



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Encapsulamiento de Aceite de Cannabis para uso como Ingrediente Activo en Productos de Consumo Cosmético**

**Bayron Germán Flórez Bautista**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Química y Ambiental  
Bogotá D. C., Colombia  
2024



# **Encapsulamiento de Aceite de Cannabis para uso como Ingrediente Activo en Productos de Consumo Cosmético**

**Bayron Germán Flórez Bautista**

Trabajo Final presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ingeniería Química**

Director:

Ph.D. Gerardo Rodríguez Niño

Línea de Investigación:

Diseño de Producto

Grupo de Investigación:

Procesos Químicos y Bioquímicos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Química y Ambiental

Bogotá D.C., Colombia

2024



*A mis padres, hermanas y sobrinas*

*Disfruté anticipadamente el placer de ir, una hora para allá, una hora para acá, viendo los aspectos siempre diferentes del gran río y de su desembocadura atlántica.*

*Fernando Pessoa*

*Libro del Desasosiego*



## Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Bayron Germán Flórez Bautista

Enero de 2024

## **Agradecimientos**

A la cabecera, mis padres, José Germán Flórez y Fanny Helena Bautista de Flórez; mis hermanas, Jenny Maritza Flórez Bautista y Sayonara Flórez Bautista; y especialmente a mis sobrinas Juana Alejandra Pineda Flórez, María José Quintero Flórez, Gabriela Quintero Flórez y Antonia Pineda Flórez (también mi ahijada), quienes, con su constante acompañamiento, enseñanza y amor, me permitieron solventar los diferentes retos durante el camino. Al mismo tiempo, sus constantes apoyos, abrazos y consejos me brindaron la fortaleza para desenvolver cada uno de los detalles en el proceso que me dieron la posibilidad de entender y agradecer todas las oportunidades y herramientas que la vida me ha podido brindar.

A mi director de trabajo de grado, el profesor Gerardo Rodríguez Niño, quien no solo me brindo el espacio y la oportunidad de llevar a cabo un proyecto profesional y personal. También, con su consejo asertivo y fraterno me permitieron vislumbrar con mayor claridad y entendimiento los diferentes obstáculos y oportunidades en el proceso.

A mi gran amiga, Angie González Galindo, quien, con su acompañamiento, consejo, apoyo, perspectiva crítica tanto personal como profesional, me dieron una hermosa compañía en todo el trayecto. Una persona que me ha enseñado a valorar y apreciar cada instante de las cosas por las que tengo pasión, pero también a buscar un espacio para disfrutar de la vida buscando soñar y tener la fe para poderlos llevar a cabo.

Finalmente, Oscar Bernardo Pedraza Saumeth, quien me brindo los espacios y las oportunidades para desarrollar las actividades académicas, y que muy a pesar de presentarse situaciones complejas, tener su apoyo para poder seguir llevado a cabo las actividades hicieron parte fundamental para el desarrollo de este proyecto.



## Resumen

### **Encapsulamiento de Aceite de Cannabis para uso como Ingrediente Activo en Productos de Consumo Cosmético**

El aceite de cannabis debido a la presencia de cannabinoides, terpenoides y flavonoides presenta funciones activas y de valor nutricional o en tratamientos para la epilepsia, manejo del dolor, inflamación y desordenes neurodegenerativos. Debido a la variedad de las propiedades físicas de sus compuestos, esta puede presentar diferentes retos a la hora de su integración como ingrediente activo en productos. Entre estos se relacionan impactos de en el perfil olfativo, impacto en la estabilizas del producto y modificaciones o pérdida de metabolitos deseados. A modo de presentar un abordaje para enfrentar estos retos, se propone la encapsulación del aceite como una metodología que permite cubrir estos frentes. Para este abordaje, se hace un primer acercamiento alrededor de la contextualización de la planta de cannabis, sus compuestos, mercado actual de su extracto y su uso en diferentes productos en el mercado reciente. Posteriormente se aborda los mecanismos de encapsulación, sus principios y el desarrollo de tres diferentes rutas para su obtención. Realizado este contexto, se selecciona la coalescencia como mecanismo de encapsulamiento debido principalmente a su acceso tecnológico y de insumos. Así mismo, debido a la falta de bibliografía de la encapsulación del aceite bajo esta metodología y materiales encapsulantes, se diseña el proceso por medio de la revisión bibliográfica de este en otras aplicaciones. A partir de esto, se obtienen partículas de un tamaño medio de 9,43 $\mu\text{m}$  que posteriormente son caracterizadas por medio de la medición de su potencial Z en diferentes medios de pH, análisis termogravimétrico y la presentación de su morfología por medio de microscopia electrónica de barrido. A través de estos análisis se pudo identificar la encapsulación del aceite, así como la estabilidad de estas en un medio dado para la aplicación cosmética planteada. En torno a su aplicación cosmética, se evaluó el impacto a tres diferentes concentraciones (0.15%, 0.20% y 0,25%) dentro de la

formulación emulsionada cosmética. Esta estabilidad se desarrolla sometiendo al producto en un ambiente de 45°C en horno y corroborando por medio cualitativo tras su centrifugación la no separación de fases a lo largo del mes de evaluación. Finalmente, se encontró la metodología capaz de formar partículas que proveen la protección y asilamiento del aceite, igualmente, que cargas superficiales pueden favorecer la estabilidad de los sistemas emulsionados.

**Palabras clave: Microencapsulación, Aceite de Cannabis, Coalescencia, Potencial Z, Emulsión, Cosméticos.**

## **Abstract**

### **Encapsulation of Cannabis Oil for use as an Active Ingredient in Cosmetic Consumer Products**

Cannabis oil, due to the presence of cannabinoids, terpenoids and flavonoids, has active functions and nutritional value or in treatments for epilepsy, pain management, inflammation, and neurodegenerative disorders. Due to the variety of physical properties of its compounds, it can present different challenges related with its integration as an active ingredient in products. These include impacts on the olfactory profile, impact on the stability of the product and modifications or loss of desired metabolites. To present an approach to face these challenges, oil encapsulation is proposed as a methodology that allows these fronts to be covered. For this approach, at first, it has made the contextualization of the cannabis plant, its compounds, current market for its extract and its use in different products in the recent market. Subsequently, the encapsulation mechanisms, their principles, and the development of three different routes to obtain them. Once this context is realized, coalescence is selected as an encapsulation mechanism mainly due to its technological and input access. Likewise, due to the lack of bibliography on oil encapsulation under this methodology and encapsulating materials, the process is designed through a bibliographic review of it in other applications. From this, particles with an average size of 9.43  $\mu\text{m}$  are obtained, which are subsequently characterized by measuring their Z potential in different pH media, thermogravimetric analysis, and the presentation of their morphology by scanning electron microscopy. Through these analyzes it was possible to identify the encapsulation of the oil, as well as its stability in a specific medium for the proposed cosmetic application. Regarding its cosmetic application, the impact was evaluated at three different concentrations (0.15%, 0.20% and 0.25%) within the cosmetic emulsified formulation. This stability is developed by subjecting the product to an environment of 45°C

in an oven and corroborating by qualitative means after centrifugation the non-separation of phases throughout the month of evaluation. Finally, the methodology was found capable of forming particles that provide protection and isolation of the oil, likewise, that surface charges can favor the stability of the emulsified systems.

**Keywords: Microencapsulation, Cannabis Oil, Coalescence, Z Potential, Emulsion, Cosmetics**

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen .....</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras .....</b>	<b>XV</b>
<b>Lista de tablas.....</b>	<b>XVIII</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas.....</b>	<b>XIX</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Estado de arte .....</b>	<b>5</b>
1.1 Aceite de Cannabis: Planta, Química y Atributos .....	5
1.2 Mercado del Cannabis .....	8
1.3 Mercado Belleza y Cuidado Personal .....	12
1.4 Encapsulamiento .....	14
1.4.1 Clasificación del Encapsulado.....	15
1.4.2 Mecanismos de Encapsulación.....	16
Secado por Pulverización (Spray Drying) .....	19
Coacervación .....	20
<b>1.4.2.1.1</b> Coacervación Simple .....	22
<b>1.4.2.1.2</b> Coacervación Compleja .....	23
Encapsulamiento por Fluidos Super Críticos .....	29
<b>1.4.2.1.3</b> Expansión rápida de soluciones supercríticas (RESS) .....	30
<b>1.4.2.1.1</b> Impregnación de solvente supercrítico (SSI) .....	31
<b>1.4.2.1.1</b> Partículas de soluciones saturadas de gas (Fluido Supercrítico como soluto; PGSS) .....	32
<b>1.4.2.1.2</b> Fluido supercrítico como Anti-solvente.....	33
1.5 Emulsiones .....	35
1.5.1 Emulsiones Cosméticas.....	38
<b>2. Metodología .....</b>	<b>41</b>
2.1 Mecanismo de Encapsulación .....	42
2.1.1 Materiales y reactivos .....	43
2.2 Medición de variables de caracterización.....	47
2.2.1 Potencial Z.....	47
2.2.2 Análisis Termogravimétrico.....	48
2.2.3 Microscopia electrónica de Barrido .....	48
2.3 Aplicación Cosmética.....	49

<b>3. Resultados Experimentales y Análisis.....</b>	<b>52</b>
3.1 Potencial Z.....	54
3.2 Análisis Termogravimétrico .....	57
3.3 Microscopia Electrónica de Barrido.....	63
3.4 Aplicación Cosmética.....	65
<b>4. Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>69</b>
<b>A. Anexo: resultados experimentales.....</b>	<b>71</b>
<b>B. Anexo: Fichas técnicas .....</b>	<b>85</b>
<b>C. Anexo: Reporte de tamaño de partícula.....</b>	<b>92</b>
<b>D. Bibliografía.....</b>	<b>95</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 1-I Mapa de representación del estado legal del uso del cannabis. ....	9
Figura 1-II Ventas minoristas de bebidas de cannabis para uso de adultos en los EE. UU. 2019-2027. ....	10
Figura 1-III Tamaño del mercado por formato de producto 2022-2027. ....	11
Figura 1-IV Pronóstico de crecimiento de la industria.....	11
Figura 1-V Relación de históricos y proyecciones del comportamiento del mercado mundial de los productos de Skin Care en relación ..... 12	12
Figura 1-VI Representación de origen de los productos en el mercado presentados con aplicación tópica durante enero 2022 a marzo 2023 .....	13
Figura 1-VII Distribución del mercado cosmético de uso tópico presentado en el mercado durante el último año (enero 2022 a marzo 2023).....	13
Figura 1-VIII Descripción tridimensional del encapsulado. ....	16
Figura 1-IX Descripción grafica de la clasificación morfológica de los encapsulados generados. ....	16
Figura 1-X Descripción genérica del mecanismo de encapsulación .....	17
Figura 1-XI Clasificación de los tipos de mecanismo de encapsulación acorde a la naturaleza de la operación .....	18
Figura 1-XII Clasificación de fenómenos involucrados en el mecanismo de liberación....	18
Figura 1-XIII Descripción grafica genérica del proceso de <i>Spray Draying</i> .....	20
Figura 1-XIV Representación bidimensional de la cadena polimérica en base a la representación de la teoría de red líquida en el desarrollo de la teoría de Flory-Huggins .....	22
Figura 1-XV Esquematización para la metodología de encapsulación supercrítica SSI...33	33

Figura 1-XVI Representación de proceso semicontinuo SFEE. La emulsión se alimenta simultáneamente con la corriente de SCF y el solvente organico en el tanque de precipitado .....	35
Figura 1-XVII Esquematzación de la formación y ruptura de una emulsión.....	37
Figura 2-I Descripción grafica del montaje experimental para el desarrollo del mecanismo de encapsulación.....	44
Figura 2-II Presentación de etapas de enfriamiento (imagen izquierda) y emulsificación (imagen derecha) para descripción de control de temperatura. ....	45
Figura 2-III Presentación de las partículas obtenidas al final del proceso .....	45
Figura 2-IV Diagrama de Flujo para el desarrollo de la encapsulación de aceite de cannabis .....	46
Figura 2-V Esquematzación de procedimiento de elaboración de emulsiones cosméticas desarrolladas.....	50
Figura 2-VI Diagrama de flujo para la elaboración de las aplicaciones cosméticas: Blanco, A, B y C.....	51
Figura 3-I Relación grafica de los resultados obtenidos de la medición de potencial Z a las condiciones de pH ajustadas de las soluciones preparadas de cada uno de los ensayos realizados.....	56
Figura 3-II Relación grafica del análisis termogravimétrico el aceite de cannabis .....	58
Figura 3-III Relación grafica del análisis termogravimétrico para la gelatina tipo A .....	59
Figura 3-IV Relación grafica del análisis termogravimétrico para la goma Xantana .....	59
Figura 3-V Relación grafica del análisis termogravimétrico para las partículas obtenidas para los tres ensayos realizados y relación de los resultados para el aceite de cannabis	61
Figura 3-VI Relación de los resultados del análisis termogravimétrico para las composiciones relacionadas en las partículas obtenidas en el primer ensayo. ....	62
Figura 3-VII Relación de los resultados del análisis termogravimétrico para las composiciones relacionadas en las partículas obtenidas en el segundo ensayo.....	62
Figura 3-VIII Relación de los resultados del análisis termogravimétrico para las composiciones relacionadas en las partículas obtenidas en el tercer ensayo. ....	63
Figura 3-IX Micrografía de las partículas obtenidas en el primer ensayo a un aumento 2kx .....	64
Figura 3-X Micrografía de las partículas obtenidas en el primer ensayo a un aumento 8kx .....	65



---

Figura 3-XI Micrografía de las partículas obtenidas en el primer ensayo a un aumento 20kx .....	65
Figura 3-XII Relación de los resultados del análisis termogravimétrico para las composiciones relacionadas en las fórmulas emulsionadas sin aplicación y con aplicación a 0.15%, 0.2% y 0.25%. Relación del análisis de las partículas usadas en la aplicación (Partículas 1) .....	67
Figura 4-I Presentación de las emulsiones posterior a la centrifugación después de cada lapso de tiempo de evaluación .....	81
Figura 4-II Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el primer ensayo a una magnificación de 2kx.....	82
Figura 4-III Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el primer ensayo a una magnificación de 8kx.....	82
Figura 4-IV Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el primer ensayo a una magnificación de 20kx.....	83
Figura 4-V Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el tercer ensayo a una magnificación de 2kx.....	83
Figura 4-VI Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el tercer ensayo a una magnificación de 8kx.....	84
Figura 4-VII Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el tercer ensayo a una magnificación de 20kx.....	84

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1-1 Principales metabolitos producidos en la Cannabis sativa y sus funciones más atribuidas.....	6
Tabla 1-2 Relación de algunos excipientes más comunes y sus proporciones en las fórmulas cosméticas de cuidado de la piel.....	38
Tabla 2-1 Relación de la formulación para las emulsiones desarrolladas para la aplicación cosmética. ....	50
Tabla 3-1 Relación de variables ajustadas dentro del proceso de encapsulación para los tres procesos desarrollados bajo la metodología planteada .....	52
Tabla 3-2 Relación de resultados de la medición de potencial Z vs pH para las partículas obtenidas para los tres ensayos (procesos) desarrollados con la metodología planteada .....	55
Tabla 3-3 Relación de medias de tamaño de gota en las emulsiones desarrolladas .....	66
Tabla 4-1 Relación de resultados de las mediciones de pH vs potencial Z por triplicado para las partículas desarrolladas.....	71
Tabla 4-2 Relación de los resultados termogravimétricos para el material nuclear y encapsulante .....	71
Tabla 4-3 Relación de los resultados termogravimétricos para las capsulas obtenidas en los tres ensayos realizados .....	74
Tabla 4-4 Relación de los resultados termogravimétricos para las aplicaciones en las emulsiones cosméticas.....	76
Tabla 4-5 Relación de pesos efectivos en la elaboración de la formula cosmética.....	79
Tabla 4-6 Relación de tabla de seguimiento en la evaluación de estabilidad de la formula cosmética sin y con la presencia de partículas. ....	79

## Lista de Símbolos y abreviaturas

### Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Definición
$r$	Relación de volumen molar de soluto-solvente	Coacervación Compleja, Pag. 20
$G$	Energía Libre de Gibbs	<i>Emulsiones</i> , Pag. 35
$A$	Área de contacto de interfase	<i>Emulsiones</i> , Pag. 35
$S$	Entropía	<i>Emulsiones</i> , Pag. 35
$pI$	Punto isoeléctrico	Coacervación Compleja, Pag. 23
$MG_H$	Masa molecular de la sección de la molécula que es hidrofílica	<i>Emulsiones</i> , Pag. 35
$MW$	Masa molecular de la sección de la molécula que hidrofóbica	<i>Emulsiones</i> , Pag. 35

### Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Definición
$\chi$	Parámetro de Teoría de Flory-Huggins	Coacervación Simple, Pag. 22
$\sigma$	Densidad de Carga de la molecular	Coacervación Compleja, Pag. 20
$\chi_{cr}$	Parámetro crítico de Teoría de Flory-Huggins	Coacervación Simple, Pag. 22
$\phi$	Fracción de volumen del polímero	Coacervación Compleja, Pag. 23
$\gamma$	Tensión superficial	<i>Emulsiones</i> , Pag. 35

## Abreviaturas

Abreviatura	Término
-------------	---------

---

<i>ME</i>	Material Encapsulante
<i>VPD</i>	Déficit de presión de vapor
<i>MN</i>	Material Nuclear
<i>EEP</i>	<i>pH de equivalencia electrónica</i>
<i>PGSS</i>	<i>Partículas de soluciones saturadas de gas</i>
<i>RESS</i>	<i>Expansión rápida de soluciones supercríticas</i>
<i>SSI</i>	<i>Impregnación de solvente supercrítico</i>
<i>SCF</i>	<i>Fluido Super Crítico -Super Critical Fluid</i>
<i>HLB</i>	<i>Balance Hidrofilico-Lipofilico</i>

# Introducción

Tras la apertura del mercado del cannabis en Suiza, Reino Unido y Estados Unidos, presento una valuación importante en el mercado, llegando para 2021 a una valoración de 497 mil millones de USD (E. (Euromonitor) Henriquez, 2023). El mercado presenta varios productos en donde el aceite esencial del cannabis es el ingrediente que provee la función activa del producto (p.e anti-acne, anti-edad, etc.), presentando así más de 3000 diferentes productos con este *claim* para este mismo año. En proyecciones para 2027, debido al potencial agroindustrial, se presenta a Latinoamérica como el sector con mayor importancia. A su vez, Colombia se identifica como un eje importante por las condiciones propicias para el cultivo de la especie *Cannabis sativa*.

El aceite de cannabis es un producto rico en metabolitos secundarios clasificados en diferentes grupos como los fitocannabinoides, terpenoides, flavonoides, estilbenoides, ligninas y alcaloides (Strongin et al., 2021). Las interacciones de estos metabolitos con los diferentes receptores en el cuerpo humano ha presentado funciones activas para el tratamiento de inflamaciones, manejo del dolor, control del vomito, desordenes neurodegenerativos y cardiovasculares (Barrie et al., 2017; Blake et al., 2017; Chelliah et al., 2018; Wilsey et al., 2013). La presencia del aceite de cannabis en los productos se ha percibido, por parte de los consumidores, como productos con un fin tanto recreativo, como un producto con beneficios a la salud (E. Henriquez, 2023). Con lo que, correlacionado al potencial funcional y económico, el aceite de cannabis da un valor agregado a diferentes sectores comerciales, como el de belleza y cuidado personal, el cual, durante el año 2021, presento un crecimiento del 6% representando 1,4 billones de COP (Euromonitor International, 2022).

Debida a la gama de componentes relacionados en el aceite de cannabis, este puede llegar a presentar diferentes desafíos a la hora de su integración en los diferentes formatos de productos. Por un lado, los terpenoides, le brindan un perfil olfativo que puede ser un factor

indeseado para los consumidores. A su vez, efectos como la volatilización y oxidación de estos metabolitos modifican su estructura química, por tanto, los mecanismos de interacción química con el cuerpo humano que permite el *claim* dentro del producto. Al mismo tiempo, esta modificación en su estructura química lleva a una separación de fases de la emulsión debido a la modificación en las fuerzas intermoleculares. Estas alteraciones también se traducen en una percepción de una corta vida útil, tanto para el aceite como para el producto. Para solventar estas problemáticas, se desarrolla el encapsulamiento del aceite de cannabis, esta metodología permite aislar el aceite limitando su exposición a las condiciones ambientales, permitiendo generar una alternativa para la incorporación del aceite evaluando su impacto en la estabilidad de los productos.

El presente trabajo se desarrolla, en una primera parte, la revisión teórica en la cual se presenta una breve descripción de la planta del cannabis, su perfil químico, y algunos aspectos relevantes de su aplicación en el cuerpo humano. A continuación, se presenta una revisión de tres mecanismos de encapsulación más importantes y algunos de sus aspectos en sus metodologías de desarrollo. Finalmente, en esta sección, se presenta una descripción teórica de los sistemas emulsionados, en la que se busca contextualizar aspectos relevantes a la hora de realizar un producto y su formulación en este tipo de formatos.

En la segunda sección, tras la selección de la coalescencia como metodología de evaluación, se presenta el procedimiento de encapsulación planteado y desarrollado, tomando como referencia el proceso en diferentes aplicaciones tanto farmacéuticas como alimenticias. Una vez obtenidas los encapsulados, se presenta una descripción de los análisis para su caracterización. Allí se presentan análisis como el potencial Z, el cual, permite identificar la estabilidad de las partículas debido a sus interacciones electrostáticas. Por otro lado, se desarrolla el análisis termogravimétrico, aquí se busca detallar la composición y la encapsulación de aceite de cannabis. Finalmente, en términos de la caracterización, la morfología de las partículas es evaluada bajo el desarrollo de la microscopía electrónica de barrido. Para la evaluación de estas en un producto terminado, se desarrolla un sistema emulsionado para uso cosmético. Para la comparación de su desempeño se compara la formula sin la aplicación de partículas y tres formulas con diferentes concentraciones de estas. Realizados los productos, se someten a un análisis termogravimétrico y de estabilidad para evaluar el impacto de las tres concentraciones planteadas en el producto.

---

En la sección final, se presenta los resultados obtenidos de los ensayos realizados, de allí se identificó que las partículas obtenidas presentaron una adecuada estabilidad de cargas en suspensión a condiciones en intervalos de 5.5 a 7.5 de pH, el cual hace parte esencial del diseño de la formula cosmética. El análisis termogravimétrico se permitió identificar que la proteína es el componente de mayoritario logrando la captura del aceite de cannabis. En cuanto a la microscopía electrónica del barrido, se presentaron partículas esféricas amorfas acorde al proceso planteado. Por otro lado, en evaluación de la estabilidad para el producto emulsionado, no exhibió separación de fases como causa de inestabilidades por la presencia de las partículas en la formulación.





# 1. Estado de arte

## 1.1 Aceite de Cannabis: Planta, Química y Atributos

El primer registro de la planta de Cannabis data desde 1753 (Preedy, 2017), luego de diversas clasificaciones, investigaciones y aprovechamientos de sus propiedades, se encuentran diferentes especies botánicas (Preedy, 2017; Thomas, 2016). Estas se pueden clasificar conforme a su quimiotaxonomía acorde con la cantidad de ácido tetrahidrocannabinólico (*THC*), cannabinol (*CBN*) y cannabidiol (*CBD*) de la planta (esta expresión es del tipo  $([THC] + [CBN])/([CBD])$ ). Si esta relación excede el valor unitario, la especie es clasificada como “tipo químico”, de otro modo se clasifica como “tipo fibroso” (Preedy, 2017).

Entre sus especies, se reportan tres principales variedades: *Cannabis sativa* Lam., *Cannabis ruderalis* Janisch y *Cannabis indica* Lam (Preedy, 2017; Thomas, 2016). Las especies *indica* y *sativa* son ampliamente cultivadas por su importancia económica y productiva, en contraste, la especie menos cultivada es la *ruderalis* debido a ser una especie del tipo fibroso. La producción principalmente de cannabinoides, se torna relevante en las plantas femeninas debida a la producción en sus semillas y su madurez (Preedy, 2017; Strongin et al., 2021; Thomas, 2016).

En el cannabis, en su perfil químico, se han identificado aproximadamente 565 metabolitos secundarios los cuales se distribuyen en seis clases diferentes: fitocannabinoides<sup>1</sup>, terpenoides, flavonoides, estilbenoides, ligninas y alcaloides (Strongin et al., 2021). Entre

---

<sup>1</sup> Los Cannabinoides pueden ser clasificados en endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides o cannabinoides sintéticos. Diferenciándose por su ruta de producción. Endocannabinoides producidos de manera endógena; fitocannabinoides de origen vegetal y por tanto obtenidos de extractos de estas; cannabinoides o cannabinoides desarrollados de manera sintética (Preedy, 2017; Shao et al., 2021; Strongin et al., 2021; Thomas, 2016).

estos, los principales grupos como componentes activos en sus diferentes funciones se destacan los cannabinoides, terpenoides y flavonoides. Los cannabinoides, presentes en las flores y hojas de la especie *Cannabis sativa* (Thomas, 2016), interactúan con el sistema endocannabinoide desarrollando funciones activas como el tratamiento de diferentes condiciones como la epilepsia y el dolor físico (Strongin et al., 2021). Los flavonoides, presentes en las raíces, hojas y tallos de la planta; proveen funciones de protección en la planta, siendo los responsables de la decoloración rojiza, azulada o purpura los cuales han mostrado un rol importante en la absorción de luz ultravioleta en la planta (Strongin et al., 2021), en cuanto a la ingesta, brindan valores nutricionales. Los terpenoides proveen el perfil olfativo característico de las plantas. Entre sus funciones dentro de la planta, ejercen actividades como defensa anti-herbívora, interacciones planta-planta y atracción de insectos para polinización. Una descripción más detallada de las funciones y los compuestos asociados a este tipo de metabolitos son presentados Tabla 1-1.

Tabla 1-1 Principales metabolitos producidos en la *Cannabis sativa* y sus funciones más atribuidas (Preedy, 2017; Strongin et al., 2021)

Metabolitos	Componentes	Funciones Activas
Cannabinoides	Tetrahidrocannabinol Cannabigerol Cannabidiol Cannabinodiol Cannabielsoin Cannabiciclol Cannabinol Cannabitriol	Manejo del dolor, inflamación, control de vomito, anorexia, esclerosis múltiple, desordenes neurovegetativos, epilepsia, cáncer, desordenes cardiovasculares.
Flavonoides	Kaempferol Quercetina Luteolina Cannflavina A, B y C Prenilados Geranylados Algiconas Orientin Peonidin Isovitexin Vitexin	Funciones de protección y nutrición.

Terpenoides	Limoneno Terpinoleno Linalool Myrceno Borneol Geraniol Eucaliptol Isopugenol Cineol $\alpha$ -Terpineno $\beta$ -Pino $\beta$ -Careofileno $\alpha$ -Cubeno $\beta$ -Farnesol Guaiol Bisabolol $\alpha$ -Bergamoteno Valencene Eremofileno Nerolidol $\beta$ -Occimeno $\beta$ -Tujona $\alpha$ -Humuleno	Definición importante en el desarrollo del perfil olfativo, usados en el diseño de formulaciones para fragancias.
-------------	---	---

Los receptores del sistema endocannabinoide participan en roles como el desarrollo neurológico, plasticidad neuronal, digestión, balance energético, funciones reproductivas, cardiovasculares, entre otras. La importancia de estos receptores radica en la fisiología celular y las complejas rutas de transducción de cannabinoides que se reflejan en respuestas biológicas (Preedy, 2017). Dentro de sus estudios se encontró, que la producción de una proteína específica en el sistema nervioso central, presentaba una distribución de ARN que coincidía adecuadamente con los sitios de unión de los cannabinoides, designando a esta como el receptor de cannabinoide tipo 1 (CB1R). Paralelamente, una secuencia semejante originaria de la línea celular promielocítica humana con lo que se designó a esta como receptor cannabinoide tipo 2 (CB2R) (Preedy, 2017). La identificación de estos receptores en distintas partes del cuerpo (piel, nervios cutáneos, células inmunitarias, etc.) ha permitido evidenciar estos conductores en funciones como el crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis de queratinocitos, melanocitos, estructuras anéxales y fibroblastos (Shao et al., 2021).

Dentro de las investigaciones alrededor de los cannabinoides en la piel se ha determinado:

- Efectos de apoptosis y el deterioro de la vascularizaciones de tumores, un ejemplo de estos es la Anandamida (M. L. Casanova et al., 2003; Gegotek et al., 2016; Soliman & Van Dross, 2016).
- Tratamiento de sarcoma de Kaposi, se ha detectado que el CBD inhibe el crecimiento y la angiogénesis en la células cancerígenas (Maor et al., 2012).
- Tratamiento de padecimientos como la psoriasis promoviendo el control de los queratinocitos (Changoer & Anastassov, 2019).
- Afecciones como el acné y el desorden sebáceo, han mostrado un control de la producción lipídica, la secreción de sebo y el crecimiento sebocitos por medio de la activación de receptores CB2R.
- Actividad antimicrobiana, la cual es favorable en la reducción de condiciones promotoras del acné (Ali & Akhtar, 2015; Appendino et al., 2008; Oláh et al., 2014, 2016).

El enfoque más promisorio y de mayor estudio, realza su desempeño para el manejo del dolor. Dentro de este campo se han estudiado el manejo del dolor en pacientes que presentan dolores neuropáticos crónicos, dolores asociados con el cáncer y artritis por medio de la aplicación de diferentes mezclas de CBD y THC (Barrie et al., 2017; Blake et al., 2017; Chelliah et al., 2018; Wilsey et al., 2013).

## 1.2 Mercado del Cannabis

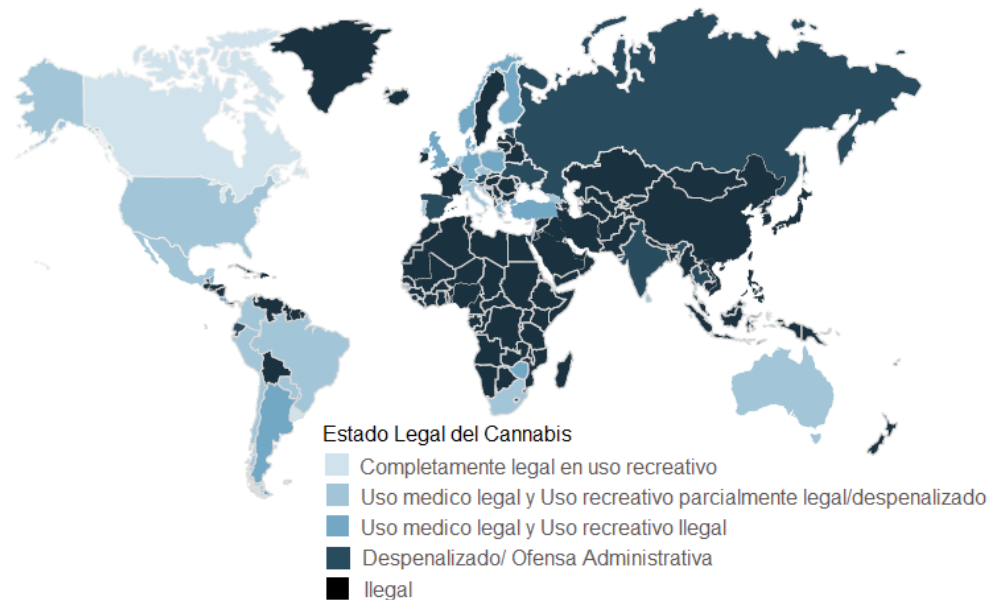
El mercado del cannabis es una de las mayores tendencias en el mundo debido a la apertura económica que se generó con desarrollo de la regulación en Reino Unido, Estados Unidos y Suiza (Figura 1-I). Latinoamérica con su potencial agroindustrial se espera que sea, para el 2027, uno de los líderes de producción en sector (E. Henriquez, 2023). En el año 2021, este mercado llegó a su pico más alto con una valoración de 497 mil millones de USD registrando más de 3000 productos diferentes con este *claim*<sup>2</sup> (uso de aceite de cannabis) (E. (Euromonitor) Henriquez, 2023). Las tendencias alrededor del

---

<sup>2</sup> Un *claim* hace referencia a las frases o palabras que permiten transmitir el mensaje al consumidor del uso de beneficios o ingredientes de tendencia dentro del producto p.e “con aceite de aguacate”

CBD como ingrediente activo, ha sido sustituido por la aplicación del aceite de cannabis, ya que este relaciona el uso del CBD mitigando costos y algunas limitaciones regulatorias (E. Henriquez, 2023).

Figura 1-I Mapa de representación del estado legal del uso del cannabis. *Tomado de:*(E. Henriquez, 2023)

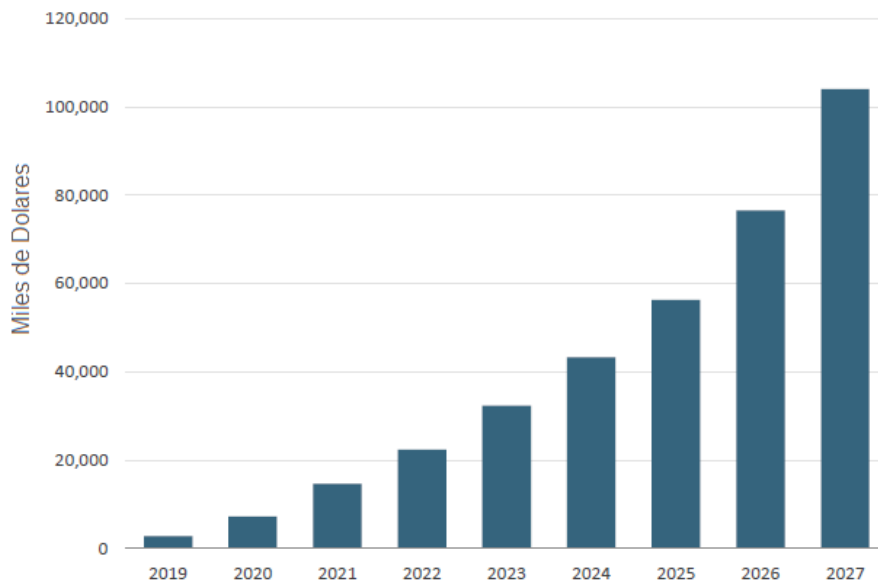


Entre los diferentes productos con aceite de cannabis se encuentran una amplia variedad de productos; para el año 2022, la aplicación de este ingrediente se desarrolló en bebidas, snacks, comida para animales y cosméticos. Los snacks, fue el sector de mayor crecimiento debido a la asociación de atributos como la recompensa (placer o recompensa al consumir un refrigerio), remplazo de comidas y distracción, que facilitan su inclusión a un comercio con un concepto más recreativo que al asociado a sus beneficios en la salud (E. Henriquez, 2023). En segundo lugar, el sector de bebidas desarrolla su aplicación para bebidas alcohólicas, en el año 2023, este sector alcanzó una valoración aproximada de 30 mil millones de USD (Figura 1-II) (E. Henriquez, 2023; Westbrook et al., 2023).

El sector de insumos para animales presentó una mejor aceptación por los consumidores bajo la consideración de las mascotas como un miembro fundamental en la familia. En cuanto al sector cosmético, se encuentran una gran variedad de productos, sin embargo, no se define un grupo claro de consumidores o establecidos en términos del “cuándo”, “cómo” o “quienes” lo consumen. Por otro lado, el sesgo del mercado y la definición de un

perfil definido al producto le desarrollaría un nicho más limitado del que se prospecta (E. Henríquez, 2023).

Figura 1-II Ventas minoristas de bebidas de cannabis para uso de adultos en los EE. UU. 2019-2027. Tomado de:(Westbrook et al., 2023)



Dentro de los productos ofrecidos con el uso de aceite de cannabis se encuentran distribuidos como se presenta en la Figura 1-III. Los productos tópicos y en aerosol son los principales desarrollados en este sector, por esto, se espera una mayor inversión y crecimiento para el 2027 (Figura 1-IV), percibiendo a la industria de belleza y cuidado personal como el sector de mayor oportunidad de producción. Sin embargo, el mercado cosmético enfrenta un reto en el uso de este activo, pues su percepción social y ausencia de familiaridad por parte de los consumidores limita su potencial de aplicación en los productos más prometedores. Así mismo, este tipo de productos entran a competir con aquellos de función terapéutica debido a su asociación como fuente de CBD, lo que puede generar una baja rotación de estos productos resultando en un impacto en el precio comercial y por tanto en su desempeño (E. Henríquez, 2023).

