

DOI: <https://doi.org/10.47300/actasidi-unicyt-2025-87>

ENCAPSULACIÓN DE EXTRACTO DE CANNABIS ALTO EN CBD Y THC: UN ENFOQUE INNOVADOR BASADO EN PLURONIC

Protti Cosenza, Luciano

Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires
CIFICEN (UNCPBA-CICPBA-CONICET). Sede Olavarría
Buenos Aires, Argentina
lprotticosenza@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2868-8620>

Mentasti, Luciana

Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA). Facultad de
Ingeniería. Núcleo INMAT. Sede Olavarría
Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires
CIFICEN (UNCPBA-CICPBA-CONICET). Sede Olavarría
Buenos Aires, Argentina
lucianamentasti@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1277-3516>

Fernández, Agustina

Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires
CIFICEN (UNCPBA-CICPBA-CONICET). Sede Olavarría
Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA). Facultad de
Ingeniería. Núcleo INMAT. Sede Olavarría
Buenos Aires, Argentina
agustinaf.alzuri@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4051-0406>

Franchi, Maria Luisa

Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA). Facultad de
Ingeniería. Núcleo INMAT. Sede Olavarría
Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires
CIFICEN (UNCPBA-CICPBA-CONICET). Sede Olavarría
Buenos Aires, Argentina
luisa.franchi@fio.unicen.edu.ar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-3751>

Glisoni, Romina

Instituto de Nanobiotecnología (NANOBIOTEC-UBA-CONICET). Universidad de Buenos Aires,
Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Buenos Aires, Argentina
romy.glisoni@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7845-1800>

Barreto, Gastón

Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA). Facultad de
Ingeniería. Núcleo INMAT. Sede Olavarría
Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires
CIFICEN (UNCPBA-CICPBA-CONICET). Sede Olavarría
Buenos Aires, Argentina
gastonpablobarreto@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8095-006X>

RESUMEN

El cannabis ha emergido como una fuente relevante de metabolitos bioactivos, donde los extractos de espectro completo muestran ventajas terapéuticas sobre los compuestos aislados debido al efecto séquito. Sin embargo, la baja solubilidad acuosa y la alta lipofilidad de los cannabinoides, junto con su metabolismo de primer paso, limitan su biodisponibilidad. En este trabajo se desarrollaron sistemas micelares poliméricos (MPs) a partir de Pluronic® F-108 y F-127 para encapsular extractos de cannabis ricos en cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). Se compararon dos métodos de preparación, destacándose el de evaporación de solvente por su mayor eficiencia y estabilidad. F-127 resultó más adecuado que F-108, alcanzando eficiencias de encapsulación de aproximadamente 89% para CBD y aproximadamente 82% para Δ^9 -THC en concentraciones de copolímero de 2.5 y 5%. Los análisis de dispersión dinámica de luz (DLS) revelaron tamaños hidrodinámicos ~30 nm y baja polidispersidad, condiciones óptimas para aplicaciones farmacéuticas. La caracterización por FTIR confirmó la incorporación de los cannabinoides al núcleo micelar. Estos resultados evidencian que las micelas basadas en F-127 permiten mejorar la compatibilidad acuosa de extractos completos, ofreciendo una estrategia innovadora para el desarrollo de sistemas de liberación de cannabis medicinal.

Palabras clave: Cannabis, cannabidiol, pluronics, tetrahidrocannabinol.

ABSTRACT

Cannabis has emerged as a valuable source of bioactive metabolites, where full-spectrum extracts provide therapeutic advantages over isolated compounds due to the entourage effect. However, cannabinoids face major pharmacokinetic challenges, including low aqueous solubility and extensive first-pass metabolism, which limit their bioavailability. In this study, polymeric micellar systems (MPs) based on Pluronic® F-108 and F-127 were developed to encapsulate cannabis extracts enriched in cannabidiol (CBD) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Two preparation methods were compared, with solvent evaporation proving more efficient and stable. F-127 outperformed F-108, reaching encapsulation efficiencies of approximately 89% for CBD and approximately 82% for Δ^9 -THC at 2.5–5% copolymer concentrations. Dynamic light scattering (DLS) analyses revealed hydrodynamic diameters of ~30 nm with low polydispersity, suitable for pharmaceutical applications. FTIR characterization confirmed the successful incorporation of cannabinoids into the micellar core. These findings demonstrate that F-127-based micelles efficiently enhance the aqueous compatibility of full-spectrum cannabis extracts, representing an innovative approach for the development of medicinal cannabis delivery systems.

Keywords: Cannabis, cannabidiol, pluronics, tetrahidrocannabinol.

