

NANOENCAPSULADOS DE CANNABINOIDES Y PROCESO PARA SU ELABORACIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se enmarca en el campo de la química, particularmente a nanopartículas oleosas de cannabis encapsuladas, útiles para aplicaciones en la industria farmacéutica, alimenticia y cosmética.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los cannabinoides se refieren a las sustancias químicas, que se enlazan con proteínas receptoras específicas, conocidas como CB1, CB2 y otras, estas sustancias pueden tener un origen o estructura diversa.

En este grupo de sustancias, están los cannabinoides naturales, o fitocannabinoides que provienen de las plantas *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*, principalmente, aunque pueden ser aislados de otras especies del género *Cannabis sp.* (Pascual y Fernández, 2017).

Se han identificado 60 principios activos que pertenecen al grupo de los cannabinoides, entre los cuales sobresalen: delta-9-trans-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), que es el principal psicoactivo de la planta, delta-8- tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabinol (CBN) y cannabitriol (CBT) (Avello, *et al.*, 2017).

Son varias las aplicaciones médicas que se le reconocen a los cannabinoides, entre las principales están la disminución de síntomas asociados con: náuseas y vómitos debido a la quimioterapia, estimulación del apetito en el VIH/SIDA, dolor crónico, espasticidad debida a esclerosis múltiple o paraplejia, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, psicosis, glaucoma o síndrome de Tourette (Whiting, *et al.*, 2015).

En cuanto a sus aplicaciones en productos cosméticos, el CBD es la sustancia no-psicotrópica que más emplea para estos fines, y está teniendo un amplio desarrollo de productos, especialmente aceite facial o máscaras faciales de CBD, se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y acondicionador de la piel (Barr, 2018).

Se están desarrollando formulaciones que contengan como principio activo extractos de esta planta, cannabinoides aislados o mezclas de estos, entre las que se destacan:

La patente US6383513 enseña una composición para el suministro nasal de un cannabinoide en un sistema de suministro bifásico, de tipo emulsión aceite en agua, o un cannabinoide en un sistema de suministro de microesferas, donde éstas son elaboradas de albúmina.

La solicitud de patente US20170232210 también prepara una emulsión, usando un método para fabricar un polvo fluido y dispersable que incluye solubilizar una sustancia lipófila en un terpeno para formar una mezcla y tratar la mezcla para formar una nanoemulsión dispersada en una solución acuosa. La solución acuosa incluye al menos un excipiente funcional. La nanoemulsión se seca luego por pulverización, evaporando así primero la porción acuosa y luego el terpeno para formar un polvo seco formado a partir de partículas sólidas que comprenden la sustancia lipófila.

La solicitud de patente US20160279073 divulga formulaciones de liposomas y micelas estables de acción rápida de terpenos, aceite de cáñamo, cannabinoides o mezclas de un cannabinoide y terpenos o aceite de cáñamo y cannabinoides que son adecuados para aplicaciones farmacéuticas y nutraceuticas.

Otros documentos enseñan formulaciones de liposomas, que incluyen fosfolípidos, entre estos documentos están:

El documento WO2001003668 muestra una composición liposomal que contiene un cannabinoide o un agente cannabimimético y métodos de administración sistémica al

poner en contacto el tejido pulmonar de un mamífero con la composición liposomal para lograr un efecto psicoactivo prolongado.

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 nutracéuticas, 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.

La solicitud de patente WO2016144376 enseña composiciones de nanopartículas de fosfolípidos de cannabinoides formadas a partir de fosfolípidos y 20 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; donde la estructura dinámica de las nanopartículas reduce los efectos adversos de los cannabinoides; y permite una terapia de cannabinoides más eficaz y segura.

Otras aproximaciones han sido encapsular los cannabinoides con polímeros. El documento WO2018204326 divulga una formulación para crear un polvo de un componente a base de cannabis encapsulado integrado en una matriz de polímero y su método de preparación. El método incluye la introducción de un componente que incluye al menos uno de: (i) un cannabinoide, y (ii) un terpeno, a un polímero para producir una mezcla polimérica. El componente se dispersa en la mezcla polimérica, que luego se deshidrata para encapsular el componente dentro de un material polimérico derivado del polímero. El material polimérico es soluble en agua. La mezcla

polimérica deshidratada se procesa para formar partículas que comprenden el componente encapsulado dentro de las cubiertas formadas a partir del material polimérico.

