

Article

# Formulación de una crema con cannabidiol (CBD) extraído del cannabis sativa dirigido al cuidado de la piel luego de procedimientos agresivos

León Gómez <sup>1</sup>, Sofía Torres <sup>2</sup> y Yessica Palacios Cadena <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Director técnico Centro de la ciencia y la investigación farmacéutica (CECIF); dirtecnicecef@ces.edu.co

<sup>2</sup> Estudiante universidad CES; Sofia.Torresv@uces.edu.co

<sup>3</sup> Estudiante universidad CES; palacios.yessica@uces.edu.co

**Resumen:** El cannabidiol es un metabolito del *cannabis* que representa alrededor del 40% del extracto de la planta y es de gran interés para la industria cosmética. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han enfocado principalmente en otras formas de administración distintas a la tópica. Por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y cicatrizantes la utilización de un producto cosmético en el mejoramiento de la piel tras haberse sometido a procedimientos agresivos como los tatuajes podría contribuir al mantenimiento y mejoramiento de la piel. Aquí presentamos el diseño, evaluación fisicoquímica, microbiológica y la estimación del tiempo de vida útil de una emulsión O/W con cannabidiol extraído del *cannabis sativa*. Para la evaluación fisicoquímica se tuvo en cuenta el pH y la caracterización organoléptica del producto, en cuanto a la estimación de tiempo de vida útil se realizó mediante estudios de estabilidad acelerada durante 3 meses en condiciones de temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con humedad relativa de  $75\% \pm 5\%$ . La formulación seleccionada para la realización de los análisis mencionados presentó cambios en las características sensoriales de color y textura, el pH se mantuvo en el rango establecido y la estimación de la vida útil fue de 15 meses.

**Palabras clave:** cannabidiol, CBD, cosméticos, tatuajes, cannabis sativa, emulsión

## 1. Introducción

Es destacable el papel de las plantas en el desarrollo cosmético actual [1], por ejemplo; en Colombia el interés por productos con ingredientes de origen natural ha crecido en los últimos años [2], esto se hizo más notorio con la promulgación del Decreto 2467 de 2015 [3] y la Ley 1787 de 2017 [4], en la que el gobierno colombiano aprobó el cultivo, producción y comercialización del cannabis sativa con fines medicinales y de investigación, permitiendo el desarrollo de alternativas terapéuticas y cosméticas. Sin embargo, se debe resaltar que, el consumo o uso de cosméticos naturales sigue estando por debajo en comparación con los cosméticos convencionales [5]. Existe una gran parte de la población que se ve afectada por los efectos adversos no deseados en la piel tras la realización de procedimientos agresivos, como los tatuajes los cuales producen efectos adversos leves; las condiciones más comunes son prurito, escozor, dolor e inflamación, también se da urticaria por el trauma en la piel, lo cual genera la liberación de histamina, y por tanto un rubor generalizado [6].

El *Cannabis sativa* es una planta con un potencial terapéutico alto, se ha descrito que contiene alrededor de 400 principios activos y 60 son cannabinoides [7], entre ellos destaca el cannabidiol (CBD) el cual representa alrededor del 40% del extracto de la planta [8], y es uno de los principales metabolitos con propiedades terapéuticas del *Cannabis sativa* L [9]. Hay evidencias que demuestran las propiedades antiinflamatorias, ansiolíticas, antibacterianas, antioxidantes y cicatrizantes del CBD [10-13]. Sin embargo, el estudio del CBD ha estado enfocado principalmente en formas de administración inhalada u oral, y en una menor proporción de forma tópica

[10]. Algunas investigaciones preclínicas apuntan a que el uso tópico del cannabidiol podría ser efectivo en afecciones de la piel como eczema, psoriasis, prurito e inflamación [10,11]. En cuanto a las formas tópicas en las cuales es posible hallar al CBD las cremas y las lociones representan el 43% de todos los formatos de acuerdo con un reporte de CWI: “CBD topicals in USA” [14], sin embargo, también se encuentran formatos como bálsamos, barras, aceites y geles, entre otros.