Figura 1-III Tamaño del mercado por formato de producto 2022-2027. Adaptado de: (E. Henríquez, 2023)

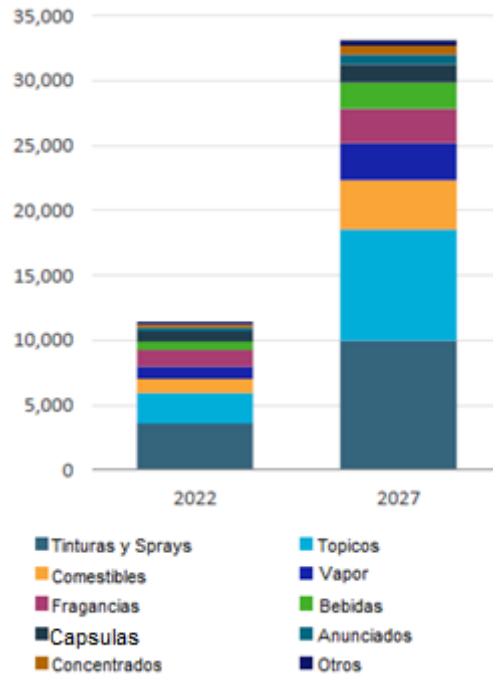
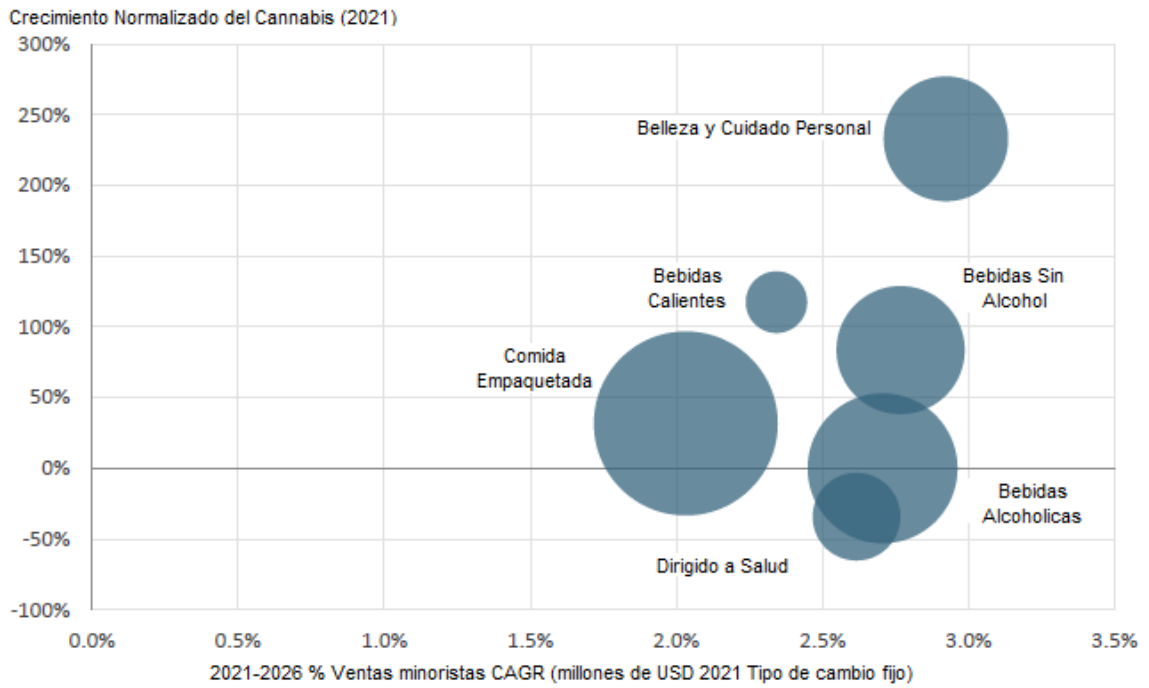


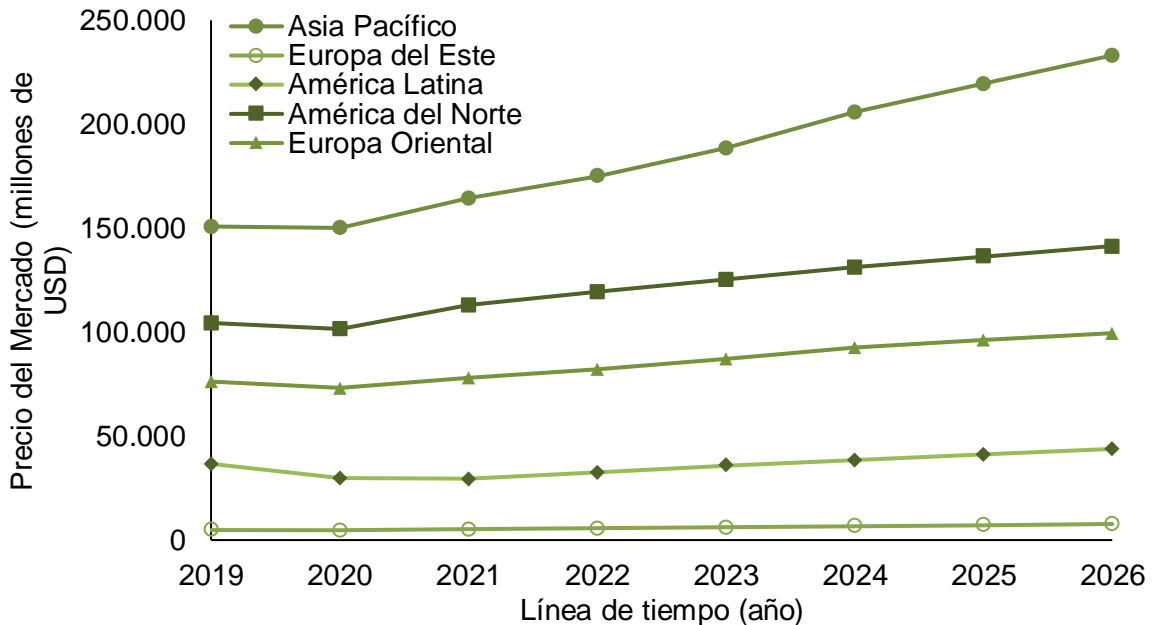
Figura 1-IV Pronóstico de crecimiento de la industria. Tomado de: (E. Henríquez, 2023)



### 1.3 Mercado Belleza y Cuidado Personal

El comportamiento de los datos del mercado cosmético con la aplicación del aceite de cannabis, los tópicos, conforman el formato de producto más frecuente. Estos se desempeñan en productos destinados al cuidado facial, protección solar, cabello y corporal; de los cuales, los más representativos hacen referencia a los destinados al cuidado corporal y facial. El mercado de cuidado de la piel se encuentra en un continuo crecimiento (Figura 1-V), los países más importantes en el consumo de estos productos son China y Estados Unidos cubriendo el 42,19% y 28,78%, respectivamente para el año 2022 (Euromonitor International, 2015). El consumo de estos productos el continente Latinoamericano representa 7,86%, donde los principales países son Brasil, Argentina y Colombia (Euromonitor International, 2015).

Figura 1-V Relación de históricos y proyecciones del comportamiento del mercado mundial de los productos de Skin Care en relación con la región. Tomado de: (Euromonitor International, 2015)



En una perspectiva latinoamericana, los productos de aplicación tópica se desarrollan como productos emulsionados. La distribución de este tipo de productos en el mercado durante el último año (enero 2022 a marzo 2023) se encuentra liderado por Brasil, Argentina, Colombia, Perú y Ecuador (Figura 1-VI) (Mintel, 2023). En Colombia, los formatos emulsionados se ven representados principalmente en productos dirigidos al



cuidado facial y corporal (Figura 1-VII). Este segmento para el 2021 presentó un crecimiento del 6% relacionando una valoración de 1,4 billones de COP. En el escenario del cuidado facial, su crecimiento se representó en un 9% traducido a 2.2 billones de COP (Euromonitor International, 2022). El crecimiento se asoció a un mayor interés de los consumidores en el aspecto y salud de la piel. La apertura de esta necesidad impulsó el desarrollo de nuevos productos y la explotación de nuevas tendencias.

Figura 1-VI Representación de origen de los productos en el mercado presentados con aplicación tópica durante enero 2022 a marzo 2023. Fuente: (Mintel, 2023)

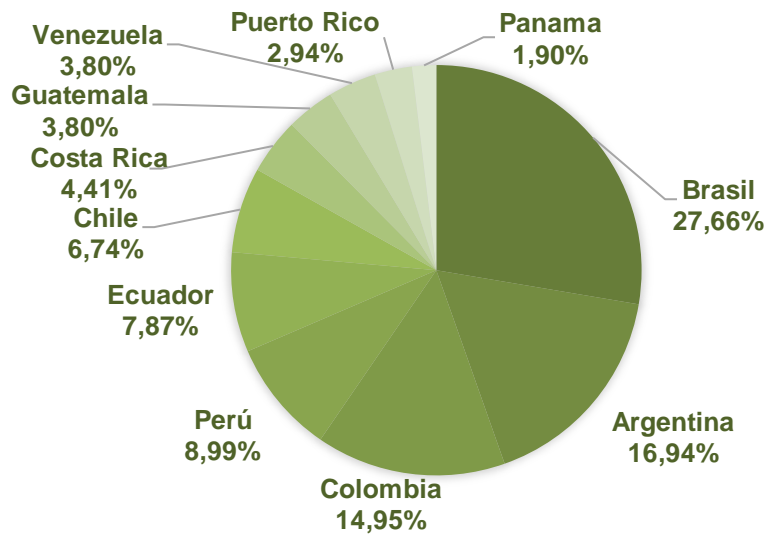
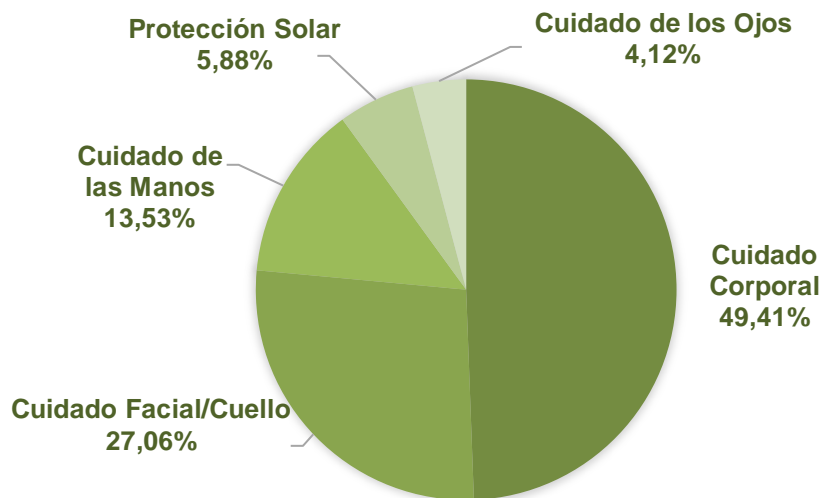


Figura 1-VII Distribución del mercado cosmético de uso tópico presentado en el mercado durante el último año (enero 2022 a marzo 2023). Fuente: (Mintel, 2023).



## 1.4 Encapsulamiento

El encapsulamiento es la formación de pequeñas partículas que contienen un agente activo o material nuclear recubierto por un agente encapsulante (Sliwka, 1975). Muchos autores a lo largo del desarrollo de esta tecnología clasifican a este proceso por su tamaño molecular, usualmente se relacionan como nanocápsulas y microcápsulas, las cuales se representan en un tamaño menor de  $1 \mu m$  y un tamaño mayor de  $100 \mu m$ , respectivamente (Benita, 2005). Esta tecnología ha servido como mecanismo para proteger diferentes componentes que presentan susceptibilidad a factores ambientales cuyos costos en diferentes formulaciones son los más altos (Choudhury et al., 2021). Dentro de los materiales nucleares se encuentran una amplia gama de componentes, entre estos lípidos, antioxidantes, aceites esenciales, pigmentos, vitaminas, metabolitos, carotenoides, saborizantes y diferentes microorganismos. En la composición de estos materiales se contempla una proporción cerca del 90% del material o agente encapsulante, adicionalmente, la distribución del tamaño molecular de estos componentes permiten favorecer ciertos aspectos dentro de las formulaciones asociado con el impacto que pueden presentar en propiedades como el potencial Z. (F. Casanova & Santos, 2016; Sliwka, 1975).

En la actualidad se dispone de un amplio intervalo de materiales que se usan como agentes encapsulantes. En su mayoría, estos contemplan naturalezas químicas de carácter orgánico, clasificándose a su vez por medio de su ruta de obtención, es decir si esta proviene de un proceso sintético o partiendo de recursos naturales (Choudhury et al., 2021). Entre estos, por ejemplo, de origen natural se pueden contemplar proteínas como la gelatina albumina y la caseína; carbohidratos como la goma arábiga, alginatos y almidones; grasas como la cera de abejas y la goma laca. Desde una perspectiva de origen semisintético, se pueden encontrar materiales como los ésteres y éteres de celulosa, tales como: metil y etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa y nitratos de celulosa; derivados de ácidos grasos como el mono, di o tri estearato de glicerina, el ácido esteárico, el mono-palmitato y di-palmitato de glicerina; derivados de alcoholes grasos como son el aceite de ricino hidrogenado, el alcohol cetílico y alcohol miristílico. De aquellos que se puede contemplar de origen sintético, se relacionan con componentes poliméricos como lo son los polímeros de vinilo y sus copolímeros, por ejemplo, el alcohol polivinílico, la poliacrilamida, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, el polimetilmetacrilato y el

poliestireno; poliamidas y poliésteres como son el Nylon (6,10), el ácido poliglutámico, el ácido poliláctico, polímeros de 'hidrogel' (metacrilato de polihidroxietilo y copolímeros) y el ácido poliglicólico; los polímeros de polimerización interfacial donde se usan poliuretanos y poliureas; y finalmente, derivados de grasas y resinas, en las culés, se relacionan materiales como las ceras de parafina y las ceras derivadas de hidrocarburos (Karsa & Stephenson, 1993; Martins et al., 2014).

Cada uno de estos materiales permiten definir distintas características del encapsulado, como la dosificación, la cual se encontrará definida por medio de fenómenos de transferencia como la permeabilidad, la transferencia de masa, estabilidad mecánica, compatibilidad, etc (Prakash & Bhatena, 2006).

### 1.4.1 Clasificación del Encapsulado

Dentro de los principales factores que permiten clasificar a los encapsulados, se encuentran el diámetro y la geometría del producto. El tamaño juega un papel dominante en propiedades difusivas, permeabilidad y liberación controlada (F. Casanova & Santos, 2016). Dentro de su tamaño se encuentran tres intervalos identificados como nanocápsulas, microcápsulas (también conocidos como micropartículas o microesferas) y macropartículas; presentando dimensiones  $< 1\mu m$ , entre  $1 - 1000\mu m$  y  $> 1000\mu m$ , respectivamente (Jafari et al., 2008; Sliwka, 1975; Zuidam & Nedović, 2010). Acorde a su definición (Figura 1-VIII), las partículas se componen de un material nuclear (también conocido como agente activo, relleno, fase interna o fase de carga útil) y un material encapsulante (revestimiento, membrana, cubierta, material de soporte, material de pared, fase externa o matriz.). La morfología del encapsulado depende de la selección del material de recubrimiento y el mecanismo de encapsulamiento o deposición de revestimiento (F. Casanova & Santos, 2016; Mishra, 2015). En general estos tipos de encapsulados que se pueden obtener presentan tres morfologías (Figura 1-IX): mononucleares, múltiples capas - polinucleares y grupos de microcápsulas. Estas primeras representan un modelo simple de un solo núcleo y un material de recubrimiento. Los encapsulados multicapa y polinucleares consisten en más de un material de recubrimiento y/o más de un núcleo definido del agente activo. El tipo matricial presenta al material activo distribuido de manera homogénea en el material de recubrimiento (F. Casanova & Santos, 2016; Mishra, 2015; Sliwka, 1975; Zuidam & Nedović, 2010).

Figura 1-VIII Descripción tridimensional del encapsulado.

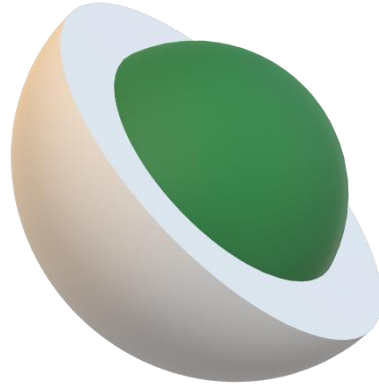
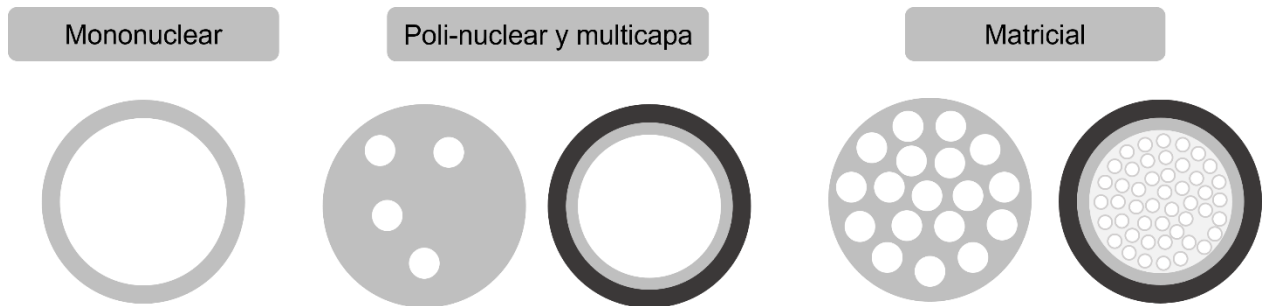


Figura 1-IX Descripción grafica de la clasificación morfológica de los encapsulados generados (Jafari et al., 2008; Mishra, 2015; Zuidam &amp; Nedović, 2010).



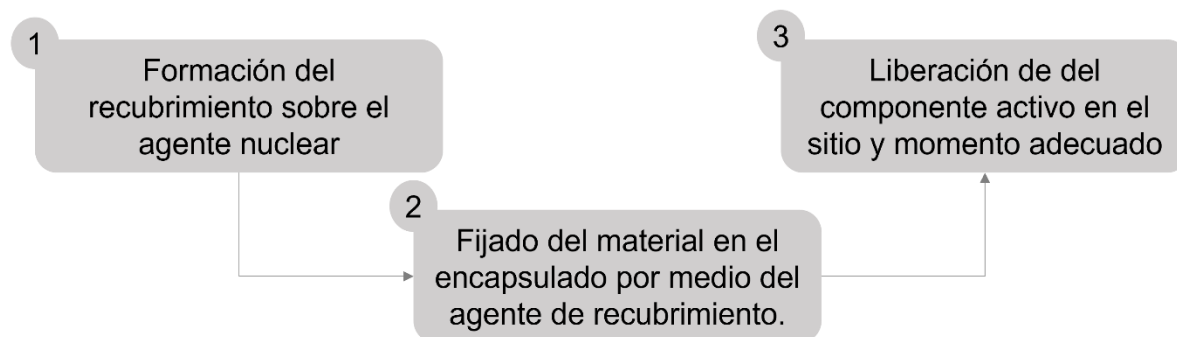
### 1.4.2 Mecanismos de Encapsulación

El proceso de encapsulamiento presenta diferentes mecanismos, en general, se diferencian por el tratamiento que se desarrolla para realizar el recubrimiento del material encapsulante. Estas metodologías parten de la selección y definición de rutas que pretenden fomentar propiedades definidas del encapsulado, con el objetivo de generar las propiedades adecuadas a su aplicación. Dentro de estos criterios se definen variables como el tamaño de partícula, morfología, eficiencia del proceso y la solubilidad en el medio aplicado (Kwak, 2014). Desarrollos y avances de esta tecnología enfocan sus objetivos al análisis del tamaño de partícula, ya que esta permite promover principalmente la estabilidad en su aplicación. Para esto, las etapas de evaporación y emulsificación dentro de los procesos son variables críticas en la definición de propiedades (Kwak, 2014; Sonawane; et al., 2020). Otro ejemplo de estos criterios se pueden evidenciar fácilmente

en los mecanismos por fluidos super críticos y por coacervación, los cuales han demostrado un amplia aplicabilidad, donde la afinidad lipofílica e hidrofílica de los materiales pueden ser manipuladas (Cocero et al., 2009; Kwak, 2014). Por otro lado, características entorno a las metodologías de secado, correlacionan ventajas estabilizantes haciéndolas más uniformes, brindando mayor resistencia de ruptura en su aplicación y promoviendo la eficiencia de la operación y efectos no deseados de agregación (Kwak, 2014).

Es importante remarcar que paralelamente a los criterios funcionales de la aplicación, los criterios económicos en términos de producción y costos de los materiales conforman parte representativa en la selección y definición del mecanismo. También, debe contemplar limitantes e impactos en la estabilidad y herramientas de almacenamiento, logística y transporte bajo las modificaciones del producto, permitiendo mantener la calidad funcional y perceptible para el consumo, entre otras (Zuidam & Nedović, 2010). Estos criterios se establecen en una ruta coherente de acciones que permita definir propiedades como se relaciona en la Figura 1-X. Estas etapas se presentan como una guía que describen los atributos que se deben contemplar en la ruta de selección y en el desarrollo de la operación.

Figura 1-X Descripción genérica del mecanismo de encapsulación. Adaptado de: (Mishra, 2015)



Esta gama de operaciones puede ser segregadas acorde a la naturaleza de operación o al método de liberación del encapsulado (Figura 1-XI). La separación de propiedades acorde a la naturaleza de la operación puede ser clasificada en física o química. Por otro lado, la definición de propiedades entorno al método son clasificados como controlados y

no controlados, en cuyos casos, se encuentran fenómenos como se presenta en la Figura 1-XII. Definidas estas clasificaciones, es usual encontrar diferentes tipos de mecanismos, los cuales pueden variar entre sí. Entre estos se pueden encontrar operaciones de encapsulación como: proceso de deposición capa por capa, separación de suspensión centrífuga, encapsulación de matriz, coacervación y separación de fases, cocrystalización, encapsulación de microfluidos, encapsulación molecular, polimerización por dispersión/suspensión, entre otras.

Figura 1-XI Clasificación de los tipos de mecanismo de encapsulación acorde a la naturaleza de la operación (Kwak, 2014; Sonawane; et al., 2020; Zuidam & Nedović, 2010).

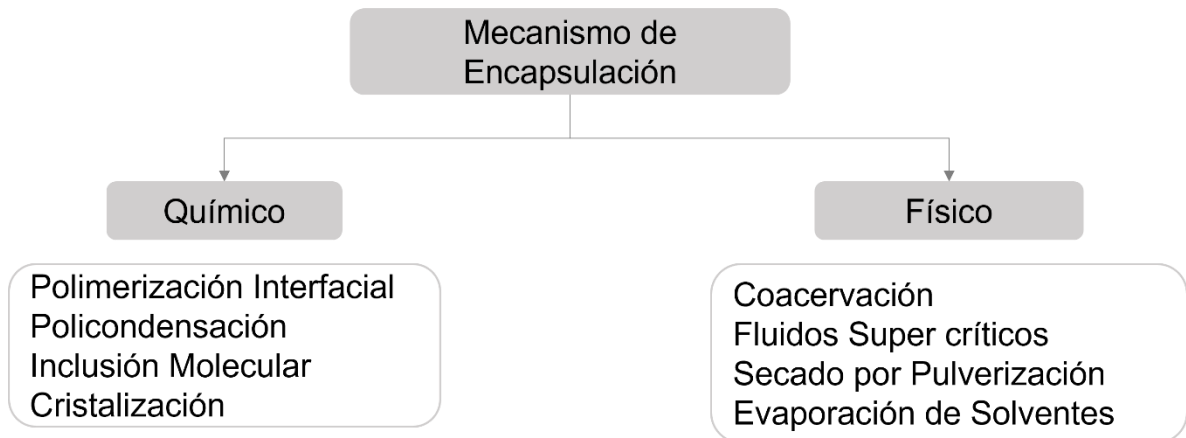
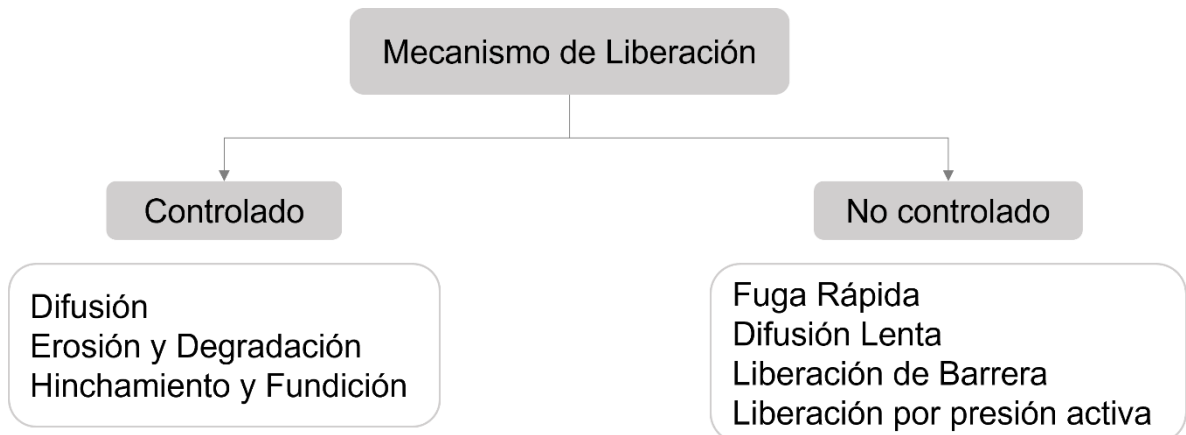


Figura 1-XII Clasificación de fenómenos involucrados en el mecanismo de liberación (Kwak, 2014; Sonawane; et al., 2020; Zuidam & Nedović, 2010).



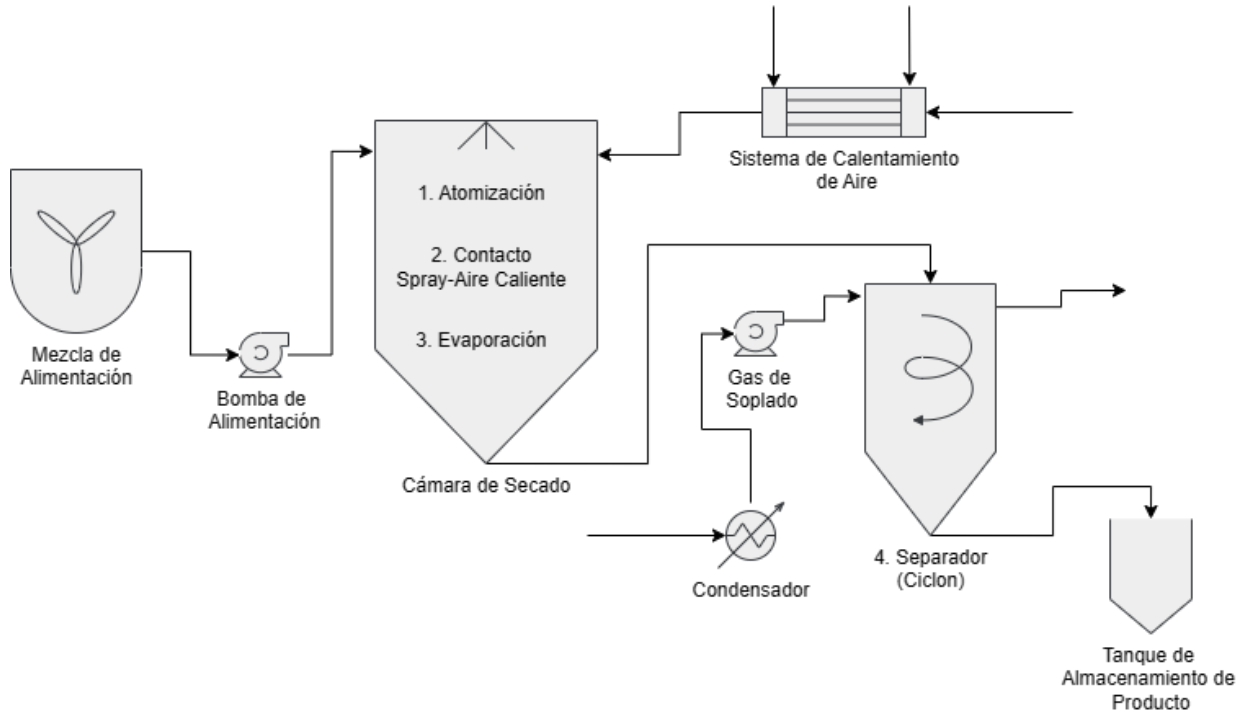
### *Secado por Pulverización (Spray Drying)*

Es uno de los mecanismos de más amplio uso en la industria, presentando aplicaciones en fragancias, fármacos y saborizantes como material nuclear (Kwak, 2014). El Spray Drying tiene origen en Estados Unidos, donde registra su primera patente en 1872, el proceso jugó como una ficha clave en la segunda guerra mundial con su impacto en la industria de lácteos para la producción continua de leche en polvo (Anandharamakrishnan & Padma Ishwarya, 2015). Desde entonces, diferentes investigaciones y desarrollos del método han permitido su mayor diversificación e impacto como camino para prolongar la vida útil de diferentes tipos de productos. El proceso consiste en el desarrollo de las siguientes etapas (Mishra, 2015; Zuidam & Nedović, 2010):

- Atomización de la solución alimentada
- Interacción entre las gotas de la solución y el gas de secado
- Evaporación del vehículo transportador del material encapsulante
- Segregación de tamaño de partícula

Estas secuencias pueden ser identificadas como se presenta en la Figura 1-XIII, tres de estas etapas se desarrollan dentro del volumen de control de la cámara de secado, mientras que la operación de separación se relaciona con un equipo y operación independiente como el ciclón. El proceso inicia con el bombeo desde el tanque de alimentación hasta el equipo de secado. Al ingresar, el alimento pasa a través de un accesorio de atomización (p.e. atomizador de disco rotatorio, boquilla de presión, boquilla neumática, boquilla ultrasónica, etc.) (Anandharamakrishnan & Padma Ishwarya, 2015; Mishra, 2015). El accesorio, por medio de un arreglo mecánico, genera una aspersion de la emulsión permitiendo definir la distribución de tamaño de partícula. Las gotas allí generadas, se encuentran en la parte superior con el gas caliente de secado, teniendo lugar una evaporación y secado de las partículas. Finalmente, estas son “tamizadas” por medio de una operación de separación (p.e. ciclón, filtro de bolsa, precipitador electrostático, etc.) (Ishwarya & Anandharamakrishnan, 2017; Mishra, 2015).

Figura 1-XIII Descripción grafica genérica del proceso de *Spray Drying*. Adaptado de:(Anandharamakrishnan & Padma Ishwarya, 2015)



A lo largo de la operación se pueden identificar diferentes parámetros importantes dentro del desarrollo de sus etapas. En la etapa de atomización se le asocian las corrientes de alimentación y de gas de secado. Allí, los parámetros de viscosidad, razón de flujo y tensión superficial son las variables resaltantes de la corriente de alimentación; y en cuanto al flujo de gas, las variables de temperatura de entrada y de salida. En el atomizador, acorde a su elección, la variable más importante es la presión de atomización o la velocidad de disco. Como producto de esta etapa, se generan los parámetros de densidad y tamaño de partícula, las cuales forman parte del diseño y desarrollo de la separación. En esta última etapa, se generan variables asociadas al rendimiento de operación de *Spray Drying*, el contenido de humedad y la distribución de tamaño de partícula (Ishwarya & Anandharamakrishnan, 2017).

### *Coacervación*

Consiste en la separación de una solución macromolecular en dos fases inmiscibles. Una fase conocida como la *fase densa coacervada*, relaciona los encapsulados formados por



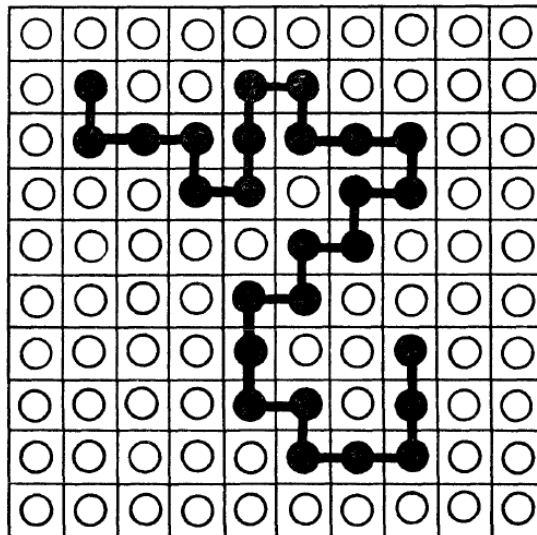
las macromoléculas que capturan el material nuclear por medio de la formación de complejos entre sus grupos funcionales; mientras que su otra fase en equilibrio, se designa como la *fase diluida* y contiene en disolución algo de las macromoléculas y del material nuclear no capturado (Diane J. Burgess, 1994). La separación se lleva a cabo por medio de una desolvatación causada por la modificación de parámetros como el pH, carga iónica o la temperatura; por lo cual, este proceso es asemejado como un método de floculación o precipitado (Jun-xia et al., 2011). El proceso no requiere elaborada instrumentación o equipo para su desarrollo, pero si el control de diferentes variables (Devi et al., 2017). Al mismo tiempo es un proceso con un gran abanico de aplicaciones, entre las cuales se encuentran en la industria farmacéutica como es su aplicación el uso en tabletas de fenobarbital, encapsulados de indometacina en sus formulaciones como supositorios, entre otras (D. J. Burgess, 1990; Devi et al., 2017).

Siguiendo con este razonamiento, cuando solo una macromolécula está presente, es conocida como *coacervación simple* y si se identifican dos o más macromoléculas se conoce como *coacervación compleja* (Diane J. Burgess, 1994; Jun-xia et al., 2011; Timilsena et al., 2016). La coacervación simple se desarrolla como la alteración de las condiciones, tales como la adición de un anti-solvente, micro-iones o cambios de temperatura, de tal modo que se conduce a la macromolécula a un estado deshidratado. En la coacervación compleja, interviene la interacción de cargas opuestas; una cargada positivamente, usualmente relacionado con el uso de proteínas; y otra con carga negativa, asociado al uso de polisacáridos (Diane J. Burgess, 1994; Jun-xia et al., 2011; Timilsena et al., 2016). En ambos procesos, el simple y el complejo, el solvente es atrapado en los bucles de las macromoléculas a medida que se asocian, efecto conocido como oclusión de solvente (Diane J. Burgess, 1994; Timilsena et al., 2016, 2017). Dentro de este proceso no se contemplan efectos donde se presentan interacciones específicas de sitio entre las macromoléculas, tan solo se contemplan las interacciones suficientes para el movimiento fluido para organización de los complejos (Diane J. Burgess, 1994; Timilsena et al., 2016, 2017). En caso contrario, este efecto llevará a un proceso de precipitado, lo cual se le atribuye a las altas densidades de carga de las macromoléculas (Diane J. Burgess, 1994; Jun-xia et al., 2011; Timilsena et al., 2016, 2017).

#### 1.4.2.1.1 Coacervación Simple

Este se lleva a cabo por la intervención de un agente coacervante (o agente deshidratante), el cual permite promover las interacciones polímero-polímero por encima de las interacciones polímero solvente (Diane J. Burgess, 1994). Bajo este contexto, se entiende entonces que el sistema se encuentra modelado bajo modelo de solvatación polimérica, adecuándose a la correlación teórica de Flory-Huggins, más puntualmente el parámetro  $\chi$  (Abe et al., 1996; Diane J. Burgess, 1994; Huggins, 1942; Muthukumar & Edwards, 1989). Este parámetro se basa en la teoría de red líquida, la cual presenta a la cadena polimérica como una sucesión de  $n$  segmentos, donde cada uno de estos representan el volumen de una molécula de solvente, donde una solución polimérica puede representarse en un modo bidimensional, como se presenta en la Figura 1-XIV (Abe et al., 1996; De Paul J. Flory, 1953; Muthukumar & Edwards, 1989; Sudhakar et al., 2018). A partir de esto se realiza un desarrollo termodinámico de la energía libre de Gibbs que permita describir la miscibilidad de las soluciones con lo que se llega al parámetro  $\chi$ .

Figura 1-XIV Representación bidimensional de la cadena polimérica en base a la representación de la teoría de red líquida en el desarrollo de la teoría de Flory-Huggins. Tomado de: (De Paul J. Flory, 1953).



Es así como este parámetro adimensional es un elemento clave para describir la solvatación en los polímeros. Es de notar que al aumentar el valor de este parámetro ( $\chi$ ), la coalescencia aumenta, por tanto deberá existir un valor mínimo crítico de  $\chi_{Cr}$  el cual se debe superar para que se lleve a cabo la coacervación (Diane J. Burgess, 1994; Huggins,

1942; Rodriguez et al., 2014). Así pues, efectos promotores de la coalescencia buscan el aumento del parámetro  $\chi$ . Para determinar este valor se puede hacer uso de la ecuación 1.1, donde  $r$  representa la relación entre el volumen molar del soluto polimérico y el solvente (Diane J. Burgess, 1994). La Ecuación 1.1 es una herramienta útil, esta permite interpretar la dificultad del proceso de coalescencia simple a la hora de selección de la macromolécula, ya que por medio de esta relación y el peso molecular mitigará el valor de  $\chi$  (Diane J. Burgess, 1994; Curt Thies et al., 1994; Schmitt et al., 1998).

$$\chi = \frac{1}{2}(1 + r^{-1/2})^2 \quad 1.1$$

Los efectos de las interacciones intermoleculares incrementan el parámetro  $\chi$ , por lo que el ordenamiento entre estas y el uso de un agente coascervante con lleva a la formación del encapsulado. El uso de estos agentes elude la fase coascervante proveyendo mayor movilidad más libre de las macromoléculas para el coacervado, esto se evidencia en una disminución en la viscosidad del sistema (Diane J. Burgess, 1994; Timilsena et al., 2016, 2017).

