán los métodos previamente aclarados, los cuales son ampliamente utilizados en la industria para la cuantificación de cannabinoides en un preparado magistral.

El propósito del programa de Aseguramiento de Estabilidad es monitorear al producto de manera que se asegure que mientras el producto se almacene de la manera que indica su etiqueta este no presente ningún tipo de anomalía como acumulación de impurezas, alteraciones en la formulación y degradación acelerada del contenido.

## **INFORME DE RESULTADOS PARCIALES BASADO EN DOS DISEÑOS DE EXPERIMENTOS PARA LA FORMULACION DE UN PREPARADO MAGISTRAL A BASE DE CANNABIS SATIVA**

**Por: Pablo Andrés Barrera, Luis Miguel Villada, Diego Andres Morales**

**Tutor: Richard Leguizamo**

### **INDICE.**

1. Introducción
2. Equipos y Excipientes Usados.
3. Modelo del diseño experimental

4. Formulaciones
5. Procedimiento de las preparaciones
6. Resultados
7. Discusión de resultados
8. Conclusiones y propuestas.

## **1. INTRODUCCION**

El presente escrito tiene como fin dar a conocer los resultados obtenidos en los ensayos llevados a cabo en la planta piloto del CECIF con la supervisión del profesor Richard Hernando Leguizamo para el curso de Seminario de Investigación II, el proyecto en cuestión tiene como objetivo desarrollar una formulación magistral a base de estándares de *Cannabis sativa*, para ello se propusieron seis formulaciones con diferentes ratios de THC/CBD, de las cuales se escogieron dos para realizar los ensayos en base a dos diseños experimentales distintos, estos tenían en cuenta diferentes condiciones que implicaban la presencia o ausencia de un excipiente en particular, la variación en la cantidad de un excipiente, o la presencia de dos excipientes que tuvieran la misma función pero que fueran de naturaleza diferente.

Con los resultados obtenidos se espera conocer las variables que puedan influir de manera positiva en la preparación y así tenerlas en cuenta para futuros ensayos, así como descartar las que no arrojen los resultados que se esperan en este caso. Además, se pretende identificar las causas de inestabilidad en las formulaciones con el fin de optimizar el proceso de preparación y conseguir la formulación más estable.

## 2. EQUIPOS Y EXCIPIENTES USADOS.

EQUIPOS	EXCIPIENTES Y PRINCIPIO ACTIVO
Vidriería (Beakers de diferentes volúmenes nominales: 25, 50, 100 ml, tubos de ensayo, picnómetro de 10 ml, vidrio reloj)	Estandarizados de THC/ CBD 30%
Pipetas Pasteur	Aceite MCT
Balanza analítica	Sorbato de potasio
Plancha de calentamiento	Vitamina E (Tocoferol)
Agitador magnético	Fenoxietanol
Homogeneizador	Butilhidroxitolueno BHT
Viscosímetro	Propilenglicol
Incubadora	

**Tabla 1.** Equipo y excipientes usados en un preparado magistral a base de estandarizados de *Cannabis sativa*.

## 3. MODELO EXPERIMENTAL

Un diseño de experimentos consiste básicamente en diseñar una prueba o una serie de pruebas que busca caracterizar las variables explicativas o factores, que tengan la mayor influencia en un ensayo específico, se estudian a través de una o más variables respuestas, de tal manera que sistemáticamente se introducen u ocurren cambios controlados en las variables explicativas del proceso asegurando que sean posibles de observar o cuantificar cualquier cambio que estos generen en cada una de las variables respuesta.

En cualquier aplicación de la estadística, en el marco del diseño y análisis de un experimento, se debe entender con claridad el problema objeto de estudio y poseer un amplio conocimiento del material experimental a usar.

### Experimentos Factoriales

Experimento factorial se refiere a la constitución de los tratamientos o combinaciones de niveles de tratamiento que se deseen comparar, se encarga de seleccionar factores que se deseen estudiar, sus niveles de factores a ensañar y la combinación de los dos.

La necesidad de estudiar conjuntamente varios factores obedece principalmente a dos razones:

- Encontrar un modelo que describa el comportamiento general del ensayo en estudio. Esto se restringe al rango de variación de los niveles de los factores.
- Optimizar la respuesta o variable independiente, es decir, encontrar la combinación de niveles de los factores que optimizan esa respuesta. (37)

## Ejemplo

La selección de únicamente dos niveles puede conducir a inferencias erróneas. Así, cuando la respuesta se afecta en forma cuadrática, los niveles estudiados pueden indicar que no hay efecto del factor, lo cual conduciría a tomar decisiones erradas. En el caso de  $k = 2$ , se tiene la factorial más sencilla 2 a la 2. **(1)**

#	Cantidad de Conservante	Peso Experimental (mg)	Peso Real (mg)	Cantidad Antioxidante	Peso Experimental (mg)	Peso Real (mg)	Tipo de antioxidante	
1	+	50	65.1	+	50	90.6	+	Vitamina E
2	+	50	60.1	+	50	77.9	-	BHT
3	+	50	56.1	-	12.5	46.8	+	Vitamina E
4	+	50	67.1	-	12.5	20.4	-	BHT
5	-	12.5	34.2	+	50	49.9	+	Vitamina E
6	-	12.5	31.6	+	50	49.7	-	BHT
7	-	12.5	30.1	-	12.5	37.3	+	Vitamina E
8	-	12.5	31.3	-	12.5	12.3	-	BHT

**Tabla 2.** Primer diseño experimental. Variables: Cantidad de conservante (Fenoxietanol), cantidad de antioxidante y tipo de antioxidante (BHT y Vitamina E).