Por su parte, las cremas o emulsiones son una mezcla heterogénea de dos líquidos inmiscibles entre sí, generalmente uno de estos es acuoso y el otro oleoso, los cuales se mezclan gracias a la acción de emulsionantes para producir una mezcla estable [15-16] particularmente las emulsiones aceite en agua (O/W) también llamadas emulsiones hidrófilas, consisten en una fase oleosa dispersa, en forma de gotas, dentro de una fase acuosa, son las formulaciones más comunes, poseen una baja sensación grasosa y tienen un menor costo [17], es por esto que y anudado al potencial antes mencionado del cannabidiol se diseñó y desarrolló una emulsión cosmética tipo aceite en agua (O/W) para el mantenimiento y cuidado de la piel luego de la realización de procedimientos agresivos.

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1 Materiales

Aceite de cannabis espectro completo 70% cannabidiol (CBD), 1-hexadecanol (Alcohol cetílico), 1-Octadecanol (alcohol estearílico), lanolina, Cetiol <sup>®</sup> 45, pantenol, glicerina, manteca de cacao, vitamina E, aceite de clavo, aceite de coco, aceite de naranja, aceite de caléndula, butilhidroxitolueno, fenoxietanol, polisorbato 80, Hidroxietilcelulosa, poloxamer, agua tipo II.

### 2.2 Formulación de las emulsiones

Previo al planteamiento de las formulaciones se realizaron estudios de preformulación, con el fin de establecer la elección y caracterización de los ingredientes a utilizar, compatibilidades e incompatibilidades con el extracto vegetal; mediante una búsqueda bibliográfica especializada. Posteriormente, para el diseño de las emulsiones se partió de un diseño general de una emulsión aceite en agua (O/W) establecido en el “Handbook of Formulating Dermal Applications” [18], a partir del cual se generaron 3 posibles fórmulas cualicuantitativas, las cuales se establecieron a concentraciones de 100 mg CBD/oz, 200 mg CBD/ oz y 300 mg CBD/ oz.

### 2.3 Preparación de las formulaciones

Todos los componentes de la fase oleosa A se calentaron a 70 °C, los componentes de la fase oleosa C se calentaron a 50 °C y se mezclaron ambas fases manualmente cuando llegaron a temperatura. Después, se calentó la fase acuosa a 70 °C y se le adicionó lentamente la fase oleosa con agitación constante por un equipo de mezclado (Triplex dispensador, molino y rotamix – INDEMEC).

Posteriormente a la elaboración, se eligió la formulación número tres, debido a que contaba con las características organolépticas de interés, como lo es color, olor, textura y sensación al tacto. Por lo tanto, para la realización de los análisis se preparó un lote de 300g de dicha formulación, distribuido en 2 envases para análisis microbiológico y 4 recipientes para la estabilidad acelerada.

## 2.4 Pruebas realizadas a las formulaciones

### 2.4.1 Estabilidad acelerada

La estabilidad del producto se evaluó de acuerdo con la resolución 3157 de 2018 del Ministerio de salud colombiano [19]. Para esto, se llevaron 3 muestras de la formulación a una cabina de estabilidad 12 semanas, los muestreos se realizaron en el momento tiempo 0 meses (T0), después de 1 mes, 2 meses y 3 meses (T1, T2 Y T3 respectivamente). Las muestras fueron almacenadas a una temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con humedad relativa de  $75\% \pm 5\%$ , respecto a la zona climática IVb [20], con el fin de predecir el tiempo de vida útil y los cambios en los parámetros organolépticos, fisicoquímicos y microbiológicos.

### 2.4.2 pH

El pH de las emulsiones se midió con dos equipos: pH metro PCE-228 y pH metro Sension+ PH3 Hach en el tiempo de estabilidad en los tiempos de estabilidad T0, T1, T2 y T3; a una temperatura ambiente; la especificación de pH de la formulación se estableció de acuerdo con la literatura, donde se ha reportado que el pH de la piel se encuentra en un rango ácido pero amplio de 4,0 a 7,0 [21].