#### 1.4.2.1.2 Coacervación Compleja

Las interacciones electrostáticas entre las macromoléculas llevan a un efecto de reducción de energía libre del sistema, esta disminución entrópica da como efecto la complejación entre estas moléculas. Bungenberg de Jong demostró la formación de complejos insolubles bajo condiciones específicas de pH y fuerza iónica, a este proceso lo llamó Coacervación Compleja (D. J. Burgess, 1990; Diane J. Burgess, 1994; Curt Thies et al., 1994; Schmitt et al., 1998). Para este tipo de coacervación, la carga electrostática es la variable más relevante, esto debido a que las interacciones entre los biopolímeros son principalmente electrostáticas, y presentan una fuerte dependencia al pH y la fuerza iónica (Schmitt et al., 1998). Bajo este escenario, a menos que los polielectrolitos presenten cargas opuestas la coacervación no se llevará a cabo. Sumado a esto la magnitud de la carga también es un factor de relevancia, si esta no es suficiente, el proceso se verá suprimido; o en caso contrario, estas al ser muy altas, dará lugar a un proceso de gelificado o precipitado. Acorde a la observación de diferentes ensayos del comportamiento de los sistemas, se recalcan diferentes aspectos en su desarrollo (De Kruif et al., 2004; Schmitt et al., 1998):

- Si uno de los polielectrolitos es fuerte, el precipitado será más espontáneo que la coacervación en fase líquida.
- A una relación máxima de macromoléculas para la formación del coacervado el complejo formado es neutro.
- A pesar de presentar un gran exceso de algún polielectrolito, la carga del complejo es moderada.
- Las sales presentan un efecto disociativo en todos los polielectrolitos. Si esta es muy alta, los iones forman una película densa alrededor de las macromoléculas, si por el contrario son bajas, la complejación de las macromoléculas puede ser suprimida por la extensión de estas.
- La concentración de la sal tanto en la fase diluida como en la fase concentrada son aproximadamente iguales.
- En la fase líquida coacervada se presenta una clara movilidad entre ambos polímeros.
- El peso molecular no solo impacta el sistema en términos de solvatación, a su vez, altos pesos moleculares conllevan a efectos de gelificación o precipitado, o por el contrario, bajos pesos moleculares interactúan por apareamiento de iones en lugar de la coacervación.
- La temperatura tiene un efecto despreciable en la interfase. A pesar de esto, las bajas temperaturas favorecen la coacervación por medio de la interacción polímero-polímero.

El tratamiento teórico de la complejación de las macromoléculas para el proceso de coacervación se ha descrito por medio de la descripción experimental del sistema (Burger & Burge, 2009; Diane J. Burgess, 1994; De Kruif et al., 2004; Schmitt et al., 1998; Turgeon et al., 2003). Dentro de los muchos estudios que se han desarrollado para elucidar más claramente el mecanismo este aún no es completamente definido (Timilsena et al., 2017). Para esto la teoría tiene que comprender las bases fundamentales de los mecanismos de separación de fases y la predicción de la estabilidad de los sistemas poliméricos (Curt Thies et al., 1994). En este proceso, han surgido cuatro teorías que desde un panorama general para el modelamiento del sistema:

#### **1.4.2.1.2.1 Teoría de Voorn-Overbeek**

Los autores Voorn y Overbeek, parten de los datos descritos por Bungenberg de Jong, quien desarrolló su trabajo usando un sistema encapsulante de gelatina-goma arábica. Este fue descrito por los autores como un fenómeno espontaneo, en el cual, las cadenas de macromoléculas con carga opuesta interactúan por medio de sus cargas electrostáticas para depositarse (Burger & Burge, 2009; D. J. Burgess, 1990; Diane J. Burgess, 1994; Tolstoguzov, 2003; Turgeon et al., 2003). Mientras que el medio dispersante permite el favorecimiento del desarrollo entrópico, tendiendo al arreglo de las macromoléculas (Curt Thies et al., 1994; De Kruif et al., 2004; Schmitt et al., 1998). Bajo este este escenario los autores proponen las siguientes consideraciones (Curt Thies et al., 1994; De Kruif et al., 2004; Schmitt et al., 1998):

- Los polielectrolitos presentan una configuración aleatoria de hélice.
- Las cargas están distribuidas a través de toda la solución independientemente en donde encuentren ubicadas en la cadena.
- Las interacciones solvente-macromolécula (soluto) son despreciables y las mismas a lo largo de las cadenas.
- No existen interacciones intermoleculares específicas entre los polielectrolitos que irrumpen su estructura tipo hélice.

Estas suposiciones describen este proceso espontaneo donde las moléculas, a pesar de la interacción electrostática entre sí, presentan un movimiento libre en la fase líquida (D. J. Burgess, 1990; Curt Thies et al., 1994; Schmitt et al., 1998). Allí, el proceso de deposición se lleva a cabo gracias a la captura de solvente intersticial, que facilita el reordenamiento de las cadenas sin comprometer la integridad de su estructura helicoidal (Curt Thies et al., 1994). Bajo este mismo escenario, los factores que impactan la coacervación son la densidad molecular, el peso molecular de los polímeros, temperatura, constante dieléctrica y los parámetros de interacción de Huggins (Schmitt et al., 1998). En su base teórica Voorn y Overbeek usaron la teoría de Debye-Huckel para el uso de las descripciones interactivas del modelo de Flory-Huggins (Curt Thies et al., 1994), de este modo se permitió cuantificar las condiciones críticas de coacervación en un sistema de sales polielectrolíticas de dos componentes (D. J. Burgess, 1990; Curt Thies et al., 1994; Schmitt et al., 1998).

Los micro-iones suelen aumentar la solvatación de los polímeros, pero en contraste desfavorece la densidad de carga (Curt Thies et al., 1994; Schmitt et al., 1998).

#### **1.4.2.1.2.2 Teoría de Veis-Aranyi**

Contemplando las condiciones opuestas con las que se trabajó en la teoría de Voorn-Overbeek (Schmitt et al., 1998). Este modelo conocido como “*modelo agregado de fase diluida*” se considera como un proceso que se lleva a cabo por dos pasos. Una etapa inicial en donde las macromoléculas interactúan electroestáticamente por acción de sus cargas opuestas, una segunda etapa donde el movimiento intermolecular va llevando al sistema al aumento configuracional de la entropía por medio de la mezcla (Curt Thies et al., 1994). En consecuencia, esto genera una fase coacervada concentrada en equilibrio con una fase diluida. Aquí los parámetros electrostáticos se desarrollan bajo la densidad de carga y la fracción de volumétrica del polímero (Schmitt et al., 1998). Estos permiten contemplar la energía libre del intercambio molecular entre las fases separadas durante el proceso (Curt Thies et al., 1994). El parámetro  $\chi$  presenta un comportamiento lineal con la concentración del polímero, y de manera importante este coincide con la concentración crítica de mezclado el cual, fuera de esta condición, no se logra llevar a cabo el coacervado (Curt Thies et al., 1994).

Estos elementos permiten vislumbrar que la configuración entrópica es considerada como el motor de ejecución del proceso de la coacervación, las interacciones soluto-solvente pueden llegar a ser significativamente despreciables y no se considera el proceso de manera espontánea (Curt Thies et al., 1994).

#### **1.4.2.1.2.3 Teoría de Nakajima-Sato**

Bajo esta teoría se desarrolla una adición al propuesto por Voorn-Overbeek, alineándose bajo la consideración donde las cargas deben estar distribuidas de manera uniforme en ambas fases (Curt Thies et al., 1994; Schmitt et al., 1998). Para lo cual, el tratamiento de los coeficientes electrostáticos del parámetro de Huggins se ha modificado dando lugar a una nueva definición del valor crítico de coacervación (Schmitt et al., 1998).

#### 1.4.2.1.2.4 Teoría de Tainaka

Por su parte Tainaka adopta los principios de agregación y de fase diluida del modelo teórico de Veis-Aranyi (Curt Thies et al., 1994). Allí los polímeros se agregan para la formación de coacervado desde su fase inicial y se tienen en cuenta que estos agregados se encuentran en ambas fases (coacervada y diluida) en equilibrio (Schmitt et al., 1998). Partiendo de esto desarrolla el tratamiento bajo el uso de la expansión de los coeficientes viriales (Schmitt et al., 1998). En la fase coacervada estos agregados se superponen aumentando su carga electrostática y por tanto la densidad electrónica del polielectrolito (Schmitt et al., 1998). En consecuencia, la separación de fases es llevada a cabo por la separación de cargas y el aumento de su peso molecular (Schmitt et al., 1998). Este modelo permite explicar la coacervación cuando se realiza a altas concentraciones de sal y relaciones proteína-polisacárido desiguales (Curt Thies et al., 1994; Schmitt et al., 1998).

Estas interacciones entre las proteínas y polisacáridos conllevan a la formación de complejos que se insolubilizan dando pie a la separación de fases (Devi et al., 2017). En general, es un proceso con una reducida complejidad de etapas y procesos, pero si presenta varias limitaciones. Este requiere un pH definido para su ejecución, la estabilización comúnmente requiere de agentes de entrecruzamiento (también conocido como agente coacervante) o control de la temperatura, además, gran parte de la captura depende del grado de entrecruzamiento (Curt Thies et al., 1994).

El entrecruzamiento relaciona de manera importante las interacciones intermoleculares y por tanto tiene una fuerte relación con el pH del proceso. Las tres fuerzas relacionadas en estas interacciones se pueden dividir en tres. La primera, conformada por la carga entre las macromoléculas cargadas (ácidos y bases); la segunda, entre grupos funcionales que conforman los segmentos de la macromolécula con cargas opuestas; la tercera, entre grupos funcionales libres cargados y/o polielectrolitos. De igual forma, estas fuerzas entre si se pueden clasificar como fuertes, débiles, atractivas o repulsivas. Las interacciones son particularmente transitivas presentando efectos de variabilidad volumétrica, en relación con las repulsivas, son encontradas en mezclas proteicas con polisacáridos no iónicos o aniónicos bajo una condición de pH por debajo del punto isoeléctrico ( $pI$ ) de la proteína. Las atracciones fuertes se desarrollan entre proteínas cargadas positivamente ( $pH < pI$ ) y polisacáridos catiónicos de baja fuerza iónica, en contraste, las atracciones débiles se

encuentran entre proteínas cargadas negativamente ( $pH > pI$ ) y polisacáridos aniónicos. Adicionalmente, la conformación de complejos también se pueden producir en ocasiones por la presencia de parches de carga positiva en las proteínas (Schmitt et al., 1998).

Complejos solubles pueden ser formados entre los polielectrolitos cuando no presentan cantidades iguales. Las redes de carga resultantes entre las moléculas desiguales y el solvente producen una solvatación compleja para las interacciones macromoleculares producidas. En contraparte, si las cantidades son iguales, la carga resultante es cero, llevando a la formación de los complejos insolubles (Curt Thies et al., 1994; Schmitt et al., 1998).

Otro tipo de interacciones presentes están conformadas por las zonas de unión entre las macromoléculas. Estas dependen de la composición de las macromoléculas tales como aminoácidos, glucósidos, la secuenciación y aleatoriedad de la hélice en la macroestructura. En estas interacciones se destacan efectos como los puentes de hidrógeno, en donde sus efectos son tales que hacen posible la formación coascervantes solubles, ejemplo de esto se detalla en el sistema gelatina-pectina. En este sistema de complejación se desarrolla en un amplio intervalo de pH debido a este tipo de interacciones, las cuales, siendo conformadas por medio de los efectos a bajas temperaturas, se ven favorecidos los puentes de hidrógeno; al mismo tiempo, los diferentes grados de sustitución en la pectina conforman parches o zonas de unión que construyen complejos débiles que presentan el mismo efecto con la temperatura (Schmitt et al., 1998).

Las interacciones hidrofóbicas también componen otro tipo de interacción importante, estas se ven favorecidas con el aumento de la temperatura por su efecto promotor de la entropía, además, impactan de manera directa a la estructura helicoidal de las macromoléculas. Entre sus contribuciones se contemplan arreglos que favorecen la solubilidad y organización de las macromoléculas para la formación del complejo, esta situación se encuentra en sistemas complejantes entre las proteínas de suero de leche y la goma xantana (Kato et al., 1989; Schmitt et al., 1998).

Las interacciones específicas como los enlaces covalentes también forman parte de estas correlaciones entre las proteínas y los polisacáridos. Estas se dan entre los grupos amino de las proteínas y los grupos carboxilo de los polisacáridos produciendo los grupos amida.



Estas favorecen de manera clave al proceso, ya que estas facilitan la deshidratación o desolvatación del complejo por medio del calentamiento o el enfriamiento. Al mismo tiempo, estos enlaces son un medio práctico para darle estabilidad e irreversibilidad a las variaciones del pH y la fuerza iónica en la formación de los complejos del coacervado. Este tipo de interacciones se destacan en el estudio de sistemas complejos, uno de estos, es el sistema lisosoma de clara de huevo-dextran, allí se encontró que el desarrollo de reacciones de Millard presentan mayor estabilidad por los efectos del aumento de la temperatura (Kato et al., 1989).

### *Encapsulamiento por Fluidos Super Críticos*

El uso de los fluidos super críticos (SCF por sus siglas en ingles *super critical fluid*) en diferentes operaciones han demostrado ser de gran valor operativo, ya que el poder de solvatación selectiva permite la segregación de componentes particulares provenientes de una mezcla. El favorecimiento de propiedades como la difusividad másica facilitan el mecanismo de encapsulación en su etapa de secado por despresurización. Como elemento adicional en los procesos que hacen uso de esta metodología es que el fluido supercrítico puede ser reusado (Ghaderi, 2000).

El principio de desarrollo de esta encapsulación se describe por diferentes rutas, las cuales se clasifican acorde al rol del SCF. La operación relaciona la solvatación del material encapsulante y agente nuclear en el fluido super crítico, luego por la modificación de las condiciones, se extrae el medio obtenido las micropartículas. El  $CO_2$  es uno de los SCF más frecuentes debido a que su región es alcanzada a presiones y temperaturas moderadas evitando la degradación termolábil de las sustancias (Cocero et al., 2009). Dentro de este sistema se considera entonces la interacción del SCF y las estructuras poliméricas de las microcápsulas, este tipo de sistemas presentan un comportamiento que puede ser descrito como un modelo de diagrama de mezclas binarias tipo III (Ghaderi, 2000). En este tipo de diagramas se puede identificar un punto que representa la temperatura critica inferior de solución (LCST por sus siglas en ingles *lower critical solution temperature*), donde a condiciones inferiores a este límite el sistema es completamente inmiscible (Cocero et al., 2009; Ghaderi, 2000).

La miscibilidad se encuentra en función del peso molecular, la estructura molecular y la interacción intermolecular de los compuestos presentados en el sistema; al alcanzar un

equilibrio entre estas variables independientes se forman dos fases líquidas en equilibrio, una rica en polímero y otra en SCF (Cocero et al., 2009). Por esto, es común encontrar que las estrategias se basen en el aprovechamiento de esta fase rica, desarrollando operaciones que favorezcan la precipitación, tales como la manipulación de variables de control en el proceso o la adición de un tercer componente que permite modificar el intervalo de inmiscibilidad del sistema. De las principales variables para este objetivo se contempla la presión, su modificación radica en su comportamiento proporcional con la solubilidad del polímero en el SCF, debido a la ocupación del volumen libre intermolecular de la macromolécula en el medio (p.e. el  $CO_2$ ) a la presión de saturación. En este mismo contexto, para el modelamiento del comportamiento de la fase se pueden hacer uso de ecuaciones de estado modificados como el SAFT (*Statistical Associating Fluid Theory*), PHSC (*Perturbed Hard-Sphere-Chain*) y Sanchez-Lacombe (Cocero et al., 2009; Tomasko et al., 2003).

El material encapsulante debe ser un material que posea una baja toxicidad y una alta biocompatibilidad para su uso, dentro de los materiales más frecuentes en estas aplicaciones se relacionan moléculas con estructuras biopoliméricas, grasas y azúcares (Tomasko et al., 2003). En este mismo sentido se aprovechan sus propiedades de biodegradabilidad in vivo o en un ambiente natural, los biopolímeros se relacionan por medio de biopoliésteres y polímeros de almidón; los poliésteres presentan en sus unidades monoméricas compuestos como el ácido poliláctico y el ácido poliglicólico cuyas rutas de degradación no generan productos tóxicos. Al mismo tiempo, debido a su diferencia de cinética de degradación, una ruta estratégica para controlar esta velocidad es el uso de copolímeros entre estas estructuras, ya que estas presentan velocidades más pequeñas (Cocero et al., 2009). Los polímeros basados en almidones, usualmente se usan en mezclas con otras macromoléculas para intensificar sus propiedades; polímeros glicólicos no biodegradables pero biocompatibles también se presentan entre este grupo de compuestos, entre estos el etilvinilacetato, el polietilenglicol, y algunos polímeros acrílicos (Cocero et al., 2009; Ghaderi, 2000; Tomasko et al., 2003).

#### **1.4.2.1.3** Expansión rápida de soluciones supercríticas (RESS)

También conocido como *Rapid Expansion Supercritical Solutions* (RESS), se desarrolla por medio de la modificación de las condiciones del SCF a través de la presión. En este proceso el soluto disuelto (material nuclear y encapsulante) en respuesta a estos cambios

se precipita mientras que el SCF se expande. La limitación del proceso enfrenta la solubilización entre los componentes y el SCF. Una de las estrategias para modificar esta solvatación, relaciona la intervención de un tercer componente como es el uso de fracciones de trifluorometano o clorodifluorometano (Ghaderi, 2000). Otra estrategia es el uso de un anti-solvente para el polímero, el cual incrementa la solvatación de los solutos (Mishima et al., 2000).

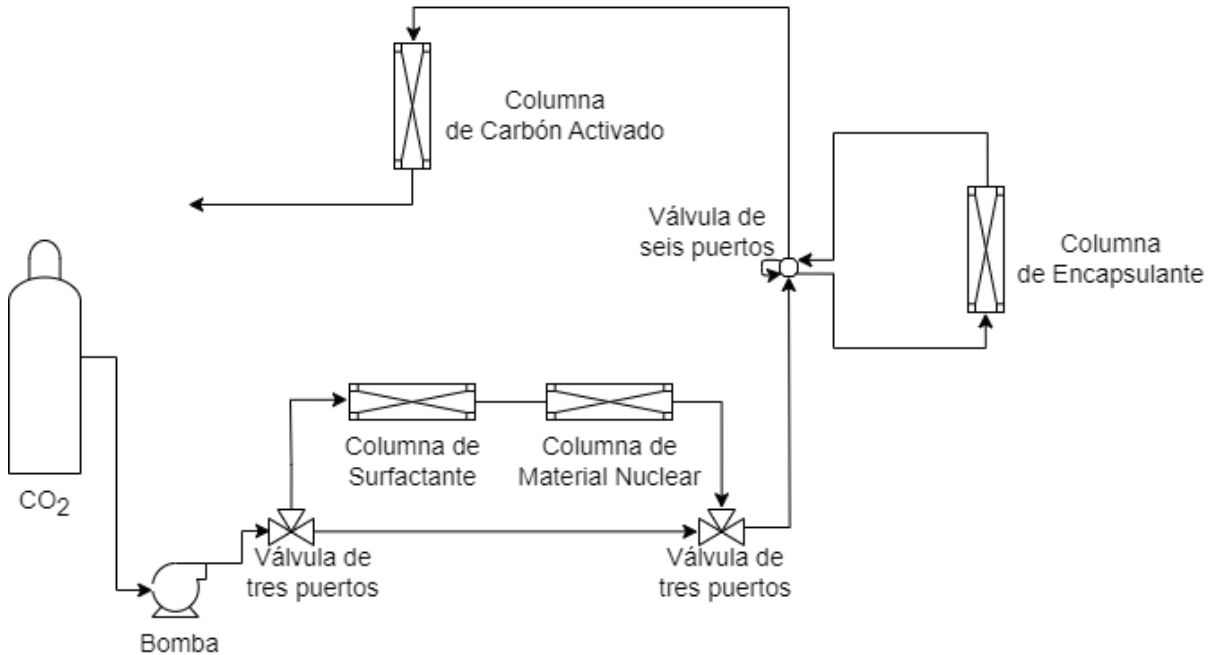
Debido a la naturaleza del proceso, principalmente por la expansión súbita del SCF, el control de la morfología y la carga de material nuclear son variables sensibles en la operación (Yeo & Kiran, 2005). Una forma de controlar estas variables es la precipitación sobre un gas de arrastre con partículas previamente formadas, facilitando el control de carga de partículas, grosor del revestimiento y la composición del gas de arrastre. Para este tipo de controles también se usan mezcladores de alto corte en la cámara de precipitación, aunque así mismo y en comparación, el uso de una operación de lecho fluidizado se desarrolla bajo la acción gravitacional formando partículas con características más uniformes (Cocero et al., 2009).

#### 1.4.2.1.1 Impregnación de solvente supercrítico (SSI)

Conocido como *Supercritical Solvent Impregnation* (SSI), se desarrolla por medio de la impregnación del polímero con el material nuclear (MN) sometiendo en contacto las partículas de las macromoléculas con una solución del MN en SCF (Columna encapsulante; Figura 1-XV) (Kikic & Vecchione, 2003). El sistema puede ser descrito gráficamente como se presenta en la Figura 1-XV, el proceso parte de la columna de material nuclear, en esta el SCF es saturado por el MN, luego, en la columna del carrier, la mezcla resultante es puesta en contacto con el polímero. En la columna de surfactante es posible aumentar la miscibilidad entre los componentes, principalmente con el objetivo de mejorar la dispersión del MN en el polímero (Cocero et al., 2009). La impregnación en el polímero con el MN se lleva a cabo por medio de la precipitación durante la despresurización semejante al mecanismo desarrollado en la metodología RESS, pero esta estrategia disminuye sus propiedades asociado al no poderse llevar a cabo el enlace entre el carrier y el MN, especialmente si este último es líquido a condiciones ambiente. Una mejor alternativa se relaciona en el contacto entre los materiales a condiciones de alta presión para mantener la afinidad del soluto sobre la matriz polimérica (Kikic & Vecchione, 2003; Varona et al., 2011). Otra alternativa es el uso de cosolventes en la solución

polimérica (p.e polidimetilsiloxano) que permitan aumentar la miscibilidad del MN. A pesar de esto, se requiere un mayor estudio de las interacciones entre los componentes que permita describir esta etapa de impregnación (Cocero et al., 2009; Varona et al., 2011).

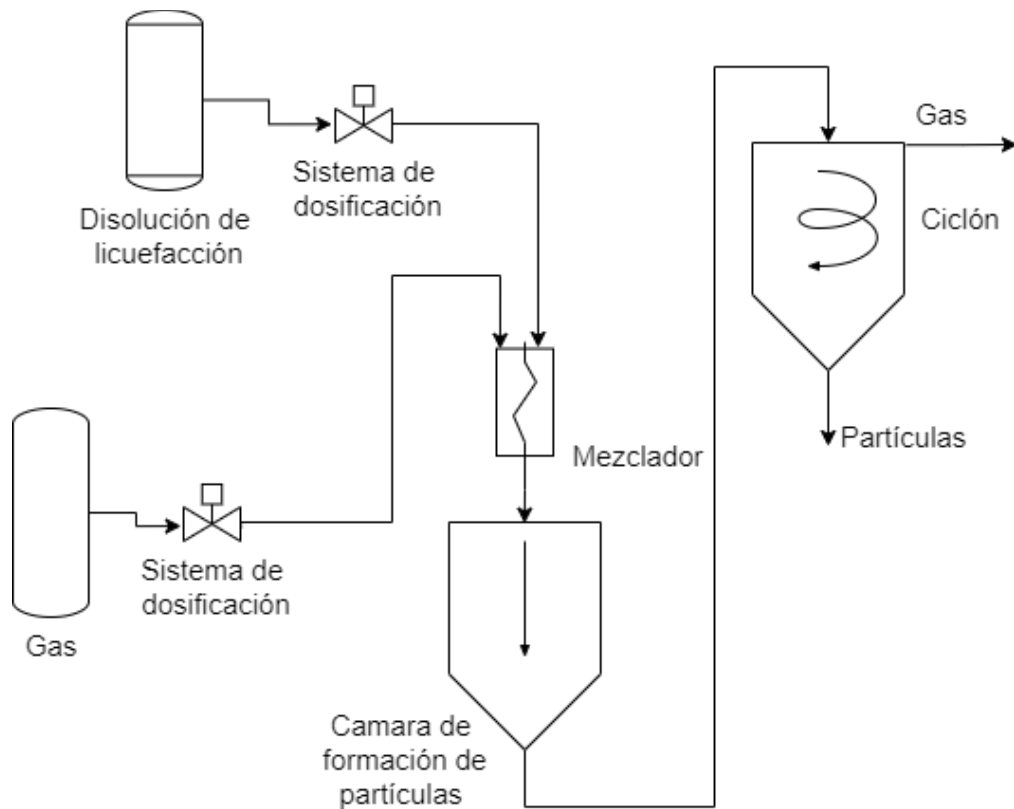
Figura 1-XV Esquematación para la metodología de Impregnación de solvente supercrítico. Adaptado de: (Cocero et al., 2009).



#### 1.4.2.1.1 Partículas de soluciones saturadas de gas (Fluido Supercrítico como soluto; PGSS)

La metodología PGSS (*Particles from Gas Saturated Solutions*) desarrolla propiedades en las partículas con un efecto plastificante y de hinchamiento asociado a la impregnación del ingrediente activo, lo que conlleva a obtener encapsulados con mayor carga de MN (Weidner et al., 2003). Este proceso se desarrolla bajo una metodología donde los materiales se absorben en el SCF a altas concentraciones. Esto inicia con la solución y una posterior expansión rápida a presiones moderadas de la solución saturada a través de una boquilla obteniendo las partículas. Este estado será definido acorde al sistema de compuestos que se relacionen en las partículas y su comportamiento debido a la disminución de temperatura por la liberación del SCF. Una representación de esta metodología se relaciona en la Figura 1-XVI.

Figura 1-XVI Esquematación para la metodología de encapsulación supercrítica SSI. Adaptado de: (Cocero et al., 2009).



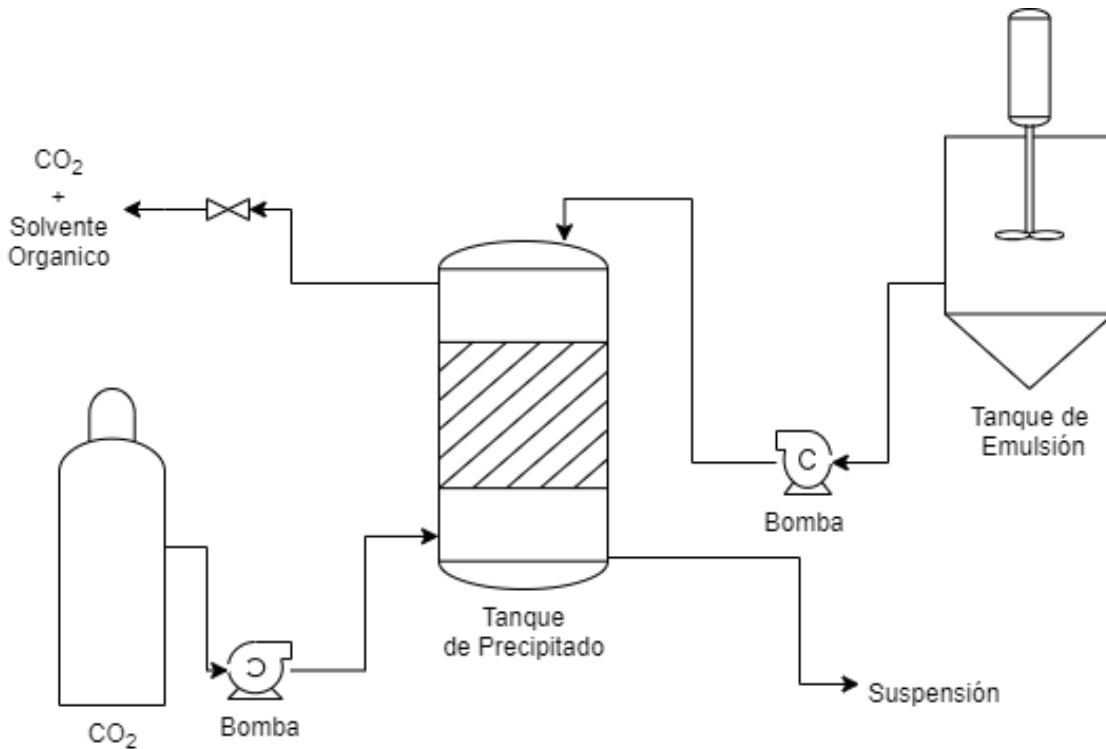
#### 1.4.2.1.2 Fluido supercrítico como Anti-solvente

En estos casos el SCF cumple un papel como componente de precipitación, las metodologías dentro de este grupo de estrategias es la precipitación por anti-solvente super crítico (*Supercritical Anti Solvent Precipitation* o SAS). En este caso se pone en contacto una solución de los materiales de las capsulas en un solvente líquido convencional y el SCF, a medida que este satura la mezcla, el SCF se va agotando mediante extracción, lo que causa la precipitación del soluto (Cocero et al., 2009). El proceso enfrenta dos particularidades, la primera hace relación al MN, en el cual los materiales nucleares y encapsulantes presenten afinidad en el mismo solvente, pero el MN actuará como núcleo para la precipitación de los polímeros encapsulantes (Y. Wang et al., 2004). En un segundo escenario, si por el contrario los materiales nucleares y encapsulantes no presentan afinidad sobre el mismo solvente, se desarrolla una metodología de coprecipitación (Cocero et al., 2009; Hanna & York, 1994; Y. Wang et al., 2004), en esta se relaciona el uso de una boquilla de dos diferentes soluciones para cada

uno de los materiales (nuclear y encapsulante), su diseño permite la inyección simultánea de cada solución en el SCF. El método también se le ha conocido como Dispersión Supercrítica Mejorada de soluciones (*The Supercritical Enhanced Dispersion of Solutions* o *SEDS*) (Cocero et al., 2009; Hanna & York, 1994).

Otra ruta que relaciona al SCF como anti-solvente inicia con un sistema donde se integra un compuesto hidrosoluble a la fase dispersa de una emulsión W/O, por otro lado, el fluido supercrítico es integrado en un solvente orgánico relacionado en la fase continua de este mismo sistema (P. Chattopadhyay et al., 2006, 2007; Pratibhash Chattopadhyay et al., 2003). La extracción del SCF junto con el solvente permite saturar el sistema de la fase dispersa, durante este proceso SCF interviene como un anti-solvente en cada una de las gotas, por lo que estas actúan como un pequeño sistema precipitador gaseoso anti-solvente. Finalmente, el producto obtenido de este proceso es una micro o nano suspensión de partículas en agua (P. Chattopadhyay et al., 2007; Porta & Reverchon, 2008) una representación de este equipo se presenta en la Figura 1-XVII, este mecanismo es de interés debido las propiedades en la producción y morfología de las nanopartículas en su aplicación farmacéutica. A pesar de esto, requiere una mayor comprensión de la interacción o el papel del SCF en la estabilidad de la emulsión (Pratibhash Chattopadhyay et al., 2003; Cocero et al., 2009), y al mismo tiempo, el impacto de las variables en la definición de tamaño de partícula y su relación con los fenómenos en la cinética de precipitación y des-emulsificación (Cocero et al., 2009; Mattea et al., 2009).

Figura 1-XVII Representación de proceso semicontinuo SFEE. La emulsión se alimenta simultáneamente con la corriente de SCF y el solvente orgánico en el tanque de precipitado. Adaptado de: (Cocero et al., 2009)



## 1.5 Emulsiones

Las emulsiones son un sistema disperso de dos líquidos inmiscibles, para desarrollar este sistema se conforma por medio de un proceso de agitación de alto corte que permite la formación de gotas (conocida como fase dispersa) que se encuentran suspendidas en un medio circundante (conocida fase continua). Este tipo de sistemas se clasifican acorde al orden de las fases definidas, y a su vez son nombradas teniendo la naturaleza hidrofílica o lipofílica de los componentes de la fase, encontrando así sistemas W/O, O/W, O/O, entre otras configuraciones. Estas abreviaturas hacen relación a la fase dispersa/fase continua, es decir, W/O describe una emulsión en donde la fase dispersa es de naturaleza hidrofílica, mientras que la fase continua es lipofílica (Binks, 1998; Butler, 1948).

Estos sistemas son naturalmente no espontáneos, por lo que para entender su estabilidad se parte teniendo en cuenta su descripción por medio del modelo de Gibbs para el contacto superficial entre las dos fases inmiscibles (Tadros, 2009). En este, la energía libre de la superficie contempla el termino entrópico, un término relacionado a la energía interfacial y

un término composicional (Ecuación 1.2). Si se tiene en cuenta una temperatura y composición constante el modelo se reduce a la expresión presentada en las Ecuaciones 1.3 y 1.4, este desarrollo permite identificar dos aspectos, el primero, es la relación de la definición de la tensión superficial ( $\gamma$ ) (Ecuación 1.4) como el cambio de energía libre Gibbs ( $G^\sigma$ ) por el cambio en el área de contacto entre las fases inmiscibles ( $A$ ). Por lo que para un sistema de una tensión superficial definida, de grosor de interfase  $\sigma$ , a mayor área de contacto mayor será su energía libre Gibbs y por tanto menos espontaneo o estable será el sistema (Tadros, 2009, 2017).

$$dG^\sigma = -S^\sigma dT + Ad\gamma + \sum n_i d\mu_i \quad 1.2$$

$$dG^\sigma = Ad\gamma \quad 1.3$$

$$\gamma = \left( \frac{\partial G^\sigma}{\partial A} \right)_{T, n_i} \quad 1.4$$

Para describir el proceso de emulsificación, se puede identificar un sistema bifásico entre dos fluidos no miscibles como se presenta desde un estado *I* en la Figura 1-XVIII, en este se representa la fase oleosa con un área de interfase definida como  $A_1$ . Una vez realizado el proceso de agitación de alto corte (proceso de emulsificación), esta fase oleosa se subdivide en numerosas gotas de tamaño nano o micrométrico a lo que se puede percibir en un estado *II* (Figura 1-XVIII), obteniendo un aumento en el área de intersección a un valor  $A_2$ . Durante este proceso la tensión superficial  $\gamma_{12}$  sigue siendo la misma, por lo que el cambio energético involucrado allí se ve definió por la contribución de la energía de superficial y entrópica del sistema (Tadros, 2009, 2017).

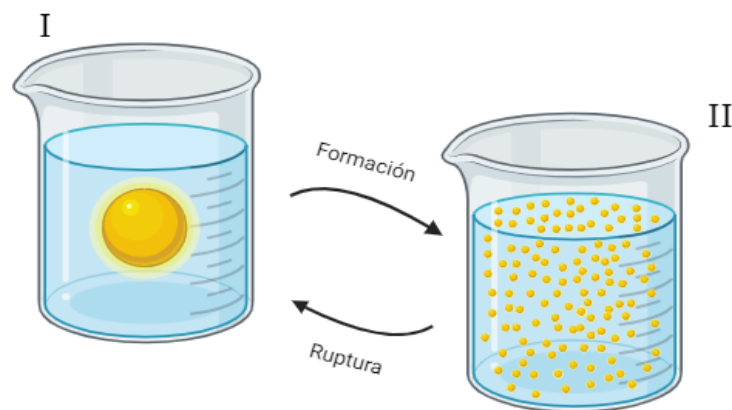
$$\Delta G^{form} = \Delta A\gamma_{12} - T\Delta S^{conf} \quad 1.5$$

Como se presenta en la ecuación 1.5 el termino de energía de superficie relaciona un cambio en el área de interfase ( $\Delta A = A_2 - A_1$ ), el cual para este tipo de procesos contribuye de manera positiva. Por otro lado, un aumento en el término entrópico ( $\Delta S^{conf}$ ) es asociado a la formación de numerosas gotas. En la mayoría de las situaciones entorno a este proceso, se contempla entonces que para la Ecuación 1.5 el término interfacial es significativamente mayor respecto a su término entrópico ( $\Delta A\gamma_{12} \gg T\Delta S^{conf}$ ), lo que resulta en una energía de Gibbs positiva, por tanto, un proceso no espontaneo y termodinámicamente inestable. Así pues, la formación de la emulsión puede presentar diferentes fuerzas motrices que fomenten su ruptura, entre estas son (Tadros, 2009, 2017):



- El cremado o sedimentado, hace relación al resultado de fuerzas externas como la centrífuga o la gravitacional, separando las gotas grandes en la parte superior de las más pequeñas en la parte inferior.
- La separación producida por la floculación relaciona la agregación de las gotas y la formación de grandes unidades, esto como resultado de las interacciones por acción de las fuerzas de van der Waals, ya que las fuerzas de repulsión no son lo suficientemente fuertes para mantener las gotas a una distancia tal que su fuerza de atracción las supere para formar agregados.
- La separación que se conoce como maduración de Ostwald, surge como consecuencia de la solubilización de las gotas más pequeñas de la fase dispersa en la fase continua, debido a esto, se fomenta la migración de los componentes nuevamente a las gotas más grandes y con el paso del tiempo una separación semejante al cremado.
- La coalescencia relaciona la ligera formación de una película en la parte superior en la superficie de la emulsión como resultado de la fusión de gotas de fase dispersa.
- La fase inmersa se da por efectos a través del tiempo o de condiciones que conllevan a la inversión de un sistema a otro como una emulsión W/O a una O/W. Esta transición se asocia a la una formación de múltiples emulsiones (p.e W/O/W, fase hidrofílica dispersa en fase lipofílica y posteriormente estas dispersas en fase hidrofílica).

Figura 1-XVIII Esquematización de la formación y ruptura de una emulsión (Tadros, 2009, 2017)



Para evitar estos procesos de ruptura, se hacen uso de componentes como surfactantes o polímeros, estos entran en la interfase de la distribución de gotas de cada uno de los sistemas (Rähse, 2019b; Tadros, 2009), en general, su función radica en la naturaleza hidrofílica y lipofílica de su estructura que permite mitigar la tensión superficial y facilita la formación gotas y su dispersión. Estos permiten la reducción de la tensión superficial disminuyendo el término positivo en la energía libre, por otro lado, la agitación adecuada permite aumentar la entropía del sistema favoreciendo el termino negativo de esta misma expresión (Ecuación 1.5). Estas variaciones durante el proceso desarrollan una barrera energética facilitando la estabilidad del estado *II* (Figura 1-XVIII) evitando su ruptura por el aumento de la espontaneidad del proceso (o disminución del término  $\Delta G$ ) (Tadros, 2009, 2017).