#	Uso de Cosolvente	Peso Experimental (g)	Peso Real (g)	Cantidad Antioxidante	Peso Experimental (mg)	Peso Real (mg)	Tipo de antioxidante		Conservante (mg) Exp-Real	
1	+	2.5	2.52	+	50	53.6	+	Vitamina E	25	39.1
2	+	2.5	2.51	+	50	52.4	-	BHT	25	37.6
3	+	2.5	2.31	-	12.5	41.7	+	Vitamina E	25	41.1
4	+	2.5	2.32	-	12.5	12.5	-	BHT	25	25
5	-	N/A	N/A	+	50	160.9	+	Vitamina E	25	71.5
6	-	N/A	N/A	+	50	71.4	-	BHT	25	32.4
7	-	N/A	N/A	-	12.5	36.1	+	Vitamina E	25	35.9
8	-	N/A	N/A	-	12.5	12.9	-	BHT	25	35.7

**Tabla 3.** Segundo diseño experimental. Variables: Uso y cantidad de cosolvente (Propilenglicol), Cantidad de cantidad de antioxidante y tipo de antioxidante (Vitamina E y BHT), (El uso de

Fenoxietanol como conservante para este experimento se mantuvo estático, tanto su utilización como la cantidad)

#### 4. FORMULACIONES

1. **Formulación THC: CBD 10:10, Requerimiento:10.6mgTHC/g : 10.6mgCBD/g**

**Ensayo Sábado 12 de marzo de 2022**

$$25g * 8 \text{ Ensayos} = \frac{200g}{2}$$

$$\frac{30000mg}{100g} = \frac{300mg}{g}$$

$$\frac{300mg - - - g}{265mg - - - x} = 0.883g = 883.333mg$$

$$0.883g * 8 \text{ Ensayos} = 7.067g \text{ Estand CBD}$$

$$7.067 * 0.3\% \text{ CBD} = 0.021g \text{ CBD}$$

$$7.067g \text{ CBD} - 0.021g = 7.046g \text{ CBD}$$

$$\text{THC} = 7.067g$$

**ERROR**

$$\text{THC} = 7.067g$$

$$\text{THC} = 7.067g * 8 \text{ Ensayos} = 56.368 \text{ Estandar}$$

#### 1.1 Formulación Propuesta THC: CBD 10:10, Requerimiento:10.6mgTHC/g: 10.6mgCBD/g

Se tienen dos estandarizados, uno al 30% de CBD con concentración de 300mg/g y con 0.3% THC. Y otro el otro estandarizado al 30% de THC a la misma concentración y con 0.3% de CBD. Se requieren preparar 100g de un preparado magistral, de naturaleza oleosa con las concentraciones requeridas de THC/CBD mencionadas en el título de esta formulación.

FORMULA CUALICUANTITATIVA	
SUSTANCIA	CANTIDAD (g)
Estándar CBD 30%	3.53
Estándar THC 30%	3.64
Fenoxietanol (conservante)	0.1
Antioxidantes (vit E, BHT)	0.1
Aceite MCT	92.63
Total	100

**Tabla 4.** Formula cualicuantitativa para un preparado magistral a base de *Cannabis sativa* THC: CBD 10:10

**Modelo de Calculo:**

$$Q1 * C1 = Q2 * C2$$

PROCEDIMIENTO MATEMATICO

**Cuanto se agrega del estándar de CBD**

$$\frac{10.6mg}{g} * 100g = \frac{300mg}{g} * Q2$$

$$Q2 = \frac{10.6mg/g * 100g}{300mg/g} = 3.53g \text{Estandar CBD}$$

**Cantidad de THC en el estándar de CBD:**

$$3.53g * 0.3\%THC = 0.0106gTHC$$

$$0.0106gTHC * \frac{1000mg}{g} = \frac{10.6mg}{100g} = 0.106mg/gTHC$$

$$0.106mg/gTHC$$

**Cuanto se agrega del estándar de THC:**

$$10.6mgTHC/g - 0.0106mgTHC/g = 10.494mgTHC/g$$

$$Q2 = \frac{10.494mg/g * 100g}{100mg/g} = 3.6466g \text{Estandar THC}$$

$$Q2 = 3.6466gTHC$$

**2.Formulación Propuesta THC: CBD 5:20      5.3mgTHC/g : 21.3mgCBD/g**

**Ensayo Miércoles 16 de marzo de 2022**

Se tienen dos estandarizados, uno al 30% de CBD con concentración de 300mg/g y con 0.3% THC. Y otro el otro estandarizado al 30% de THC a la misma concentración y con 0.3% de CBD. Se requieren preparar 100g de un preparado magistral, de naturaleza oleosa con las concentraciones requeridas de THC/CBD mencionadas en el título de esta formulación.

