

## **NANOPARTICULAS OLEOSAS DE CANNABIS MICROENCAPSULADAS EN POLVO**

### **CAMPO DE LA INVENCION**

5

La presente invención se refiere a nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo para aplicaciones en el campo farmacéutico, alimentos y cosmética.

10

### **RESUMEN**

La presente invención se refiere a nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, caracterizada al comprender un extracto de cannabis y portadores farmacéuticamente aceptables, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula entre 1 y 500 nm con aplicaciones en la industria de la farmacia, alimentos y cosmética.

### **ESTADO DE LA TÉCNICA**

20 Se estima que el cannabis contiene unos 60 fitocannabinoides, entre los cuales los más conocidos para el uso medicinal son el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN) y su atención se centra en el uso terapéutico de los principios activos de la planta. Después del THC y del CBD, el CBN es otro cannabinoide importante. El CBN tiene sólo un ligero efecto  
25 psicotrópico y presumiblemente actúa como un agonista débil de los receptores CB1 y CB2 en el sistema de endocannabinoide. Por otra parte, es conocido por sus múltiples aplicaciones a nivel médico, por ejemplo, como anticonvulsivo y como antiemético. Además, el CBN puede ser responsable, en parte, del efecto calmante de algunos tipos de cannabis.”<sup>1</sup>

30

---

<sup>1</sup> <https://sensiseeds.com/es/blog/los-cannabinoides-en-la-medicina-un-resumen-para-medicos-y-especialistas/> (25/06/2015)

Debido a su interés en la medicina alternativa, se han realizado estudios sobre esta planta con el fin de poder determinar su actividad biológica para enfermedades como el cáncer. Se está desarrollando formulaciones que contengan como principio activo extractos de esta planta.

5

Es así como la patente WO2016147186 describe una formulación de emulsión basada en cannabis para uso en diversas condiciones médicas y opcionalmente con diversas composiciones farmacéuticas o nutraceuticas, en las que la fracción oleosa utilizada contiene aproximadamente un 50% de cannabinoides. La presente invención describe adicionalmente métodos de fabricación y usos de la composición antes mencionada.

Por su parte, la patente WO2016094810 se refiere a composiciones de cannabinoides, en donde dichas composiciones pueden ser encapsuladas (por ejemplo, microencapsuladas). En particular, estas composiciones se pueden administrar a un sujeto, tal como mediante consumo oral o tratamiento tópico.

De otra parte, la patente WO2016144376 enseña composiciones de nanopartículas de fosfolípidos de cannabinoides formadas a partir de fosfolípidos y lípidos más simples en un proceso secuencial y crea formas de dosificación estandarizadas con cantidades precisas de cannabinoides; produciendo un aumento del transporte de cannabinoides a través de la mucosa hidrofóbica; aumentar la biodisponibilidad del cannabinoide de 2 a 8 veces, disminuir la dosis de cannabinoides de 2 a 8 veces menos que la cantidad de cannabinoides necesaria para provocar el mismo efecto terapéutico en comparación con los cannabinoides crudos y no encapsulados; donde la estructura dinámica de las nanopartículas reduce los efectos adversos de los cannabinoides; y permite una terapia de cannabinoides más eficaz y segura.

Adicionalmente, la patente US5989583 reporta que sustancias lipofílicas de baja biodisponibilidad oral, se mezclan con al menos una grasa sólida y fosfolípido para obtener una composición sólida seca adecuada como forma de dosificación oral.

Las composiciones lipídicas sólidos se ejemplifican para aditivos alimentarios o suplementos dietéticos tales como coenzima Q10 y para fármacos tales como dexamabinol. Las mezclas de lípidos secos de Coenzima Q10 muestran una liberación de fármaco mejorada in vitro y una biodisponibilidad oral mejorada in vivo en comparación con una formulación comercial de CoQ10. La mezcla de lípidos secos de dexamabinol muestra similarmente una biodisponibilidad oral mejorada en comparación con las formulaciones conocidas.