### 1.5.1 Emulsiones Cosméticas

Las emulsiones cosméticas consisten en un 90% de componentes que ajustan la formulación en términos de preservación, estabilidad, viscosidad y atributos sensoriales (textura, olor, color); y un 10% en componentes activos que hace referencia a un compuesto o mezclas que desarrollan una función específica en el uso tópico (p. e. despigmentante, productor de colágeno, etc.). Entre el grupo de componentes que permiten ajustar la formulación, esta principalmente conformado por los excipientes los cuales son los emulsificantes (y/o co-emulsificantes), modificadores reológicos, antioxidantes, preservantes, ácidos o bases (ajuste de pH), agentes complejantes y aunque no en mayor medida, componentes solubilizantes, perfumes, antiespumantes o liposomas. A modo de ejemplo, en Tabla 1-2 se presentan algunos compuestos y sus funciones (además de una proporción común) dentro de las formulaciones cosméticas emulsionadas en la categoría de cuidado de la piel (Rähse, 2019d).

Tabla 1-2 Relación de algunos excipientes más comunes y sus proporciones en las fórmulas cosméticas de cuidado de la piel (Rähse, 2019d)

Función	Compuesto	Proporción común en formulaciones (%w/w)
Emoliente	Aceite de Almendras	4
	Aceite de Rosas	3
	Aceite de Cannabis	3
	Manteca de Karité	3
Vitaminas	Panthenol	2,5

	Niacinamida	2
	Vitamina E	1
Sustancias Hidratantes	Glicerol	3
	Sorbitol	3
	Ácido hialurónico	0,1
	Alantoína	0,1
Preservante (y regulador de pH)	Sorbato de Potasio	0,25
	Citrato trisodico o dihidratado	0,64
	Ácido cítrico monohidratado	0,16
Emulsionante (co-emulsionante, Modificadores reológicos)	Palmitato de Cetilo	1,5
	Goma Xantana	3,5
	Aceite de colza hidrogenado	1
	Monoestearato de sorbitan	4,5

Dentro del grupo de excipientes el principal compuesto de mayor importancia es el emulsionante, por esto un concepto importante para su selección es el *Balance Hidrofilico-Lipofilico* o HLB por sus siglas abreviadas en inglés (Hydrophilic/Lipophilic Balance) (Rähse, 2019b, 2019c). Este se determina por medio de diferentes herramientas matemáticas, una de esta y la más empleada se presenta en la Ecuación 1.6, allí se relaciona la porción de la masa molecular hidrofílica de la molécula ( $MG_H$ ) y la masa molecular para la sección hidrofóbica ( $MW$ ). Sus resultados acordes a la escala creada por Griffin, contemplan valores entre 0 a 20, donde un valor de cero relaciona una sustancia completamente lipofílica y caso opuesto para su valor de 20 (Rähse, 2019d). Acorde a esta escala los tensoactivos con valores entre 3 a 8 representa emulsionantes solubles en fase oleosa, deseables para emulsiones del tipo W/O; para moléculas con valores entre 11 a 17 son deseables para los sistemas emulsionados tipo O/W. Por otro lado, en un intervalo de 8 a 11 caracteriza una transición entre ambas fases inmiscibles (Rähse, 2019a; Tadros, 2009).

$$HLB = \frac{MG_H}{MW} \times 20 \quad 1.6$$

La selección de los otros ingredientes ya no solo se limita a su función química, a su vez y debido a la alta regulación y control de los componentes, se evidencia cada vez más una cierta transición de una tendencia comercial a exigencia básica entorno al grado de “naturalidad” del producto. Este efecto va en línea a una conciencia del consumidor no solo en el uso de ingredientes funcionales e inocuos, al mismo tiempo con una conciencia de un producto resultante de un proceso responsable, de origen natural, con controles en la

disposición de materiales (p.e. empaques) y desarrollo de compuestos biodegradables (p.e. residuos de jabones faciales) (Rähse, 2019a; Tadros, 2009). En relación con los extractos naturales, estos son cada vez más estudiados por sus funcionalidades y como fuentes de cierto tipo de compuestos que facilitan el uso de la proclama “natural”, esta se le concede a aquellos productos o compuestos obtenidos de sustancias o fuentes naturales, y que, a su vez, son solamente procesados en operaciones físicas con compuestos como el agua, etanol, glicerol o ácido carbónico. Este enfoque atiende una regulación cada vez más restrictiva en una amplia gama de excipientes dentro de las formulaciones cosméticas, resultantes por una mayor disposición de estudios y evaluación de sus efectos no solo en términos ambientales, también en su impacto en la salud humana (Rähse, 2019e).

## 2. Metodología

Para desarrollar el encapsulamiento del aceite de cannabis, se parte de la selección de la metodología a partir de las operaciones revisadas (secado por pulverización, fluidos super críticos y coalescencia) de donde se selecciona la coacervación teniendo en cuenta tres criterios. El primero, hace relación al acceso tecnológico que requiere el proceso, entre las metodologías comparadas el secado por pulverización y la encapsulación por fluidos supercríticos requieren equipos y diseños que a pesar de ofrecer una mayor eficiencia se le asocian altos costos y recursos. La coalescencia, en contraste, requiere tecnología (en términos de equipos y materiales) accesible y de bajo costo tanto para su desarrollo, como un primer acercamiento en cuanto al encapsulamiento como estrategia. Un segundo criterio, hace referencia a los antecedentes de esta tecnología para el tratamiento de aceites esenciales, desde este aspecto se encontraron distintas referencias que desarrollan esta metodología no solo en evaluaciones de aceites esenciales de distinta naturaleza, a su vez, diferentes componentes con propiedades fisicoquímicas que mostraban a este con una versatilidad deseable para su desarrollo; esto permitió filtrar y seleccionar con más detalle los materiales y condiciones del proceso. El tercer criterio correlaciona la disponibilidad y acceso de los materiales dentro de la metodología para la formación del encapsulado y su aislamiento; en este aspecto se destacó en la selección de materiales (principalmente encapsulantes) que siguieran la línea de origen natural con aplicación segura dentro de la formulación cosmética emulsionada.

Definido el proceso y a partir de la revisión bibliográfica se planteó la metodología, la cual posteriormente a la elaboración de los encapsulados se evaluaron sus características. En este apartado las capsulas obtenidas se someten a tres mediciones: medición de potencial Z vs pH del medio, análisis termogravimétrico y microscopía electrónica de barrido. En el potencial Z se buscó determinar su comportamiento frente al pH como variable definida para los productos cosméticos, para el caso del análisis termogravimétrico se desarrolló con el fin de identificar el encapsulamiento del aceite, realizando así el perfil no solo para

las capsulas, a su vez para los materiales relacionados en estas; en relación con la microscopia electrónica de barrido permitió identificar la morfología y el aspecto del producto obtenido del proceso planteado.

Entorno a la aplicación de las partículas en una formulación emulsionada se desarrolló integrándolas partículas dentro del proceso de elaboración de la formula. Remarcando el objetivo de elaborar un producto con mayor naturalidad, se seleccionaron materias primas de origen natural, a su vez la formula desarrollada se planteó como un formato aplicable para una emulsión de uso corporal o facial. A fin de evaluar el impacto de la estabilidad de la formula con la presencia de las partículas, se somete a ensayo cuatro prototipos de la formula: sin encapsulado (blanco), con encapsulado al 0.15%, 0.2%, 0.25% a temperatura ambiente y a 45°C durante un mes.

## **2.1 Mecanismo de Encapsulación**

Partiendo de la bibliografía seleccionada se filtran los procedimientos de coalescencia compleja que relacionaran los materiales seleccionados, los cuales fueron la gelatina Tipo A (proteína) y la goma xantana (polisacárido). Como resultado de la revisión se tomaron seis diferentes referencias que utilizan estos materiales con el fin encapsular diferentes materiales (Jizomoto et al., 1993; Luzzi & Gerraughty, 1967; Lv et al., 2013; Nakagawa & Nagao, 2012; Palmieri et al., 2008; Takenaka et al., 1980). Entre los compuestos que conforman el material nuclear en sus procedimientos se identifican materiales con fines farmacéuticos y aceites de origen tanto de animal como vegetal, de estos se identifican las etapas dentro del procedimiento, condiciones favorables y modificaciones que permitan resultados óptimos, al mismo tiempo la mitigación de componentes con actuales restricciones de uso (p.e glutaraldehído).

El mecanismo de encapsulación planteado contempla a modo general tres etapas (Figura 2-1), en primer lugar, se desarrolló la preparación de las macromoléculas en solución acuosa y posteriormente la emulsificación del aceite de cannabis en la solución proteica (gelatina tipo A), para esto se hace uso de un homogeneizador de alto corte tipo Turrax que permitió reducir el tamaño de gota de la fase oleosa. Luego del tiempo de mezcla, se adiciona la solución de polisacárido, la cual se integrará a la fase continua de la emulsión. Para la formación del encapsulante se debe desarrollar los complejos entre el polisacárido

y la proteína, por lo que en la segunda etapa relaciona el ajuste de pH para la formación de estos enlaces (zona sombreada 2, Figura 2-I). Posterior al tiempo de homogenización a estas condiciones, la mezcla es llevada a su tercera etapa (zona sombreada 3, Figura 2-I), para lo cual se trasvasa la solución obtenida a un sistema que permita el enfriamiento súbito de la mezcla, esta condición térmica promueve propiedades físicas del endurecimiento. Luego, a estas mismas condiciones, se adiciona a una relación volumétrica 1:1 (mezcla resultante:isopropanol) para desarrollar la deshidratación de las partículas. Para garantizar esto la mezcla heterogénea obtenida se somete a centrifugación, separando así los encapsulados del medio y posteriormente con este sedimentado se hace una nuevamente una mezcla heterogénea con isopropanol a la misma proporción volumétrica. Para la obtención final de las partículas se desarrolla un montaje de filtración al vacío, la cual al presentar una significativa cantidad del alcohol se somete a secado en horno a 45°C por 12h con el fin de eliminar el medio líquido. A esta pasta seca obtenida se somete a un proceso de molido en mortero para obtener las partículas como polvo, en este caso por la facilidad del tamaño de partícula de los complejos requiere pequeños tiempos y esfuerzos para obtener la reducción de su tamaño.

Teniendo en cuenta la descripción genérica del proceso, una representación más precisa del desarrollo es presentado en el diagrama de flujo en la Figura 2-IV. En esta se precisan los tiempos y las descripciones de los ambientes y las condiciones de cada una de las etapas del proceso. A lo largo del desarrollo se requiere el control de la temperatura, para lo cual se usó un reactor enchaquetado acompañado de un baño de recirculado para lograr las temperaturas deseadas. En la Figura 2-II se presenta el montaje para la etapa de enfriamiento (imagen izquierda) y la etapa de emulsificación (imagen derecha). Finalmente, al culminar el proceso descrito se obtienen las partículas como son presentadas en la Figura 2-III.

### **2.1.1 Materiales y reactivos**

Los materiales usados dentro del proceso se adquirieron por disponibilidad dentro de los insumos dentro del laboratorio de ingeniería química, tales como: agua destilada, ácido acético e isopropanol. Por otro lado, la gelatina tipo A, la goma xantana y aceite de cannabis; fueron adquiridos por la distribuidora Ciacomeq y la empresa HEMP TEC S.A.S.

Figura 2-1 Descripción gráfica del montaje experimental para el desarrollo del mecanismo de encapsulación.

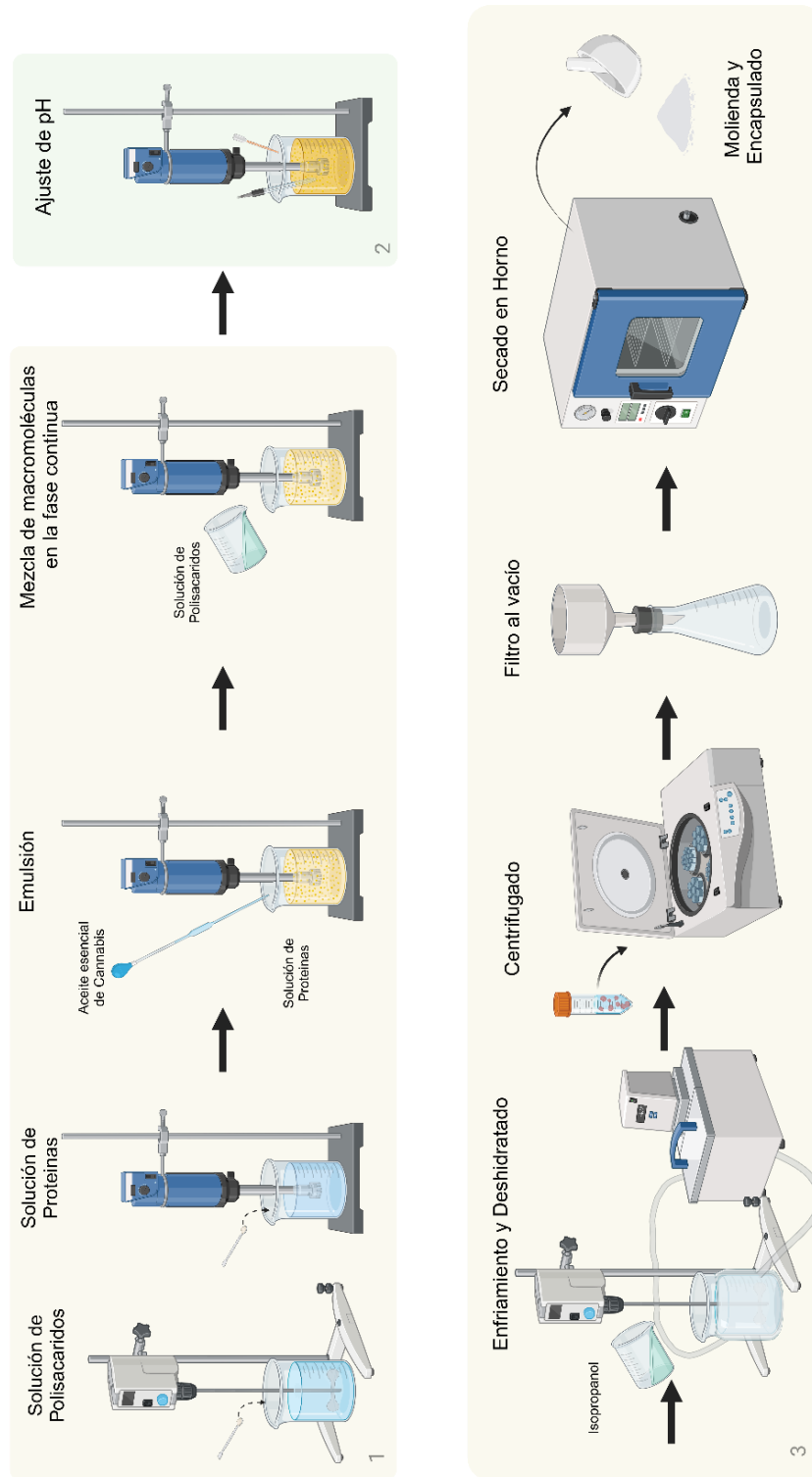




Figura 2-II Presentación de etapas de enfriamiento (imagen izquierda) y emulsificación (imagen derecha) para descripción de control de temperatura.

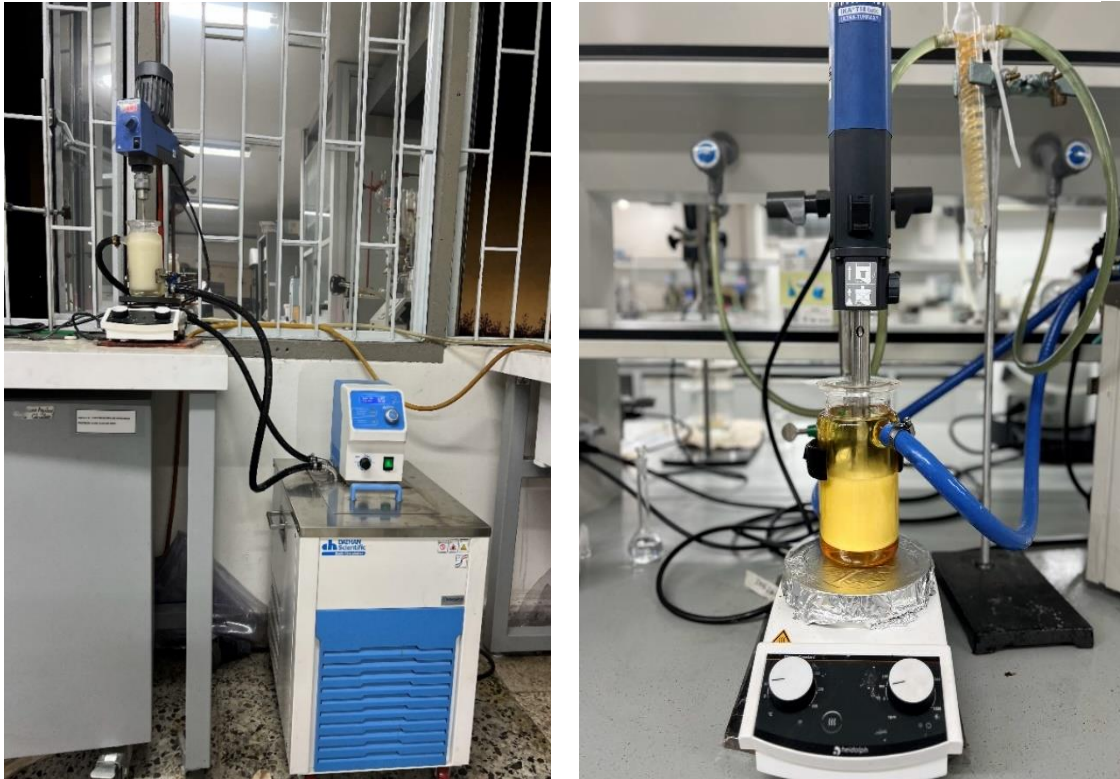
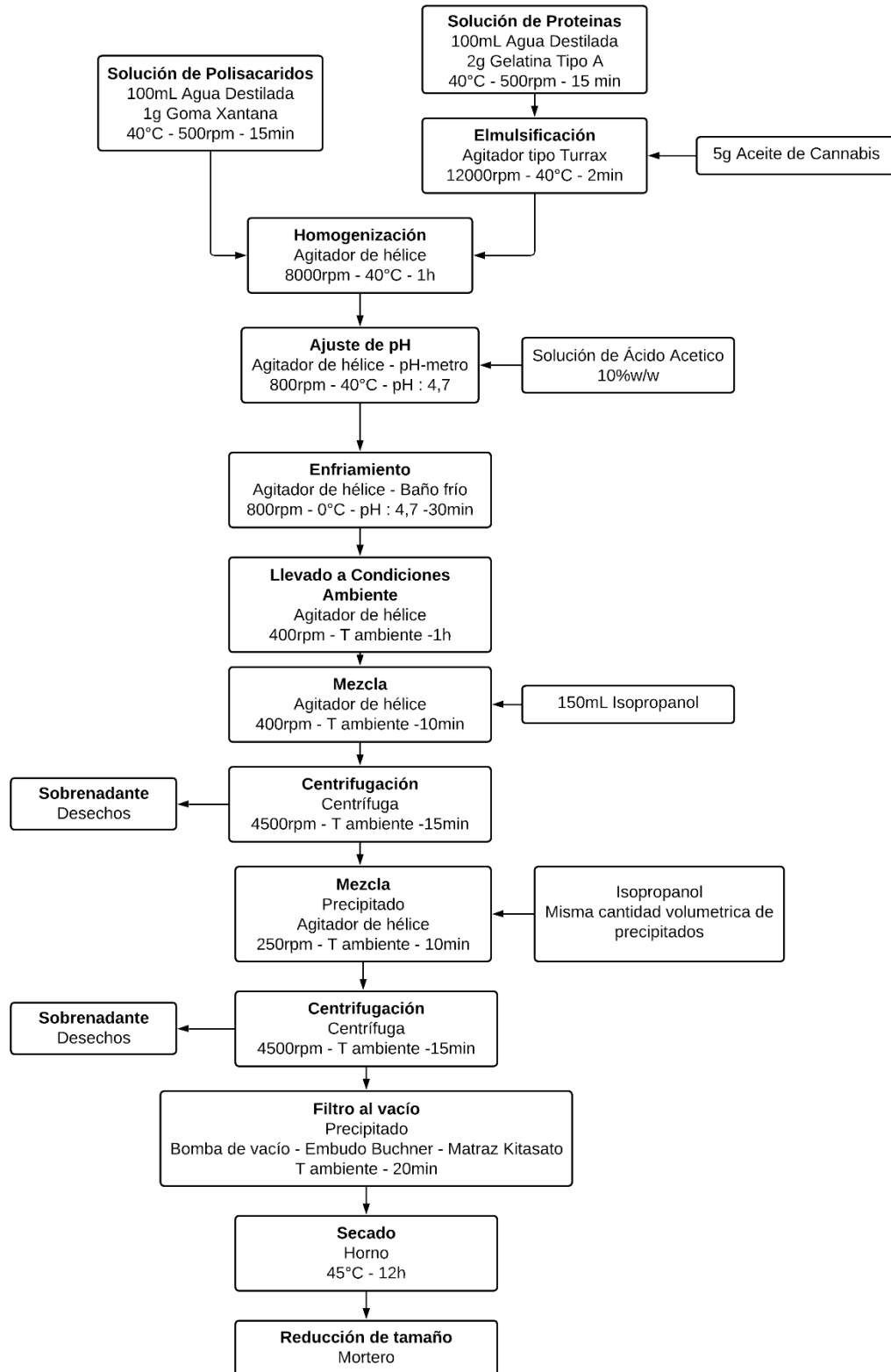


Figura 2-III Presentación de las partículas obtenidas al final del proceso



Figura 2-IV Diagrama de Flujo para el desarrollo de la encapsulación de aceite de cannabis



## 2.2 Medición de variables de caracterización

### 2.2.1 Potencial Z

El potencial Z es una medición que permite estimar la estabilidad de una suspensión o coloide. Esta trabaja bajo un principio de electroforesis en el cual la suspensión se ve atravesada por una corriente eléctrica que se desarrolla entre dos electrodos, por medio de esta, las partículas cargadas se verán movilizadas hacia el polo del electrodo opuesto a su carga dominante. Los coloides son sistemas en donde un grupo de partículas se encuentran dispersos en un líquido, estos sistemas se contemplan más estables debido a la repulsión de las partículas entre sí, de lo contrario, favorecen la formación de aglomeraciones y por tanto precipitaciones de las partículas relacionadas. Esta medición es entonces una magnitud que permite cuantificar la influencia de la carga electrostática de las partículas en suspensión (Hunter, 1988; Sonawane; et al., 2020).

Las partículas en una suspensión en su superficie presentan una doble capa electrostática, en donde la zona más cercana a la superficie presenta una carga negativa y la más externa presenta una carga positiva, estas pueden contrarrestarse dando una carga neta de cero. Para las suspensiones se identifica la no uniformidad de estas cargas por lo que generan cargas diferentes de cero permitiendo la repulsión o atracción (Hunter, 1988).

Para el desarrollo de la medición se hace uso del equipo disponible en el laboratorio de ingeniería química, este tiene como referencia Zeta-Meter System 3.0+ de la empresa SOMATCO. El equipo permite el control de la corriente eléctrica que se someterá a la muestra, también cuenta con un visor microscópico que permite identificar la movilidad de las partículas. La medición en el equipo relaciona la cuantificación del tiempo de trayectoria de las partículas dentro de una zona delimitada y marcada en el visor, por medio de esta variable, y la magnitud de la corriente eléctrica seleccionada, el equipo cuantifica el potencial Z. La magnitud de la corriente eléctrica es seleccionada a partir de la conductancia específica de la solución a analizar, la cual es determinada por medio de los lineamientos de uso del equipo. Para el desarrollo de esta medición se opta por realizar diferentes soluciones acuosas al 0,1% w/w de las partículas obtenidas. Cada una de estas soluciones se realizan a diferentes condiciones ajustando el pH con el uso de ácido acético al 0,1%w/w e hidróxido de sodio al 0,1%w/w. Con esta medición buscó detallar la influencia de la estabilidad de la suspensión como indicador de cargas dentro de la solución,

parámetro importante dentro del diseño de la fórmula cosmética (aproximadamente entre 5 a 7).

### **2.2.2 Análisis Termogravimétrico**

El análisis consiste en la determinación de los cambios masivos de los analitos en un intervalo de temperaturas determinado. A lo largo de estos cambios de temperatura se pueden identificar los diferentes puntos importantes dentro del comportamiento de los componentes, tales como su descomposición, sublimación, etc (Douglas A. Skoog, F. James Holler, 2000). Estos cambios permiten identificar de manera indirecta la presencia de reacciones, componentes o procesos de transición de los materiales. Para esto las condiciones de trabajo del análisis requieren definir aspectos como el ambiente de la cámara de calentamiento, tasa o razón de calentamiento y el intervalo de temperaturas determinado. El ambiente seleccionado comúnmente hace uso de gases inertes que no interfieran durante el proceso de análisis. La tasa de calentamiento debe seleccionarse de manera tal que permita identificar los picos de transición dentro del analito, a su vez, el intervalo de temperaturas debe cubrir estos puntos transitorios (Douglas A. Skoog, F. James Holler, 2000; Gumfekar, 2020).

Este análisis permite identificar la presencia de los diferentes componentes de las microcápsulas, por medio de este, en los estudios de los micro encapsulados se hace referencia para la identificación del atrapamiento de los materiales nucleares como los materiales encapsulantes. Para este caso, se desarrolla el análisis para la caracterización cualitativa de las microcápsulas y su presencia en la aplicación cosmética de manera indirecta (Sonawane; et al., 2020).

### **2.2.3 Microscopia electrónica de Barrido**

Es una técnica que trabaja por medio de un haz de electrones que son dispersados en la superficie de una muestra generando imágenes de alta resolución. Estas permiten identificar la morfología y la estructura de los materiales de tamaños micro y nanométrico (Sliwka, 1975; Sonawane; et al., 2020). En esta investigación, las partículas desarrolladas se sometieron a esta técnica para identificar la morfología de las capsulas, teniendo en cuenta la naturaleza aislante de los materiales, se requirió un recubrimiento en material

conductor que permitiera la dispersión de este haz de electrones y su retorno a los sensores para la conformación de la imagen.

## 2.3 Aplicación Cosmética

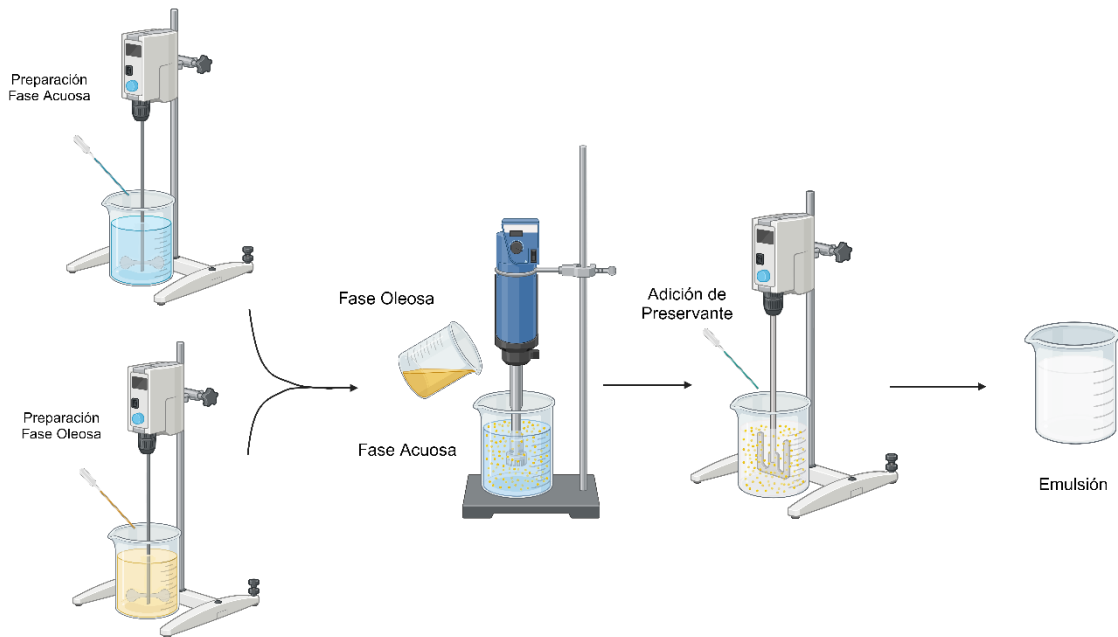
El desarrollo inicia con la definición de la formulación en la que se aplicará las capsulas desarrolladas (proporciones relacionadas en la Tabla 2-1 para el blanco). Los materiales usados dentro de esta se seleccionaron de acuerdo con dos tendencias dentro de la industria cosmética, por un lado, se hace uso de ingredientes de origen natural, y por otro, ingredientes que permiten desarrollar la emulsión a condiciones ambiente o en frío.

La emulsión cosmética plateada relaciona la composición que puede ser la base para el desempeño como producto de aplicación corporal o facial, esta formulación se muestra en Tabla 2-1, allí son presentadas como A, B y C relacionan la aplicación de las microcápsulas en tres proporciones 0.15%w/w, 0.2%w/w y 0.25%w/w, respectivamente. Estas fracciones másicas se definen bajo dos razonamientos, en primer lugar, es común en la industria encontrar concentraciones de estas proporciones buscando mitigar los costos dentro de la formula, pero permitiendo hacer afirmaciones de presencia. Si en lugar de afirmar las funciones activas del ingrediente, se desea afirmar presencia, se pueden hacer uso de proporciones más pequeñas que la estimadas para su desempeño como función activa, mitigando así el precio de la formula y dando la percepción de estos beneficios por parte del consumidor, pero solo haciendo la salvedad de la presencia de estos ingredientes. Un segundo aspecto, se pretende identificar el impacto de la estabilidad entorno a la proporcionalidad de la presencia de estas partículas; luego entonces, se definen tres proporciones diferentes, las cuales son posteriormente sometidas a un análisis de estabilidad. Estos criterios se basan desde una perspectiva de desarrollo, la cual atiende la evaluación la percepción del producto dentro de los consumidores frente a la presencia de aceite de cannabis.

Tabla 2-1 Relación de la formulación para las emulsiones desarrolladas para la aplicación cosmética<sup>3</sup>.

	Nombre INCI	Proporción (%w/w)				Función
		Blanco	A	B	C	
A	Agua	86,80	86,65	86,60	86,55	Solvente
A1	Microcápsulas de Aceite de Cannabis	-	0,15	0,20	0,25	Activo
B	Glicerina	1,00	1,00	1,00	1,00	Humectante
C	Succinato de Diisooctilo	2,00	2,00	2,00	2,00	Emoliente
D	Polietilenglicol monooleyl éter	1,20	1,20	1,20	1,20	Coemulsificante
E	Aceite de semilla de <i>Helianthus Annuus</i> (girasol) (y) poliacrilato de sodio (y) xilitol (y) ácido acrílico (y) estearato de glicerilo	5,00	5,00	5,00	5,00	Emulsificante
F	Isoalcano C13-16 (y) undecilenato de heptilo	3,00	3,00	3,00	3,00	Emoliente
G	Sesquicaprilato de xilitilo	1,00	1,00	1,00	1,00	Preservante

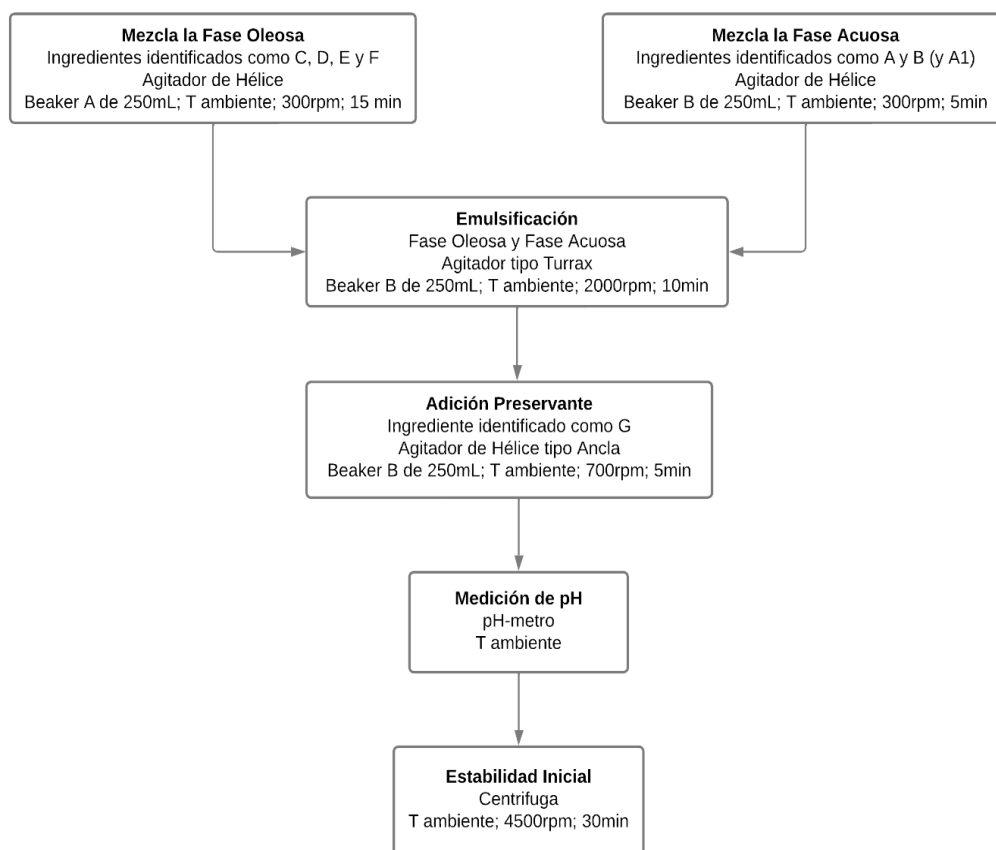
Figura 2-V Esquematzación de procedimiento de elaboración de emulsiones cosméticas desarrolladas



<sup>3</sup> Las fichas técnicas de las materias primas relacionadas en la formulación se encuentran relacionadas en el 85Anexo: Fichas técnicas

El proceso de elaboración de la emulsión se presenta esquematizado en la Figura 2-V y descrito en un diagrama de flujo en la Figura 2-VI. Luego de realizadas las aplicaciones, estas son sometidas a una prueba de estabilidad física, para lo cual, se hace una prueba acelerada sometiendo a las aplicaciones a una condición en horno de 45°C durante un mes. En esta prueba se someten cuatro muestras de cada aplicación, incluyendo el Blanco, para identificar el impacto de la presencia de las partículas como posible fuente de inestabilidad. Una muestra de los diferentes ensayos se retira del horno cada semana, para evaluar sus propiedades organolépticas y estabilidad física en una prueba en centrifuga (4500rpm durante 30min) buscando identificar rupturas de la emulsión<sup>4</sup>.

Figura 2-VI Diagrama de flujo para la elaboración de las aplicaciones cosméticas: Blanco, A, B y C.



<sup>4</sup> El formato de evaluación de cada una de las muestras con sus resultados es presentado en el Apéndice B

### 3. Resultados Experimentales y Análisis

Dentro de la metodología para el desarrollo de los encapsulados, debido a que esta combina diferentes fuentes consultadas, se realiza un triplicado de las partículas desarrolladas. Esto a modo de percibir un acercamiento a la repetibilidad de sus resultados dentro el desarrollo. Con esto en mente, las condiciones presentadas en cada uno de los procesos son las reportadas en la Tabla 3-1. Allí se presentan las ligeras variaciones en el triplicado, es de notar que el aceite de cannabis es adicionado bajo medición volumétrica, por lo que requirió la determinación de la densidad del aceite, la cual es determinada a partir del uso de un picnómetro, determinando un valor de  $0,9511 \pm 0,0078 \text{ g/mL}$ .

Tabla 3-1 Relación de variables ajustadas dentro del proceso de encapsulación para los tres procesos desarrollados bajo la metodología planteada

Ensayo	Masa Goma Xantana (g)	Masa Gelatina A (g)	Volumen Aceite de Cannabis (mL)	pH solución Goma Xantana	pH Formación de complejos
1	1,0030	2,0048	5,3	$6,65 \pm 0,06$	$4,73 \pm 0,01$
2	1,0080	2,0281	5,3	$6,25 \pm 0,01$	$4,63 \pm 0,01$
3	1,0056	2,0264	5,3	$6,77 \pm 0,03$	$4,65 \pm 0,03$

Para la construcción de la metodología, se seleccionaron artículos que evaluaran el proceso para encapsular componentes de una naturaleza semejante. Al mismo tiempo, se filtraron teniendo en cuenta la definición de las propiedades del encapsulado obtenido y de los materiales de encapsulamiento seleccionados en la metodología. Los materiales de encapsulamiento fueron seleccionados teniendo en cuenta su accesibilidad, uso de componentes para productos de consumo humano, y propiedades entorno a los resultados en el comportamiento de las capsulas, al mismo tiempo, teniendo en cuenta sus condiciones electrostáticas de su aplicación cosmética (pH). Bajo esta ruta de definición, en el caso de la Gelatina, se tienen dos tipos, una primera, es el resultado de un procesamiento alcalino (tipo B), y su contraparte, que es obtenida a partir de una ruta ácida



(tipo A), estas se seleccionan teniendo como criterio su punto isoeléctrico. En la Gelatina tipo B se encuentra a pH alrededor de 5.3 (Chang & Zhang, 2017; C. S. Wang et al., 2016), y en la Gelatina tipo A entre 7.0 a 9.4 (Santos et al., 2021). El punto isoeléctrico relaciona la cantidad de  $-NH^{3+}$  y  $-COO^-$  presentes en la proteína, estos grupos, dependiendo de su cantidad, permitirán cargar la molécula positivamente si el pH del medio se encuentra por debajo de su punto isoeléctrico (condición de pH en el que la molécula presenta una carga neutra); caso contrario ocurrirá si el pH del medio se encuentra por encima de esta condición (C. S. Wang et al., 2016). Bajo esta perspectiva la Gelatina tipo A, permitirá un mejor desempeño en la carga de la molécula, favoreciendo las interacciones con el polisacárido en la formación del encapsulante así como sus propiedades (Schmitt et al., 1998).