FORMULA CUALICUANTITATIVA	
SUSTANCIA	CANTIDAD (g)
Estándar CBD 30%	7.1
Estándar THC 30%	1.695
Fenoxietanol (conservante)	0.1
Antioxidantes (vit E, BHT)	0.1
Aceite MCT	91.005
Total	100

**Tabla 5.** Formula cualicuantitativa para un preparado magistral a base de *Cannabis sativa* THC: CBD 5:20

**Modelo de Calculo:**

$$Q1 * C1 = Q2 * C2$$

**PROCEDIMIENTO MATEMATICO**

**Cuanto se agrega del estándar de CBD**

$$\frac{21.3mg}{g} * 100g = \frac{300mg}{g} * Q2$$

$$Q2 = \frac{21.3mg/g * 100g}{300mg/g} = 7.1gEstandar CBD$$

### Cantidad de THC en el estándar de CBD

$$7.1g * 0.3\%THC = 0.0213gTHC$$

$$0.0213gTHC * \frac{1000mg}{g} = \frac{21.3mg}{100g} = 0.213mgTHC/g$$

$$0.213mgTHC/g$$

### Cuanto se agrega del estándar de THC

$$5.3mgTHC/g - 0.213mgTHC/g = 5.087mgTHC/g$$

$$Q2 = \frac{5.087mg/g * 100g}{100mg/g} = 1.695gEstandar THC$$

$$Q2 = 1.695gTHC$$

## 5. PROCEDIMIENTO DE LAS PREPARACIONES

### Ensayo Sábado 12 de marzo de 2022

Se escogieron 3 variables en 2 niveles para un diseño experimental factorial de  $2^3 = 8$  (Véase Modelo experimental Tabla 1) así se determinó la formula del preparado para 8 muestras de 25 ml cada una (Véase Formulaciones 1.), esta vez se preparó una base que consistía en la mezcla de los dos estándares THC/CBD, luego esta mezcla fue repartida en 8 beakers en partes de pesos iguales, luego se procedió a agregar cada excipiente según se hubiera establecido en el diseño experimental y por último se ajustó a peso con aceite MCT. La preparación que se planeó preparar debía tener una concentración de 10.6 mg/ml sin embargo por errores de cálculo se llegó a una concentración más alta, esto se observó también en la apariencia puesto que en una preparación anterior de esta misma formula la concentración de 10.6 mg/ml tenía una apariencia trasparente verdosa y la solución que se preparó este día era oscura, a la luz igual se observa verde, aunque más concentrada. No se cuenta con registro fotográfico de estas preparaciones.

Luego de que los excipientes estuvieran servidos en los beaker correspondiente, las preparaciones se pusieron ante un agitador magnético y se calentaron por cierto tiempo, en este caso el tiempo no midió y tampoco la temperatura.

Las preparaciones fueron servidas en tubos con tapa de una capacidad de 15 ml, cada preparación se sirvió por duplicado y los tubos fueron identificados con los números del 1 al 8 como la muestra y del 1' al 8' como la contramuestra o duplicado. Luego las contramuestras fueron llevadas a la incubadora a una temperatura de 60 Celsius. Las muestras se dejaron a la temperatura de la planta piloto del CECIF que por lo general está a 20 grados, a los días se observaron las muestras y las contramuestras. Al final de esta operación se produjo una confusión entre los tubos 7, 7', 8 y 8', para solucionarlo estas preparaciones se hicieron de nuevo.

### Ensayo Miércoles 16 de marzo de 2022

Se escogieron de nuevo 3 variables en 2 niveles para un diseño experimental factorial de  $2^3 = 8$  con la diferencia de una variable independiente (Véase Diseño de

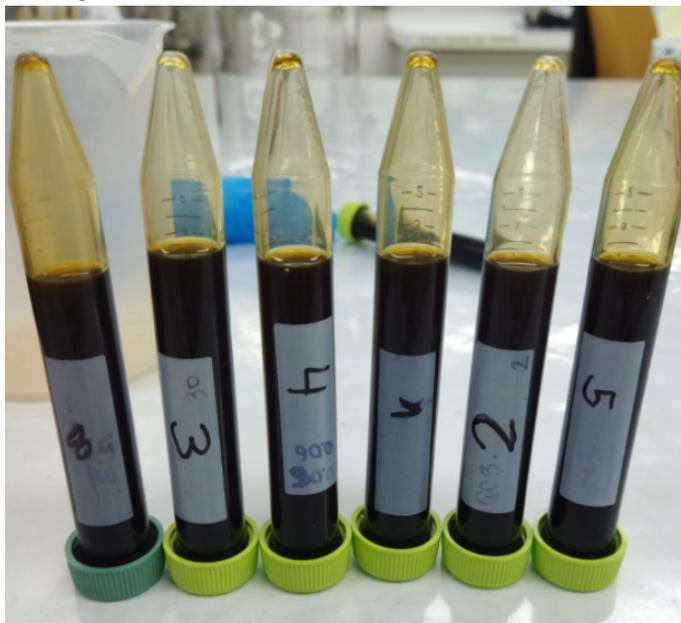
experimentos Tabla 2), se pesaron las respectivas cantidades calculadas de los 2 estándares THC/CBD, en un beaker de 500ml, esto nuevamente como una base del estándar para luego servir en ocho beaker diferentes y adicionar los excipientes según se indica en la tabla 2, el ultimo excipiente en ser servido fue el aceite MCT con el cual se ajustó cada beaker a peso.