Por su parte, la patente EP2444071 enseña una formulación que comprende una pluralidad de minicápsulas sin fisuras, teniendo las minicápsulas un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, y en donde las minicápsulas tiene un núcleo que contiene una entidad activa y un cuerpo encapsulante, estando la entidad activa en forma de uno o más de: una microemulsión, una nanoemulsión, un sistema de liberación autoemulsionante, un sistema de administración automicroemulsionante, una formulación de perfluorocarbono bioestable, un complejo con ciclodextrina (y similares), liposomas, hidrogel, sistema de suministro linfático dirigido, bi-capas líquidas, un sistema acuoso, cera, emzaloide, y extracto vegetal natural

En este sentido, luego de investigación en el estado del arte, se ha encontrado que el problema técnico más significativo es el poder desarrollar una nueva matriz de nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, que se puedan hacer mediante la combinación de nanotecnología, microencapsulación y secado por aspersión en un solo proceso, con el fin de permitir regular las concentraciones de cannabinoides, optimizando la dosificación en los productos, minimizando riesgos en los consumidores finales y potenciándose los beneficios para la salud, y en donde el tamaño de partícula ayude a una mayor biodisponibilidad, además que por su presentación en polvo, puedan ser aplicados a cualquier producto o matriz con gran mejoría en sus condiciones organolépticas.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra una microfotografía que enseña nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo de acuerdo con la invención, en donde se  
5 observa que tienen una forma homogénea.

La figura 2 muestra la presentación y apariencia final del polvo del producto de acuerdo con la invención, que comprende las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en donde se observa un polvo fino.

10

### DESCRIPCIÓN DE TALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un producto que es nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo. De acuerdo con la invención, las  
15 nanopartículas tienen un tamaño entre 1 y 500 nm y estas nanopartículas están comprendidas por aceite cannabis y un material encapsulante o portador farmacéuticamente aceptable y GRAS (Generalmente reconocido como seguro) en el caso de alimentos y que pueden comprender antioxidantes, emulsificantes, proteínas, reguladores de pH; colorantes, estabilizantes, almidones, carbohidratos,  
20 fosfolípidos, edulcorantes, y anticompactantes entre otros componentes farmacéuticos, alimenticios o cosméticamente aceptables.

El aceite de cannabis es un aceite que resulta de cualquier tipo de extracto que contiene sustancias identificadas como cannabionoides (compuestos medicinales).  
25 Entre los extractos de cannabis que se pueden emplear en la presente invención, se encuentran los extractos de cualquier tipo o categoría de plantas de cannabis, principalmente, de las variedades sativa e indica y los cruces de estas. Adicionalmente, se puede emplear cualquier variedad solvente o mezclas de solventes. Entre los solventes más conocidos y usados en los extractos de la  
30 presente invención se tienen los solventes orgánicos grado alimenticio y farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, acuoso, alcohólico y mezclas de los

mismos. También se puede emplear extractos liofilizados que son reconstituidos en agua o en cualquier otro solvente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, el ingrediente principal o ingrediente activo es aceite de cannabis que se encuentra en una proporción de desde 5% hasta 95% en peso total de la composición.

En el extracto de cannabis se encuentra un compuesto principal, los cannabinoides nombrados como THC, CBD, CBN, CBC, CBG, con porcentajes entre 0.1 % del extracto hasta un 80% del mismo.

En relación con los materiales encapsulantes, como su nombre lo indica, son los componentes que, con ayuda de otros excipientes, encapsulan el ingrediente activo de cannabis. Dentro de los materiales encapsulantes que se pueden usar en la presente invención se tienen: estabilizantes, carbohidratos, proteínas, carbohidratos y almidones, en donde las proteínas pueden estar presentes de desde 0.1 a 20% en peso, estabilizantes de desde 0.01% hasta 5% en peso, los almidones de desde 1% hasta 30% y los carbohidratos de desde 1% hasta 30% en peso.