El proceso experimental para coacervación se realiza por diferentes etapas clave para la definición del proceso, una primera etapa, relaciona la formación de gotas del material nuclear en el proceso de emulsificación. Para esto, dentro de la revisión de las metodologías, se selecciona la velocidad de mezcla en la etapa teniendo en cuenta la morfología resultante (Nakagawa & Nagao, 2012). La etapa consecuente, interviene en la formación de complejos, por medio del ajuste del pH, se permite desarrollar las interacciones entre las moléculas de los polisacáridos y las proteínas que conformaran al material encapsulante, aquí tanto el ácido usado para el ajuste como la condición de pH se seleccionaron acorde a los resultados presentados en la evaluación de este proceso para la formación de complejos (D. J. Burgess & Carless, 1984; Daniels & Mittermaier, 1995); adicionalmente, la relación másica entre los polisacáridos y las proteínas, se identifica como un variable importante en el desempeño y formación de las capsulas (D. J. Burgess & Carless, 1984). Definida esta relación, y acorde a los resultados reportados para el desarrollo de las capsulas, se homologaron las condiciones propicias para esta etapa, tales como: la concentración de las soluciones de macromoléculas iniciales, la relación másica de agente nuclear (aceite de cannabis en este caso) y la concentración de la solución proteica, condiciones de agitación y temperatura para este proceso inicial (Luzzi & Gerraughty, 1967; Lv et al., 2013).

Formado el material encapsulante en el medio acuoso, el endurecimiento se puede llevar a cabo por dos alternativas, una primera opción es la adición de un componente entrecruzante que permite afianzar las interacciones que conforman el material. Por esta

ruta, una desventaja importante contempla la participación de componentes que pueden ser muy complejos, y en otros casos debido a la actual regulación, restringidos por su impacto a la salud. Es así como la alternativa seleccionada usa la reducción de temperatura, ya que esta favorece la segregación de fases poliméricas efectuándose un enfriamiento súbito en el proceso (Palmieri et al., 2008). Una vez formadas, las etapas consecuentes contemplan la separación de las partículas del medio acuoso rico en las macromoléculas. Para esto, en la etapa de deshidratación se usó isopropanol, el cual permite que las partículas se carguen positivamente segregándolas, permitiendo su separación física a través de filtrado al vacío (Jizomoto et al., 1993) y la eliminación de este alcohol por una etapa de secado (Takenaka et al., 1980).

### **3.1 Potencial Z**

El análisis de esta medición se realizó por medio de la preparación de diferentes soluciones de las partículas en agua a una concentración de 0,1% w/w a diferentes valores de pH entre un intervalo entre 5.5 a 7.5 (Tabla 3-2). De aquí se busca identificar la estabilidad de estas partículas en dos aspectos importantes para la aplicación emulsionada. En un primer abordaje, la estabilidad de estas como suspensión, permitirá una coexistencia con la red de gotas de la fase dispersa que favorezca su estabilidad como emulsión, o, por el contrario, favorezca las rutas de ruptura. Por otro lado, debido a la naturaleza polimérica del material encapsulante, el pH permitirá la interacción con diferentes grupos funcionales, asociados principalmente a los aminoácidos de la proteína (grupos carboxilo, amino, etc.). Las proteínas están formadas por cadenas de aminoácidos que se pliegan en estructuras tridimensionales, este plegamiento puede cambiar en respuesta a diversos factores como el pH, impactando la resistencia del material encapsulante.

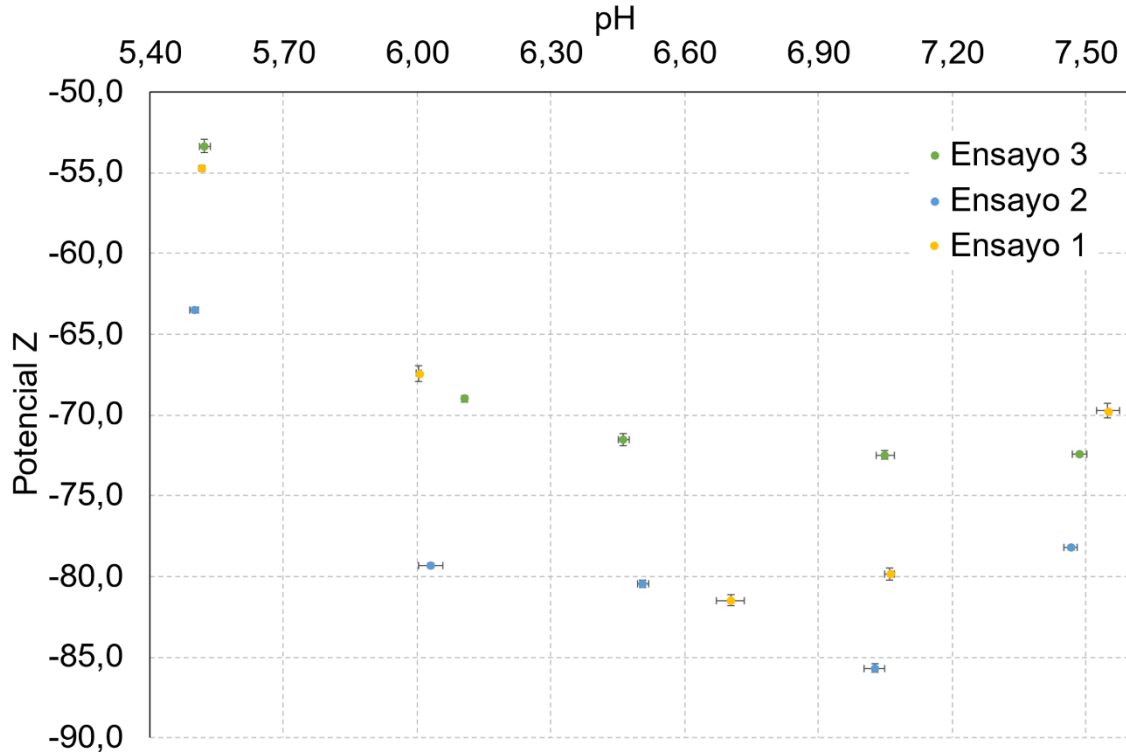
Los resultados obtenidos de la medición del potencial Z en cada una de las soluciones realizadas son reportadas en la Tabla 3-2, y en la Figura 3-I. En un primer acercamiento se puede establecer que los resultados de cada ensayo, presentan una diferencia entre las partículas de las mismas condiciones de pH en una magnitud aproximada hasta de 8 unidades. La metodología electroforética implica el impacto electrostático que se encuentre en el medio donde se le aplican las cargas, por lo que una fuente de error o diferencia entre sus datos se puede asociar a la presencia de moléculas que pueden quedar en la superficie de las partículas. A pesar de presentar un pH (como medida de esta estática presente en

la solución) semejante, no asocia la interacción de la corriente eléctrica con las diferentes moléculas allí presentes, y a su vez las partículas. Estas moléculas pueden provenir por la difusión de algunos componentes del aceite de cannabis o del alcohol en la etapa de deshidratación.

Tabla 3-2 Relación de resultados de la medición de potencial Z vs pH para las partículas obtenidas para los tres ensayos (procesos) desarrollados con la metodología planteada

Ensayo	pH	Potencial Z
1	5,52 ± 0,01	-54,7 ± 0,2
1	6,00 ± 0,01	-67,4 ± 0,5
1	6,70 ± 0,03	-81,5 ± 0,4
1	7,06 ± 0,01	-79,8 ± 0,4
1	7,55 ± 0,03	-69,8 ± 0,5
2	5,50 ± 0,01	-63,5 ± 0,1
2	6,03 ± 0,03	-79,3 ± 0,1
2	6,51 ± 0,01	-80,5 ± 0,3
2	7,03 ± 0,02	-85,7 ± 0,2
2	7,47 ± 0,02	-78,2 ± 0,1
3	5,52 ± 0,01	-53,4 ± 0,4
3	6,11 ± 0,01	-69,0 ± 0,2
3	6,46 ± 0,01	-71,5 ± 0,4
3	7,05 ± 0,02	-72,5 ± 0,3
3	7,49 ± 0,02	-72,4 ± 0,1

Figura 3-I Relación grafica de los resultados obtenidos de la medición de potencial Z a las condiciones de pH ajustadas de las soluciones preparadas de cada uno de los ensayos realizados



Los resultados asociados a la medición del potencial Z, su signo, indica el tipo de carga que las partículas presentan. Por tanto, los resultados obtenidos permiten identificar que las partículas presentan una distribución de cargas negativas, asociado a la contribución de la deprotonación del ácido glucurónico de la estructura de la goma xantana y los grupos  $NH^{3+}$  presentes en la estructura de la gelatina A (Sarika et al., 2015). La presencia de estos grupos le provee a las partículas interacciones que favorecen la solubilidad de estas en un medio acuoso, al mismo tiempo, en muchos casos para favorecer esta propiedad, se desarrollan comparaciones dentro de la metodología aumentando la concentración del polisacárido debido al impacto que presenta favoreciendo esta distribución de cargas (Prata & Grosso, 2015; Schmitt et al., 2010).

Al confrontar los resultados de la evaluación de la relación polisacárido:proteína, el aumento de la concentración de polisacárido permite aumentar esta influencia de cargas favoreciendo la magnitud del potencial Z, obteniendo resultados entre -10 a -25. El uso del tipo A permite trabajar con punto isoeléctrico más alejado dentro de la condición de pH en

el proceso de formación de complejos, por lo que permitirá una mayor carga entre las macromoléculas, y por tanto favorecer estas interacciones (D. J. Burgess, 1990; Prata & Grosso, 2015; Rousi et al., 2019; Schmitt et al., 2010). Lo cual, en comparación con algunos reportes de evaluaciones de estos sistemas, permite obtener una mayor magnitud de potencial Z, estos usualmente se encuentran en un intervalo de -11.04 a -13.29 (D. J. Burgess, 1990; Prata & Grosso, 2015; Rousi et al., 2019). Esta diferencia se puede deber a la influencia que presenta la relación de polisacárido:proteína y el pH de formación de complejos, los cuales son de las principales diferencias en estos procesos. Es importante recalcar que el análisis de estos sistemas se realiza con el fin de obtener una mayor magnitud dentro del potencial Z, ya que esto permitirá obtener partículas que a esta condición de pH presenten una mayor estabilidad en suspensión (Hunter, 1988).

### 3.2 Análisis Termogravimétrico

Las partículas obtenidas de los tres ensayos<sup>5</sup> se sometieron análisis termogravimétricos<sup>6</sup>, junto con los materiales usados como agentes encapsulantes y el aceite de cannabis. Partiendo del aceite de cannabis (Figura 3-II) se puede encontrar que en un intervalo de temperatura entre 30°C a 310°C una pérdida de 5,25% w/w que se puede asociar a los componentes terpénicos (tales como el Cariofileno, alfa-Bisabolol, etc.). Por otro lado, en un segundo intervalo de 310°C a 408°C presentó una pérdida de 33,45% w/w relacionado a la transición de descarboxilación de los cannabinoides (tales como el CBD, CBG, CBC, etc.) (Fernandes Ramos et al., 2021), completando una fracción másica de 38,70% w/w.

Tras la revisión bibliográfica del perfil químico del aceite de cannabis, y teniendo en cuenta que este varía acorde al proceso de extracción, se evidenció que un grupo de componentes importantes hace referencia a la presencia de ácidos grasos como el ácido linoleico, oleico y palmítico que podrían llegar a tener cantidades importantes dentro de su composición

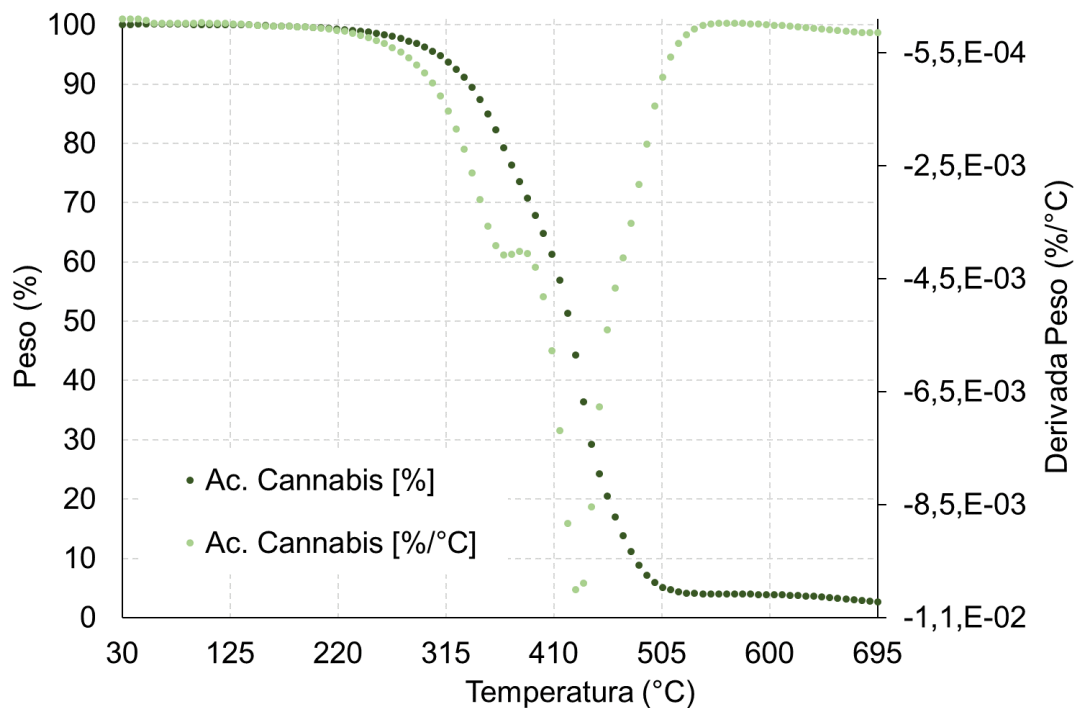
---

<sup>5</sup> La relación de los resultados obtenidos en del análisis termogravimétrico se encuentra reportado en el Anexo: resultados experimentales en la Tabla 4-2, Tabla 4-3 y Tabla 4-4.

<sup>6</sup> Este análisis permite describir de manera netamente cualitativa y supositiva en relación de la caracterización del material particulado y su presencia. El análisis aquí presentado referencia la posible explicación del comportamiento del análisis al material durante el ensayo. Para tener una asertividad de esto se deben seguir metodologías mas específicas que no son abordadas en el documento.

(Babiker et al., 2021; Da Porto et al., 2012; Mhando et al., 2023). Estos ácidos grasos presentan una temperatura de degradación entre 310°C a 400°C. En el intervalo de 366°C a 408°C se presumen dos fenómenos que se solapan. Por un lado, la evaporación de otros componentes volátiles del aceite y, por otra parte, la absorción de energía para la posterior degradación de sus ácidos grasos hasta la temperatura de degradación. Esta se presenta a 429°C con una pérdida de su fracción másica hasta este punto del 55,67% w/w.

Figura 3-II Relación grafica del análisis termogravimétrico el aceite de cannabis



En cuanto al perfil de la Gelatina tipo A (Figura 3-III), se encuentra la pérdida de componentes volátiles con una fracción másica de 8,44% w/w hasta una temperatura de 191°C. Posteriormente da lugar la desnaturalización de la proteína en un intervalo de 247°C a 597°C con una pérdida total del 76,94% w/w, encontrando su temperatura de degradación a 338°C con una pérdida de su fracción másica total hasta este punto de 39,43% w/w. Por otro lado, en cuanto a la Goma Xantana (Figura 3-IV), tiene una pérdida de material volátil hasta una temperatura de 163°C asociado a una reducción másica de 11,18% w/w. La desnaturalización de los polisacáridos ocurre en un intervalo entre 240°C a 639°C con una pérdida total de 69,67% w/w, presentando una temperatura de degradación de 289°C con una pérdida másica total hasta este punto de 30,33% w/w.

Figura 3-III Relación grafica del análisis termogravimétrico para la gelatina tipo A

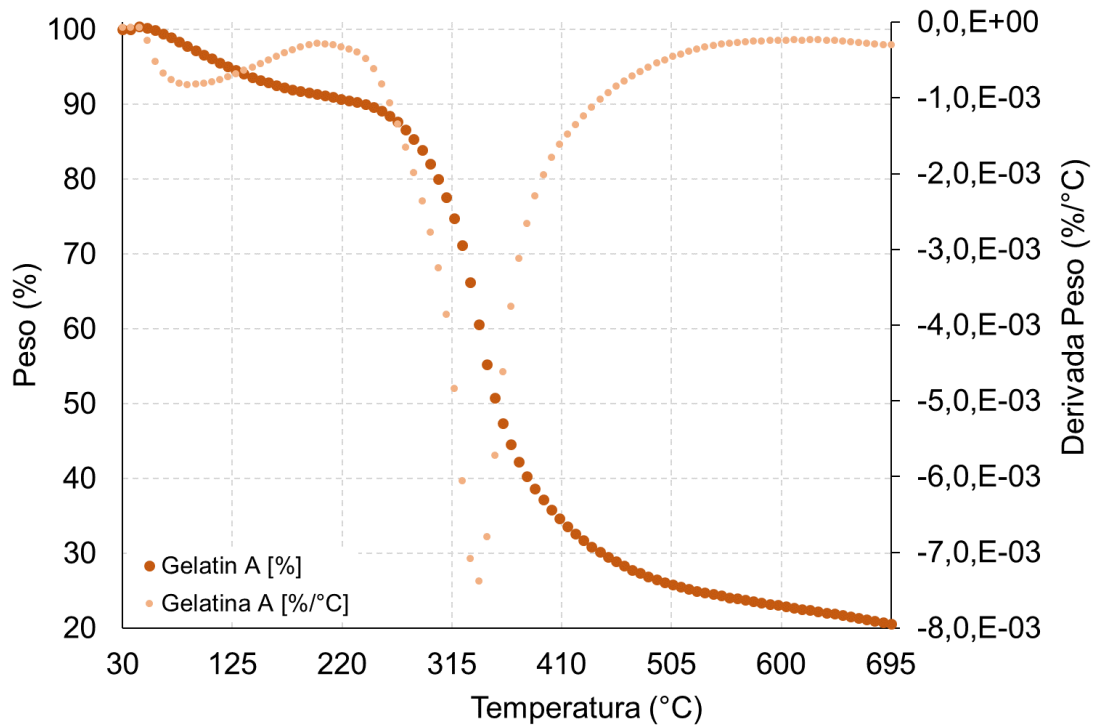
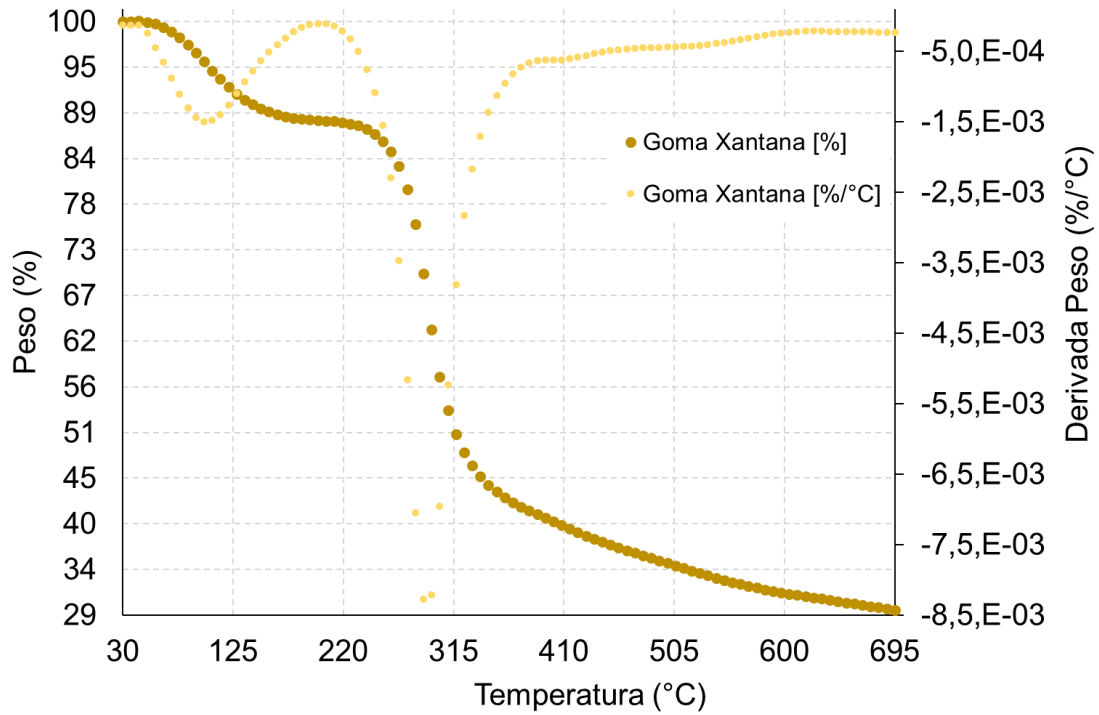


Figura 3-IV Relación grafica del análisis termogravimétrico para la goma Xantana



En los resultados obtenidos en análisis de las partículas obtenidas en los tres ensayos se encuentra un perfil semejante entre si (Figura 3-V). Una característica del comportamiento de estos perfiles es su semejanza con el obtenido para la gelatina tipo A (Figura 3-VI), esto permite, en un primer acercamiento, identificarlo como componente mayoritario en el encapsulado. Inicialmente la pérdida de componentes volátiles superficiales (como material no encapsulado, alcohol isopropílico, etc.) (Tavares & Noreña, 2020) sucede hasta una temperatura de 170°C, asociado a una pérdida de su fracción másica del 7,63% w/w, 6,00% w/w y 6,20% w/w para el primer, segundo y tercer ensayo; respectivamente. De esta primera pérdida másica se puede detallar dos aspectos importantes de las macromoléculas y su complejación. En primer lugar, es la cercanía de la temperatura a la que sucede esta pérdida en los ensayos con la identificada en la goma xantana como material aislado. Por otro lado, contemplando el porcentaje de pérdida másica de material volátil superficial de la gelatina A, como su capacidad de captar este tipo de compuestos; se puede identificar la semejanza de estas proporciones obtenidas en los encapsulados con la identificada en la proteína como material aislado. Una posible explicación es la importancia másica de la proteína, la captación superficial de volátiles será significativamente semejante, pero reducida debido a la complejación con los polisacáridos (goma xantana), a su vez, la cercanía a la condición térmica de estas pérdidas con la goma xantana permite identificar la importancia estructural de la macromolécula para reducir la captación de material volátil.

Continuando con el perfil de los encapsulados (Figura 3-V), a una temperatura de 298°C, se identifica una ligera inflexión asociada a la temperatura de degradación de la goma xantana con una pérdida total de la fracción másica en este punto de 13,36% w/w, 11,85% w/w y 11,13% w/w; o más puntualmente, a una fracción másica de goma xantana degradada de 5,73% w/w, 5,85% w/w y 4,94% w/w para el primer, segundo y tercer ensayo respectivamente. Posteriormente a esta degradación, la estructura del material encapsulante comienza a debilitarse continuando con la degradación de la gelatina tipo A a una temperatura de 338°C, en donde se encuentra la temperatura de degradación del material encapsulante con una reducción en su fracción másica de 13,19% w/w, 13,25% w/w y 11,99% w/w (primer, segundo y tercer ensayo) asociado a presencia de gelatina A. Posterior a este punto, ocurre la rotura del material encapsulante, permitiendo una rápida volatilización de los componentes terpénicos y descarboxilación de los cannabinoides del



aceite, presentado en un rápido aumento en la tasa de disminución de la fracción másica hasta una temperatura de 394°C con una pérdida de 19,65% w/w, 21,25% w/w y 18,18% w/w para el primer, segundo y tercer ensayo. Al identificar los porcentajes de presencia de terpenos y cannabinoides encontrados en la caracterización del aceite, es de recalcar una reducción de estos compuestos en los encapsulados. Esto se asocia a efectos secundarios de la etapa de tratamiento de las partículas con alcohol isopropílico, cuyas concentraciones pudieron llegar a ser contraproducentes para la conformación del encapsulante.

Continuando con la degradación del aceite de cannabis, cuya temperatura es de 415°C presenta una reducción total para este punto de su fracción másica de 59,85% w/w, 60,81% w/w, 57,20% w/w (o de 13,55% w/w, 14,46% w/w y 15,85% w/w para esta etapa). De estas dos últimas etapas permiten tener una idea de la cantidad de aceite de cannabis capturado (alrededor de 33,20% w/w, 35,71% w/w y 34,07% w/w para el primer, segundo y tercer ensayo respectivamente), sin embargo, es de tener en cuenta que las degradaciones de las macromoléculas suceden en un rango de temperaturas y no a una temperatura puntual (Figura 3-III y Figura 3-IV), por lo que esta estimación por esta metodología no le permite ser precisa.

Figura 3-V Relación grafica del análisis termogravimétrico para las partículas obtenidas para los tres ensayos realizados y relación de los resultados para el aceite de cannabis

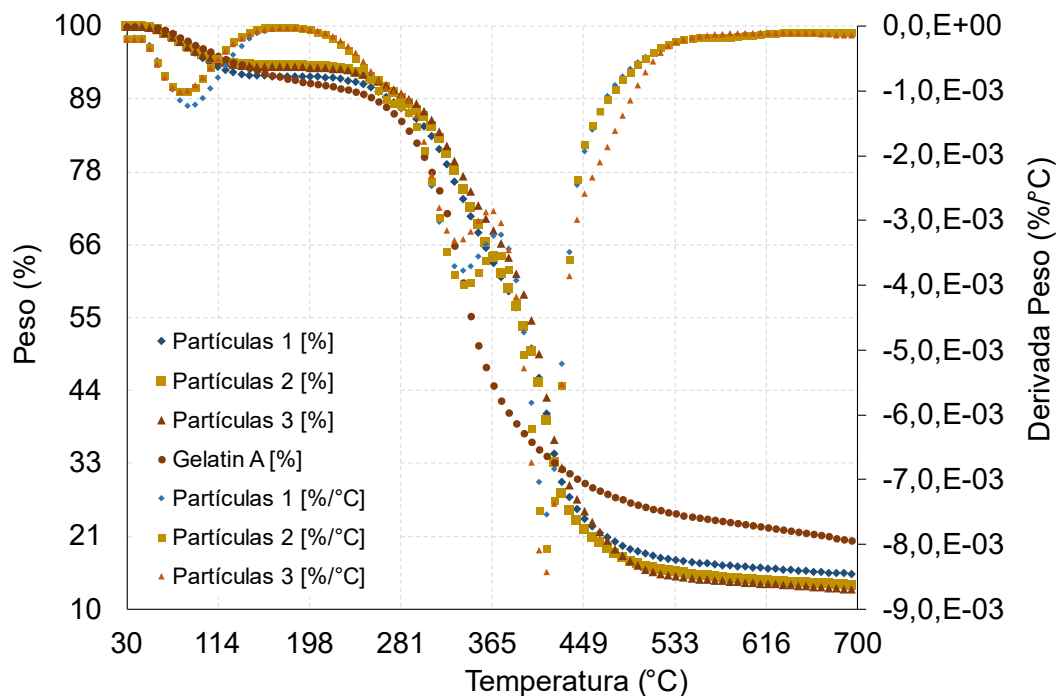


Figura 3-VI Relación de los resultados del análisis termogravimétrico para las composiciones relacionadas en las partículas obtenidas en el primer ensayo.

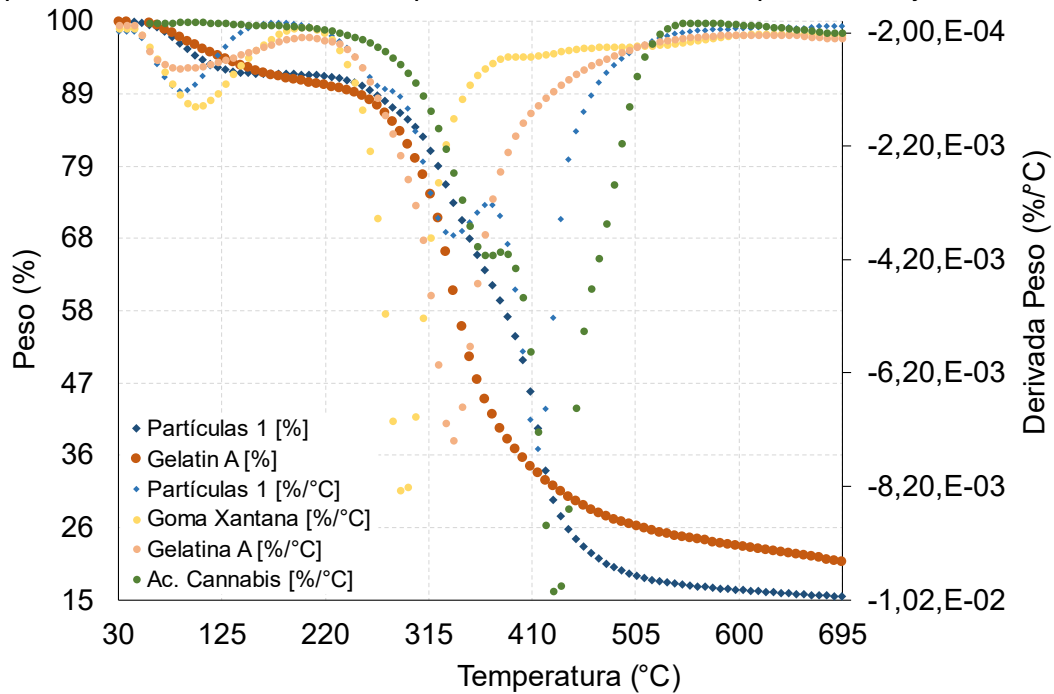


Figura 3-VII Relación de los resultados del análisis termogravimétrico para las composiciones relacionadas en las partículas obtenidas en el segundo ensayo.

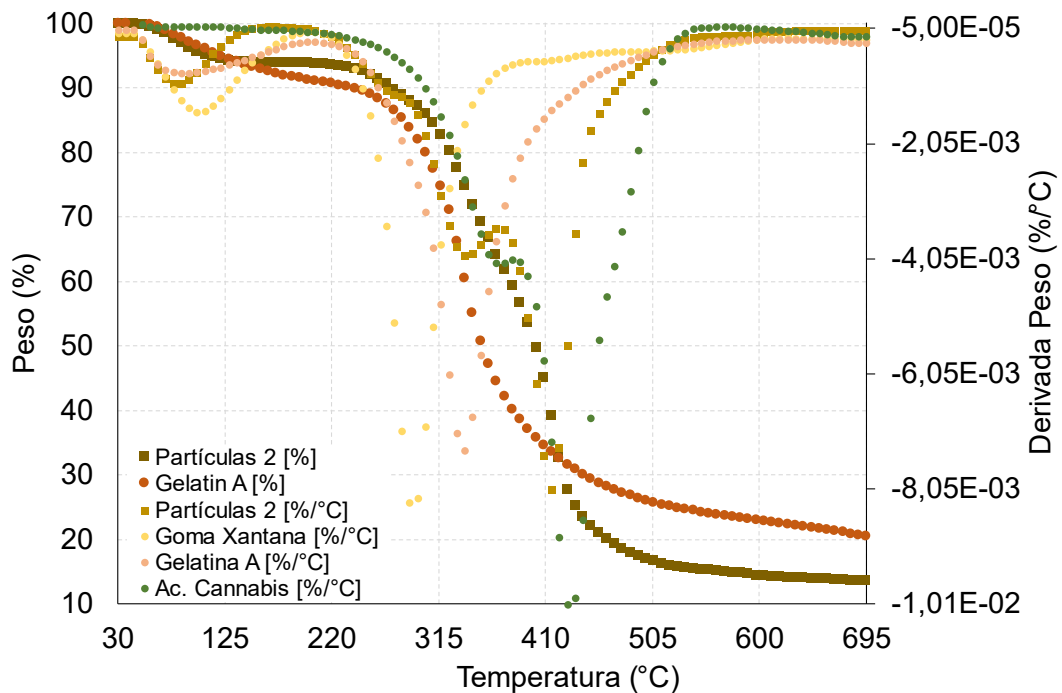
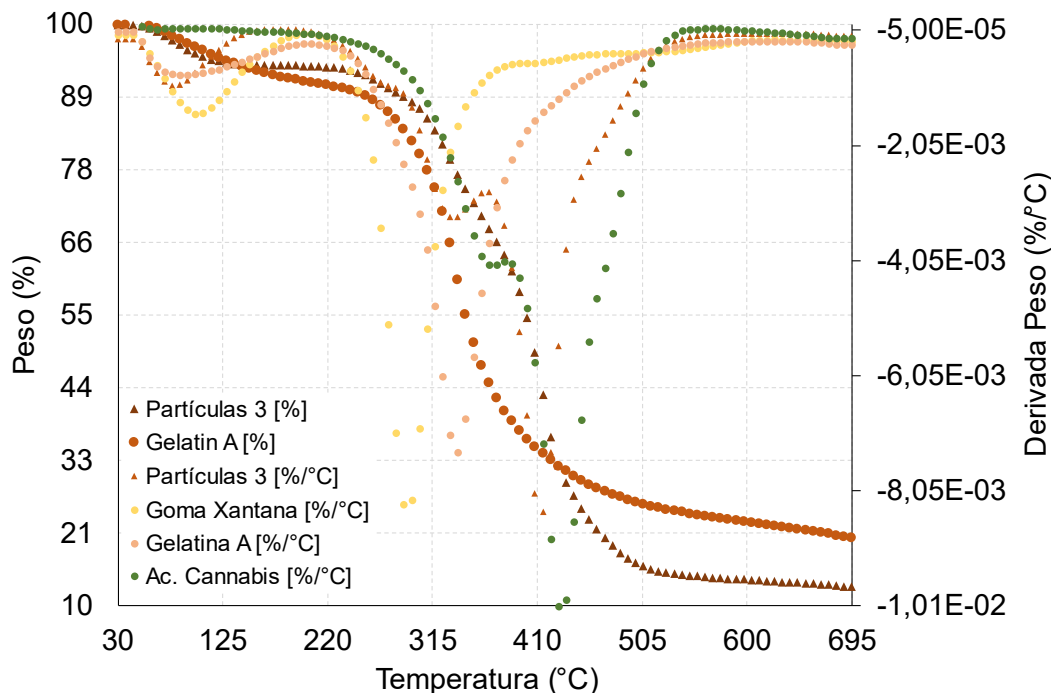


Figura 3-VIII Relación de los resultados del análisis termogravimétrico para las composiciones relacionadas en las partículas obtenidas en el tercer ensayo.



### 3.3 Microscopia Electrónica de Barrido

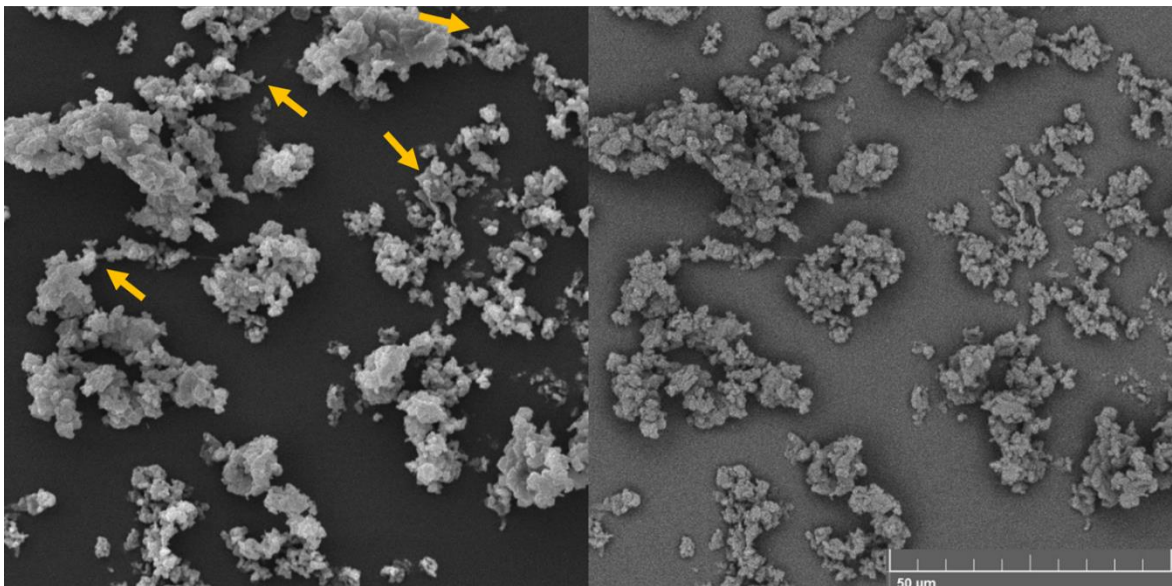
Para detallar la morfología de las partículas se realiza una microscopia electrónica de barrido, en esta se toman imágenes con una magnificación de 2000x (Figura 3-IX), 8000x (Figura 3-X) y 20000x (Figura 3-XI)<sup>7</sup>. Desde esta primera magnificación se puede identificar la asociación de estas partículas formadas de manera panorámica. En su segundo acercamiento, ya se encuentran formas circulares ligeramente amorfas de las capsulas, entre estas y su siguiente aumento, permite corroborar la formación de los encapsulados. De igual forma, es de relacionar que esta morfología se asocia con el desarrollo del material encapsulante, este se superpone en la superficie de las gotas en la etapa de emulsificación durante la formación de los complejos. La morfología es una característica que se encuentra principalmente definido acorde a la metodología de encapsulación. En

<sup>7</sup> Las imágenes presentadas en las figuras relacionadas son de las partículas obtenidas en el primer ensayo. Las imágenes obtenidas de los restantes ensayos a las mismas magnificaciones se presentan en el Anexo: resultados experimentales, en la Figura 4-II, Figura 4-III, Figura 4-IV, Figura 4-V, Figura 4-VI y Figura 4-VII. “kx” : miles de magnificaciones

contraste, una forma esférica más homogénea se encuentra con el uso de técnicas como el spray drying. Por otro lado, el tamaño de partícula se determinó por medio del desarrollo de una solución en medio acuoso a una concentración de 0,1% w/w y 0,5% w/w en el equipo HORIBA-LA960, de allí se determinó un tamaño de partícula media de  $9,43\mu\text{m}$ <sup>8</sup>.