1. INTRODUCCIÓN

El resurgimiento global del cannabis en el ámbito medicinal marca una de las fronteras más dinámicas de la farmacoterapia moderna. La evidencia científica posiciona a los metabolitos secundarios del cannabis (cannabinoides, terpenos, etc.) como agentes eficientes para un amplio espectro de síntomas (desde dolor hasta convulsiones). Estudios recientes demuestran que los

extractos de espectro completo, (cannabinoides, terpenos y flavonoides), exhiben superioridad terapéutica sobre los cannabinoides aislados. Este fenómeno conocido como efecto séquito, produce interacciones sinérgicas que potencian la actividad farmacológica (Russo, 2011)

Sin embargo, los cannabinoides enfrentan importantes desafíos farmacocinéticos debido a su baja solubilidad acuosa (<5 µg/mL) y extenso metabolismo de primer paso. Estas limitaciones se deben a su alta lipofilia (logP ≈6-7), inestabilidad al pH gástrico y absorción incompleta. Para superar estas barreras, las estrategias de nanotecnología farmacéutica, particularmente el uso de micelas poliméricas (MPs), se presentan como un enfoque innovador para mejorar la biodisponibilidad de estos compuestos lipofílicos (Toncheva-Moncheva et al., 2023).

2. MARCO CONCEPTUAL

Las MPs son sistemas acuosos núcleo-corona autoensamblados a partir de copolímeros anfifílicos, que constituyen plataformas prometedoras para la vehiculización de fármacos hidrofóbicos como los cannabinoides. Entre estos, los copolímeros Pluronic® (PEO-PPO-PEO) destacan por su anfifilia, termoresponsividad y biocompatibilidad, haciéndolos idóneos para aplicaciones farmacéuticas (Lecot et al., 2021).

En estos sistemas, el núcleo hidrofóbico (PPO) encapsula compuestos lipofílicos, mientras que la corona (PEO) confiere estabilidad coloidal. En este sentido, Rao et al. (2022) desarrollaron micelas de F-127 con CBD, alcanzando una EE% del 14.29% y mejoras farmacocinéticas, mientras que, Yordanov et al. (2022) lograron un 84% de encapsulación de cannabidiol (CBD) utilizando micelas mixtas de P-123/F-127, mostrando potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Paralelamente, Monou et al. (2022) formularon nanopartículas basadas en F-127 encapsulando CBD y cannabigerol (CBG), alcanzando eficiencias superiores al 90% y resultados prometedores en la cicatrización cutánea.

En este trabajo, reportamos el desarrollo de sistemas micelares para encapsular un extracto concentrado de cannabis, con CBD y tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) como componentes mayoritarios. A diferencia de los enfoques convencionales basados en cannabinoides aislados, nuestra estrategia busca preservar la complejidad composicional del extracto (atendiendo al efecto séquito) mientras se mejora su compatibilidad acuosa. Para ello, se diseñaron MPs variando las concentraciones del copolímero Pluronic y del extracto de cannabis, para posteriormente caracterizarlas y evaluar sus propiedades estructurales y fisicoquímicas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Extracto de cannabis

El material vegetal utilizado se cultivó en una sala de cultivo experimental instalada en la Facultad de Ingeniería de la UNCPBA. A partir de inflorescencias, se obtuvo un extracto (resina) de espectro completo mediante una extracción etanólica, en frío y asistida por ultrasonido. El extracto fue purificado con carbón activado, filtrado y se evaporó el etanol mediante rotavapor. Se descarboxiló calentándolo a 120 °C durante 120 minutos y se cuantificaron cannabinoides mediante UHPLC-UV.

3.2 Preparación de micelas poliméricas

Se evaluó la eficiencia de encapsulación (EE%) de MPs utilizando F-108 y F-127 (10% p/v) cargadas con resina, comparando dos métodos de producción: A) saturación: se pesó resina y copolímero, se agregó el 75% del volumen final de agua y se almacenó a 4 °C overnight. Posteriormente se equilibró a temperatura ambiente y se llevó a volumen final (10 mL). B) evaporación del solvente: el copolímero se hidrató (75% del volumen final) a 4 °C overnight. La resina, previamente disuelta en acetona, se añadió gota a gota al sistema bajo agitación magnética, hasta la evaporación completa del solvente. Ambas soluciones se filtraron con filtros de 0.45 µm para eliminar los cannabinoides que no se incorporaron al núcleo micelar.