Otro de los componentes que pueden participar en las nanopartículas microencapsuladas en la presente invención, son materiales que pueden ser seleccionados de un grupo de Antioxidantes naturales o sintéticos tales como carotenoides, polifenoles, tocoferoles, antiocianinas o BHT y mezclas de los mismos; Emulsificantes tales como  $\alpha$  y mono glicéridos de ácidos grasos, monoleatos, TWIN 80, SPAN 80, lecitina y mezclas de los mismos; Reguladores de pH tales como Tripolifosfato de sodio y calcio, difosfatos sodio, calcio y potasio, sales de ácidos (lactato de sodio, citrato de sodio) y mezclas de los mismos; Estabilizantes tales como carrageninas (K,  $\alpha$ ,  $\lambda$ , I), CMC, gomas xantan, arábica, guar y algarrobo y mezclas de los mismos; Fosfolípidos tales como Lecitina y otros fosfolípidos de origen vegetal y mezclas de los mismos; Edulcorantes y/o potencializadores lipofílicos tales como sorbitol, manitol, xylitol, isomalt, los

hidrolisados de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina dc, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina y mezclas de los mismos; Anticompactantes tales como silicas, fosfato tricalcico, carbonato de calcio y mezclas de los mismos, y agua.

5

De acuerdo con la presente invención, los antioxidantes pueden estar en una proporción de desde 0.001% hasta 0.1%; los emulsificantes de desde 0.1% hasta 5%; el regulador de pH de desde 0.1 hasta 5%; los estabilizantes de desde 0.01% hasta 5%, los fosfolípidos de desde 0.1% hasta 5%, y los anticompactantes de

10

Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas de la presente invención se obtienen mediante un proceso que combina las etapas de nanotecnología (formación de nanoemulsón), microencapsulación y secado por aspersión en donde la nanotecnología comprende:

15

#### **PREPARACIÓN FASE LIPOFÍLICA**

Se entiende como toda molécula o mezcla de ellas que tienen afinidad por las grasas y gran solubilidad en los lípidos, entre otros compuestos se pueden

20

mencionar los ácidos grasos, las vitaminas, las ceras, extractos liposolubles o aceites esenciales, para este caso es la mezcla de:

- Sistema proteico
- Emulsificantes
- Fosfolípidos

25

#### **PREPARACIÓN FASE HIDROFÍLICA**

Por fase hidrofílica se entiende aquella fase que tiene afinidad por el agua. En una disolución o coloide, las partículas hidrófilas tienden a acercarse y mantener contacto con el agua. Las moléculas hidrófilas son a su vez lipófbas, es decir no tienen afinidad por los lípidos o grasas y no se mezclan con ellas. Durante la

30

preparación de la fase hidrofílica, se adiciona agua en un mezclador de fase hidrofílica, a la cual es necesario incrementar su temperatura en un rango entre 30°C y 100°C, preferiblemente 70°C. Posteriormente, se adiciona lentamente un

surfactante hidrofílico de carácter no iónico con un HBL superior a 13. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro entre 100 rpm y 1000 rpm, preferiblemente 500 rpm controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada. Durante dicho proceso de agitación, se adiciona una matriz encapsulante seleccionada del grupo conformado por carbohidratos como almidón y derivados, maltodextrinas, jarabes de maíz, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa y derivados; gomas como arábica, xanthan, guar, gellan, tara, celulósicas, garrafin, tragacanto, karaya, mezquite, alginato de sodio, carragenina; lípidos como ceras, parafinas, grasas, fosfolípidos, glicéridos y ácidos grasos; proteínas como gelatina, proteína de soya o aislados de soya, caseinatos, proteínas de suero, suero de leche, caseína y mezclas de éstos.

Adicionalmente, el surfactante hidrofílico puede ser seleccionado del grupo que forman aquellos de tipo alcoholes lineales etoxilados, alquil fenoles etoxilados, esteres de ácidos grasos, derivados de aminas y amidas, copolímeros óxidos de etileno-óxido de propileno, polialcoholes de polialcholes etoxilados, tioles (mercaptanos) etoxilados y mezclas de estos.

Además, puede agregarse un enmascarante hidrofílico, el cual permite por su interacción con el surfactante disminuir la generación de espuma. La generación de espuma en el proceso de agitación, evita que se presente una correcta homogenización de la fase hidrofílica debido a que partículas de aire se incorporan a dicha fase.