El paso siguiente fue poner las preparaciones en un MIXER por un tiempo de 2 minutos y una frecuencia de 12 Hz aproximadamente, esta vez hubo mejor control de esta operación de mezclado.

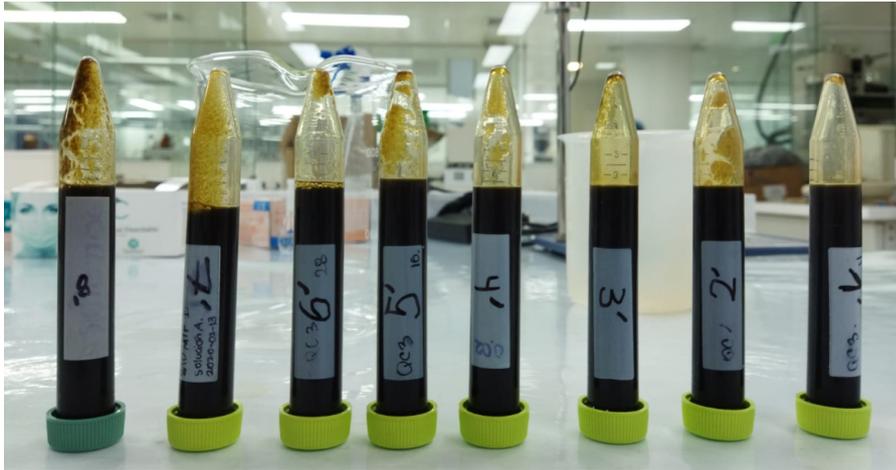
Una vez mezcladas, las preparaciones se sirvieron por duplicado cada una en tubos de plástico con tapa rosca de una capacidad de 15 ml, los tubos se llenaron hasta la capacidad de 12.5 ml, identificando nuevamente la muestra y la contra muestra con los números del 1 al 8 y del 1' al 8' respectivamente. Los duplicados o contramuestra fueron llevados a la incubadora a una temperatura de 60 Celsius. Las muestras se dejaron a temperatura de la planta piloto (20 Celsius)