3.3 Determinación de la carga de CBD y Δ^9 -THC

La EE% de CBD y Δ^9 -THC en las micelas se evaluó en distintas concentraciones de polímero y masas iniciales de cannabinoides. Se prepararon tres soluciones de copolímero (2.5%, 5% y 10% p/v) y se probaron cuatro masas distintas de resina: 0.0106 g (6.15 mg CBD y 2.92 mg Δ^9 -THC), 0.018 g (10.65 mg CBD y 5.07 mg Δ^9 -THC), 0.035 g (20.31 mg CBD y 9.66 mg Δ^9 -THC) y 0.055 g (32.21 mg CBD y 15.32 mg Δ^9 -THC). La carga máxima se identificó como la condición que maximizó la EE% mientras mantuvo la estabilidad micelar.

3.4 Caracterización FTIR-ATR y DLS

Se empleó FTIR-ATR para analizar la estructura química de la resina etanólica, y las micelas poliméricas con y sin cannabinoides. Las mediciones se registraron de 4000 a 400 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} . El diámetro hidrodinámico (Dh) y el índice de polidispersidad (PDI) de las micelas se analizaron mediante DLS a un ángulo de 173° y temperaturas de 25 °C y 37 °C.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Caracterización del extracto

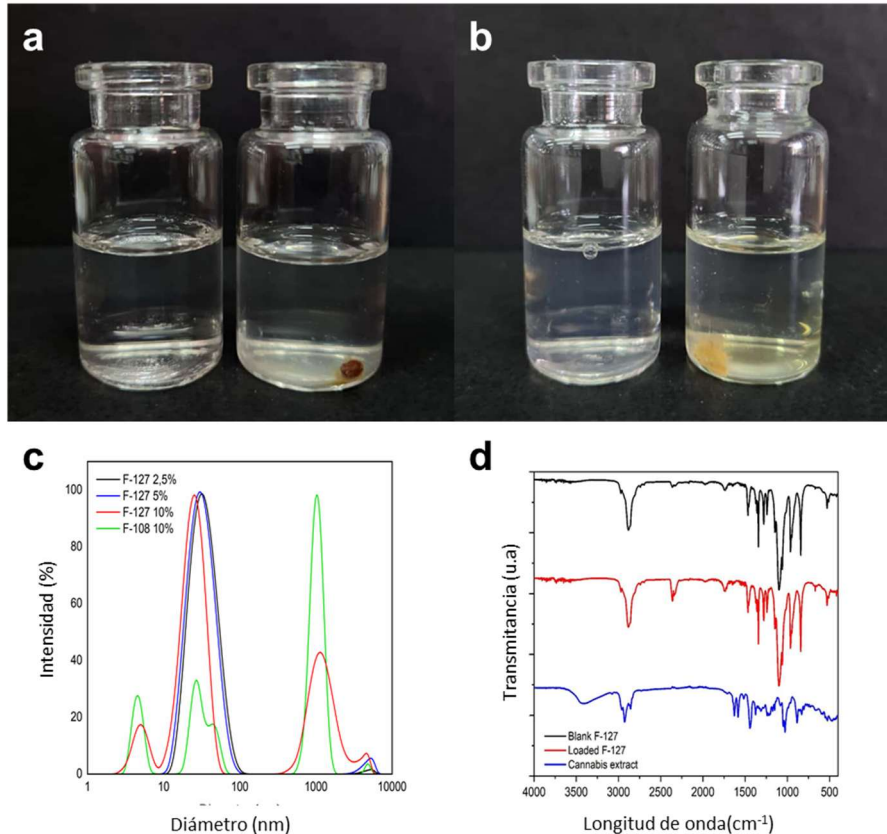
El contenido de CBD y Δ^9 -THC en la resina obtenida fueron de 502.15 y 294.20 mg/g de resina, respectivamente. A su vez, se identificaron 7 terpenos: mirceno, linalool, β -cariofileno, humuleno, nerolidol I, nerolidol II, guaial y α -bisabolol.

4.2 Comparación de los métodos de carga de CBD y Δ^9 -THC

La comparación de los dos métodos de encapsulación reveló diferencias en la distribución macroscópica y estabilidad de los sistemas micelares resultantes. El método A produjo una dispersión heterogénea con agregados insolubles sedimentados (Figura 1a), indicando una baja afinidad de los componentes de la resina por el entorno micelar. Por otro lado, el método B generó soluciones homogéneas sin agregados visibles (Figura 1b). La pre-disolución de la resina en acetona facilitó la incorporación de cannabinoides en el núcleo micelar, favoreciendo las interacciones entre los segmentos hidrofóbicos de los copolímeros y los cannabinoides. A su vez, para el método B, F-127 demostró ser el más eficiente, alcanzando valores de EE% de $77.05 \pm 1.65\%$ para CBD y $70.61 \pm 3.16\%$ para Δ^9 -THC. En comparación, F-108 presentó eficiencias menores: $47,39 \pm 0,66\%$ para CBD y $29,08 \pm 0,90\%$ para Δ^9 -THC. Este comportamiento de F-127 puede atribuirse a sus características estructurales: un balance hidrofílico-lipofílico más bajo (22 vs. 27), y un bloque de PPO más largo (65 vs. 50 unidades) que forma micelas con núcleos más grandes e hidrofóbicos, aumentando su capacidad de carga. En contraste, F-108 posee más unidades de PEO (133 vs. 100), generando una corona más hidratada que puede dificultar la partición de compuestos lipofílicos en el núcleo micelar (Garg et al., 2022).