Dicho enmascarante hidrofílico puede ser seleccionado del grupo que forman las mezclas estadísticas de uno o varios edulcorantes y de uno o varios potenciadores hidrofílicos, tales como: los azúcares refinados, el jarabe de maíz de alta fructosa, la fructosa cristalina, la glucosa, la dextrosa, los edulcorantes provenientes del maíz, la miel, la lactosa, la maltosa, varios jarabes, los azúcares invertidos o el jugo concentrado de frutas, sorbitol, manitol, xylitol, isomalt, los hidrolisatos de

almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina dc, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina.

Posteriormente, la fase hidrofílica es mezclada con una fase lipofílica en el  
5 mezclador de fase hidrofílica. La fase lipofílica es preparada mediante la adición  
de un agente lipofílico o núcleo seleccionado del grupo constituido por lípidos,  
fosfolípidos, siliconas, parafinas, ceras entre otras, en un mezclador de fase  
lipofílica. Luego se realiza un primer aumento de temperatura hasta alcanzar un  
valor de temperatura en un rango entre 30°C y 45°C, preferiblemente de 40°C.

10

Una vez alcanzada a dicha temperatura, se adiciona un agente preservante, el  
cual puede ser un antioxidante de origen natural o sintético, capaz de retardar o  
prevenir la oxidación de la fase lipofílica. Dentro de los antioxidantes que se  
pueden emplear se encuentra vitaminas A, E, C, oligoelementos, polifenoles o  
15 mezclas de estos. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación  
por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro entre 500 y 1500  
rpm, preferiblemente 800 rpm, controlando la generación de espuma. Durante el  
proceso de agitación se realiza un segundo aumento de temperatura hasta  
alcanzar un valor entre 45°C y 80°C, preferiblemente 70°C. Posteriormente, se  
20 adiciona de manera lenta un surfactante lipofílico de carácter no iónico con un HBL  
inferior a 9. Adicionalmente, puede adicionarse un enmascarante lipofílico y/o  
cualquier fuente lipofílica que permita, por su interacción con dicho surfactante  
lipofílico, mejorar las propiedades organolépticas del núcleo.

25 Dicho enmascarante lipofílico puede ser seleccionado del grupo que forman las  
mezclas estadísticas de uno o varios edulcorantes y de uno o varios potenciadores  
lipofílicos, tales como: los azúcares refinados, el jarabe de maíz de alta fructosa, la  
fructosa cristalina, la glucosa, la dextrosa, los edulcorantes provenientes del maíz,  
la miel, la lactosa, la maltosa, varios jarabes, los azúcares invertidos o el jugo  
30 concentrado de frutas, sorbitol, manitol, xylitol, isomalt, los hidrolisatos de almidón  
hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato,

neohesperidina dc, sacarina, lúcralos, steviosida, taumatina y equivalentes conocidos por el técnico versado en la materia.

Una vez preparadas tanto la fase hidrofílica como la fase lipofílica, se combinan en un mezclador de fases y dicha mezcla es sometida a proceso de agitación entre 4000 y 9000 rpm, preferiblemente 5000 rpm, controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada, generando una pre-emulsión.

#### **ELABORACIÓN DE NANOEMULSIÓN**

Con el fin de generar una nanoemulsión, la preemulsión previamente obtenida es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico, el cual puede efectuarse a través de un proceso de agitación y/o alta presión. Durante la aplicación de dicho esfuerzo mecánico, la temperatura de la mezcla no debe superar los 100°C, preferiblemente 80°C.

Si la aplicación del esfuerzo mecánico es realizada a través de agitación, la frecuencia mínima de dicha agitación entre 10000-50000 rpm y 1000-3000 PSI (6,89 MPa a 20.68 MPa), con el fin de que la fuerza de cizalla efectuada sobre la mezcla sea lo suficientemente alta para disminuir el tamaño de gota de la emulsión formada a escala nanométrica, particularmente tamaños medios de gota entre 1- 500 nm.