Al mismo tiempo, en las imágenes se presentan diferentes “hilos” (Figura 3-IX, Figura 3-X y Figura 3-XI flechas amarillas) de material encapsulante que se presume una asociación con material libre sin captura de aceite. Estos se identifican como un producto desfavorable del proceso que requerirá una etapa que permita su eliminación ya que estos promueven la aglomeración de las capsulas, además de ser una desviación másica en producto. Adicionalmente, estos residuos permiten inferir que la hipótesis planteada relacionada con las concentraciones de alcohol isopropílico es una fuente de estos residuos, ya que una fuente de estos se puede asociar con algunas rupturas causadas en esta etapa.

Figura 3-IX Micrografía de las partículas obtenidas en el primer ensayo a un aumento 2kx



---

<sup>8</sup> En el Anexo C se presentan los reportes obtenidos del análisis de estas soluciones

Figura 3-X Micrografía de las partículas obtenidas en el primer ensayo a un aumento 8kx

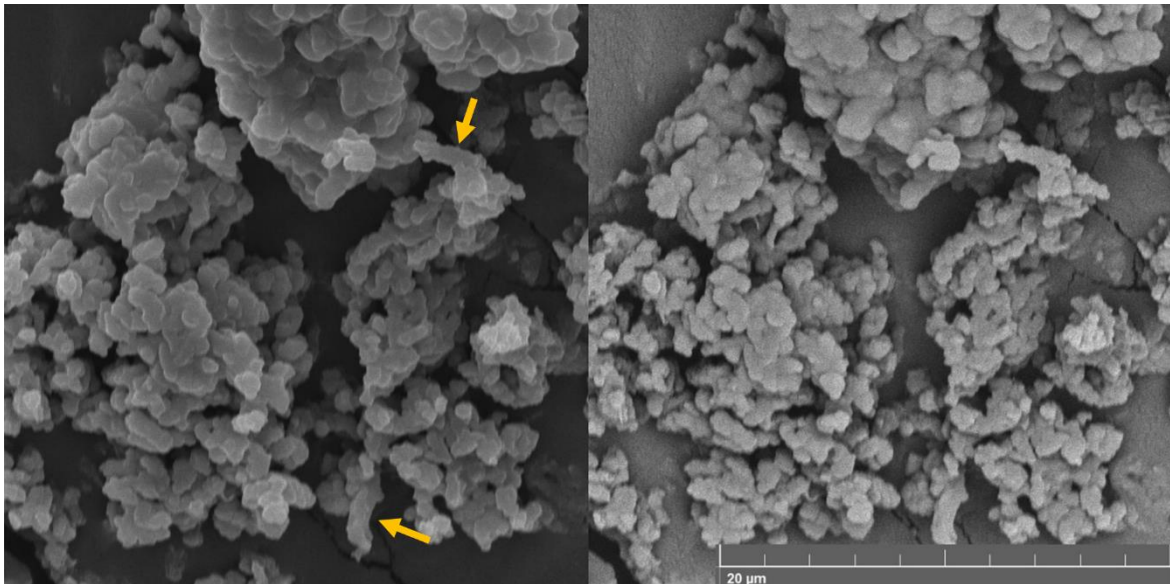
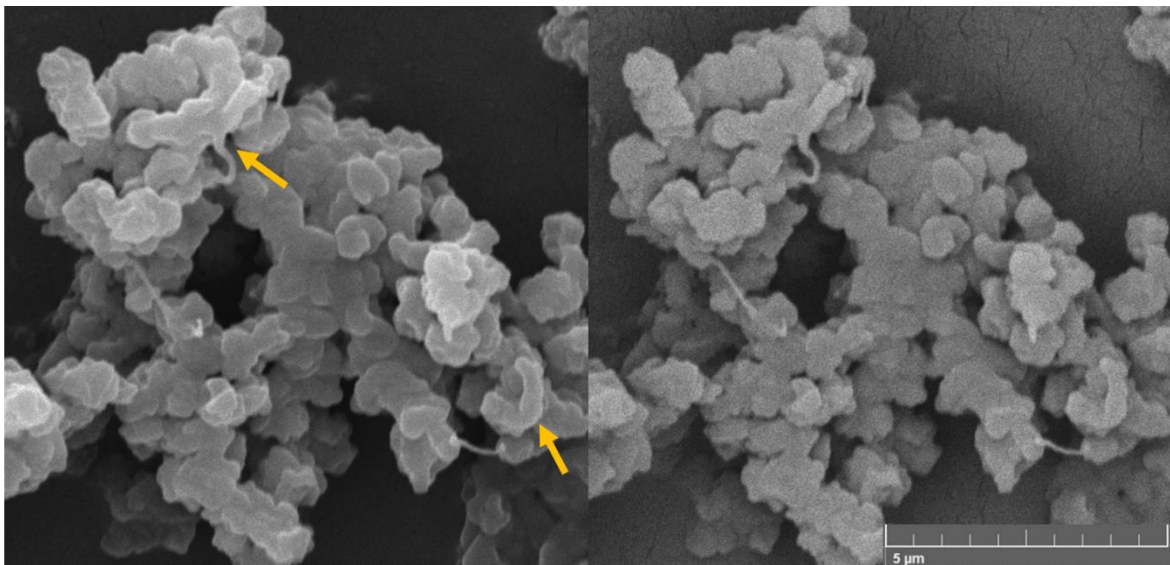


Figura 3-XI Micrografía de las partículas obtenidas en el primer ensayo a un aumento 20kx



### 3.4 Aplicación Cosmética

En el desarrollo de la aplicación cosmética, se lleva a cabo la elaboración de la emulsión. las partículas se integran fácilmente por medio de la dispersión en fase acuosa. Esto asociado a los resultados obtenidos del potencial Z vs pH, el cual mostro una distribución y estabilidad favorable de las partículas como material suspendido. Esta característica

facilitó la elaboración de la emulsión teniendo en cuenta la homogeneidad y calidad de la emulsión.

Para evaluar la formulación, se sometieron cuatro muestras de cada ensayo a una condición térmica de 45°C durante un mes. A lo largo de este tiempo, cada semana se retiró de esta condición una muestra de cada ensayo para posteriormente desarrollar una evaluación organoléptica y física, donde fue necesario realizar una centrifugación a 4500rpm durante 30min<sup>9</sup>.

En la prueba de estabilidad se buscó identificar el impacto de las tres proporciones de partículas (0.15% w/w, 0.2% w/w y 0.25% w/w). En cuanto a la evaluación organoléptica, se buscaba evidenciar una posible ruptura de los encapsulados identificándose por la detección de su perfil olfativo a través de la liberación de los terpenos característicos del aceite de cannabis. Al mismo tiempo de estas evaluaciones, se sometió la valoración de la fórmula sin la aplicación de los encapsulados (blanco), tomándose como un punto comparativo de fuente de inestabilidad en caso de presentarse en los resultados de la evaluación. En la Tabla 3-3 se presentan las medias del tamaño de gota que se obtuvieron en las emulsiones desarrolladas, estas fueron medidas haciendo uso del equipo HORIBA-LA960. De allí, es importante destacar que la baja concentración de partículas mostró un bajo impacto en la distribución de gotas en la emulsión, por lo que, por su comportamiento electrostático, podrían contribuir a la estabilidad de la dispersión.

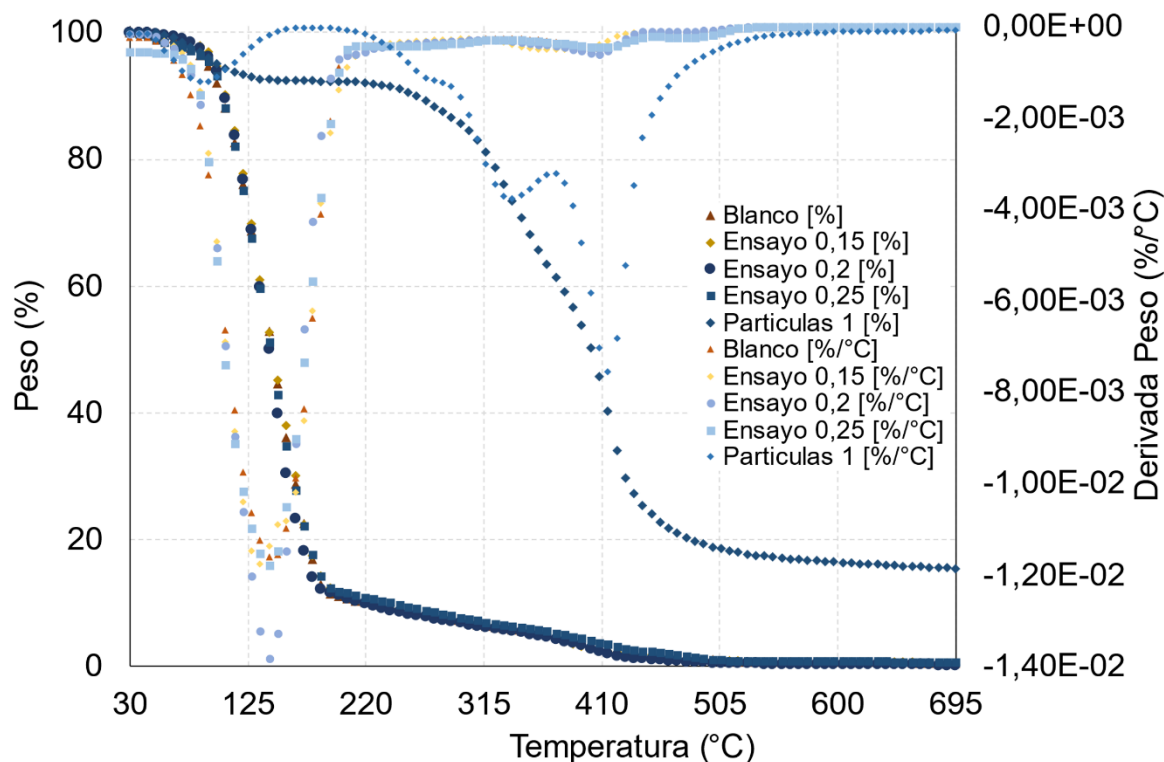
Tabla 3-3 Relación de medias de tamaño de gota en las emulsiones desarrolladas

Muestra	Medición (µm)		
	1	2	3
Blanco	7,1780	7,0506	7,1650
Aplicación al 0.15%	7,1739	7,0807	7,1575
Aplicación al 0.20%	7,1777	7,0903	7,1645
Aplicación al 0.25%	7,1800	7,0385	7,1688

<sup>9</sup> Los resultados obtenidos de esta evaluación de la estabilidad se encuentran reportada en el Anexo: resultados experimentales en la Tabla 4-6, en este mismo apéndice, en la Figura 4-I, se relacionan algunas imágenes de muestras posteriormente de la prueba de centrifuga. Al mismo tiempo, se presentan allí en la Tabla 4-5 las cantidades efectivas relacionadas en cada una de las emulsiones elaboradas.

De la evaluación de la estabilidad no se identificaron rupturas o separaciones de fases en las emulsiones desarrolladas, lo que podría justificarse a un buen desempeño del blanco, ya que permite dar una estructura adecuada como base del producto, a su vez, la estabilidad asociada a los resultados obtenidos de las suspensiones se puede percibir como elementos favorables para este aspecto.

Figura 3-XII Relación de los resultados del análisis termogravimétrico para las composiciones relacionadas en las fórmulas emulsionadas sin aplicación y con aplicación a 0.15%, 0.2% y 0.25%. Relación del análisis de las partículas usadas en la aplicación (Partículas 1)



Para identificar el impacto y la presencia de las partículas dentro de las aplicaciones, se someten las diferentes muestras a un análisis termogravimétrico. En la Figura 3-XII, se presentan los resultados para las emulsiones con las partículas, sin su aplicación y los resultados de las partículas usadas en la aplicación. Al detallar el comportamiento expuesto de las emulsiones se puede asociar que el valle más acentuado (51°C a 205°C), representa la temperatura de degradación y corresponde a la importante cantidad de agua, los demás componentes volátiles son fácilmente acoplados entre sí, enmascarándose dentro de este mismo valle. Por otra parte, a 415°C, se asocia la temperatura de degradación de las partículas, allí se puede identificar un ligero valle en la derivada del

comportamiento termogravimétrico para las emulsiones (ordenada derecha). Es de presumir que en este punto se pueden identificar las partículas por medio de este análisis, sin embargo, los datos no muestran un comportamiento significativo que permita identificar la diferencia entre el blanco versus los ensayos con encapsulados. Dado a lo anterior se puede encontrar dos observaciones. La primera, infiere que los componentes remanentes de la formulación se comportan de manera tal que muestran la misma inflexión en este punto. Por otro lado, esto también permite evidenciar que la proporción de partículas no es lo suficientemente significativa para identificar su presencia por este método de análisis a partir de la formulación planteada.



## 4. Conclusiones y recomendaciones

Dentro de la revisión se logró identificar la coalescencia como una metodología de encapsulamiento viable para el aceite de cannabis. Esto partiendo de aspectos tanto funcionales como de disposición tecnológica y de insumos para su desarrollo.

Partiendo de las funcionalidades esperadas del material encapsulante (gelatina tipo A y goma xantana) se desarrolló la selección de material que permitieran no solo la captura del aceite, sino también se indagó el comportamiento que estos materiales presentarían con las fórmulas cosméticas. Otro aspecto adicional, fue una importante investigación de las condiciones de la metodología de desarrollo para favorecer estas propiedades. Con todos estos elementos alineados, se encontró una afinidad importante tanto de la metodología de desarrollo como la definición de propiedades para la incorporación de las partículas en la formulación cosmética.

A pesar de presentar diferentes referencias se encontró una metodología viable para el desarrollo de la encapsulación, sin embargo, esta requiere más estudio. Una recomendación importante es la evaluación de variables para la definición de condiciones óptimas de desarrollo, tales como la relación de polisacárido-proteína, las proporciones de alcohol isopropílico en la etapa de separación, evaluación de diferentes ácidos como ajustadores para la etapa de la complejación, al mismo tiempo una etapa que permita definir el tamaño de partícula, o su segregación.

El análisis termogravimétrico permite confirmar la encapsulación del aceite de cannabis, adicionalmente da una aproximación en la composición de las partículas y sus materiales asociados.

La microscopia electrónica de barrido permitió identificar la conformación de las partículas y al mismo tiempo corroborar aspectos físicos dentro de la metodología de elaboración.

Brindando no solo una visualización de la morfología si no que a su vez los detalles resaltantes en su aspecto físico.

La selección de variables en la metodología no solo permitió mejorar la distribución de cargas en la superficie de la partícula, tal como se evidenció en sus resultados en el análisis de potencial Z, así como también, el desarrollo de un material con una alta resistencia térmica acorde a lo identificado con los resultados del análisis termogravimétrico.

El comportamiento de los encapsulados en el intervalo de pH entre 5.5 a 7.5 brinda una ventaja física de dispersión que facilita la integración de estas en un medio acuoso, el cual es el vehículo principal en diferentes productos farmacéuticos, alimenticios y cosméticos.

El ensayo de la estabilidad de la formula cosmética fue favorable para la integración de las partículas como ingrediente activo, sin embargo, para la corroboración o su funcionalidad como ingrediente activo, requiere una evaluación con proporciones mayores u otros análisis que permitan en principio identificar la presencia de estos.

Desde una perspectiva general del proyecto, se encontró el encapsulamiento por coalescencia como una respuesta prometedor para la integración de aceite de cannabis. Esto bajo el sustento presentado en el análisis de las características de las partículas, que soportan una perspectiva clave para el uso de estas. Las ventajas de uso, son propiedades construidas como resultado de la revisión de las metodologías y el planteamiento de elaboración, el cual se focalizo en resaltar estos atributos que permitieran favorecer los procedimientos de formulación de productos.

Teniendo en cuenta el desarrollo realizado como un primer acercamiento, no permite disponer este resultado como activo cosmético, para esto es necesario un estudio clínico que permita identificar otros aspectos funcionales y de disposición. El encapsulado brinda diferentes propiedades como lo es el tipo de permeación que puede llegar a presentar en uso tópico, contemplando aspectos de liberación y dosificación del aceite; lo que se traduce en identificar el desempeño del aceite en esta presentación "en polvo".

## A. Anexo: resultados experimentales

Tabla 4-1 Relación de resultados de las mediciones de pH vs potencial Z por triplicado para las partículas desarrolladas.

Proceso	pH			Potencial Z		
	1	2	3	1	2	3
1	5,52	5,51	5,52	-54,9	-54,7	-54,6
1	6,01	6,00	6,00	-67,8	-67,6	-66,9
1	6,73	6,67	6,71	-81,8	-81,5	-81,1
1	7,07	7,05	7,06	-80,1	-80,0	-79,4
1	7,52	7,56	7,57	-70,2	-69,8	-69,3
2	5,49	5,50	5,51	-63,6	-63,6	-63,4
2	6,04	6,05	6,00	-79,4	-79,2	-79,4
2	6,50	6,52	6,50	-80,7	-80,5	-80,2
2	7,00	7,04	7,04	-85,8	-85,8	-85,4
2	7,47	7,48	7,45	-78,4	-78,2	-78,1
3	5,51	5,53	5,53	-53,8	-53,0	-53,3
3	6,10	6,11	6,11	-69,1	-69,1	-68,8
3	6,47	6,45	6,47	-71,7	-71,1	-71,8
3	7,07	7,03	7,05	-72,2	-72,5	-72,7
3	7,50	7,47	7,49	-72,4	-72,6	-72,3

Tabla 4-2 Relación de los resultados termogravimétricos para el material nuclear y encapsulante

T (°C)	Gelatina A (%/°C)	Gelatina A (%)	Goma Xantana (%/°C)	Goma Xantana (%)	Ac. Cannabis (%/°C)	Ac. Cannabis (%)
30	-6,535,E-05	100,0000	-1,316,E-04	100,0000	5,500,E-05	100,0000
37	-6,535,E-05	100,0760	-1,316,E-04	99,9986	5,500,E-05	100,0470
44	-6,535,E-05	100,4040	-1,316,E-04	100,0810	5,500,E-05	100,1800
51	-2,410,E-04	100,2640	-2,382,E-04	99,9567	2,389,E-05	100,1850
58	-5,218,E-04	99,9287	-4,463,E-04	99,7153	-1,977,E-05	100,1660
65	-6,717,E-04	99,4796	-6,562,E-04	99,3408	-2,517,E-05	100,1450
72	-7,591,E-04	98,9572	-8,818,E-04	98,8038	-2,268,E-05	100,1280

79	-8,061,E-04	98,3898	-1,105,E-03	98,0977	-1,928,E-05	100,1110
86	-8,219,E-04	97,8110	-1,297,E-03	97,2328	-1,664,E-05	100,1020
93	-8,191,E-04	97,2305	-1,433,E-03	96,2405	-1,469,E-05	100,0900
100	-8,052,E-04	96,6591	-1,494,E-03	95,1767	-1,412,E-05	100,0830
107	-7,840,E-04	96,1008	-1,477,E-03	94,1021	-1,512,E-05	100,0690
114	-7,560,E-04	95,5589	-1,393,E-03	93,0704	-1,770,E-05	100,0620
121	-7,212,E-04	95,0379	-1,260,E-03	92,1280	-2,221,E-05	100,0480
128	-6,803,E-04	94,5467	-1,100,E-03	91,2983	-2,871,E-05	100,0300
135	-6,359,E-04	94,0859	-9,320,E-04	90,5901	-3,790,E-05	100,0070
142	-5,899,E-04	93,6570	-7,711,E-04	90,0042	-4,860,E-05	99,9792
149	-5,437,E-04	93,2622	-6,313,E-04	89,5271	-5,869,E-05	99,9391
156	-4,973,E-04	92,8980	-5,128,E-04	89,1438	-6,560,E-05	99,8945
163	-4,504,E-04	92,5646	-4,069,E-04	88,8205	-6,869,E-05	99,8451
170	-4,053,E-04	92,2706	-3,101,E-04	88,5710	-7,022,E-05	99,7967
177	-3,600,E-04	92,0041	-2,240,E-04	88,3992	-7,342,E-05	99,7486
184	-3,219,E-04	91,7628	-1,595,E-04	88,2776	-8,044,E-05	99,6957
191	-2,927,E-04	91,5632	-1,198,E-04	88,1888	-9,010,E-05	99,6376
198	-2,782,E-04	91,3658	-1,028,E-04	88,1231	-1,005,E-04	99,5688
205	-2,843,E-04	91,1804	-1,085,E-04	88,0592	-1,114,E-04	99,4955
212	-3,009,E-04	90,9840	-1,412,E-04	87,9827	-1,246,E-04	99,4150
219	-3,240,E-04	90,7542	-2,080,E-04	87,8781	-1,429,E-04	99,3247
226	-3,517,E-04	90,5234	-3,228,E-04	87,7154	-1,671,E-04	99,2176
233	-3,953,E-04	90,2755	-5,014,E-04	87,4579	-1,965,E-04	99,0917
240	-4,762,E-04	89,9903	-7,517,E-04	87,0507	-2,313,E-04	98,9440
247	-6,158,E-04	89,6350	-1,084,E-03	86,4372	-2,721,E-04	98,7701
254	-8,143,E-04	89,1699	-1,551,E-03	85,5709	-3,207,E-04	98,5658
261	-1,061,E-03	88,5121	-2,291,E-03	84,3755	-3,788,E-04	98,3248
268	-1,341,E-03	87,6804	-3,471,E-03	82,6106	-4,487,E-04	98,0403
275	-1,645,E-03	86,6439	-5,158,E-03	79,8130	-5,328,E-04	97,7017
282	-1,986,E-03	85,3848	-7,044,E-03	75,5800	-6,339,E-04	97,3010
289	-2,361,E-03	83,8777	-8,273,E-03	69,6664	-7,554,E-04	96,8218
296	-2,772,E-03	82,0833	-8,213,E-03	62,8635	-9,027,E-04	96,2520
303	-3,238,E-03	79,9949	-6,959,E-03	57,2086	-1,083,E-03	95,5708
310	-3,855,E-03	77,5896	-5,235,E-03	53,1593	-1,306,E-03	94,7521
317	-4,832,E-03	74,7521	-3,804,E-03	50,2701	-1,575,E-03	93,7650
324	-6,055,E-03	71,1434	-2,828,E-03	48,1383	-1,888,E-03	92,5631
331	-7,075,E-03	66,1886	-2,168,E-03	46,4996	-2,252,E-03	91,1296
338	-7,377,E-03	60,5685	-1,704,E-03	45,2147	-2,671,E-03	89,4336
345	-6,792,E-03	55,2456	-1,368,E-03	44,1928	-3,144,E-03	87,4167
352	-5,716,E-03	50,8303	-1,124,E-03	43,3610	-3,610,E-03	85,0303
359	-4,617,E-03	47,3541	-9,488,E-04	42,6640	-3,962,E-03	82,2840
366	-3,746,E-03	44,5932	-8,220,E-04	42,0635	-4,123,E-03	79,3305

373	-3,116,E-03	42,2827	-7,288,E-04	41,5313	-4,117,E-03	76,3788
380	-2,654,E-03	40,3117	-6,641,E-04	41,0587	-4,064,E-03	73,5529
387	-2,293,E-03	38,6380	-6,278,E-04	40,6230	-4,100,E-03	70,7672
394	-2,010,E-03	37,1616	-6,164,E-04	40,1969	-4,337,E-03	67,9129
401	-1,789,E-03	35,8564	-6,182,E-04	39,7671	-4,869,E-03	64,8437
408	-1,613,E-03	34,6916	-6,173,E-04	39,3298	-5,815,E-03	61,3028
415	-1,473,E-03	33,6309	-6,049,E-04	38,8921	-7,232,E-03	56,9656
422	-1,352,E-03	32,6427	-5,824,E-04	38,4750	-8,881,E-03	51,3993
429	-1,236,E-03	31,7367	-5,562,E-04	38,0788	-1,005,E-02	44,3260
436	-1,123,E-03	30,9174	-5,316,E-04	37,6993	-9,939,E-03	36,3913
443	-1,019,E-03	30,1752	-5,097,E-04	37,3363	-8,586,E-03	29,2708
450	-9,269,E-04	29,5014	-4,903,E-04	36,9878	-6,813,E-03	24,2601
457	-8,470,E-04	28,8883	-4,748,E-04	36,6522	-5,454,E-03	20,4858
464	-7,756,E-04	28,3234	-4,634,E-04	36,3270	-4,707,E-03	17,0337
471	-7,099,E-04	27,8067	-4,552,E-04	36,0055	-4,173,E-03	13,8785
478	-6,489,E-04	27,3330	-4,493,E-04	35,6905	-3,565,E-03	11,1544
485	-5,914,E-04	26,9030	-4,450,E-04	35,3782	-2,872,E-03	8,8551
492	-5,408,E-04	26,5103	-4,418,E-04	35,0681	-2,156,E-03	7,1132
499	-4,956,E-04	26,1506	-4,387,E-04	34,7595	-1,491,E-03	5,9121
506	-4,543,E-04	25,8215	-4,350,E-04	34,4533	-9,719,E-04	5,1414
513	-4,179,E-04	25,5188	-4,300,E-04	34,1501	-6,158,E-04	4,6746
520	-3,861,E-04	25,2402	-4,233,E-04	33,8506	-3,828,E-04	4,3669
527	-3,549,E-04	24,9809	-4,140,E-04	33,5566	-2,263,E-04	4,1664
534	-3,281,E-04	24,7393	-4,024,E-04	33,2693	-1,194,E-04	4,0734
541	-3,067,E-04	24,5284	-3,885,E-04	32,9922	-5,695,E-05	4,0385
548	-2,903,E-04	24,3211	-3,724,E-04	32,7250	-3,243,E-05	4,0177
555	-2,791,E-04	24,1170	-3,543,E-04	32,4701	-2,583,E-05	3,9970
562	-2,679,E-04	23,9328	-3,341,E-04	32,2287	-2,144,E-05	3,9831
569	-2,580,E-04	23,7485	-3,126,E-04	32,0022	-1,832,E-05	3,9693
576	-2,514,E-04	23,5675	-2,914,E-04	31,7914	-2,089,E-05	3,9617
583	-2,462,E-04	23,3964	-2,719,E-04	31,5959	-2,773,E-05	3,9479
590	-2,411,E-04	23,2286	-2,553,E-04	31,4136	-3,814,E-05	3,9202
597	-2,379,E-04	23,0553	-2,414,E-04	31,2407	-4,819,E-05	3,8888
604	-2,368,E-04	22,8974	-2,294,E-04	31,0773	-5,627,E-05	3,8524
611	-2,346,E-04	22,7274	-2,192,E-04	30,9206	-6,497,E-05	3,8103
618	-2,350,E-04	22,5607	-2,126,E-04	30,7717	-7,430,E-05	3,7618
625	-2,326,E-04	22,4023	-2,106,E-04	30,6273	-8,447,E-05	3,7065
632	-2,326,E-04	22,2388	-2,122,E-04	30,4797	-9,709,E-05	3,6443
639	-2,354,E-04	22,0790	-2,143,E-04	30,3293	-1,100,E-04	3,5717
646	-2,386,E-04	21,9113	-2,149,E-04	30,1781	-1,229,E-04	3,4887
653	-2,463,E-04	21,7391	-2,148,E-04	30,0276	-1,359,E-04	3,3985
660	-2,549,E-04	21,5658	-2,152,E-04	29,8782	-1,498,E-04	3,2999
667	-2,661,E-04	21,3870	-2,174,E-04	29,7274	-1,644,E-04	3,1896

674	-2,775,E-04	21,1940	-2,212,E-04	29,5748	-1,784,E-04	3,0672
681	-2,916,E-04	20,9955	-2,275,E-04	29,4182	-1,896,E-04	2,9386
688	-2,965,E-04	20,7915	-2,313,E-04	29,2583	-1,924,E-04	2,7996
695	-2,965,E-04	20,5655	-2,313,E-04	29,0891	-1,924,E-04	2,6589

Tabla 4-3 Relación de los resultados termogravimétricos para las capsulas obtenidas en los tres ensayos realizados

T	Partículas 1	Partículas 1	Partículas 2	Partículas 2	Partículas 3	Partículas 3
(°C)	(%/°C)	(%)	(%/°C)	(%)	(%/°C)	(%)
30	-1,741,E-04	100,0000	-1,880,E-04	100,0000	-2,040,E-04	100,0000
37	-1,741,E-04	99,9765	-1,880,E-04	99,9799	-2,040,E-04	99,9798
44	-1,741,E-04	100,0410	-1,880,E-04	100,0760	-2,040,E-04	100,0680
51	-2,915,E-04	99,8876	-3,208,E-04	99,9004	-3,413,E-04	99,8806
58	-5,234,E-04	99,6058	-5,649,E-04	99,5767	-5,896,E-04	99,5385
65	-7,531,E-04	99,1654	-7,679,E-04	99,0977	-7,907,E-04	99,0414
72	-9,737,E-04	98,5444	-9,275,E-04	98,4757	-9,411,E-04	98,3998
79	-1,142,E-03	97,7621	-1,015,E-03	97,7479	-1,014,E-03	97,6672
86	-1,222,E-03	96,8822	-1,015,E-03	96,9956	-1,000,E-03	96,9245
93	-1,206,E-03	95,9891	-9,364,E-04	96,2835	-9,164,E-04	96,2293
100	-1,110,E-03	95,1522	-8,056,E-04	95,6585	-7,911,E-04	95,6217
107	-9,615,E-04	94,4106	-6,505,E-04	95,1485	-6,496,E-04	95,1210
114	-7,862,E-04	93,7959	-4,945,E-04	94,7556	-5,102,E-04	94,7202
121	-6,072,E-04	93,3167	-3,540,E-04	94,4713	-3,839,E-04	94,4178
128	-4,420,E-04	92,9617	-2,379,E-04	94,2789	-2,759,E-04	94,1994
135	-3,018,E-04	92,7173	-1,499,E-04	94,1606	-1,891,E-04	94,0465
142	-1,926,E-04	92,5607	-8,898,E-05	94,0885	-1,238,E-04	93,9506
149	-1,152,E-04	92,4705	-5,161,E-05	94,0517	-7,821,E-05	93,8878
156	-6,619,E-05	92,4172	-3,177,E-05	94,0253	-5,004,E-05	93,8509
163	-3,931,E-05	92,3911	-2,278,E-05	94,0124	-3,343,E-05	93,8239
170	-2,758,E-05	92,3708	-2,106,E-05	93,9940	-2,589,E-05	93,8042
177	-2,583,E-05	92,3554	-2,392,E-05	93,9826	-2,476,E-05	93,7944
184	-3,110,E-05	92,3401	-3,125,E-05	93,9627	-2,823,E-05	93,7747
191	-4,170,E-05	92,3170	-4,268,E-05	93,9418	-3,615,E-05	93,7551
198	-5,890,E-05	92,2855	-6,002,E-05	93,9100	-5,020,E-05	93,7256
205	-8,508,E-05	92,2391	-8,718,E-05	93,8633	-7,160,E-05	93,6863
212	-1,233,E-04	92,1693	-1,276,E-04	93,7936	-1,040,E-04	93,6322
219	-1,776,E-04	92,0730	-1,861,E-04	93,6907	-1,520,E-04	93,5516
226	-2,518,E-04	91,9314	-2,673,E-04	93,5435	-2,196,E-04	93,4287
233	-3,474,E-04	91,7303	-3,714,E-04	93,3298	-3,064,E-04	93,2537
240	-4,658,E-04	91,4521	-4,980,E-04	93,0307	-4,121,E-04	93,0055

247	-6,173,E-04	91,0870	-6,511,E-04	92,6381	-5,424,E-04	92,6821
254	-8,017,E-04	90,6128	-8,281,E-04	92,1370	-6,956,E-04	92,2625
261	-9,874,E-04	89,9755	-1,002,E-03	91,4825	-8,487,E-04	91,7123
268	-1,126,E-03	89,1850	-1,130,E-03	90,6934	-9,623,E-04	91,0405
275	-1,195,E-03	88,3339	-1,195,E-03	89,8438	-1,020,E-03	90,3119
282	-1,232,E-03	87,4835	-1,238,E-03	88,9964	-1,057,E-03	89,5893
289	-1,321,E-03	86,6404	-1,333,E-03	88,1468	-1,151,E-03	88,8684
296	-1,542,E-03	85,7149	-1,547,E-03	87,2046	-1,383,E-03	88,0582
303	-1,936,E-03	84,5833	-1,908,E-03	86,0579	-1,786,E-03	87,0352
310	-2,469,E-03	83,0872	-2,395,E-03	84,6016	-2,302,E-03	85,6398
317	-3,024,E-03	81,1379	-2,951,E-03	82,7307	-2,799,E-03	83,7818
324	-3,464,E-03	78,7488	-3,470,E-03	80,4395	-3,148,E-03	81,5841
331	-3,714,E-03	76,1283	-3,837,E-03	77,7671	-3,298,E-03	79,2366
338	-3,776,E-03	73,4472	-3,994,E-03	74,9002	-3,285,E-03	76,8748
345	-3,703,E-03	70,7761	-3,955,E-03	72,0531	-3,167,E-03	74,5917
352	-3,549,E-03	68,2109	-3,803,E-03	69,3185	-3,005,E-03	72,4176
359	-3,369,E-03	65,7988	-3,629,E-03	66,7186	-2,873,E-03	70,3910
366	-3,235,E-03	63,5247	-3,514,E-03	64,2713	-2,856,E-03	68,4741
373	-3,229,E-03	61,3422	-3,536,E-03	61,8887	-3,029,E-03	66,5123
380	-3,435,E-03	59,1254	-3,759,E-03	59,4340	-3,449,E-03	64,3519
387	-3,925,E-03	56,6872	-4,253,E-03	56,7530	-4,179,E-03	61,8313
394	-4,730,E-03	53,8008	-5,067,E-03	53,6547	-5,281,E-03	58,6955
401	-5,823,E-03	50,2122	-6,209,E-03	49,8301	-6,728,E-03	54,6333
408	-7,029,E-03	45,7210	-7,466,E-03	45,0754	-8,095,E-03	49,3592
415	-7,547,E-03	40,2460	-8,058,E-03	39,1950	-8,421,E-03	42,8026
422	-6,833,E-03	34,0557	-7,314,E-03	32,7098	-7,373,E-03	36,1729
429	-5,218,E-03	29,6901	-5,543,E-03	27,8676	-5,528,E-03	31,8641
436	-3,491,E-03	27,2523	-3,611,E-03	25,3173	-3,858,E-03	29,1789
443	-2,444,E-03	25,4799	-2,372,E-03	23,6253	-2,985,E-03	27,0509
450	-1,938,E-03	24,0308	-1,827,E-03	22,2904	-2,592,E-03	25,1783
457	-1,589,E-03	22,8218	-1,527,E-03	21,1610	-2,331,E-03	23,4715
464	-1,308,E-03	21,8348	-1,309,E-03	20,1899	-2,097,E-03	21,9268
471	-1,083,E-03	21,0444	-1,129,E-03	19,3534	-1,861,E-03	20,5402
478	-9,060,E-04	20,3622	-9,728,E-04	18,6270	-1,619,E-03	19,3241
485	-7,710,E-04	19,7838	-8,340,E-04	18,0040	-1,376,E-03	18,2811
492	-6,524,E-04	19,3085	-7,091,E-04	17,4724	-1,137,E-03	17,4077
499	-5,544,E-04	18,8794	-5,963,E-04	17,0215	-9,111,E-04	16,7033
506	-4,730,E-04	18,5400	-4,946,E-04	16,6466	-7,092,E-04	16,1552
513	-4,022,E-04	18,2368	-4,058,E-04	16,3393	-5,404,E-04	15,7364
520	-3,455,E-04	17,9814	-3,327,E-04	16,0902	-4,081,E-04	15,4243
527	-2,941,E-04	17,7573	-2,761,E-04	15,8858	-3,113,E-04	15,1899
534	-2,530,E-04	17,5751	-2,354,E-04	15,7153	-2,443,E-04	15,0080
541	-2,216,E-04	17,4158	-2,078,E-04	15,5656	-1,997,E-04	14,8613

548	-1,997,E-04	17,2700	-1,900,E-04	15,4299	-1,698,E-04	14,7386
555	-1,820,E-04	17,1361	-1,799,E-04	15,3021	-1,497,E-04	14,6285
562	-1,674,E-04	17,0175	-1,750,E-04	15,1808	-1,365,E-04	14,5337
569	-1,560,E-04	16,9051	-1,731,E-04	15,0604	-1,272,E-04	14,4412
576	-1,473,E-04	16,7999	-1,713,E-04	14,9389	-1,208,E-04	14,3538
583	-1,395,E-04	16,7002	-1,687,E-04	14,8183	-1,147,E-04	14,2741
590	-1,326,E-04	16,6047	-1,617,E-04	14,7030	-1,101,E-04	14,1955
597	-1,269,E-04	16,5164	-1,490,E-04	14,5876	-1,069,E-04	14,1193
604	-1,218,E-04	16,4289	-1,327,E-04	14,4897	-1,044,E-04	14,0475
611	-1,153,E-04	16,3445	-1,170,E-04	14,4062	-1,026,E-04	13,9743
618	-1,110,E-04	16,2639	-1,063,E-04	14,3296	-1,020,E-04	13,9025
625	-1,080,E-04	16,1952	-1,004,E-04	14,2600	-1,027,E-04	13,8317
632	-1,064,E-04	16,1150	-9,633,E-05	14,1904	-1,043,E-04	13,7615
639	-1,058,E-04	16,0421	-9,283,E-05	14,1237	-1,059,E-04	13,6849
646	-1,112,E-04	15,9696	-8,994,E-05	14,0611	-1,079,E-04	13,6128
653	-1,173,E-04	15,8993	-8,722,E-05	14,0014	-1,112,E-04	13,5368
660	-1,155,E-04	15,7957	-8,562,E-05	13,9408	-1,157,E-04	13,4582
667	-1,030,E-04	15,7186	-8,467,E-05	13,8811	-1,217,E-04	13,3736
674	-8,421,E-05	15,6557	-8,422,E-05	13,8214	-1,296,E-04	13,2881
681	-8,819,E-05	15,6092	-8,403,E-05	13,7618	-1,374,E-04	13,1957
688	-9,343,E-05	15,5636	-8,388,E-05	13,7021	-1,404,E-04	13,0930
695	-9,343,E-05	15,4555	-8,388,E-05	13,6434	-1,404,E-04	12,9898

Tabla 4-4 Relación de los resultados termogravimétricos para las aplicaciones en las emulsiones cosméticas.