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 el estado de la técnica evidencia que el problema técnico más significativo es, que la mayoría de los aceites que contienen cannabinoides son químicamente inestables y susceptibles al deterioro oxidativo, especialmente cuando son expuestos a oxígeno, luz, humedad y cambios de temperatura, por esto existe la necesidad de proveer cannabis empleando técnicas de encapsulación que permitan la protección del compuesto de esos factores, para facilitar la estabilidad y la incorporación en diferentes matrices nutracéuticas o alimenticias. Así mismo, se requiere 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, y puedan ser aplicados a cualquier producto o matriz con gran mejoría en sus condiciones organolépticas

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención soluciona este problema al proveer una nueva matriz de nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas y luego deshidratadas, que se puedan hacer mediante la combinación de nanoencapsulación y deshidratación.

También se describe el proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides que emplea metodología de pulverización eléctrica (electrospray), lo que implica que no se debe someter el principio activo a ninguna condición severa de temperatura, o humedad, entre otros.

El método empleado y el producto así obtenido permite una mejor biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal o epidérmico de los cannabinoides, optimizando la dosificación en los productos, minimizando riesgos en los consumidores finales y potenciando los beneficios para la salud.

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Microfotografía de nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas y luego deshidratadas de acuerdo con la invención, en donde se observa su forma homogénea. En la Figura 1a se observan las nanocápsulas. En la Figura 1b se presenta una microscopia de nanocápsulas. En la Figura 1c se observa la microscopia de las nanocápsulas después de deshidratadas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un producto que es nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas y luego deshidratadas. Así mismo, se enseña el proceso de elaboración de dichas nanopartículas.

Proceso de obtención de nanopartículas de cannabis

El proceso de obtención de nanopartículas de la presente invención comprende la elaboración de una nanoemulsión y su posterior nanoencapsulación mediante la técnica de pulverización eléctrica (electrospray).

Para efectos de la presente invención, el principio activo corresponde a *extracto de cannabis*, el cual puede comprender extractos de cualquier tipo o categoría de plantas de cannabis, principalmente, de las especies sativa e indica y los cruces de estas.

El *aceite de cannabis* es un aceite que resulta de cualquier extracto que contiene sustancias identificadas como cannabionoides (compuestos medicinales). Entre los extractos de cannabis que se pueden emplear en la presente invención, se encuentran los aceites obtenidos del extracto de la planta de Cannabis, aceite de CBD, THC, CBN, CBG, CBT, mezcla de cannabinoides, cannabinoides y terpenos derivados o no de la planta de Cannabis, cannabinoides y flavonoides derivados o no de la planta de Cannabis, y/o mezcla de todos los anteriores.

Adicionalmente, se puede emplear cualquier tipo de solvente o mezclas de solventes. Entre los solventes más conocidos y usados en los extractos de la presente invención se tienen los solventes orgánicos grado alimenticio y farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, acuoso, alcohólico y mezclas de estos. También se puede emplear extractos liofilizados que son reconstituidos en agua o en cualquier otro solvente farmacéuticamente aceptable.

Las nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas de la presente invención se obtienen mediante un proceso que combina las etapas de: 1) formación de nanoemulsión; 2) nanoencapsulación; y 3) secado por bandejas o lecho fluidizado.

El proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides comprende:

- a) Formar una nanoemulsión con una fase oleosa que comprende aceite de cannabis, una fase hidrofílica y una matriz encapsulante;
- b) Realizar la nanoencapsulación por pulverización eléctrica (electrospray) de la nanoemulsión obtenida en la etapa a), usando de 0,1-30 kV; luego deshidratar por bandejas o lecho fluidizado con aire caliente;
- c) Enfriar las nanocápsulas obtenidas

Se describe a continuación el detalle de cada una de estas etapas:

Etapas a) Formación de nanoemulsión

Esta etapa comprende los siguientes pasos:

1. Preparación de fase lipofílica

La 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 mencionar los ácidos grasos, las vitaminas, las ceras, extractos liposolubles o aceites esenciales. Para este caso la mezcla en modalidades preferidas contiene como agente oleoso el aceite de cannabis con sus principios activos.

Se realiza una mezcla del aceite de cannabis, con el emulsificante (α y mono glicéridos de ácidos grasos,) y los fosfolípidos (Lecitina). (Ver rangos en la tabla 1). Emulsificantes 0,1 % - 5 %, Fosfolípidos 0,1 % - 5 %

2. Preparación de 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 lipófilas, es decir, no tienen afinidad por los lípidos o grasas y no se mezclan con ellas. Durante la preparación de la fase hidrofílica, se adiciona agua en un mezclador de fase hidrofílica, que se emplea a temperatura en un rango entre 10°C y 100°C, preferiblemente 40°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 alginato de sodio o calcio, almidón nativos y modificados química o físicamente, maltodextrinas, jarabes de maíz, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa y derivados; gomas como arábica, xantana, guar, gellan, tara, celulósicas, garrafin, tragacanto, karaya, mezquite, alginato de sodio, carragenina y mezclas de estos.