### 2.4.3 Análisis sensorial

Se tuvieron en cuenta los cambios en el color, olor, textura, el aspecto visual, consistencia y sensación al tacto de cada formulación durante cada tiempo de estabilidad. Al ser un producto cosmético se espera obtener una sensación ligera y de fácil expansión pero que forme una capa en la piel, el color de la emulsión debe ser café y con un olor característico a clavo. Todas estas características se evaluaron de manera visual por los investigadores.

### 2.4.4 Análisis Microbiológico

Los ensayos realizados a las formulaciones fueron el recuento total de aerobios mesófilos (RTMA), recuento combinado de hongos y levaduras (RTCHL) y detección de *Escherichia coli* mediante el método establecido en la USP NF 2021 <61>, las especificaciones para RTMA y RTCHL son de Máximo  $10^2$  UFC/g, y para el microorganismo *Escherichia coli* debe ser Ausente/g. Las condiciones experimentales utilizadas fueron  $20^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ .

### 2.4.5 Cromatografía de gases

Los análisis por cromatografía de gases se realizaron para los tiempos de estabilidad en los meses 0, 1,2 y 3, con el fin de establecer el contenido de CBD. Se utilizó un equipo Agilent 7890A acoplado a un detector FID con una columna Zebtron™ ZB-5 con fase de 5% de fenilo, 95% de dimetilpolisiloxano de  $0.25 \mu\text{m} \times 30 \text{m} \times 0.25 \text{mm}$ . El volumen de inyección fue de  $1 \mu\text{L}$  con una velocidad de flujo de 35 cm/seg.

## 3. Resultados

### 3.1. Diseño de las formulaciones

La composición de las emulsiones cosméticas diseñadas se muestra en la tabla 1. La formulación 3 (F3) fue seleccionada para la realización de los análisis descritos anteriormente, para esto se fabricó un lote de 300 gramos de dicha formulación.

**Tabla 1.** Formulas cuali-cuantitativas de las emulsiones

Fase	Ingrediente	Porcentaje (%)		
		F1	F2	F3
A	Alcohol cetílico	5	10	10
	Alcohol estearílico	10	10	8
	Lanolina	2	3	0
	Manteca de cacao	0	2	0
	Butilhidroxitolueno	0,5	0,1	0,5
	Cetiol SB 45	2	0	4
	Aceite de cannabis espectro completo	0,504	1,0078	1,5117
B	Vitamina E	0,5	0,2	0,5
	Aceite de caléndula	0	0,5	1,5
	Aceite de clavo	3	0	1
	Aceite de coco	1	0	2
	Aceite de naranja	0	0,5	0
	Glicerina	4	5	5
	Fenoxietanol	2	0,5	0,5
C	Pantenol	3	3	3
	Polisorbato 80	3	0	5
	Hidroxietilcelulosa	0,2	0	0
	Poloxamer	0	5	0
	Agua	64,2962	59,6922	57,4883

A: Fase oleosa 1, B: fase oleosa 2, C: Fase acuosa, F1: formulación 1, F2: formulación 2, F3: Formulación 3.

### 3.2 Características fisicoquímicas

La evaluación de la estabilidad de los productos cosméticos se realiza con el fin de establecer las condiciones y el tiempo en el cual dicho producto conserva sus propiedades fisicoquímicas [22]. Durante la investigación realizada la medición del pH tuvo una disminución en cada uno de los tiempos evaluados, a excepción del tiempo 2 el cual aumentó (tabla 2), dicho dato se explica por el cambio de referencia del pH metro. En la evaluación de los tiempos 0,1 y 3 se utilizó el equipo *PCE-228* y para el tiempo 2 se utilizó el equipo *Sension+ PH3 Hac*. A pesar de haber obtenido dicho dato anómalo la determinación de este parámetro se mantuvo dentro de las especificaciones descritas en el parágrafo 2.4.2.