## **REGISTRO FOTOGRAFICO PARA OBSERVAR CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN LAS PREPARACIONES**

**Registro fotográfico de los cambios ocurridos en las preparaciones del ensayo realizado el 12 de marzo de 2022**



**Imagen 1.** Muestras a temperatura ambiente preparadas el 12 de marzo 48 horas después

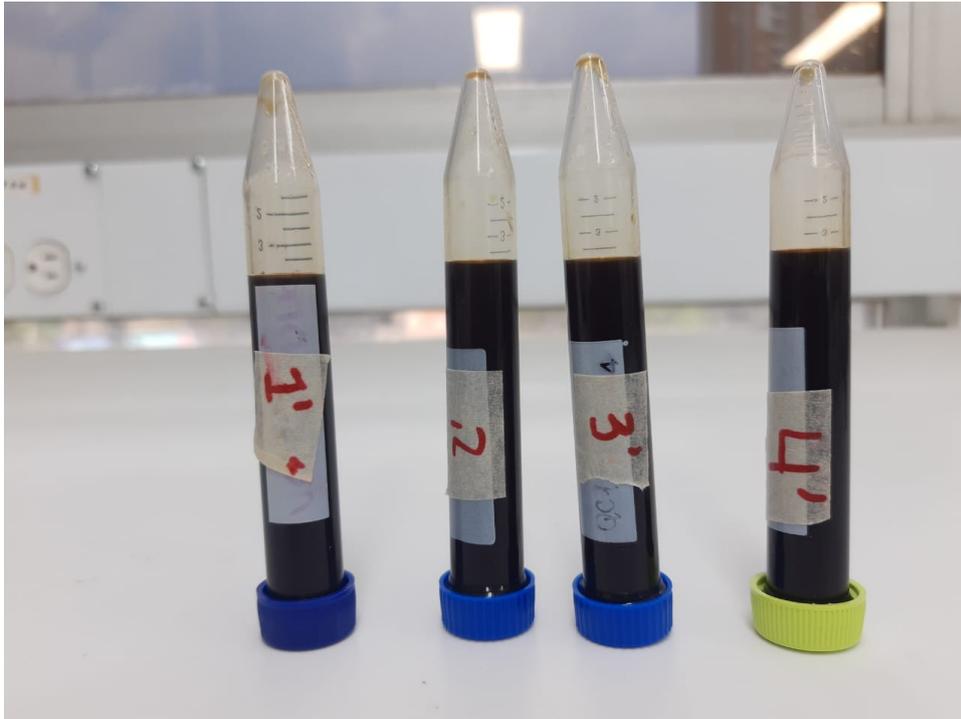


**Imagen 2.** Contramuestras fuera de la incubadora, preparadas el 12 de marzo 48 horas después

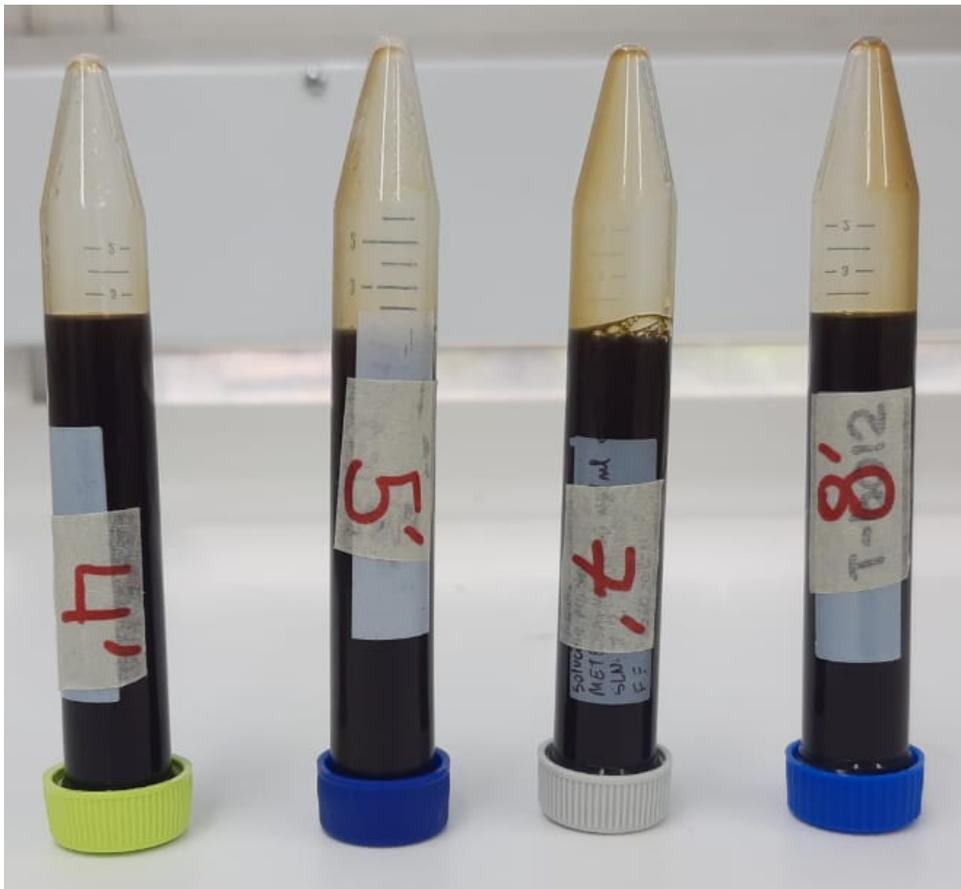
**Registro fotográfico del Ensayo llevado a cabo el miércoles 16 de marzo de 2022**



**Imagen 3.** Preparaciones servidas e identificadas como la muestra quedaron fuera de incubadora Día



**Imagen 4.** Las contramuestras 1' al 4' fuera de la incubadora luego de 24 h dentro



**Imagen 5.** Las contramuestras 1' al 8' fuera de la incubadora luego de 24 h dentro



Imagen 6. Las contramuestras 1' al 8' fuera de la incubadora luego de 120h dentro

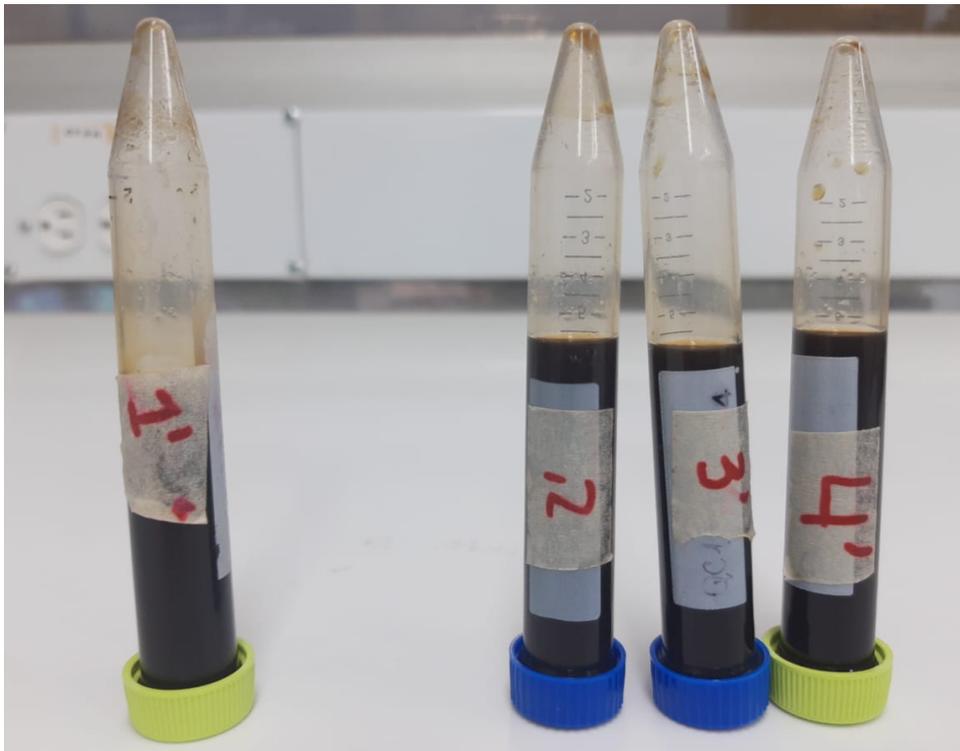


Imagen 7. Comparativa de muestra (condiciones ambientales) con la contramuestra

(incubadora a 60 C)



**Imagen 8.** Contramuestras 1', 2', 3', 4', 7' y 8' de la preparación 360 horas después de ser preparadas y sometidas a incubadora a 60 grados.