Si la aplicación de un alto esfuerzo mecánico es realizada a través de alta presión, la presión mínima no debe ser inferior a 700 bar (70 MPa), con el fin de que la fuerza efectuada sobre la mezcla sea lo suficientemente alta para disminuir el tamaño de gota de la emulsión formada a escala nanométrica, particularmente tamaños medios de gota entre 1- 500 nm.

Una vez generada la nanoemulsión, esta es sometida a un proceso de estabilización a través de un cambio de temperatura, el cual puede darse de forma rápida o lenta, partiendo de una temperatura de 1°C hasta llegar a un valor de 25°C.

## ELABORACIÓN DE AGREGADOS DE PROTEINAS

5

Con el fin de generar agregados de proteína como polímero tipo octámero, a la nanoemulsión se le agrega la proteína y luego se somete a un alto esfuerzo mecánico, el cual puede efectuarse a través de un proceso de agitación y/o alta presión. Durante la aplicación de dicho esfuerzo mecánico, la temperatura de la mezcla no debe superar los 100°C, preferiblemente 95°C, pH entre 3,5 y 5,2 preferiblemente 4,1. De esta forma el dímero proteico se polimeriza en un octámero de 100-180 kd. Este contenido de residuos de cisteína y cistina facilita la polimerización de la proteína por formación de puentes disulfuro intermoleculares durante el procesamiento a alta temperatura.

15

## SECADO POR ATOMIZACIÓN

Posterior al proceso de estabilización de la nanoemulsión y generación de agregados de proteína se procede a la microencapsulación de dicha nanoemulsión. La microencapsulación inicia con un proceso de filtración de la nanoemulsión generada. En dicho proceso de filtración se hace pasar el producto de la nanoemulsión a través de un medio de filtración, el cual permite separar impurezas. El medio de filtración empleado en esta etapa se caracteriza porque el tamaño de partícula que lo atraviesa es inferior a 75 micrómetros. El producto de este proceso es recolectado en un tanque con agitación constante y control de temperatura. La agitación efectuada en dicho tanque debe mantenerse entre 500 y 1000 rpm, preferiblemente 800 rpm, y la temperatura del producto en un valor constante entre 40 y 70°C, preferiblemente 65°C.

El medio de filtración puede ser seleccionado del grupo que forman los filtros abiertos, los filtros lentos, los filtros de gravedad, los filtros rápidos, los filtros de presión y los filtros cerrados.

Por impureza se entiende todo aquel componente constituido por material extraño que no hace parte de materias primas, grumos o partículas sólidas que no se encuentran disueltas.

5

El producto almacenado en el tanque homogenizador, posteriormente es llevado a un equipo de secado por aspersión (150 L de agua/h), a través de una bomba de presión positiva que permite alimentar dicho equipo de secado con un flujo superior a 2,3 litros por minuto, con el fin de efectuar un proceso de microencapsulación. El equipo de secado por aspersión puede emplear un medio de aspersión tipo boquilla o disco. En caso de efectuarse el proceso de secado con un equipo que emplea un medio de aspersión tipo boquilla, debe incorporarse un sistema de presión que permite controlar la presión de flujo al ingreso del equipo. Dicha presión de entrada al equipo de secado será 300 a 600 psi (2.07 MPa a 4.14 MPa). La temperatura de entrada al secador debe ser estar entre 120 - 270°C, con el fin de disminuir la humedad de la emulsión. El tiempo de residencia de la partícula dentro del equipo debe ser entre 15 y 30 segundos y la temperatura mínima del aire de salida entre 75 a 95 °C. El producto microencapsulado que contiene las nanopartículas oleosas de cannabis a través de dicho proceso de secado es recogido en un medio recolector para posteriormente ser llevado a un proceso de tamizado.

#### ENFRIAMIENTO

25 Durante dicho proceso de tamizado pasado por malla número 10/80 se realiza una clasificación granulométrica del producto microencapsulado, con el fin de obtener partículas con tamaños medios inferiores a 1000 micrómetros, preferiblemente 400 micrómetros. Adicionalmente al efectuar dicho proceso de tamizado de las microcápsulas, se busca separar impurezas y controlar la calidad del producto obtenido. Posterior al proceso de tamizado, se desarrolla una etapa de estabilización de las microcápsulas, donde se busca disminuir gradualmente la

temperatura del producto hasta un valor máximo de 10°C. Este proceso se realiza preferiblemente en un cuarto con control térmico.