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

Posteriormente, la fase hidrofílica es mezclada con la fase lipofílica en el 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 entre 4000 y 9000 rpm, preferiblemente 5000 rpm generando una pre-emulsión.

3. Elaboración de nanoemulsión

Con el fin de generar una nanoemulsión, la pre-emulsión 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 40°C.

Si la aplicación del esfuerzo mecánico es realizada a través de agitación, la frecuencia mínima de dicha agitación es entre 10000-50000 rpm y 1000-20000 PSI (6,89 MPa a 137,89 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 descenso de temperatura, el cual puede darse de forma rápida o lenta, partiendo de una temperatura de 40°C hasta llegar a un valor de 20°C.

Etapas b) Generación de nanoencapsulados por pulverización eléctrica (electrospray) y secado

Posterior al proceso de estabilización de la nanoemulsión, se procede a la nanoencapsulación de dicha nanoemulsión.

La nanoemulsión es recolectada en un tanque con agitación constante con control de temperatura. La agitación efectuada entre 35 y 45°C en dicho tanque debe mantenerse entre 10000 – 20000 rpm y 10000 - 20000 PSI (68,94 -137,89 MPa). La temperatura del producto posteriormente se estabiliza en un valor constante entre 15 y 25°C, preferiblemente 20°C.

El producto almacenado en el tanque homogenizador, posteriormente es llevado a un equipo de pulverización eléctrica (electrospray) (por ejemplo, de 150 L de agua/h), a través de una bomba de presión positiva que permite alimentar dicho equipo con un flujo superior a 2 litros por minuto, preferiblemente de 2 a 4 l/min, con el fin de efectuar un proceso de encapsulación.

El proceso de aspersión es tipo boquilla, se incorpora un sistema de presión que permite controlar la presión de flujo al ingreso del equipo. Dicha presión de entrada al equipo de secado será 50 a 600 psi (0,34 MPa a 4,14 MPa) y el voltaje que rodea la boquilla será de 190 - 5000 KV, en esta boquilla se ubica uno de los electrodos. El producto líquido en aspersión caerá sobre un plato colector, que conecta el otro electrodo, y que contiene solución acuosa de cloruro de calcio en un rango de 1-50% en peso la cual reaccionará con el material de pared de la nanoemulsión por ejemplo con el alginato de sodio.

Este plato está acoplado a un dispositivo que retira las nanocápsulas que contiene las nanopartículas oleosas de cannabis que luego someterá a un proceso de secado por bandejas o de lecho fluidizado y se pasa aire caliente a una temperatura de 190-200°C de entrada y salida de 90-100°C por un tiempo de 10-20 minutos luego será tamizado, enfriado y empacado.

Etapas c) Enfriamiento de las nanocápsulas obtenidas

Durante dicho proceso de tamizado pasado por malla número 35/200 se realiza una clasificación granulométrica del producto nanoencapsulado, con el fin de obtener partículas con tamaños medios inferiores a 500 nm, preferiblemente 100 nm. Adicionalmente al efectuar dicho proceso de tamizado de las cápsulas, se busca separar impurezas y controlar la calidad del producto obtenido. Posterior al proceso de tamizado, se desarrolla una etapa de estabilización de las nanocápsulas, 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.

Nanoencapsulados obtenidos

El producto obtenido mediante este nuevo proceso es una nanocápsula que contiene extracto de cannabis o aceite de cannabis en tamaño nanométrico recubierto por un material encapsulante, en donde la concentración del extracto de cannabis puede

estar entre 10% y 90% con base en el peso del material encapsulante, tal como se observa en la figura 1.

El producto obtenido es un nanoencapsulado que tiene características físicas de presentación más flexibles y adaptables a aplicaciones diferentes a las actuales. Además, se ha encontrado que el producto tiene una biodisponibilidad del compuesto activo mejorada, generando efectos curativos con menores cantidades.

De acuerdo con la invención, las 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, fosfolípidos, edulcorantes, y anticompactantes entre otros componentes farmacéuticos, alimenticios o cosméticamente aceptables.