Los análisis mediante DLS revelaron que ambos sistemas preparados mediante el método B exhibieron poblaciones de tamaño heterogéneo, indicativas de agregados polidispersos (PDI 0,551 para F-127 y 1,000 para F-108) (Figura 1c).

Figura 1. a) F-108 método a (izquierda), método b (derecha); **b)** F-127 método a (izquierda), método b (derecha); **c)** DLS MPs F-127 2.5%, 5% y 10%, F108 10%; **d)** FTIR-ATR de la resina y MPs con y sin carga.



Si bien ambos copolímeros forman micelas, su comportamiento de autoensamblaje difiere significativamente. F-108 generó agregados inestables y altamente polidispersos, mientras que F-127 produjo micelas con distribuciones de tamaño más estrechas y mayores EE%; ambos análisis fundamentaron la selección de F-127 para estudios posteriores.

4.3 Eficiencia de encapsulación y caracterización en las MPs

El análisis de EE% evidenció una correlación significativa entre la concentración de copolímero y la masa inicial de cannabinoides (Tabla 1). La concentración al 5% mostró los valores más bajos de EE%, con dificultades particulares para encapsular cargas elevadas, donde los valores descendieron hasta $\approx 64\%$ (CBD) y $\approx 62\%$ (Δ^9 -THC). Por el contrario, la concentración al 2.5% demostró un mejor desempeño, especialmente con masas intermedias de cannabinoides, alcanzando valores máximos de $89.26 \pm 2.24\%$ (CBD) y $82.85 \pm 2.86\%$ (Δ^9 -THC).

La concentración al 10% exhibió el comportamiento más estable y consistente en todo el rango de masas evaluado, manteniendo eficiencias superiores al 69% incluso con las cargas más altas. Destacó especialmente en masas bajas, donde registró las mejores eficiencias ($80.83 \pm 1.35\%$ para CBD y $68.07 \pm 3.55\%$ para Δ^9 -THC). En general, se evidenció una mayor afinidad del sistema por el CBD, que consistentemente presentó valores de EE% superiores a los del Δ^9 -THC en condiciones equivalentes. La ventana de optimización se identificó en masas de ≈ 10.65 mg de CBD y ≈ 5.07 mg de Δ^9 -THC, donde todas las concentraciones mostraron eficiencias $>76\%$ para ambos cannabinoides, siendo la concentración al 2.5% la de máximo rendimiento.

Tabla 1. Eficiencias de encapsulación de CBD y Δ^9 -THC en las distintas formulaciones de F-127.

Masa (mg) (\pm S.D.)		EE % (\pm S.D.)					
		F-127 2.5 %		F-127 5.0 %		F-127 10.0 %	
CBD	Δ^9 -THC	CBD	Δ^9 -THC	CBD	Δ^9 -THC	CBD	Δ^9 -THC
6.15 (0.11)	2.92 (0.05)	78.86 (0.64)	51.81 (0.25)	72.99 (1.00)	49.46 (1.89)	80.83 (1.35)	68.07 (3.55)
10.65 (0.40)	5.07 (0.19)	89.26 (2.24)	82.85 (2.86)	89.05 (1.83)	82.46 (2.15)	83.11 (0.85)	76.66 (0.26)
20.31 (1.34)	9.66 (0.64)	77.87 (1.66)	83.70 (2.23)	69.36 (1.06)	73.11 (0.25)	77.05 (1.65)	70.61 (3.16)
32.21 (0.67)	15.32 (0.39)	78.73 (1.53)	75.87 (2.87)	64.55 (1.77)	62.32 (1.33)	69.80 (0.97)	69.64 (2.89)

Los resultados demuestran la necesidad de ajustar la concentración de F-127 según la carga de cannabinoides y sus perfiles de saturación específicos, determinados por las diferencias en solubilidad y afinidad por el núcleo micelar. Las altas EE% observadas pueden atribuirse a las interacciones hidrofóbicas entre los cannabinoides altamente lipofílicos y el bloque de PPO del núcleo micelar, lo que facilita una incorporación eficaz durante el autoensamblaje (Yordanov et al., 2022).