Una vez el producto microencapsulado alcanza la temperatura deseada, este es  
5 sometido a un proceso de mezclado donde se agrega un agente anticompactante,  
el cual reduce la tendencia de las microcápsulas a cohesionarse, adherirse,  
agregarse o apelmazarse unas a otras debido a sus características higroscópicas.  
Dicho agente anticompactante está constituido por sustancias capaces de evitar la  
formación de estructuras agregadas o de grumos por aglutinación de partículas, y  
10 puede ser seleccionado del grupo compuesto por difosfato dicálcico, polifosfatos  
de calcio y sodio, polifosfatos de calcio, óxido de silicio, silicato cálcico, silicato de  
potasio y aluminio, silicato de zinc, silicato de sodio y aluminio, silicato de calcio y  
aluminio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato magnésico, sal de  
ácido oleico con calcio, potasio y sodio, y todas sus posibles combinaciones.

15 Para la adición del agente anticompactante, primero se pesa la cantidad de  
producto microencapsulado al cual se le adicionará dicho agente, para  
posteriormente determinar la cantidad de agente que será agregado. La cantidad  
de agente anticompactante en la mezcla está en un rango entre 0,1 y 3%;  
20 preferiblemente 2%. El producto en polvo junto con el agente anticompactante son  
adicionados a un mezclador de producto terminado para la completa  
homogenización del producto microencapsulado.

Entre los compuestos activos lipofílicos o emulsificantes se incluyen los aceites  
25 cosméticos, aceites alimentarios, aceites esenciales, así como cualquiera de sus  
combinaciones. Los compuestos formados por grupos de flavonol, antocianina,  
fitoalexina, hidroxitirosol, ácido retinoico, retinal, retinol, calciferol, alfa-toco ferol,  
tocotrienol, fitomenadiona, alfa-caroteno, beta- caroteno, licopeno, capsantina,  
luteína, zeaxantina, xantofila, EPA, DHA, ácido linoleico, campesterol,  
30 estigmasterol, sitosterol, sus derivados, ésteres o sales farmacéuticamente o  
cosméticamente aceptables, o de grado alimentario, y sus mezclas. Ácidos grasos  
saturados e insaturados presentes en aceites de pescado, algas, oliva, linaza,

canola, girasol, soya, chía, palma, maíz, aguacate, cacahuete, cártamo, mil pesos, coco, algodón sésamo, arroz, semillas de uva o combinaciones de los mismos, vitaminas de la familia de vitaminas A, D, E o K; un fosfolípido; un carotenoide; un ácido graso; polifenoles tales como, por ejemplo, un flavonol (e.g., una catequina, una epicatequina, isoramnetina, kaempferol, miricetina, quercetina, etc.); una antocianina (e.g., cianidina, delfinidina, malvidina, peonidina, petunidina, etc.); una fitoalexina (e.g., resveratrol, etc.); hidroxitirosol, etc.; una vitamina liposoluble tal como, por ejemplo, vitamina A y sus derivados (e.g., ácido retinóico, retinal, retino 1, etc.); vitamina E y sus derivados (e.g., un tocoferol, por ejemplo, alfa-toco feral, etc., un tocotrienol, etc.); vitamina D y sus derivados (e.g., vitamina D<sub>1</sub>, vitamina D<sub>2</sub> (ergo calciferol), vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), vitamina D<sub>4</sub> (22-dihidroergocalciferol), vitamina D<sub>5</sub> (sito calciferol), etc.); vitamina K o fitomenadiona y sus derivados (e.g., vitamina K<sub>1</sub> (filoquinona), vitamina K<sub>2</sub> (menaquinona), menadinona, etc.); un carotenoide tal como, por ejemplo, un caroteno (e.g., alfa-caroteno, beta-caroteno , criptoxantina, licopeno , etc.); una xantófila (e.g., astaxantina, cantaxantina, capsantina, criptoxantina, flavoxantina, luteína, rodoxantina.