El tamaño de partícula preferido para las cápsulas es de 1 nm a 200 nm, aún más preferido es de 1 a 100 nm. De manera preferida, los nanoencapsulados de cannabinoides de la invención se caracterizan porque el interior posee una nanoemulsión con aceite de cannabis con un tamaño entre 1 y 100 nm y el exterior una matriz encapsulante con un tamaño entre 1 y 200 nm.

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% con base en el peso de la matriz encapsulante.

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: emulsificantes, carbohidratos, proteínas, alginatos y almidones, en donde los estabilizantes desde 0,01% hasta 5% en peso, los almidones de desde 1% hasta 30% , los alginatos 1% hasta 30% en peso y cloruro de calcio desde 1% hasta 50% .

Otro de los componentes que pueden participar en las nanopartículas encapsuladas de 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 estos. Emulsificantes tales como α 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, cloruro de calcio. Estabilizantes tales como carrageninas (K, α , λ , I), CMC, gomas xantana, arábica, guar y algarrobo y mezclas de los mismos, alginato de sodio. Fosfolípidos tales como lecitina y otros fosfolípidos de origen vegetal y mezclas de los mismos. Edulcorantes y/o potencializadores lipofílicos tales como sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolizados de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina dc, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina y mezclas de los mismos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Proceso de elaboración de nanopartículas de cannabis

Para la obtención de las nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas y luego deshidratadas, se realiza un proceso que combina las etapas de preparación de nanoemulsión, nanoencapsulación por pulverización eléctrica (electrospray) y secado por bandejas o lecho fluidizado con aire caliente:

Para la preparación de la fase lipofílica se realiza una mezcla del aceite de cannabis, con las proteínas, el emulsificante (α y mono glicéridos de ácidos grasos,) y los fosfolípidos (Lecitina), según los rangos dados en la tabla 1.

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 a 40°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 carbohidratos.

Posteriormente se mezclan las dos fases, controlando la temperatura a 40°C.

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. Posteriormente, se adiciona de manera lenta un surfactante lipofílico de carácter no iónico con un HBL inferior a 9.

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

Para generar la nanoemulsión, la pre-emulsión obtenida previamente es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico y la temperatura de la mezcla se ajusta entre un rango de 35 a 55°C, preferiblemente a 40°C. A una agitación de 10000 rpm y 10000 PSI (68,94 MPa), luego esta nanoemulsión se estabiliza con un cambio de temperatura hasta 20°C.

Para la generación de nanocápsulas por pulverización eléctrica (electrospray) se alimenta la nanoemulsión por un sistema de presión que permite controlar la presión

de flujo al ingreso del equipo. Dicha presión de entrada al equipo de pulverización eléctrica (electrospray) será 50 a 600 psi (0,34 MPa a 4,14 MPa) y el voltaje que rodea la boquilla será de 190 - 5000 KV, en esta boquilla se ubica uno de los electrodos. El producto líquido en aspersión caerá sobre un plato colector, que conecta el otro electrodo, y que contiene solución acuosa de cloruro de calcio en un rango de 1-50% en peso la cual reaccionará con el material de pared de la nanoemulsión por ejemplo con el alginato de sodio provocando la generación de la nanocápsula la cual contiene nanopartículas lipídicas de aceite de cannabis, luego son recolectadas y se pasa aire caliente a una temperatura de 190-200°C de entrada y salida de 90-100°C por un tiempo de 10-20 minutos luego será tamizado, enfriado y empacado.

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

Tabla 1. Formulación de las nanopartículas obtenidas por el proceso de la invención.

Ingrediente	Nanopartículas de cannabis
Aceite de cannabis	5 % - 95 %
Emulsificantes	0,1 % - 5 %
Fosfolípidos	0,1 % - 5 %
Alginato de sodio	0,1 % - 5 %
Almidones	1 % - 30 %
Carbohidratos	1 % - 30 %
Cloruro de Calcio	1 % - 50 %

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Avello M, Pastene E, Fernández P, Córdova P. (2017) Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev. Med. Chile*, 145: 360-367.
- Barr S. (2018) Cannabis being used in makeup products is on the rise. Independent, 9 november, 2018. Disponible en:
<https://www.independent.co.uk/life-style/cannabis-marijuana-cbd-oil-makeup-cannabidiol-sephora-beauty-a8625571.html>
- Pascual J.R, Fernández B.L. (2017) Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *Medisan*, 21(3):351- 362.
- Whiting P.F, *et.al.* (2015) Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, June 23/30, 313 (24): 2456-2473.