**Imagen 9.** Contramuestras 1', 2', 3', 4' de la preparación 360 horas después de ser preparadas y sometidas a incubadora a 60 grados.

## 6. RESULTADOS

Los resultados son analizados a partir de las condiciones experimentales y lo obtenido en los ensayos, teniendo como estándar la búsqueda de una solución homogénea, estable, con características de calidad, (sedimentación, color, apariencia y olor) a través del tiempo. A partir de la observación de los resultados, para posteriormente proceder con ensayos para el análisis de: peso específico, viscosidad y sedimentación. Los resultados son sobre todo del tipo cualitativo teniendo en cuenta

características de cambios que puedan ocurrir en la preparación, también son del tipo numérico los resultados que provienen de mediciones y el cálculo del peso específico, viscosidad aparente, y precipitación por centrifugación y cálculos de valoración luego de que tres muestras con su respectiva contra muestra fueran analizadas por cromatografía de gases. Los resultados pueden visualizarse en las tablas 6 y 7, así también los resultados de la vida mediante el método Q10 que aparece mas adelante, En la imagen 1 podemos observar el primer día de las preparaciones almacenadas en condiciones ambientales, con color y textura similar y sin rastro visible de sedimentación.

En la imagen 2 observamos ya un periodo de 24 horas de las muestras almacenadas en una incubadora a 60 grados centígrados donde se evidencia, un cambio en el color de la formula inicial y principios de sedimentación.

La imagen 3 corresponde a las preparaciones que se dejarían a temperatura ambiente, en apariencia la solución es aceitosa, con la viscosidad característica de las soluciones oleosas, es tono ámbar, y olor a *Cannabis*.

En las imágenes 4 y 5 tomada en un periodo de 24 horas se observa ya un cambio en el color, este se torna rojizo, la textura no cambia, pero el olor se percibe a olor tostado o quemado, es evidente que bajo una temperatura tan alta la preparación cambia en apariencia y que químicamente ocurren cambios que dan cuenta de la estabilidad que tiene el preparado bajo estas condiciones. Esto también se evidencia al observar la imagen 7 en la cual se juntan las muestras que permanecieron a temperatura ambiente con las contramuestras que se pusieron en una incubadora, en la imagen se observa que en las paredes de los tubos hay rastro de solución y que hay diferencias en los tonos, unos son ambas otros rojizos.

También se observa que en algunas muestras hay sedimentación, sobre todo en las muestras 5' y 6' estas no contienen cosolvente lo que puede indicar que el uso de un cosolvente tiene efectos en la no aparición de precipitados.

Las imágenes 8 y 9 corresponden a las contramuestras quince días después de estar en la incubadora a 60 Grados, a este punto se observan precipitados en la preparación. Sedimentación que se pega de las paredes de los tubos

## **7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

Mediante estos ensayos se determinó los efectos de una prueba de estabilidad acelerada para resaltar características defectuosas de un preparado magistral, cuya duración se espera que sea de por lo menos 1 mes. Se pueden descartar los ensayos donde se haya visto mayor tendencia a la sedimentación, ya que si no pasa la prueba de apariencia no tiene sentido continuar con el análisis de dicha muestra, por lo que se trabaja con las muestras que no presente defectos físicos evidentes y a partir de estas encontrar la preparación ideal cumpliendo con el objetivo principal. El cambio en el color a un tono más oscuro y rojizo de las muestras en incubadora puede deberse a la oxidación natural del producto acelerada por las altas temperaturas, estas muestras presentan a su vez un olor característico a quemado, en comparación con las muestras a temperatura ambiente.

Es evidente además que el uso del propilenglicol como cosolvente ayuda a mejorar la apariencia de la solución, permitiendo que esta se vea más homogénea y fluida,

sin sedimentación de materia orgánica proveniente de los estándares CBD/THC o de algún excipiente de naturaleza solida cristalina. Es importante destacar que el uso del MIXER permite un proceso mejorado para la homogenización y mezclado de la preparación frente al agitador magnético que se venía usando.

## **8. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS PARA PRÓXIMOS ENSAYOS.**

A continuación, se describen las recomendaciones que se consideran más importantes teniendo en cuenta los ensayos llevados a cabo.

1. Se debe prestar atención a las etiquetas y rótulos de los reactivos para no confundirlos y proceder con mezclas de excipientes incorrecta.
2. Los cálculos deben ser revisados cuantas veces sea necesario para verificar que conducen a las concentraciones esperadas, así también se evita desperdicio de excipientes y/ o materias primas.
3. A la hora de realizar una operación bien sea pesar, dispensar, mezclar, servir, se debe prestar atención en que estas sean llevadas a cabo por la misma persona desde el principio hasta el final, haciéndose responsable de que no haya confusiones ni resultados dudosos.
4. La revisión de los cambios perceptibles debe hacerse con más constancia y rigurosidad. Se debe acordar exactamente cada cuanto se van a ir revisando, además esta tarea debe ser documentada con fotografías, fecha de la revisión, y descripción de los cambios perceptibles.
5. Futuras preparaciones deberían hacerse en mayor cantidad para tomar la viscosidad de la solución de forma correcta, teniendo en cuenta que el viscosímetro rotario requiere en su aguja un tope máximo para que la medida sea tomada de forma correcta y no se produzcan resultados variables.