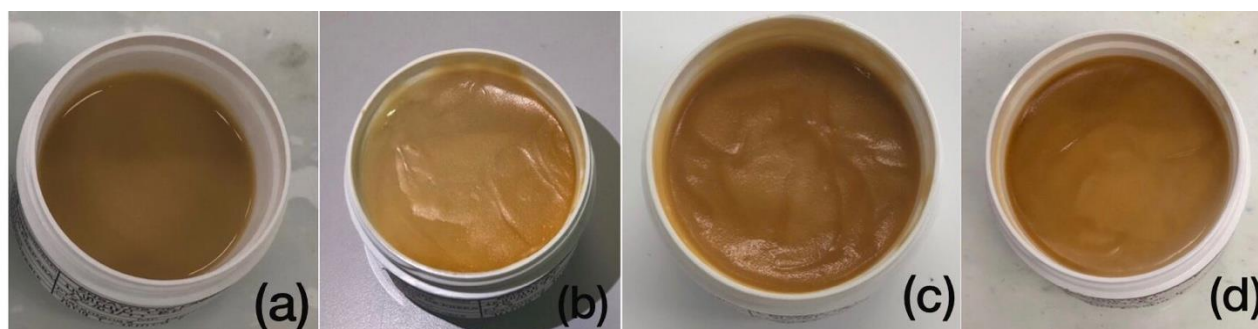
**Tabla 2.** Resultado del pH

Tiempo	pH
T0	6,9
T1	6,4
T2	7,0
T3	6,2

En cuanto al análisis sensorial se realizó durante cada uno de los tiempos de estabilidad y se obtuvo que el olor característico a clavo se mantuvo constante durante todo el estudio; en cuanto al color se observó una tendencia

hacia un color café más oscuro (Figura 1) a medida que avanzaba el tiempo, así mismo, la textura del producto se tornó menos ligera y adquirió más untuosidad sobre la piel.

**Figura 1.** (a) Estabilidad en T0 (b) Estabilidad en T1, (c) Estabilidad en T2, (d) Estabilidad en T3.



### 3.3. Características microbiológicas

La evaluación microbiológica de los cosméticos resulta imprescindible para garantizar la seguridad y la calidad del producto, adicionalmente este es un factor extrínseco de vital importancia ya que las emulsiones O/W presenta un riesgo microbiológico alto [20].

Para los ensayos realizados (Tabla 3), en el T0 y T3 las temperaturas de incubación utilizadas fueron  $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ ,  $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  y  $43,0^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$  respectivamente. Adicionalmente el agente neutralizante utilizado fue polisorbato 80 (30 g/L).

Los resultados obtenidos para ambos tiempos cumplen con las especificaciones dadas, por lo tanto, se considera que el conservante de amplio espectro empleado que es fenoxietanol es apto para ser utilizado en formulaciones futuras.

**Tabla 3.** Resultados Análisis Microbiológico T0 y T3

Ensayos	Métodos	Técnica	Especificaciones	Resultados
Recuento total de aerobios mesófilos (RTAM)	USP NF 2021 <61>	Recuento en placa	Máximo $10^2$ UFC/g	<10 UFC/g
Recuento combinado de hongos y levaduras (RTCHL)	USP NF 2021 <61>	Recuento en placa	Máximo $10^2$ UFC/g	<10 UFC/g
Detección de Escherichia coli	USP NF 2021 <61>	Presencia/Ausencia	Ausente/g	Ausente/g