### **Ejemplo**

Para la obtención de las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, se realiza un proceso que combina las etapas de nanotecnología, microencapsulación y secado por aspersión en donde la nanotecnología comprende:

#### **PREPARACIÓN FASE LIPOFÍLICA**

Se realiza una mezcla del aceite de cannabis, con las proteínas, el emulsificante ( $\alpha$  y mono glicéridos de ácidos grasos,) y los fosfolípidos (Lecitina). (Ver rangos en la tabla N 1).

#### **PREPARACIÓN FASE HIDROFÍLICA**

Durante la preparación de la fase hidrofílica, se adiciona el agua a la anterior mezcla, en mezclador de fase hidrofílica, a la cual es necesario incrementar su temperatura en un rango a 70°C. Posteriormente, se adiciona lentamente un surfactante hidrofílico de carácter no iónico con un HBL superior a 13. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro de 550 rpm controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada. Durante dicho proceso de agitación es adicionada una matriz encapsulante seleccionada del grupo conformado por maltodextrinas.

10

Adicionalmente, se agrega un enmascarante hidrofílico, el cual permite por su interacción con el surfactante disminuir la generación de espuma.

Posteriormente se mezclan las dos fases, luego se realiza un primer aumento de temperatura hasta de 40°C.

15

Una vez alcanzada dicha temperatura se adiciona un agente antioxidante. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro de 700 rpm, controlando la generación de espuma. Durante el proceso de agitación se realiza un segundo aumento de temperatura hasta alcanzar un valor de 75°C. Posteriormente, se adiciona de manera lenta un surfactante lipofílico de carácter no iónico con un HBL inferior a 9.

20

Dicha mezcla se pasa por un mezclador de fases y dicha mezcla es sometida a un proceso de agitación de 5000 rpm, controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada, generando una pre-emulsión

25

#### **ELABORACIÓN DE NANOEMULSIÓN**

30

Para generar la nanoemulsión, la preemulsión obtenida previamente es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico y la temperatura de la mezcla se

ajusta entre un rango de 70 a 100°C, preferiblemente a 80°C. A una agitación de 10000 rpm y 1000 PSI (6.89 MPa), luego esta nanoemulsión se estabiliza con un cambio de temperatura hasta 20°C.

5    **SECADO POR ATOMIZACIÓN**

Se realiza la microencapsulación con un proceso de filtración de la nanoemulsión generada. En dicho proceso de filtración, se hace pasar el producto de la nanoemulsión a través de un medio de filtración, el cual permite separar impurezas, luego se lleva la nanoemulsión al tanque del homogeneizador, y de allí  
10    pasa al equipo de secado por aspersión y es secado con boquilla, con una temperatura de salida entre 75 y 95°C, preferiblemente a 86°C.

**ENFRIAMIENTO**

Posterior al proceso de tamizado se desarrolla una etapa de estabilización de las  
15    microcápsulas, donde se busca disminuir gradualmente la temperatura del producto hasta un valor máximo de 10°C. Luego se agrega el anticompactante.

**Tabla N 1**

| Ingrediente     | Nanopartículas de cannabis              |
|-----------------|-----------------------------------------|
| Aceite          | <b>Aceite de cannabis</b><br>5 % - 95 % |
| Antioxidantes   | 0.001 % - 0.1 %                         |
| Emulsificantes  | 0.1 % - 5 %                             |
| Proteínas       | 1 % - 20 %                              |
| Regulador de pH | 0.1 % - 5 %                             |
| Estabilizantes  | 0.01 % - 5 %                            |
| Almidones       | 1 % - 30 %                              |
| Carbohidratos   | 1 % - 30 %                              |
| Fosfolípidos    | 0.1 % - 5 %                             |

P-13382

| Ingrediente     | Nanopartículas de cannabis |
|-----------------|----------------------------|
| Anticompactante | 0.1 % - 5 %                |