Tr	Blanco	Blanco	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo
(°C)	(%/°C)	(%)	0,15%	0,15%	0,2%	0,2%	0,25%	0,25%
			(%/°C)	(%)	(%/°C)	(%)	(%/°C)	(%)
30	-2,544,E-04	100,0000	-1,749,E-04	100,0000	-1,592,E-04	100,0000	-5,649,E-04	100,0000
37	-2,544,E-04	99,9077	-1,749,E-04	99,9343	-1,592,E-04	99,9431	-5,649,E-04	99,7118
44	-2,544,E-04	99,8351	-1,749,E-04	99,8927	-1,592,E-04	99,9176	-5,649,E-04	99,3326
51	-3,366,E-04	99,6493	-2,265,E-04	99,7588	-2,188,E-04	99,7959	-5,787,E-04	98,8915
58	-5,098,E-04	99,3637	-3,214,E-04	99,5583	-3,408,E-04	99,6036	-5,831,E-04	98,4816
65	-7,315,E-04	98,9575	-4,282,E-04	99,3063	-4,872,E-04	99,3288	-6,165,E-04	98,1178
72	-1,043,E-03	98,3811	-5,836,E-04	98,9860	-6,998,E-04	98,9474	-7,258,E-04	97,6742
79	-1,497,E-03	97,5584	-8,378,E-04	98,5362	-1,052,E-03	98,4053	-9,229,E-04	97,1305
86	-2,177,E-03	96,3811	-1,419,E-03	97,8847	-1,703,E-03	97,5957	-1,487,E-03	96,4220
93	-3,246,E-03	94,6759	-2,775,E-03	96,9005	-2,966,E-03	96,2836	-2,963,E-03	95,5078
100	-4,814,E-03	92,1342	-4,711,E-03	94,7617	-4,838,E-03	93,9889	-5,120,E-03	93,1869
107	-6,638,E-03	88,1996	-6,901,E-03	90,2026	-6,973,E-03	89,6680	-7,397,E-03	88,1526
114	-8,382,E-03	82,6110	-8,861,E-03	84,5901	-8,976,E-03	83,7836	-9,122,E-03	82,0111



121	-9,760,E-03	76,0602	-1,040,E-02	77,7047	-1,061,E-02	76,8359	-1,017,E-02	75,0969
128	-1,063,E-02	68,7476	-1,148,E-02	69,8108	-1,202,E-02	68,8342	-1,097,E-02	67,6505
135	-1,122,E-02	60,8628	-1,176,E-02	61,0743	-1,322,E-02	59,8767	-1,153,E-02	59,6577
142	-1,161,E-02	52,9557	-1,137,E-02	52,6942	-1,382,E-02	50,0791	-1,177,E-02	51,2722
149	-1,155,E-02	44,6289	-1,090,E-02	45,1514	-1,326,E-02	39,8315	-1,147,E-02	42,8987
156	-1,096,E-02	36,1896	-1,083,E-02	38,0102	-1,148,E-02	30,4726	-1,050,E-02	34,8196
163	-9,870,E-03	28,8712	-1,020,E-02	30,1958	-9,131,E-03	23,4279	-9,028,E-03	27,8022
170	-8,358,E-03	22,5828	-8,634,E-03	22,3276	-6,602,E-03	18,2886	-7,333,E-03	22,1968
177	-6,372,E-03	16,9368	-6,219,E-03	17,5183	-4,277,E-03	14,0963	-5,558,E-03	17,7465
184	-4,096,E-03	13,0570	-3,862,E-03	14,3560	-2,386,E-03	12,2701	-3,748,E-03	14,2942
191	-2,073,E-03	11,5694	-2,334,E-03	12,4862	-1,125,E-03	11,6793	-2,130,E-03	12,4746
198	-8,888,E-04	11,0974	-1,391,E-03	11,5182	-7,055,E-04	11,2238	-9,982,E-04	11,8820
205	-5,125,E-04	10,7513	-8,981,E-04	10,8614	-6,463,E-04	10,7516	-5,128,E-04	11,5849
212	-4,415,E-04	10,4213	-6,634,E-04	10,3475	-6,058,E-04	10,2904	-4,259,E-04	11,3031
219	-4,126,E-04	10,1395	-5,217,E-04	9,9659	-5,480,E-04	9,8905	-4,322,E-04	10,9982
226	-3,957,E-04	9,8618	-4,307,E-04	9,6595	-4,920,E-04	9,5381	-4,401,E-04	10,6889
233	-3,921,E-04	9,5873	-3,845,E-04	9,3878	-4,532,E-04	9,2133	-4,397,E-04	10,3790
240	-3,915,E-04	9,3142	-3,641,E-04	9,1359	-4,238,E-04	8,9111	-4,360,E-04	10,0711
247	-3,931,E-04	9,0411	-3,541,E-04	8,8845	-3,992,E-04	8,6203	-4,311,E-04	9,7682
254	-3,968,E-04	8,7648	-3,462,E-04	8,6380	-3,801,E-04	8,3538	-4,265,E-04	9,4689
261	-4,009,E-04	8,4854	-3,349,E-04	8,3984	-3,671,E-04	8,0974	-4,225,E-04	9,1716
268	-4,033,E-04	8,2029	-3,209,E-04	8,1676	-3,604,E-04	7,8428	-4,177,E-04	8,8772
275	-4,013,E-04	7,9185	-3,062,E-04	7,9488	-3,540,E-04	7,5918	-4,109,E-04	8,5866
282	-3,920,E-04	7,6362	-2,933,E-04	7,7409	-3,457,E-04	7,3462	-4,008,E-04	8,2999
289	-3,747,E-04	7,3649	-2,859,E-04	7,5406	-3,345,E-04	7,1072	-3,867,E-04	8,0226
296	-3,508,E-04	7,1088	-2,829,E-04	7,3465	-3,208,E-04	6,8757	-3,689,E-04	7,7573
303	-3,236,E-04	6,8722	-2,838,E-04	7,1458	-3,066,E-04	6,6575	-3,486,E-04	7,5052
310	-2,977,E-04	6,6574	-2,893,E-04	6,9480	-2,947,E-04	6,4493	-3,279,E-04	7,2691
317	-2,770,E-04	6,4603	-3,018,E-04	6,7469	-2,890,E-04	6,2485	-3,092,E-04	7,0484
324	-2,639,E-04	6,2749	-3,266,E-04	6,5322	-2,910,E-04	6,0496	-2,955,E-04	6,8395
331	-2,594,E-04	6,0959	-3,622,E-04	6,2958	-3,009,E-04	5,8454	-2,891,E-04	6,6397
338	-2,627,E-04	5,9165	-4,034,E-04	6,0280	-3,182,E-04	5,6321	-2,906,E-04	6,4403
345	-2,726,E-04	5,7315	-4,435,E-04	5,7275	-3,404,E-04	5,4029	-2,995,E-04	6,2363
352	-2,874,E-04	5,5371	-4,751,E-04	5,4009	-3,647,E-04	5,1551	-3,144,E-04	6,0241
359	-3,047,E-04	5,3306	-4,954,E-04	5,0544	-3,895,E-04	4,8909	-3,330,E-04	5,7982
366	-3,251,E-04	5,1100	-5,067,E-04	4,6997	-4,137,E-04	4,6098	-3,521,E-04	5,5571
373	-3,489,E-04	4,8779	-5,125,E-04	4,3433	-4,376,E-04	4,3098	-3,682,E-04	5,3029
380	-3,774,E-04	4,6239	-5,160,E-04	3,9825	-4,643,E-04	3,9961	-3,828,E-04	5,0382
387	-4,120,E-04	4,3501	-5,136,E-04	3,6180	-4,978,E-04	3,6639	-4,006,E-04	4,7679
394	-4,483,E-04	4,0505	-4,962,E-04	3,2559	-5,449,E-04	3,3047	-4,250,E-04	4,4839
401	-4,749,E-04	3,7185	-4,561,E-04	2,9096	-5,969,E-04	2,9104	-4,507,E-04	4,1754
408	-4,773,E-04	3,3674	-3,921,E-04	2,6024	-6,061,E-04	2,4604	-4,658,E-04	3,8441
415	-4,501,E-04	3,0286	-3,112,E-04	2,3540	-5,416,E-04	1,9915	-4,607,E-04	3,5090

422	-3,946,E-04	2,7262	-2,301,E-04	2,1678	-4,117,E-04	1,6487	-4,253,E-04	3,1863
429	-3,221,E-04	2,4670	-1,678,E-04	2,0450	-2,697,E-04	1,4314	-3,628,E-04	2,8931
436	-2,524,E-04	2,2728	-1,350,E-04	1,9580	-1,733,E-04	1,3098	-2,931,E-04	2,6689
443	-2,041,E-04	2,1352	-1,309,E-04	1,8749	-1,279,E-04	1,2267	-2,400,E-04	2,5044
450	-1,875,E-04	2,0136	-1,424,E-04	1,7813	-1,172,E-04	1,1489	-2,196,E-04	2,3592
457	-1,931,E-04	1,8841	-1,562,E-04	1,6751	-1,194,E-04	1,0670	-2,236,E-04	2,2100
464	-2,037,E-04	1,7424	-1,656,E-04	1,5584	-1,218,E-04	0,9801	-2,349,E-04	2,0476
471	-2,103,E-04	1,5946	-1,684,E-04	1,4383	-1,205,E-04	0,8930	-2,438,E-04	1,8770
478	-2,100,E-04	1,4445	-1,655,E-04	1,3196	-1,152,E-04	0,8094	-2,456,E-04	1,7027
485	-2,023,E-04	1,2965	-1,577,E-04	1,2048	-1,068,E-04	0,7310	-2,383,E-04	1,5284
492	-1,857,E-04	1,1566	-1,440,E-04	1,0962	-9,561,E-05	0,6585	-2,189,E-04	1,3626
499	-1,592,E-04	1,0315	-1,223,E-04	0,9992	-8,036,E-05	0,5955	-1,849,E-04	1,2141
506	-1,236,E-04	0,9290	-9,297,E-05	0,9200	-6,183,E-05	0,5434	-1,384,E-04	1,0961
513	-8,457,E-05	0,8559	-6,196,E-05	0,8674	-4,323,E-05	0,5094	-8,954,E-05	1,0186
520	-5,057,E-05	0,8157	-3,683,E-05	0,8402	-2,807,E-05	0,4868	-4,996,E-05	0,9802
527	-2,772,E-05	0,7948	-2,168,E-05	0,8238	-1,879,E-05	0,4739	-2,544,E-05	0,9630
534	-1,625,E-05	0,7848	-1,505,E-05	0,8147	-1,398,E-05	0,4643	-1,461,E-05	0,9529
541	-1,195,E-05	0,7763	-1,238,E-05	0,8061	-1,188,E-05	0,4543	-1,096,E-05	0,9465
548	-1,055,E-05	0,7692	-1,134,E-05	0,7979	-1,131,E-05	0,4481	-9,916,E-06	0,9381
555	-9,943,E-06	0,7611	-1,083,E-05	0,7893	-1,118,E-05	0,4394	-9,118,E-06	0,9297
562	-9,692,E-06	0,7551	-1,054,E-05	0,7812	-1,145,E-05	0,4320	-8,952,E-06	0,9260
569	-9,552,E-06	0,7490	-1,041,E-05	0,7751	-1,167,E-05	0,4246	-9,384,E-06	0,9196
576	-9,588,E-06	0,7413	-1,047,E-05	0,7668	-1,202,E-05	0,4159	-1,036,E-05	0,9128
583	-9,826,E-06	0,7339	-1,063,E-05	0,7608	-1,239,E-05	0,4062	-1,099,E-05	0,9029
590	-9,867,E-06	0,7278	-1,071,E-05	0,7523	-1,283,E-05	0,3995	-1,058,E-05	0,8960
597	-9,748,E-06	0,7217	-1,095,E-05	0,7464	-1,326,E-05	0,3901	-1,041,E-05	0,8892
604	-1,001,E-05	0,7126	-1,119,E-05	0,7380	-1,367,E-05	0,3804	-1,041,E-05	0,8825
611	-1,055,E-05	0,7066	-1,160,E-05	0,7295	-1,382,E-05	0,3708	-1,052,E-05	0,8758
618	-1,136,E-05	0,7005	-1,199,E-05	0,7209	-1,407,E-05	0,3611	-1,077,E-05	0,8668
625	-1,203,E-05	0,6914	-1,250,E-05	0,7124	-1,449,E-05	0,3514	-1,102,E-05	0,8589
632	-1,257,E-05	0,6823	-1,335,E-05	0,7038	-1,449,E-05	0,3403	-1,082,E-05	0,8522
639	-1,357,E-05	0,6732	-1,448,E-05	0,6953	-1,375,E-05	0,3285	-1,033,E-05	0,8431
646	-1,483,E-05	0,6641	-1,595,E-05	0,6839	-1,326,E-05	0,3192	-1,106,E-05	0,8387
653	-1,661,E-05	0,6520	-1,805,E-05	0,6725	-1,374,E-05	0,3127	-1,260,E-05	0,8320
660	-1,901,E-05	0,6406	-2,125,E-05	0,6588	-1,479,E-05	0,3031	-1,448,E-05	0,8185
667	-2,197,E-05	0,6270	-2,594,E-05	0,6439	-1,518,E-05	0,2902	-1,587,E-05	0,8084
674	-2,493,E-05	0,6095	-3,226,E-05	0,6238	-1,447,E-05	0,2802	-1,672,E-05	0,7983
681	-2,814,E-05	0,5913	-3,908,E-05	0,5988	-1,359,E-05	0,2708	-1,837,E-05	0,7848
688	-2,960,E-05	0,5715	-4,169,E-05	0,5682	-1,346,E-05	0,2611	-1,928,E-05	0,7713
695	-2,960,E-05	0,5469	-4,169,E-05	0,5339	-1,346,E-05	0,2515	-1,928,E-05	0,7579

Tabla 4-5 Relación de pesos efectivos en la elaboración de la formula cosmética

Nombre		Pesaje (g)			
		Blanco	A	B	C
A	Agua	86,67	87,26	86,99	87,67
A1	Microcápsulas de Aceite de Cannabis	-	0,15	0,20	0,25
B	Glicerina	1,03	1,20	1,03	1,09
C	Succinato de Diisooctilo	2,02	2,08	2,03	2,02
D	Polietilenglicol monooleyl éter	1,20	1,47	1,25	1,44
E	Aceite de semilla de Helianthus Annuus (girasol) (y) poliacrilato de sodio (y) xilitol (y) ácido caprílico (y) estearato de glicerilo	4,98	5,24	5,15	5,09
F	Isoalcano C13-16 (y) undecilenato de heptilo	3,09	3,16	3,06	3,02
G	Sesquicaprilato de xilitilo	1,00	1,08	1,01	1,11

Tabla 4-6 Relación de tabla de seguimiento en la evaluación de estabilidad de la formula cosmética sin y con la presencia de partículas.

Fecha de Inicio de Estabilidad	8 de septiembre de 2023						
Condiciones de Cambio	Olor		Color		Apariencia		Centrifuga
	Ambiente	45°C	Ambiente	45°C	Ambiente	45°C	4500rpm
Blanco							
15/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
22/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
29/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
6/10/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
Formula al 1,5%							

15/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
22/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
29/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
6/10/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
Formula al 2,0%							
15/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
22/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
29/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
6/10/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
Formula al 2,5%							
15/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases

22/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
29/09/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases
6/10/2023	Perfil ligeramente graso	Perfil ligeramente graso	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Homogénea sin aglomerados o fases separadas	Sin separación de fases

Figura 4-I Presentación de las emulsiones posterior a la centrifugación después de cada lapso de tiempo de evaluación



Figura 4-II Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el primer ensayo a una magnificación de 2kx

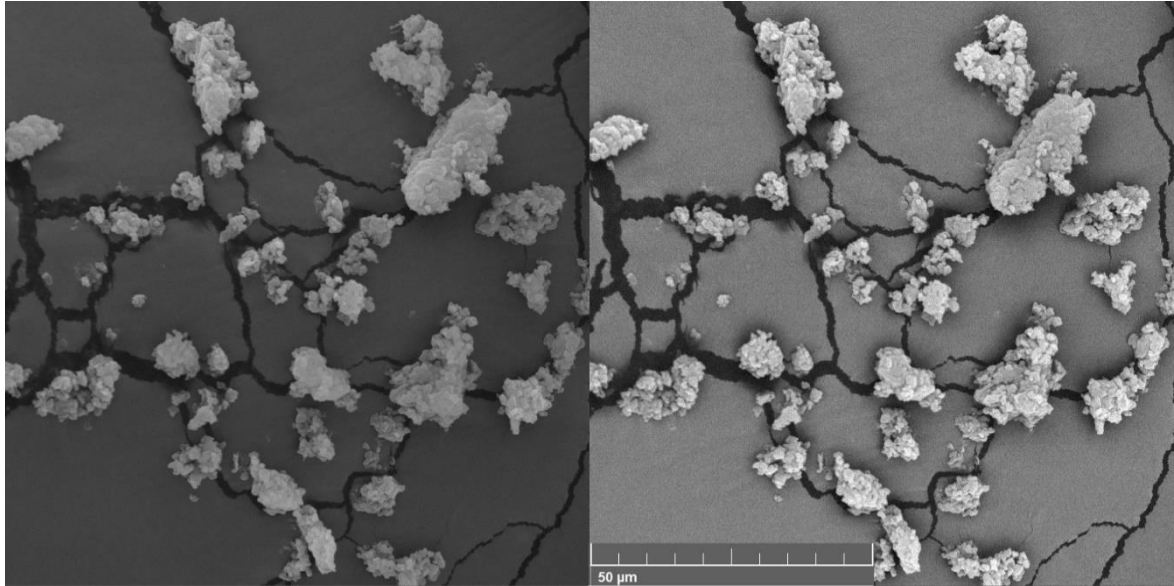


Figura 4-III Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el primer ensayo a una magnificación de 8kx

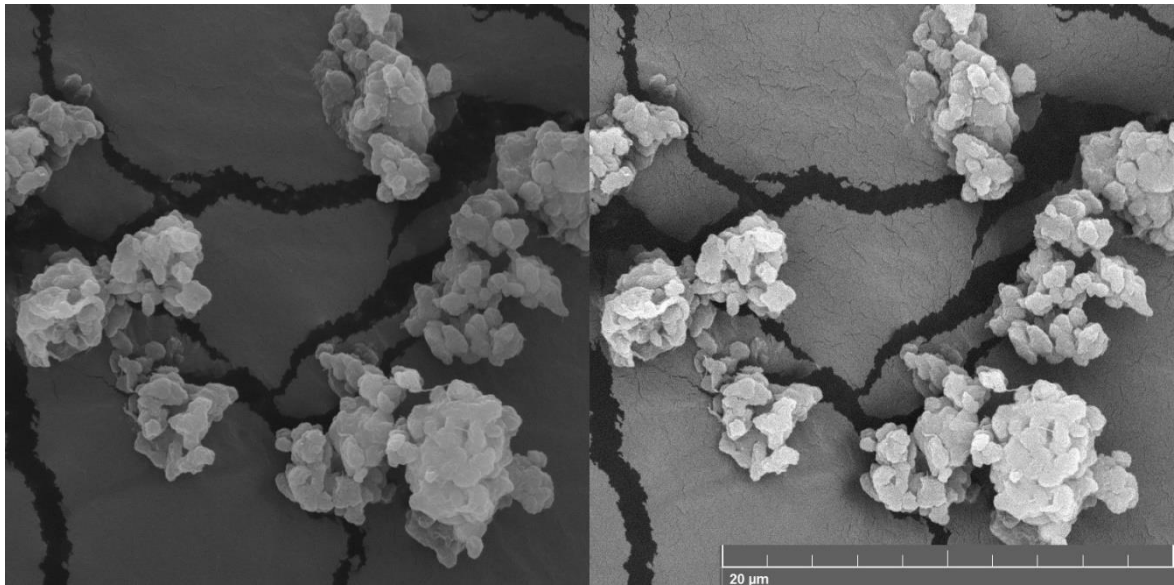


Figura 4-IV Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el primer ensayo a una magnificación de 20kx

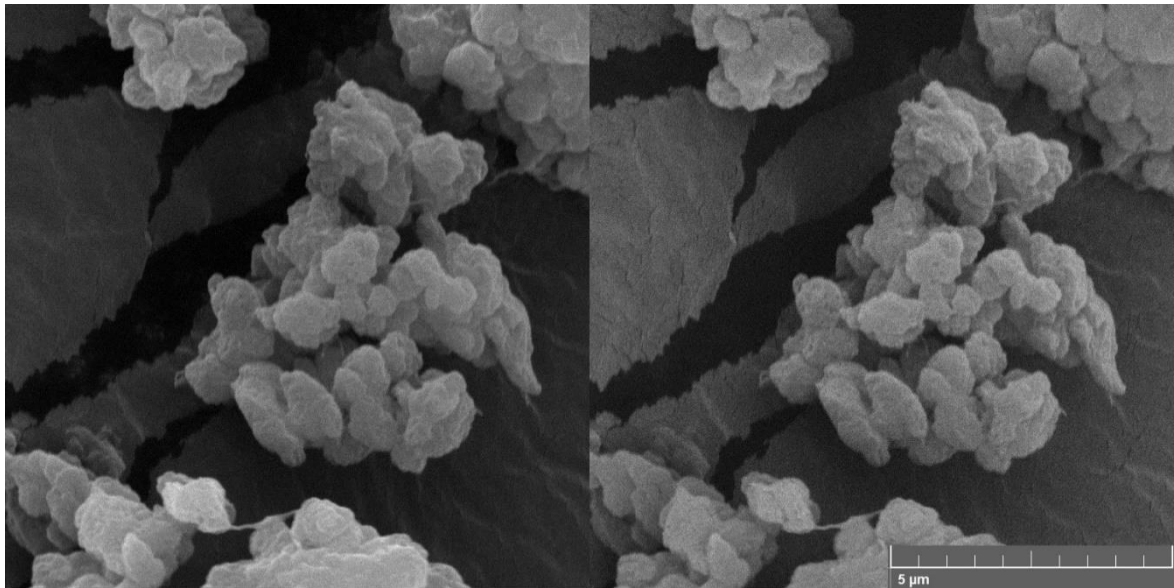


Figura 4-V Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el tercer ensayo a una magnificación de 2kx

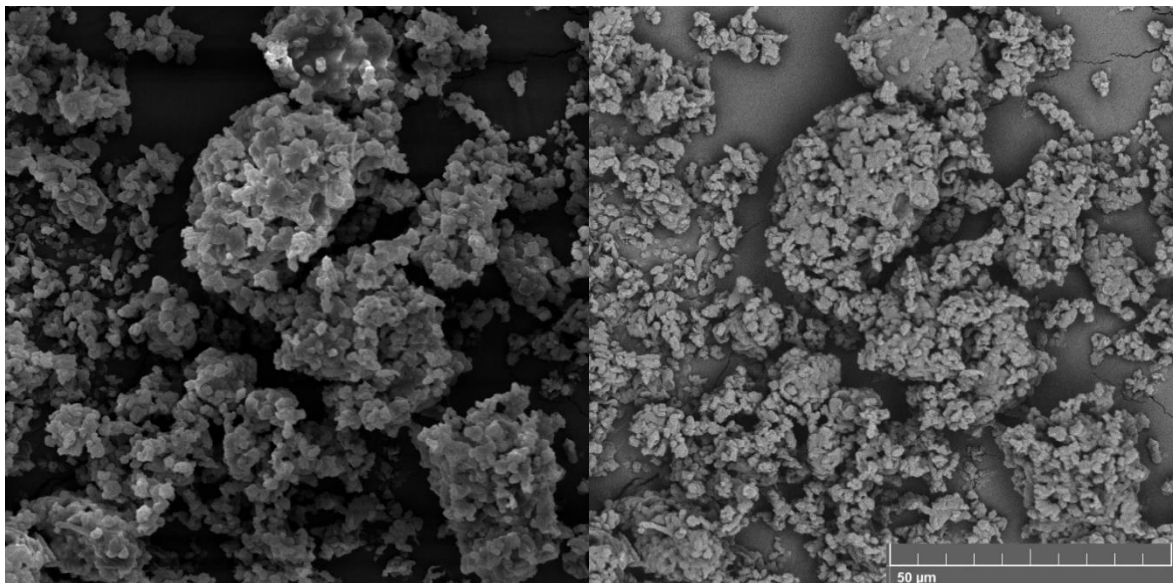


Figura 4-VI Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el tercer ensayo a una magnificación de 8kx

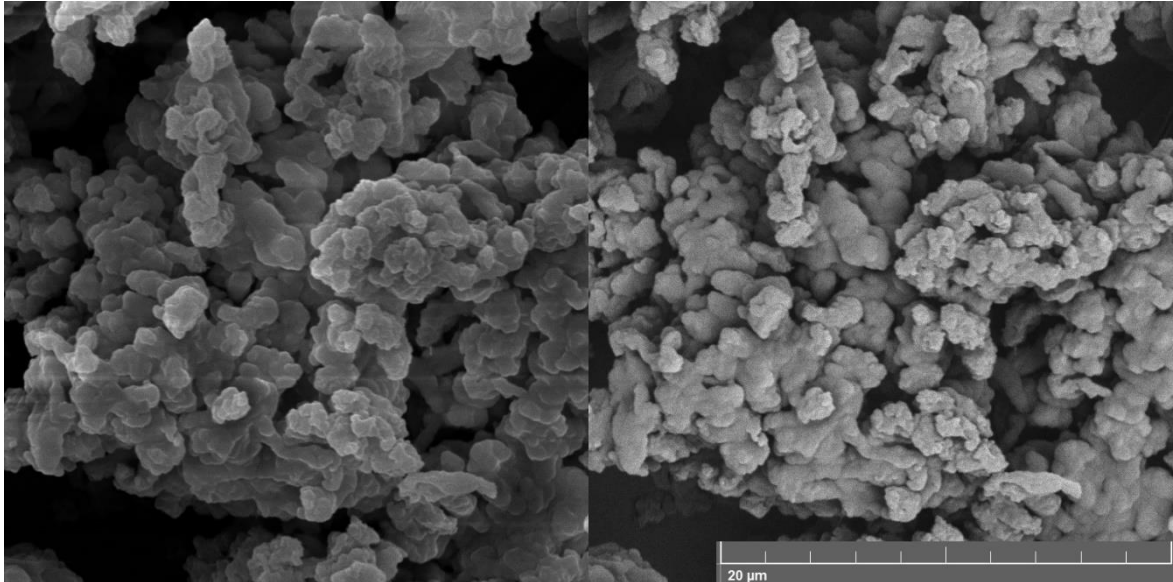
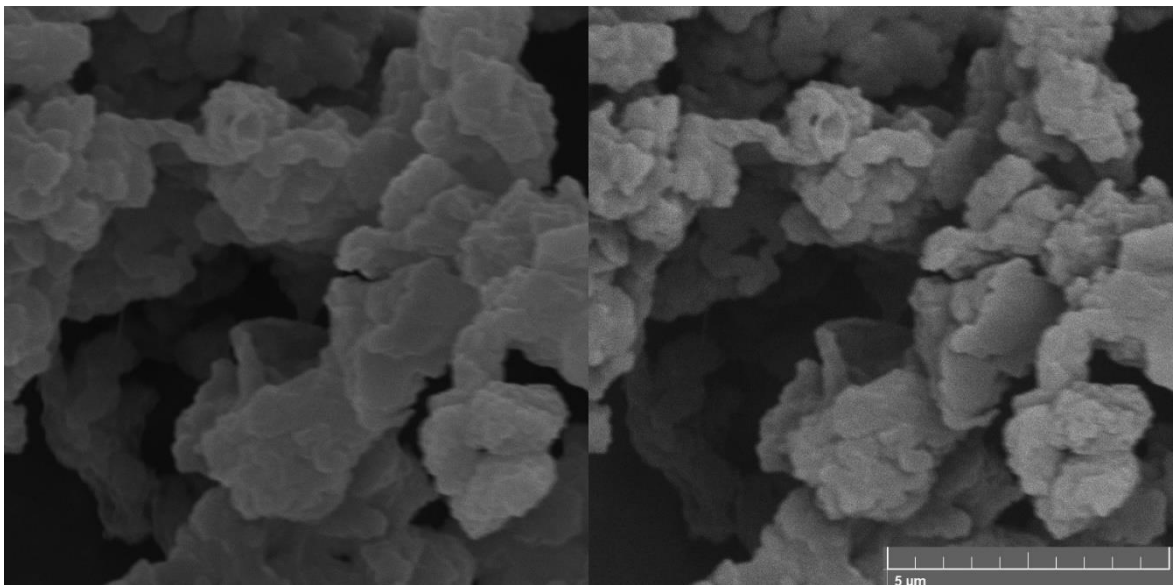


Figura 4-VII Relación de la micrografía realizada para las partículas obtenidas en el tercer ensayo a una magnificación de 20kx





## B. Anexo: Fichas técnicas



### Certificado de Análisis

Imagen



Nombre muestra:  
Tipo de muestra:  
Cantidad Recibida:  
ID muestra:  
Lote:

CANNABIS SATIVA FLOWER  
EXTRACT  
Aceite  
35.0 g  
2022/002679  
-

Cliente:  
Contacto:  
Teléfono:  
E-mail:  
Recibido en:  
Completado en:

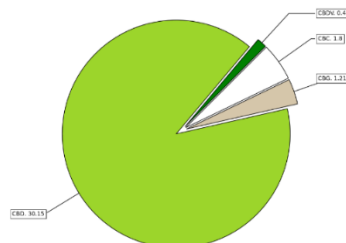
HEMP TEC S.A.S  
Mauricio Llano  
3214927304  
mllanos@hemptec.com.co  
04/02/2022  
16/02/2022

#### Perfil de Canabinoides

POTENCIA	% peso/peso	mg/g
THC total	<LOD	<LOD
CBD total	30.15	301.50

#### Canabinoide

CBDV	0.47	4.70
CBDVA	<LOD	<LOD
THCV	<LOD	<LOD
CBD	30.15	301.50
CBDA	<LOD	<LOD
CBG	1.21	12.10
THCVA	<LOD	<LOD
CBN	<LOD	<LOD
CBGA	<LOD	<LOD
9-THC	<LOD	<LOD
8-THC	<LOD	<LOD
CBL	<LOD	<LOD
CBNA	<LOD	<LOD
CBC	1.8	18.00
THCA	<LOD	<LOD
CBCA	<LOD	<LOD
<b>Total canabinoides</b>	<b>33.63</b>	<b>336.30</b>



ND: No Determinado <LOD: Por debajo del límite de detección

Determinado por HPLC/UV

THC Total = %THC+%THCA\*0.877  
CBD Total = %CBD+%CBDA\*0.877

Jorge Cortés, Ph.D  
Director Científico y de  
Laboratorio  
Tarjeta Profesional No. PQ1347

Empiria Lab SAS  
Zona Franca de Rionegro  
Bodega 84  
Rionegro, Antioquia  
tel: (4) 5611512  
e-mail: info@empirialabs.com





## Certificado de Análisis

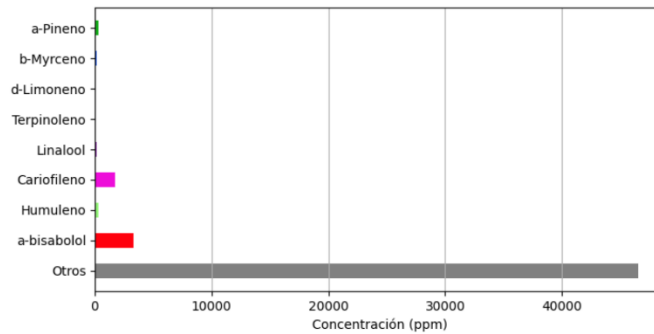
### Análisis de Terpenos

Analito	LOQ	Resultado (ppm)	Analito	LOQ	Resultado (ppm)	Analito	LOQ	Resultado (ppm)
a-Pineno	0.05	283.17	Camfeno	0.05	122.77	(-)-b-Pineno	0.05	74.26
b-Myrceno	0.05	137.62	a-Terpineol	0.05	<LOQ	b-Bisaboleno	0.05	407.92
a-Bisaboleno	0.05	373.27	a-Eudesmol	0.05	2364.36	b-Eudesmol	0.05	403.96
3-Careno	0.05	6.93	a-Terpineno	0.05	58.42	p-Cymeno	0.05	<LOQ
d-Limoneno	0.05	4.95	Eucaliptol	0.05	<LOQ	b-Ocimeno	0.05	95.05
g-Terpineno	0.05	44.55	Terpinoleno	0.05	82.18	g-Eudesmol	0.05	605.94
Linalool	0.05	133.66	Fenchol	0.05	204.95	t-2-Pinanol	0.05	147.52
(-)-Isopulegol	0.05	331.68	Geraniol	0.05	424.75	Cariofileno	0.05	1697.03
Humuleno	0.05	278.22	Nerolidol 1	0.05	437.62	Nerolidol 2	0.05	537.62
O. Cariofileno	0.05	39576.24	Guaiol	0.05	349.5	a-Bisabolol	0.05	3351.49

ND: No Determinado

&lt;LOQ: Por debajo del límite de cuantificación

Analizado por GC/MS



Jorge Cortés, Ph.D  
Director Científico y de  
Laboratorio  
Tarjeta Profesional No. PQ1347

Empiria Lab SAS  
Zona Franca de Rionegro  
Bodega 84  
Rionegro, Antioquia  
tel: (4) 5611512  
e-mail: info@empirialabs.com





## Certificado de Análisis

## Análisis de Aflatoxinas

Ítem	Unidad	Resultado	Límite*
Aflatoxina G1	ug/Kg	<0.02	
Aflatoxina G2	ug/Kg	<0.02	Suma de B1,B2,G1,G2
Aflatoxina B1	ug/Kg	<0.02	<4.0 ug/Kg
Aflatoxina B2	ug/Kg	<0.02	
Ocratoxina A	ug/Kg	<0.08	5.0 ug/Kg

● Método Aplicado/Referencia: Muscarella et al. 2007 Method Validation according EC 2002/657/EC

● Método Aplicado/Referencia: European Commission-SANCO/0895/2007.

\*2.8.18. Determination of aflatoxin B1 in herbal drugs - European Pharmacopoeia

Dr. Jorge Cortés, Ph.D  
Director Científico y de Laboratorio

Empiria Lab SAS  
Zona Franca de Rionegro Bodega 84  
Rionegro, Antioquia  
tel: (4) 5611512  
e-mail: info@empirialabs.com



## Certificado de Análisis

### Determinación de Metales Pesados

Metales Pesados	Unidad	Resultado	LOD	LOQ
Arsénico (As)	mg/Kg	N.D	0.012	0.03
Mercurio (Hg)	mg/Kg	N.D	0.003	0.005
Plomo (Pb)	mg/Kg	0.15	0.005	0.014
Cadmio (Cd)	mg/Kg	N.D	0.001	0.001

- Método por ICP/OES
- Los resultados corresponden a las muestras recibidas en el laboratorio
- Método Aplicado/Referencia: PE-106 / AOAC 2015.01



Todas las muestras y productos han sido analizados por Empiria Lab SAS (ISO 17025/2017 AZLA cert. 6041.01) usando metodologías validadas y un sistema de calidad como es requerido por el estado colombiano. Los valores reportados sólo aplican al producto analizado. La medida de la incertidumbre asociada con la medición del resultado reportado en este certificado está disponible en Empiria Lab SAS si es requerido por el cliente. Este certificado no deberá ser reproducido sin la aprobación escrita de Empiria Lab SAS.