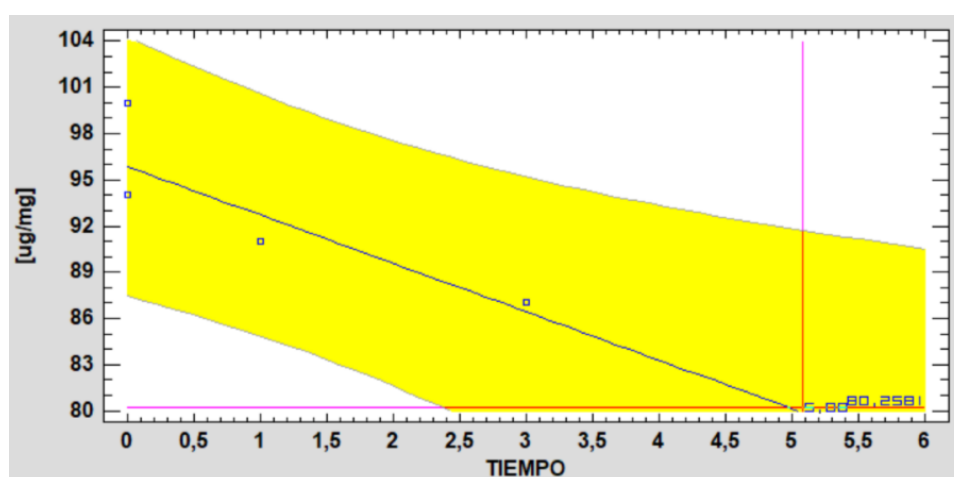
### 3.4 Estimación de vida útil

El contenido de CBD fue evaluado mediante cromatografía de gases de acuerdo con lo mencionado en el numeral 2.4.5, estos datos obtenidos fueron necesarios para determinar el perfil de estabilidad del producto cosmético en las condiciones de estabilidad acelerada (Temperatura  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  -Humedad relativa  $75\% \pm 5\%$ ).

El análisis estadístico se realizó mediante el software StatGraphics, el cual se ejecutó por medio de una curva de calibración, “con los datos de la tabla X” con un nivel de confianza de 95% (Figura 2).

**Tabla 4.** Datos Curva de calibración

Tiempo	[ug/mg]
0	94
0	100
1	91
1	91
3	87
3	87



**Figura 2.** Eje X (Tiempo en meses). Eje Y (% de la concentración de CBD obtenida con respecto a la concentración esperada: 10 µg/mg). Se excluyó los datos del T2 debido a que se presentaron datos atípicos.

Finalmente, para calcular la estabilidad natural en una zona climática IVb a una Temperatura 30°C ± 2°C y humedad relativa 75% ± 5% [20], se empleó la Estabilidad  $Q_{10}$  basada en la Ecuación de Arrhenius [23], mediante la formula:

$$t_n \text{ en } t_2 = \frac{(t_n \text{ en } t_1)}{Q_{10}^{\left\{\frac{(T_2 - T_1)}{10}\right\}}}$$

Donde,  $t_n$  en  $T_1 = 5,045$  meses,  $T_1 = 40$  °C,  $T_2 = 30$ °C y  $Q_{10} = 3$ , obteniendo como resultado una vida útil de la emulsión O/W de 15 meses.

#### 4. Discusión

La disponibilidad de los productos tópicos con cannabidiol en el mercado ha crecido rápidamente, sin embargo, su eficacia y seguridad se ha demostrado limitadamente en estudios principalmente con animales [24], es por esto que con la presente investigación se pretende dar paso a otras investigaciones sobre los

beneficios del Cannabidiol en la piel con la utilización de la formulación desarrollada, la cual se realizó con criterio técnico, y se pudo caracterizar físico-químicamente obteniendo resultados positivos en cuanto a los parámetros evaluados durante la estabilidad, adicionalmente dicha formulación puede sentar el precedente para la industrialización de los procesos planteados y posterior comercialización de un producto cosmético como alternativa a los presentes en el mercado.

Agradecimientos: Agradecemos al Centro de la ciencia y la investigación farmacéutica (CECIF), a la Universidad CES, por brindarnos herramientas y conceptos para el desarrollo del proyecto, y a nuestro asesor León Gabriel Gómez por guiarnos durante la investigación.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflictos de interés.