Por otro lado, los estudios de DLS revelaron que la concentración del copolímero afecta la uniformidad micelar. Formulaciones con 2.5-5% produjeron micelas monodispersas con $D_h \sim 30$ nm y $PDI < 0.209$ (Figura 1c), ideales para administración oral por su facilidad de difusión a través de la mucosa intestinal. En contraste, formulaciones con 10% de F-127 mostraron agregados polidispersos, atribuibles a efectos de saturación, que compromete la estabilidad coloidal (Zhou et al., 2016).

La caracterización mediante FTIR confirmó la exitosa encapsulación del extracto de cannabis en las micelas de F-127. Los picos característicos del extracto -especialmente los correspondientes a los grupos O-H (~ 3500 cm^{-1})- estuvieron ausentes en el espectro de las micelas cargadas (Figura 1d). Esto indica que los cannabinoides se asociaron completamente con el núcleo, sin permanecer libres en la superficie del copolímero (Monou et al., 2022).

5. CONCLUSIONES

Se desarrollaron micelas con Pluronic® F-127 que encapsularon eficientemente extractos completos de cannabis con CBD y THC como metabolitos mayoritarios. Las formulaciones (2.5-5%) con D_h 30 nm y altas EE% son ideales para aplicaciones farmacéuticas, representando un avance significativo en el desarrollo de sistemas de liberación de cannabinoides, al superar los problemas de solubilidad acuosa, que limitan sus proyecciones en aplicaciones terapéuticas.

REFERENCIAS

- Garg, S., Peeters, M., Mahajan, R.K., & Singla, P. (2022). Loading of hydrophobic drug silymarin in pluronic and reverse pluronic mixed micelles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 75, 103699. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103699>
- Lecot, N., Dávila, B., Sánchez, C., Fernández, M., González, M., Cabral, P., Cerecetto, H., & Glisoni, R. (2021). Development and Evaluation of 2-Amino-7-Fluorophenazine 5,10-Dioxide

- Polymeric Micelles as Antitumoral Agents for 4T1 Breast Cancer. *Polymers*, 14(1), 71. <https://doi.org/10.3390/polym14010071>
- Monou, P. K., Mamaligka, A. M., Tzimtzimis, E. K., Tzetzis, D., Vergkizi-Nikolakaki, S., Vizirianakis, I. S., Andriotis, E. G., Eleftheriadis, G. K., & Fatouros, D. G. (2022). Fabrication and Preliminary In Vitro Evaluation of 3D-Printed Alginate Films with Cannabidiol (CBD) and Cannabigerol (CBG) Nanoparticles for Potential Wound-Healing Applications. *Pharmaceutics*, 14(8), 1637. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081637>
- Rao, Y., Li, R., Liu, S., Meng, L., Wu, Q., Yuan, Q., Liang, H., & Qin, M. (2022). Enhanced bioavailability and biosafety of cannabidiol nanomicelles for effective anti-inflammatory therapy. *Particuology*, 69, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.11.010>
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects: Phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344-1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>
- Toncheva-Moncheva, N., Dimitrov, E., Grancharov, G., Momekova, D., Petrov, P., & Rangelov, S. (2023). Cinnamyl-Modified Polyglycidol/Poly(ϵ -Caprolactone) Block Copolymer Nanocarriers for Enhanced Encapsulation and Prolonged Release of Cannabidiol. *Pharmaceutics*, 15(8), 2128. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082128>
- Yordanov, Y., Stefanova, D., Spassova, I., Kovacheva, D., Tzankova, V., Konstantinov, S., & Yoncheva, K. (2022). Formulation of Nanomicelles Loaded with Cannabidiol as a Platform for Neuroprotective Therapy. *Pharmaceutics*, 14(12), 2625. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122625>
- Zhou, W., Li, C., Wang, Z., Zhang, W., & Liu, J. (2016). Factors affecting the stability of drug-loaded polymeric micelles and strategies for improvement. *Journal of Nanoparticle Research*, 18(9), 275. <https://doi.org/10.1007/s11051-016-3583-y>

Los autores del trabajo autorizan a la Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología (UNICYT) a publicar este resumen en extenso en las Actas del Congreso IDI-UNICYT 2025 en Acceso Abierto (Open Access) en formato digital (PDF) e integrarlos en diversas plataformas online bajo la licencia CC: Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

La Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología y los miembros del Comité Organizador del Congreso IDI-UNICYT 2025 no son responsables del contenido ni de las implicaciones de lo expresado en este artículo.