4,25	1,25	10	10	1000	100
10	2		1	100	

ENSAYO 1 - REP1						
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado	
962580	177352	978216	173261	204,7	<b>124,743494</b>	
						125,696663
ENSAYO 1 - REP2						1,07%
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado	
1041025	177882	978216	173261	217,4	<b>126,649832</b>	
ENSAYO 3 - REP1						
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado	
1034932	177797	978216	173261	218	<b>125,622055</b>	
						124,1189
ENSAYO 3 - REP2						1,71%
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado	
964247	177193	978216	173261	208,8	<b>122,615745</b>	
ENSAYO 4 - REP1						
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado	
982816	180037	395995	172478	221,1	<b>285,650284</b>	
						282,416167
ENSAYO 4 - REP2						1,62%
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado	
866328	177377	395995	172478	202,4	<b>279,182049</b>	

**Tabla 6.** Resultados de los calculos del porcentaje de valoracion para las muestras de los tubos 1,3 y 4 las cuales fueron dejadas a una temperatura ambiente

ENSAYO ACELERADA 1 - REP1							
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado		
971745	175703	978216	173261	218,7	118,975998		
						125,360908	5,76749549
ENSAYO ACELERADA 1 - REP2						7,20%	
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado		
1058276	175124	978216	173261	215,8	131,745819		
ENSAYO ACELERADA 3 - REP1							
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado		
932978	177331	978216	173261	205,4	120,509505		
						123,530276	5,11255043
ENSAYO ACELERADA 3 - REP2						3,46%	
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado		
1106295	174865	978216	173261	235,2	126,551047		
ENSAYO ACELERADA 4 - REP1							
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado		
855504	175133	395995	172478	204,1	276,900669		
						276,594412	
ENSAYO ACELERADA 4 - REP2						0,16%	
Amta CBD	Amta inter	Ast CBD	Ast inter	Wmta	Resultado		
892884	173984	395995	172478	214,9	276,288155		

**Tabla 7.** Resultados de los cálculos del porcentaje de valoración para las contramuestras de los tubos 1',3' y 4' las cuales fueron dejadas a una temperatura de 60 Celsius en una incubadora.

## CALCULO DE VIDA UTIL ESTIMADA UTILIZANDO EL MÉTODO DEL Q10

$$Q_{\Delta} = Q_{10}^{\Delta/10}$$

$$Q_{10}^{\Delta/10} = \frac{\theta_{T_1}}{\theta_{T_2}}$$

Q10 para moléculas de fármacos va de 2 a 5, lo que corresponde a un intervalo de Ea entre 10 Kcal/mol a 25 Kcal/mol (42 KJ/mol- 105 KJ/mol)

Q10 - 1 = 2

Q10 - 2 = 4

Temperatura1 =	Natural
Temperatura2 =	Acelerada
TIEMPO acelerado =	12 días
TEMPERATURA acelerada =	60,0 °C
TEMPERATURA menor =	30,0 °C

1. Ramírez JFM. El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría. Med UPB. 2021;40(1):65-76.
2. Carcieri C, Tomasello C, Simiele M, De Nicolò A, Avataneo V, Canzoneri L, et al. Cannabinoids concentration variability in cannabis olive oil galenic preparations. J Pharm Pharmacol. enero de 2018;70(1):143-9.
3. Crespo JC, Lázaro RM. Cannabis, una doble perspectiva. :21.
4. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999. septiembre de 2008;30(3):271-80.
5. Romano L, Hazekamp A. An Overview of Galenic Preparation Methods for Medicinal Cannabis. Curr Bioact Compd. 12 de junio de 2018;14.
6. Cuenca Cuellar ML, Herrera Silva WJ. Apoyo en el Desarrollo de Nuevos Productos para ser Incluidos en el Manual de Formulaciones Magistrales no Estériles Semisolidas en Suministros y Dotaciones Colombia S.A. Sede Villavicencio. 2018 [citado 26 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://repositorio.unillanos.edu.co/handle/001/1284>
7. Pertwee RG. Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. Br J Pharmacol. febrero de 2009;156(3):397-411.
8. Russo S. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. [Internet]. Society of Cannabis Clinicians. 2012 [citado 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.cannabisclinicians.org/2012/06/01/cannabidiol-a-cannabis-sativa-constituent-as-an-anxiolytic-drug/>
9. Zárate J del AO de. La formulación magistral del siglo XXI. Panor Actual Medicam. 2016;40(390):106.

10. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *Pharm Ther.* marzo de 2017;42(3):180-8.
11. Sharma DS, Paddibhatla I, Raghuwanshi S, Malleswarapu M, Sangeeth A, Kovuru N, et al. Endocannabinoid system: Role in blood cell development, neuroimmune interactions and associated disorders. *J Neuroimmunol.* abril de 2021;353:577501.
12. Prospéro-García O, Ruiz Contreras AE, Ortega Gómez A, Herrera-Solís A, Méndez-Díaz M. Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Arch Med Res.* noviembre de 2019;50(8):518-26.
13. Arias S, Leon M, Jaimes D, Bustos R-H. Clinical Evidence of Magistral Preparations Based on Medicinal Cannabis. *Pharmaceuticals.* 21 de enero de 2021;14(2):78.
14. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med.* marzo de 2018;49:7-11.
15. National Academies of Sciences E, Division H and M, Practice B on PH and PH, Agenda C on the HE of MAER and R. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids [Internet]. National Academies Press (US); 2017 [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK423845/>
16. Galeno C. 1. Evolución de la formulación magistral. :16.
17. Becerra BS, Liset M. Propuesta para el mejoramiento de preparados magistralese standarizados elaborados en el servicio de Farmacoténica del Hospital III de Emergencia GRAU. :155.
18. Blasco R. Medicamentos y fórmulas magistrales en los albores del siglo XIX. El medicamento y su mundo en el entorno de los Sitios. :26.
19. Sachan A, Singh D, Kumar Y, Kumar M. A REVIEW ON EXCIPIENTS USED IN ORAL LIQUID DOSAGE FORMS [Internet]. 2017 [citado 19 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-REVIEW-ON-EXCIPIENTS-USED-IN-ORAL-LIQUID-DOSAGE-Sachan-Singh/8b9189b5435c621a1a519ea2a4678f0698f41e29>
20. Rodríguez YE, Chavarria AM. GUÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN DE PREPARACIONES MAGISTRALES EN COSTA RICA. *Rev Cienc Salud Integrando Conoc.* 12 de diciembre de 2018;2(6):ág. 12-15.
21. 01 Guia de Buenas Practicas Elaboracion Control Calidad PreparacionesMagistrales Oficiales | PDF | Farmacia | Farmacéutico [Internet].

[citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/353112185/01-Guia-de-Buenas-Practicas-Elaboracion-Control-Calidad-Preparaciones-Magistrales-Oficinales>

22. Comisión Federal de Buenas Prácticas de Elaboración y Dispensación de Formulaciones Oficinales, Guía de Buenas Prácticas de Preparación en Farmacia. Disponible en: [https://www.colfacor.org.ar/images/capacitacion/comisiones/comision\\_preparados/guia\\_cfbp\\_19.pdf](https://www.colfacor.org.ar/images/capacitacion/comisiones/comision_preparados/guia_cfbp_19.pdf)
23. Vázquez-Blanco S, - -. Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales. *Farm Hosp.* 1 de noviembre de 2018;(6):221-7.
24. Fernández N, Carreras L, Larcher R, Ridolfi A, Quiroga P. Quantification of Cannabinoids in Cannabis Oil Using GC/MS: Method Development, Validation, and Application to Commercially Available Preparations in Argentina. *Planta Medica Int Open.* 1 de julio de 2020;07:e81-7.
25. United Nations Office on Drugs and Crime. Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis manual para uso de los laboratorios nacionales de estupefacientes. Nueva York: Naciones Unidas; 2010.
26. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34(3):352-63.
27. Rein MJ, Renouf M, Cruz-Hernandez C, Actis-Goretta L, Thakkar SK, da Silva Pinto M. Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):588-602.
28. Chen PX, Rogers MA. Opportunities and challenges in developing orally administered cannabis edibles. *Curr Opin Food Sci.* 1 de agosto de 2019;28:7-13.
29. Ozturk B, Argin S, Ozilgen M, McClements DJ. Formation and stabilization of nanoemulsion-based vitamin E delivery systems using natural surfactants: Quillaja saponin and lecithin. *J Food Eng.* 1 de diciembre de 2014;142:57-63.
30. Ozturk B, McClements DJ. Progress in natural emulsifiers for utilization in food emulsions. *Curr Opin Food Sci.* 1 de febrero de 2016;7:1-6.
31. A REVIEW ON: PRESERVATIVES USED IN PHARMACEUTICALS AND IMPACTS ON HEALTH [Internet]. PharmaTutor. [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.pharmatutor.org/articles/a-review-on-preserved-in-pharmaceuticals-and-impacts-on-health>

32. Strickley RG. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. Pharm Res. 1 de febrero de 2004;21(2):201-30.
33. Farmacopea de Los Estados Unidos de America | PDF [Internet]. Scribd. [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/134605823/Combined-USP30-NF25-Vol1-spa-pdf>
34. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis oil: Chemical evaluation of an upcoming cannabis- based medicine. Cannabinoids. 1 de enero de 2013;1:1-11.
35. Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. Am J Transl Res. 15 de agosto de 2016;8(8):3448-59.
36. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD RED VITAL. SERVICIO FARMACÉUTICO HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE. [Internet] Red Vital. Disponible en: <https://sites.google.com/site/sgcredvital/home/servicio-farmaceutico-h-u-v/procedimientos/produccion>
37. Ministerio de Salud y Protección Social. 2018. Resolución 3157. Guia para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química
38. Melo O. Oscar, López Luis. A, Melo Sandra. E, 2020, Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Diseño de Experimentos.
39. Schumacher P. Aktuelle Fragen zur Haltbarkeit von Arznei-mitteln Cuestiones actuales sobre la estabilidad de los medicamentos. Pharmazeutische Zeitung,