## Referencias

1. de Lima Cherubim DJ, Buzanello Martins CV, Oliveira Fariña L, da Silva de Lucca RA. Polyphenols as natural antioxidants in cosmetics applications. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):33-37. doi:10.1111/jocd.13093
2. Cámara de comercio de Bogotá, Decreto 2467 de 2015. Disponible en línea: <https://bibliotecadigital.ccb.org.co/handle/11520/14255>
3. GOV.CO, Decreto 1787 de 2017. Disponible en línea: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=84173>
4. Alcalde TM. Cosmética natural y ecológica. Regulación y clasificación. *Offarm*. 2008; 27(9):96–104.
5. Cluster de Cosméticos, Cámara de Comercio de Bogotá. Disponible en línea: <https://www.ccb.org.co/Clusters/Cluster-de-Cosmeticos/Noticias/2017/Agosto-2017/Productos-Naturales>
6. Serup J, Carlsen KH, Sepelhi M. Tattoo complaints and complications: diagnosis and clinical spectrum. *Curr Probl Dermatol*. 2015; 48:48-60. doi:10.1159/000369645
7. Avello M, Pastene E, Fernández P, Córdova PM. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev Med Chile*. 2017;145(3):360–7. doi: 10.4067/S0034-98872017000300010
8. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1607):3364-3378. doi:10.1098/rstb.2011.0389
9. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):21. doi:10.3390/antiox9010021
10. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, Stern N. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020; 13:927-942. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S286411>
11. Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin Ter*. 2019;170(2):93–9. doi: 0.7417/CT.2019
12. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):21. doi:10.3390/antiox9010021
13. Gao S, Wang B, Xie S, Xu X, Zhang J, Pei L, et al. A high-quality reference genome of wild Cannabis sativa. *Hortic Res*. 2020;7(1):1–11. doi: 10.1038/s41438-020-0295-3
14. Marrapodi Alissa. A Market Overview: CBD Topicals. *Cannabis Science and Technology*.2020;4-52-54.

15. Saenz Campos D. Principios de Farmacología General Y Administración de Fármacos, 1ra ed; Editorial de la universidad de costa rica San José, Costa Rica, 1993; pp.15-34
16. López García B, Ortonobes Roig S, Rebollar CAG. Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? Form Act Pediatr Aten Prim. 2015;8(4):183-7
17. Tello Garcia MS. Formulacion de una crema hidratante elaborada con ingredientes organicos a base de sabila. Universidad Internacional SEK; 2012; pp. 63-139.
18. McMullen RL, Gorcea M, Chen S. Emulsions and their characterization by texture profile analysis. En: Handbook of Formulating Dermal Applications: A definitive Practical Guide. Nava D., WILEY: Hoboken, Nueva Jersey; 2017, pp. 129–153.
19. Minsalud – Resolución 3157 de 2018. Disponible en línea: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5312](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5312)
20. Recomendaciones para el desarrollo de Estudios de estabilidad de productos cosméticos. Disponible en línea: [https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-02/ONU%20DI%20Gu%C3%ADa%20de%20Estabilidad%20FL%20\(003\).pdf](https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-02/ONU%20DI%20Gu%C3%ADa%20de%20Estabilidad%20FL%20(003).pdf)
21. Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. Int J Cosmet Sci. 2006;28(5):359-370. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00344.x
22. Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI), pruebas de cosméticos - Estudios de estabilidad. Disponible en línea: <https://www.ivami.com/es/microbiologia-de-cosmeticos-laboratorio-de-control-autorizado-por-aemps-8-pruebas-acreditadas/6234-ag-pruebas-de-cosmeticos-b-estudios-de-estabilidad-caracteristicas-fisicoquimicas-y-microbiologicas-evaluacion-de-fecha-de-caducidad-y-o-pao-de-productos-cosmeticos-b-norma-iso-tr-18811-2018-y-reglamento-ce-1223-2009>
23. Pharmaceutical calculations in prescription compounding <1160>. Disponible en línea: [http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1\\_c1160.asp](http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1_c1160.asp).
24. Jairoun, A.A.; Al-Hemyari, S.S.; Shahwan, M.; Ibrahim, B.; Hassali, M.A.; Zyoud, S.H. Risk Assessment of Over-the-Counter Cannabinoid-Based Cosmetics: Legal and Regulatory Issues Governing the Safety of Cannabinoid-Based Cosmetics in the UAE. Cosmetics 2021, 8, 57. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030057>