Director Científico y de Laboratorio  
Jorge Cortés Ph.D

Empiria Lab SAS  
Zona Franca de Rionegro Bodega 84  
Rionegro, Antioquia  
tel: (4) 5611512  
e-mail: info@empirialabs.com



## Certificado de Análisis

### Material Extraño

Método	Resultado
Microscopía	Ausencia

Dr. Jorge Cortés, Ph.D  
Director Científico y de Laboratorio  
Tarjeta Profesional No: PQ-1347

Empiria Labs  
Rionegro, Antioquia  
Zona Franca Bodega 84  
tel: (4) 5611512  
e-mail: info@empirialabs.com

## Certificado de Análisis

Certificado N°:	2022007505	Fecha de emisión:	20/12/2022
-----------------	------------	-------------------	------------

Descripción producto:	Gelatina Tipo A	Lote de producto:	02PT2200481
Código de producto:	G390		

Fecha fabricación:	11/2022	Fecha límite consumo:	11/2027
--------------------	---------	-----------------------	---------

Orden de compra N°:	8905	Cantidad despachada:	2.000 KG
---------------------	------	----------------------	----------

Características organolépticas	Especificación	Resultado	Método
Apariencia	Polvo granulado	Polvo granulado	ASTM-E-1871
Color	Amarillo pálido	Amarillo pálido	ASTM-E-1871
Olor	Neutro	Neutro	ASTM-E-1871
Sabor	Neutro	Neutro	ASTM-E-1871

Características físico-químicas	Especificación	Resultado	Método
Bloom (6.67%)	≥280 g	281 g	AOAC
Viscosidad (6.67%, 60°C)	≥34 mp	34.1 mp	GMIA
pH (6.67%, 55°C)	4.2-6.5	5.67	GME
Humedad	8-12 %	8.34 %	GMIA
Cenizas	<2.0 %	0.70 %	GMIA
Cromo	<2.0 %	Cumple %	APHA-3500-Cr-B

\*Análisis subcontratado con laboratorio externo.

Análisis granulométrico (US MESH)	Especificación	Resultado	Método
Tamaño de grano	40	40	GMIA

Características microbiológicas	Especificación	Resultado	Método
Anaerobios sulfito reductores	Ausente /g	Ausente /g	PH-Argentina
Recuento total de aerobios	≤1000 UFC/g	<10 UFC/g	ISO 4833
Coliformes fecales (44.5°C)	<10 UFC/g	<10 UFC/g	ISO 4832+NOM-089
Coliformes totales (35°C)	<10 UFC/g	<10 UFC/g	ISO 4832
Hongos	<10 UFC/g	<10 UFC/g	ISO 21527-2
Levaduras	<10 UFC/g	<10 UFC/g	ISO 21527-2
Licuefactores	Ausente /g	Ausente /g	NMX-F-200
Staphylococcus Aureus	Ausente /g	Ausente /g	USP

Este certificado es válido únicamente para la muestra analizada y los parámetros reportados.  
Prohibida su reproducción parcial sin previa autorización del Laboratorio.

Yodenis Rúa  
Aprobado por Control de Calidad

FIN DEL INFORME

FQ-RG-91/01.10.2021



CIACOMEQ S.A.S DECLARA QUE LOS RESULTADOS REPORTADOS EN ESTE CERTIFICADO SON TOMADOS DE LA INFORMACIÓN SUMINISTRADA POR NUESTRO PROVEEDOR, POR LO TANTO SON OBTENIDOS A TRAVÉS DE SUS TÉCNICAS DE ANÁLISIS, ESTA INFORMACIÓN NO EXIME AL COMPRADOR DE REALIZAR SUS PROPIOS ANÁLISIS.

**REVISADO**

Por Cristina Caballero fecha 9:57 , 31/12/2022

**GOMA XANTHAN MALLA 200 FCCIV**

GUM XANTHAN

CODIGO: 70 1 54 01 128

CERTIFICADO DE ANÁLISIS			
ANÁLISIS	ESTÁNDAR	UDS	LOTE
			9220227083
Apariencia	Polvo blanco, o ligero amarillo	---	Conforme
Ensayo	91-108		Conforme
Malla 200	≥92.0	%	95.4
Viscosidad (1% KCl)	1300-1700	Cps	1440
Relación de corte	≥6.5	---	7.8
pH (1% kcl)	6.0 - 8.0	---	6.9
Pérdida por secado	≤ 13	%	9.1
Cenizas	≤ 13	%	<13.0
Ácido pirúvico	≥ 1.5	%	>1.5
Total nitrógeno	≤1.5	%	<1.5
Etanol	≤ 750	ppm	519.7
Total metales pesados	≤20.0	ppm	<20.0
Plomo	≤ 2.0	ppm	<2.0
As	≤ 2.0	ppm	<2.0
Hg	≤ 1.0	ppm	<1.0
Cd	≤ 1.0	ppm	<1.0
V1/V2	1.02-1.45	----	Conforme
Conteo de plato total	≤2000	CFU/g	900
Mohos y levaduras	≤100	CFU/g	<100
Coliformes	≤3	MPN/g	<3
E. coli en 5g	Negativo	---	Negativo
Salmonella en 25 gramos	Negativo	---	Negativo
Stafilococcus aureus	Negativo	---	Negativo
<b>FECHA DE MANUFACTURA</b>			<b>27-FEB-2022</b>
<b>FECHA DE VENCIMIENTO</b>			<b>26-FEB-2024</b>

EMPAQUE ORIGINAL: saco papel x 25 kg.

PROCEDENCIA: China

NOTA: Los datos anotados son los que aparecen en el certificado y/o ficha técnica de nuestro Proveedor.

**REVISADO**

Por Cristina Caballero fecha 11:20 , 17/05/2022

13/05/2022

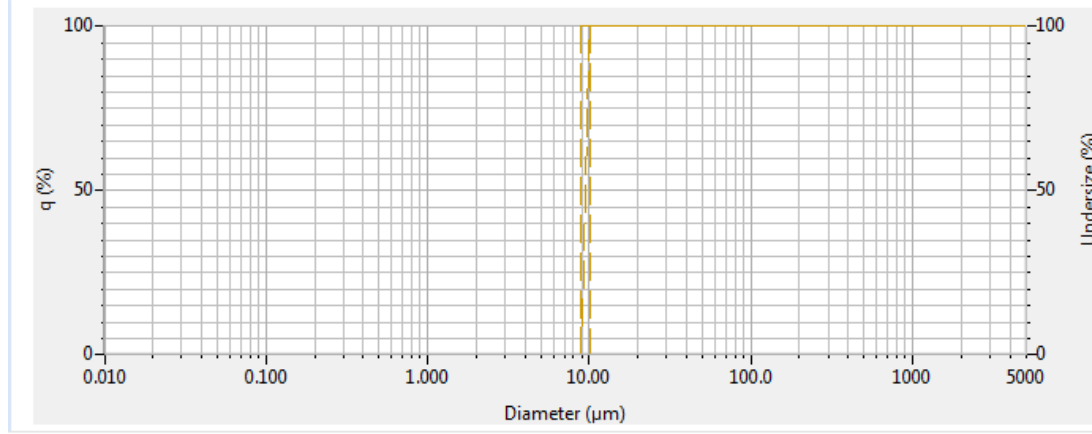


CIACOMEQ S.A.S DECLARA QUE LOS RESULTADOS REPORTADOS EN ESTE CERTIFICADO SON TOMADOS DE LA INFORMACIÓN SUMINISTRADA POR NUESTRO PROVEEDOR, POR LO TANTO SON OBTENIDOS A TRAVÉS DE SUS TÉCNICAS DE ANÁLISIS, ESTA INFORMACIÓN NO EXIME AL COMPRADOR DE REALIZAR SUS PROPIOS ANÁLISIS.

## C. Anexo: Reporte de tamaño de partícula

### **HORIBA** Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-960

Sample name	: Ensayo 2. 0.5% Medicion 2	Lot number	:
ID#	: 202308110706721		
Transmittance (R)	: 92.2 (%)		
Transmittance (B)	: 88.2 (%)		
Circulation speed	: 6		
Agitation speed	: 8		
Ultrasound	: 01:00 (7)		
Iteration mode	: Auto		
Distribution base	: Volume	Median size	: 9.43460 ( $\mu\text{m}$ )
Refractive index (R)	: PCL	Mean size	: 9.14154 ( $\mu\text{m}$ )
	[SINGLE-PSL( 1.590 - 0.000i),water( 1.333)]	St. Dev.	: 0.0000 ( $\mu\text{m}$ )
Refractive index (B)	: PCL	Geo. mean size	: 9.4346 ( $\mu\text{m}$ )
	[SINGLE-PSL( 1.590 - 0.000i),water( 1.333)]	Geo. St. Dev.	: 1.0000 ( $\mu\text{m}$ )
Material	: Ensayo 2. 0.5% Medicion 2	Mode size	: 9.4346 ( $\mu\text{m}$ )
Source	:	Span	: Off
Test or assay number	:	Diameter on cumulative %	: (2)10.00 (%) - 8.9:

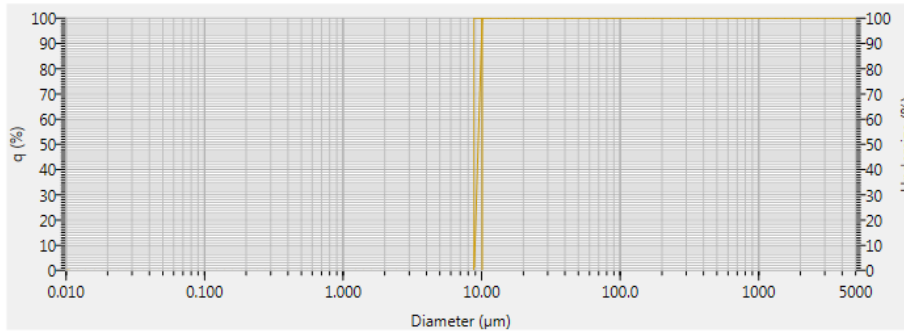




2023.08.11 06:57:43

## HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-960

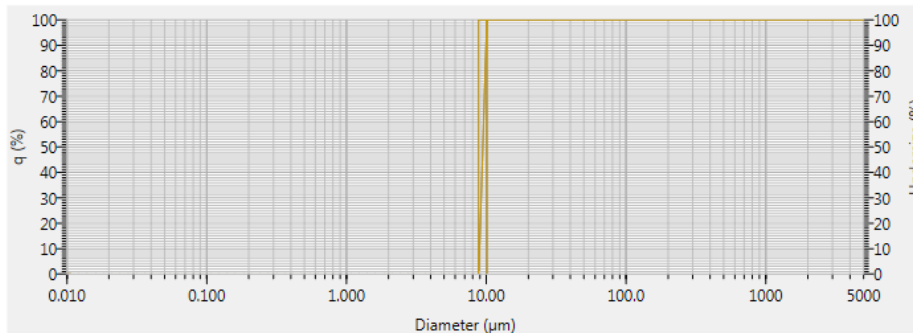
Sample name	: Ensayo 2. 0.05% Medicion 1	Source	:
ID#	: 202308110657719	Test or assay number	:
Transmittance (R)	: 90.3 (%)	Algorithm	: General mode
Transmittance (B)	: 85.8 (%)	Lot number	:
Circulation speed	: 6		
Agitation speed	: 8		
Ultrasound	: 01:00 (7)		
Iteration mode	: Auto	Median size	: 9.43460 (µm) Diameter on c
Distribution base	: Volume	Mean size	: 9.14423 (µm)
Refractive index (R)	: PCL	St. Dev.	: 0.0000 (µm)
	[SINGLE-PSL( 1.590 - 0.000i),water( 1.333)]	Geo. mean size	: 9.4346 (µm)
Refractive index (B)	: PCL	Geo. St. Dev.	: 1.0000 (µm)
	[SINGLE-PSL( 1.590 - 0.000i),water( 1.333)]	Mode size	: 9.4346 (µm)
Material	: Ensayo 2. 0.05% Medicion 1	Span	: Off



2023.08.11 06:52:36

## HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-960

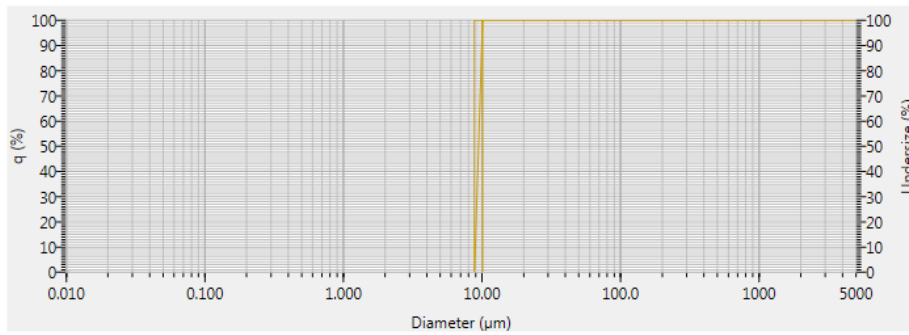
Sample name	: Ensayo 1. 0.1% Medicion 2	Source	:
ID#	: 202308110652718	Test or assay number	:
Transmittance (R)	: 95.8 (%)	Algorithm	: General mode
Transmittance (B)	: 93.5 (%)	Lot number	:
Circulation speed	: 6		
Agitation speed	: 8		
Ultrasound	: 01:00 (7)		
Iteration mode	: Auto	Median size	: 9.43460 (µm) Diameter on c
Distribution base	: Volume	Mean size	: 9.14821 (µm)
Refractive index (R)	: PCL	St. Dev.	: 0.0000 (µm)
	[SINGLE-PSL( 1.590 - 0.000i),water( 1.333)]	Geo. mean size	: 9.4346 (µm)
Refractive index (B)	: PCL	Geo. St. Dev.	: 1.0000 (µm)
	[SINGLE-PSL( 1.590 - 0.000i),water( 1.333)]	Mode size	: 9.4346 (µm)
Material	: Ensayo 1. 0.1% Medicion 2	Span	: Off



2023.08.11 06:46:57

**HORIBA** Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-960

Sample name	: Ensayo 1. 0.1%	Source	:
ID#	: 202308110646717	Test or assay number	:
Transmittance (R)	: 93.2 (%)	Algorithm	: General mode
Transmittance (B)	: 89.7 (%)	Lot number	:
Circulation speed	: 6		
Agitation speed	: 8		
Ultrasound	: 01:00 (7)		
Iteration mode	: Auto	Median size	: 9.43460 (µm) Diameter on c
Distribution base	: Volume	Mean size	: 9.14189 (µm)
Refractive index (R)	: PCL	St. Dev.	: 0.0000 (µm)
	[SINGLE-PSL( 1.590 - 0.000i),water( 1.333)]	Geo. mean size	: 9.4346 (µm)
Refractive index (B)	: PCL	Geo. St. Dev.	: 1.0000 (µm)
	[SINGLE-PSL( 1.590 - 0.000i),water( 1.333)]	Mode size	: 9.4346 (µm)
Material	: Ensayo 1. 0.1%	Span	: Off



## D. Bibliografía

- Abe, A., Aggarwal, S. L., Aglietto, M., Aida, T., Ajroldi, G., Albertsson, A.-C., Allcock, H. R., Allen, G., Allen, N. S., Al-Malaika, S., Amass, A. J., Arlaud, P., Armstrong, R. C., Arthur, J. C., & Atkins, E. D. T. (1996). *Comprehensive Polymer Science and Supplements* (1st ed.). Elsevier Science. <https://www.sciencedirect.com/referencework/9780080967011/comprehensive-polymer-science-and-supplements>
- Ali, A., & Akhtar, N. (2015). The safety and efficacy of 3% Cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(4), 1389–1395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142529/>
- Anandharamakrishnan, C., & Padma Ishwarya, S. (2015). Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation. *Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation*, 1–296. <https://doi.org/10.1002/9781118863985>
- Appendino, G., Gibbons, S., Giana, A., Pagani, A., Grassi, G., Stavri, M., Smith, E., & Rahman, M. M. (2008). Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: A structure-activity study. *Journal of Natural Products*, 71(8), 1427–1430. <https://doi.org/10.1021/np8002673>
- Babiker, E. E., Uslu, N., Al Juhaimi, F., Mohamed Ahmed, I. A., Ghafoor, K., Özcan, M. M., & Almusallam, I. A. (2021). Effect of roasting on antioxidative properties, polyphenol profile and fatty acids composition of hemp (Cannabis sativa L.) seeds. *LWT*, 139, 110537. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2020.110537>
- Barrie, N., Kuruppu, V., Manolios, E., Ali, M., Moghaddam, M., & Manolios, N. (2017). Endocannabinoids in arthritis: current views and perspective. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(7), 789–797. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13146>
- Binks, B. P. (1998). Modern Aspects of Emulsion Science. In *Modern Aspects of Emulsion Science*. The Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781847551474>

- Blake, A., Wan, B. A., Malek, L., DeAngelis, C., Diaz, P., Lao, N., Chow, E., & O'Hearn, S. (2017). A selective review of medical cannabis in cancer pain management. In *Annals of Palliative Medicine* (Vol. 6, Issue Suppl 2, pp. S215–S222). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/apm.2017.08.05>
- Burger, W., & Burge, M. J. (2009). Principles of Digital Image Processing. In Ian Mackie (Ed.), *Interactive Image Processing for Machine Vision*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-1-84800-195-4>
- Burgess, D. J. (1990). Practical analysis of complex coacervate systems. *Journal of Colloid and Interface Science*, 140(1), 227–238. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(90\)90338-O](https://doi.org/10.1016/0021-9797(90)90338-O)
- Burgess, D. J., & Carless, J. E. (1984). Microelectrophoretic studies of gelatin and acacia for the prediction of complex coacervation. *Journal of Colloid and Interface Science*, 98(1), 1–8. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(84\)90472-7](https://doi.org/10.1016/0021-9797(84)90472-7)
- Burgess, Diane J. (1994). Complex Coacervation: Microcapsule Formation. *Macromolecular Complexes in Chemistry and Biology*, 285–300. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-78469-9\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-78469-9_17)
- Butler, J. A. V. (1948). Theory of the Stability of Lyophobic Colloids. *Nature* 1948 162:4113, 162(4113), 315–316. <https://doi.org/10.1038/162315b0>
- Casanova, F., & Santos, L. (2016). Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application-a review. *Journal of Microencapsulation*, 33(1), 1–17. <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1115900>
- Casanova, M. L., Blázquez, C., Martínez-Palacio, J., Villanueva, C., Fernández-Aceñero, M. J., Huffman, J. W., Jorcano, J. L., & Guzmán, M. (2003). Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(1), 43–50. <https://doi.org/10.1172/JCI16116>
- Chang, S. K. C., & Zhang, Y. (2017). *Protein Analysis BT - Food Analysis* (S. Suzanne Nielsen (ed.); Fifth). Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45776-5\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45776-5_18)
- Changoer, L., & Anastassov, G. (2019). *Method to treat psoriasis* (Patent No. US20190060250A1). <https://patentcenter.uspto.gov/applications/16106420>
- Chattopadhyay, P., Huff, R., & Shekunov, B. Y. (2006). Drug encapsulation using supercritical fluid extraction of emulsions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(3), 667–679. <https://doi.org/10.1002/JPS.20555>

- Chattopadhyay, P., Shekunov, B. Y., Yim, D., Cipolla, D., Boyd, B., & Farr, S. (2007). Production of solid lipid nanoparticle suspensions using supercritical fluid extraction of emulsions (SFEE) for pulmonary delivery using the AERx system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(6), 444–453. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2007.04.010>
- Chattopadhyay, Pratibhash, Shekunov, B. Y., Seitzinger, J. S., & Huff, R. W. (2003). *Particles from supercritical fluid extraction of emulsion* (Patent No. US 6988051B2).
- Chelliah, M. P., Zinn, Z., Khuu, P., & Teng, J. M. C. (2018). Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. *Pediatric Dermatology*, 35(4), e224–e227. <https://doi.org/10.1111/pde.13545>
- Choudhury, N., Meghwal, M., & Das, K. (2021). Microencapsulation: An overview on concepts, methods, properties and applications in foods. *Food Frontiers*, 2(4), 426–442. <https://doi.org/10.1002/FFT2.94>
- Cocero, M. J., Martín, Á., Mattea, F., & Varona, S. (2009). Encapsulation and co-precipitation processes with supercritical fluids: Fundamentals and applications. *The Journal of Supercritical Fluids*, 47(3), 546–555. <https://doi.org/10.1016/J.SUPFLU.2008.08.015>
- Curt Thies, Donald N. Schulz, Richie Davis, J. Bock, & Paul Dubin. (1994). Macromolecular Complexes in Chemistry and Biology. In *Macromolecular Complexes in Chemistry and Biology* (1st ed.). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-78469-9>
- Da Porto, C., Decorti, D., & Tubaro, F. (2012). Fatty acid composition and oxidation stability of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil extracted by supercritical carbon dioxide. *Industrial Crops and Products*, 36(1), 401–404. <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2011.09.015>
- Daniels, R., & Mittermaier, E. M. (1995). Influence of pH adjustment on microcapsules obtained from complex coacervation of gelatin and acacia. *Journal of Microencapsulation*, 12(6), 591–599. <https://doi.org/10.3109/02652049509006789>
- De Kruif, C. G., Weinbreck, F., & De Vries, R. (2004). Complex coacervation of proteins and anionic polysaccharides. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 9(5), 340–349. <https://doi.org/10.1016/J.COCIS.2004.09.006>
- De Paul J. Flory. (1953). *Principles of Polymer Chemistry - Paul J. Flory* (1st ed.). Cornell University Press.

- [https://books.google.com.co/books?id=CQ0EbEkT5R0C&printsec=frontcover&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.co/books?id=CQ0EbEkT5R0C&printsec=frontcover&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
- Devi, N., Sarmah, M., Khatun, B., & Maji, T. K. (2017). Encapsulation of active ingredients in polysaccharide–protein complex coacervates. In *Advances in Colloid and Interface Science* (Vol. 239, pp. 136–145). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2016.05.009>
- Douglas A. Skoog, F. James Holler, T. A. N. (2000). *Principios de análisis instrumental*. McGraw-Hill.
- Euromonitor International. (2015). *Statistics Redesign | Passport*. Portal-Euromonitor-Com.Esc-Web.Lib.Cbs.Dk.  
<https://www.portal.euromonitor.com/StatisticsEvolution/index>
- Euromonitor International. (2022). Skin care in colombia. *Euromonitor Internacional*, May.  
<https://www.euromonitor.com/skin-care-in-colombia/report>
- Fernandes Ramos, M., Boston, D., Kinney, C. A., Coblinski, J. A., & de Oliveira Camargo, F. A. (2021). Sourcing Cannabis sativa L. by thermogravimetric analysis. *Science & Justice*, 61(4), 401–409. <https://doi.org/10.1016/J.SCIJUS.2021.03.002>
- Gegotek, A., Biernacki, M., Ambrozewicz, E., Surazyński, A., Wroński, A., & Skrzydlewska, E. (2016). The cross-talk between electrophiles, antioxidant defence and the endocannabinoid system in fibroblasts and keratinocytes after UVA and UVB irradiation. *Journal of Dermatological Science*, 81(2), 107–117. <https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2015.11.005>
- Ghaderi, R. (2000). *A Supercritical Fluids Extraction Process for the Production of Drug Loaded Biodegradable Microparticles* [Uppsala University]. <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:160613/FULLTEXT01.pdf>
- Gumfekar, S. P. (2020). Physicochemical characterization techniques in the encapsulation of active molecules. *Encapsulation of Active Molecules and Their Delivery System*, 9–22. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819363-1.00002-8>
- Hanna, M., & York, P. (1994). *Method and apparatus for the formation of particles* (Patent No. 9313642).
- Henriquez, E. (2023, January). *CBD Global Market: Opportunities Across Fmcg | Market Research Report | Euromonitor*. <https://www.euromonitor.com/cbd-global-market-opportunities-across-fmcg/report>
- Henriquez, E. (Euromonitor). (2023). CBD Global Market: Opportunities Across Fmcg. In *Euromonitor International*.

- Huggins, M. L. (1942). Some properties of solutions of long-chain compounds. *Journal of Physical Chemistry*, 46(1), 151–158.  
[https://doi.org/10.1021/J150415A018/ASSET/J150415A018.FP.PNG\\_V03](https://doi.org/10.1021/J150415A018/ASSET/J150415A018.FP.PNG_V03)
- Hunter, R. J. (1988). *Zeta Potential in Colloidal Science* (R. H. Ottewill & R. L. Rowell (eds.); 1st ed.). Academic Press.
- Ishwarya, S. P., & Anandharamakrishnan, C. (2017). Spray Drying. In C. A. S. Padma Ishwarya (Ed.), *Handbook of Drying for Dairy Products* (pp. 57–94). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118930526.CH5>
- Jafari, S. M., Assadpoor, E., He, Y., & Bhandari, B. (2008). Encapsulation Efficiency of Food Flavours and Oils during Spray Drying. <Http://Dx.Doi.Org/10.1080/07373930802135972>, 26(7), 816–835.  
<https://doi.org/10.1080/07373930802135972>
- Jizomoto, H., Kanaoka, E., Sugita, K., & Hirano, K. (1993). Gelatin-acacia microcapsules for trapping micro oil droplets containing lipophilic drugs and ready disintegration in the gastrointestinal tract. *Pharmaceutical Research*, 10(8), 1115–1122.  
<https://doi.org/10.1023/A:1018951814939>
- Jun-xia, X., Hai-yan, Y., & Jian, Y. (2011). Microencapsulation of sweet orange oil by complex coacervation with soybean protein isolate/gum Arabic. *Food Chemistry*, 125(4), 1267–1272. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2010.10.063>
- Karsa, D. R., & Stephenson, R. A. (1993). Encapsulation and Controlled Release. In *Encapsulation and Controlled Release*. <https://doi.org/10.1533/9781845698218>
- Kato, A., Sato, T., & Kobayashi, K. (1989). Emulsifying Properties of Protein–Polysaccharide Complexes and Hybrids. *Agricultural and Biological Chemistry*, 53(8), 2147–2152. <https://doi.org/10.1080/00021369.1989.10869639>
- Kikic, I., & Vecchione, F. (2003). Supercritical impregnation of polymers. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7(4–5), 399–405.  
<https://doi.org/10.1016/J.COSSMS.2003.09.001>
- Kwak, H. S. (2014). Nano- and Microencapsulation for Foods. In *Nano- and Microencapsulation for Foods* (Vol. 9781118292). <https://doi.org/10.1002/9781118292327>
- Luzzi, L. A., & Gerraughty, R. J. (1967). Effects of Selected Variables on the Microencapsulation of Solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56(5), 634–638.

- <https://doi.org/10.1002/JPS.2600560519>
- Lv, Y., Zhang, X., Zhang, H., Abbas, S., & Karangwa, E. (2013). The study of pH-dependent complexation between gelatin and gum arabic by morphology evolution and conformational transition. *Food Hydrocolloids*, 30(1), 323–332. <https://doi.org/10.1016/J.FOODHYD.2012.06.007>
- Maor, Y., Yu, J., Kuzontkoski, P. M., Dezube, B. J., Zhang, X., & Groopman, J. E. (2012). Cannabidiol Inhibits Growth and Induces Programmed Cell Death in Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus-Infected Endothelium. *Genes and Cancer*, 3(7–8), 512–520. [https://doi.org/10.1177/1947601912466556/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_1947601912466556-FIG7.JPEG](https://doi.org/10.1177/1947601912466556/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1947601912466556-FIG7.JPEG)
- Martins, I. M., Barreiro, M. F., Coelho, M., & Rodrigues, A. E. (2014). Microencapsulation of essential oils with biodegradable polymeric carriers for cosmetic applications. *Chemical Engineering Journal*, 245, 191–200. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2014.02.024>
- Mattea, F., Martín, Á., Matías-Gago, A., & Cocero, M. J. (2009). Supercritical antisolvent precipitation from an emulsion:  $\beta$ -Carotene nanoparticle formation. *The Journal of Supercritical Fluids*, 51(2), 238–247. <https://doi.org/10.1016/J.SUPFLU.2009.08.013>
- Mhando, H. B., Sahini, M. G., & Makangara, J. J. (2023). Chemical profiling of Cannabis sativa from eleven Tanzanian regions. *Heliyon*, 9(5), e15892. <https://doi.org/10.1016/J.HELİYON.2023.E15892>
- Mintel. (2023). *Tabulate Search Results*. <https://www.gnpd.com/sinatra/analysis/tabulate/4JvzWY7ZcC/>
- Mishima, K., Matsuyama, K., Tanabe, D., Yamauchi, S., Young, T. J., & Johnston, K. P. (2000). Microencapsulation of proteins by rapid expansion of supercritical solution with a nonsolvent. *AIChE Journal*, 46(4), 857–865. <https://doi.org/10.1002/AIC.690460418>
- Mishra, M. (2015). Handbook of Encapsulation and Controlled Release. In *Handbook of Encapsulation and Controlled Release* (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b19038>
- Muthukumar, M., & Edwards, S. F. (1989). Chain Statistics and Scaling Concepts. In *Comprehensive Polymer Science and Supplements* (pp. 1–47). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-096701-1.00038-0>
- Nakagawa, K., & Nagao, H. (2012). Microencapsulation of oil droplets using freezing-induced gelatin–acacia complex coacervation. *Colloids and Surfaces A:*



- Physicochemical and Engineering Aspects*, 411, 129–139.  
<https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2012.07.010>
- Oláh, A., Markovics, A., Szabó-Papp, J., Szabó, P. T., Stott, C., Zouboulis, C. C., & Bíró, T. (2016). Differential effectiveness of selected non-psychotropic phytocannabinoids on human sebocyte functions implicates their introduction in dry/seborrhoeic skin and acne treatment. *Experimental Dermatology*, 25(9), 701–707.  
<https://doi.org/10.1111/exd.13042>
- Oláh, A., Tóth, B. I., Borbíró, I., Sugawara, K., Szöllösi, A. G., Czifra, G., Pál, B., Ambrus, L., Kloepper, J., Camera, E., Ludovici, M., Picardo, M., Voets, T., Zouboulis, C. C., Paus, R., & Bíró, T. (2014). Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 124(9), 3713–3724.  
<https://doi.org/10.1172/JCI64628>
- Palmieri, G. F., Martell, S., Lauri, D., & Wehrle, P. (2008). Gelatin-Acacia Complex Coacervation as a Method for Ketoprofen Microencapsulation. *https://doi.org/10.3109/03639049609065925*, 22(9–10), 951–957.  
<https://doi.org/10.3109/03639049609065925>
- Porta, G. Della, & Reverchon, E. (2008). Nanostructured microspheres produced by supercritical fluid extraction of emulsions. *Biotechnology and Bioengineering*, 100(5), 1020–1033. <https://doi.org/10.1002/BIT.21845>
- Prakash, S., & Bhatena, J. (2006). Microencapsulation. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. <https://doi.org/10.1002/9780471740360.EBS1524>
- Prata, A. S., & Grosso, C. R. F. (2015). Influence of the Oil Phase on the Microencapsulation by Complex Coacervation. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 92(7), 1063–1072. <https://doi.org/10.1007/S11746-015-2670-Z>
- Preedy, V. R. (2017). Handbook of Cannabis and Related Pathologies. In *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/c2013-0-18721-1>
- Rähse, W. (2019a). Proposals for the Formulation of Creams. In *Cosmetic Creams* (pp. 275–308). <https://doi.org/10.1002/9783527812219.ch8>
- Rähse, W. (2019b). Cosmetic creams: Development, manufacture and marketing of effective skin care products. In *Cosmetic Creams: Development, Manufacture and Marketing of Effective Skin Care Products*. wiley.

- <https://doi.org/10.1002/9783527812219>
- Rähse, W. (2019c). Active Ingredients for Special Products. In *Cosmetic Creams* (pp. 231–273). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9783527812219.ch7>
- Rähse, W. (2019d). Composition of Creams for Skin Care. *Cosmetic Creams*, 131–173. <https://doi.org/10.1002/9783527812219.CH5>
- Rähse, W. (2019e). Proven Active Ingredients for Various Categories of Skin Creams. In *Cosmetic Creams* (pp. 175–230). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9783527812219.ch6>
- Rodriguez, F., Cohen, C., Ober, C. K., & Archer, L. (2014). Principles of Polymer Systems. In *Principles of Polymer Systems* (6th ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b17873>
- Rousi, Z., Malhiac, C., Fatouros, D. G., & Paraskevopoulou, A. (2019). Complex coacervates formation between gelatin and gum Arabic with different arabinogalactan protein fraction content and their characterization. *Food Hydrocolloids*, 96, 577–588. <https://doi.org/10.1016/J.FOODHYD.2019.06.009>
- Santos, M. B., de Carvalho, C. W. P., & Garcia-Rojas, E. E. (2021). Microencapsulation of vitamin D3 by complex coacervation using carboxymethyl tara gum (*Caesalpinia spinosa*) and gelatin A. *Food Chemistry*, 343, 128529. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.128529>
- Sarika, P. R., Pavithran, A., & James, N. R. (2015). Cationized gelatin/gum arabic polyelectrolyte complex: Study of electrostatic interactions. *Food Hydrocolloids*, 49, 176–182. <https://doi.org/10.1016/J.FOODHYD.2015.02.039>
- Schmitt, C., Sanchez, C., Desobry-Banon, S., & Hardy, J. (1998). Structure and technofunctional properties of protein-polysaccharide complexes: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 38(8), 689–753. <https://doi.org/10.1080/10408699891274354>
- Schmitt, C., Sanchez, C., Desobry-Banon, S., & Hardy, J. (2010). Structure and Technofunctional Properties of Protein-Polysaccharide Complexes: A Review. <http://Dx.Doi.Org/10.1080/10408699891274354>, 38(8), 689–753. <https://doi.org/10.1080/10408699891274354>
- Shao, K., Stewart, C., & Grant-Kels, J. M. (2021). Cannabis and the skin. *Clinics in Dermatology*, 39(5), 784–795. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.006>
- Sliwka, W. (1975). Microencapsulation. In S. Benita (Ed.), *Angewandte Chemie*

- International Edition in English* (2nd ed., Vol. 14, Issue 8). CRC Press.  
<https://doi.org/10.1002/anie.197505391>
- Soliman, E., & Van Dross, R. (2016). Anandamide-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis are mediated by oxidative stress in non-melanoma skin cancer: Receptor-independent endocannabinoid signaling. *Molecular Carcinogenesis*, 55(11), 1807–1821. <https://doi.org/10.1002/MC.22429>
- Sonawane, S. H.; Nationa. I. of T., Bhanvase, B. A.; RT. N. U., & Sivakumar, M. of N. (2020). Encapsulation of Active Molecules and Their Delivery System. In *Encapsulation of Active Molecules and Their Delivery System*. Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/c2018-0-05369-4>
- Strongin, R. M., Meehan-Atrash, J., & Vialpando, M. (2021). Recent Advances in the Science of Cannabis. *Recent Advances in the Science of Cannabis*.  
<https://doi.org/10.1201/9780429274893/RECENT-ADVANCES-SCIENCE-CANNABIS-ROBERT-STRONGIN-JIRIES-MEEHAN-ATRASH-MONICA-VIALPANDO>
- Sudhakar, Y. N., Selvakumar, M., & Bhat, D. K. (2018). An introduction of Biopolymer Electrolytes. In *Biopolymer Electrolytes* (pp. 1–34). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813447-4.00001-7>
- Tadros, T. F. (2009). Emulsion Science and Technology: A General Introduction. In *Emulsion Science and Technology* (pp. 1–56). John Wiley & Sons, Ltd.  
<https://doi.org/10.1002/9783527626564.ch1>
- Tadros, T. F. (2017). 13. Applications of suspensions in cosmetics and personal care. In *Suspension Concentrates* (pp. 311–324). De Gruyter.  
<https://doi.org/10.1515/9783110486872-014>
- Takenaka, H., Kawashima, Y., & Lin, S. Y. (1980). Micromeritic properties of sulfamethoxazole microcapsules prepared by gelatin-acacia coacervation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(5), 513–516. <https://doi.org/10.1002/JPS.2600690509>
- Tavares, L., & Noreña, C. P. Z. (2020). Encapsulation of Ginger Essential Oil Using Complex Coacervation Method: Coacervate Formation, Rheological Property, and Physicochemical Characterization. *Food and Bioprocess Technology*, 13(8), 1405–1420. <https://doi.org/10.1007/S11947-020-02480-3/METRICS>
- Thomas, B. F. (2016). *The Analytical Chemistry of Cannabis Emerging Issues in Analytical*

- Chemistry* *Series* *Editor.*  
<http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780128046463/the-analytical-chemistry-of-cannabis>
- Timilsena, Y. P., Wang, B., Adhikari, R., & Adhikari, B. (2016). Preparation and characterization of chia seed protein isolate–chia seed gum complex coacervates. *Food Hydrocolloids*, *52*, 554–563. <https://doi.org/10.1016/J.FOODHYD.2015.07.033>
- Timilsena, Y. P., Wang, B., Adhikari, R., & Adhikari, B. (2017). Advances in microencapsulation of polyunsaturated fatty acids (PUFAs)-rich plant oils using complex coacervation: A review. *Food Hydrocolloids*, *69*, 369–381. <https://doi.org/10.1016/J.FOODHYD.2017.03.007>
- Tolstoguzov, V. (2003). Some thermodynamic considerations in food formulation. *Food Hydrocolloids*, *17*(1), 1–23. [https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(01\)00111-4](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(01)00111-4)
- Tomasko, D. L., Li, H., Liu, D., Han, X., Wingert, M. J., Lee, L. J., & Koelling, K. W. (2003). A Review of CO<sub>2</sub> Applications in the Processing of Polymers. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, *42*(25), 6431–6456. <https://doi.org/10.1021/ie030199z>
- Turgeon, S. L., Beaulieu, M., Schmitt, C., & Sanchez, C. (2003). Protein–polysaccharide interactions: phase-ordering kinetics, thermodynamic and structural aspects. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, *8*(4–5), 401–414. [https://doi.org/10.1016/S1359-0294\(03\)00093-1](https://doi.org/10.1016/S1359-0294(03)00093-1)
- Varona, S., Rodríguez-Rojo, S., Martín, Á., Cocero, M. J., & Duarte, C. M. M. (2011). Supercritical impregnation of lavandin (*Lavandula hybrida*) essential oil in modified starch. *Journal of Supercritical Fluids*, *58*(2), 313–319. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2011.06.003>
- Wang, C. S., Natale, G., Virgilio, N., & Heuzey, M. C. (2016). Synergistic gelation of gelatin B with xanthan gum. *Food Hydrocolloids*, *60*, 374–383. <https://doi.org/10.1016/J.FOODHYD.2016.03.043>
- Wang, Y., Dave, R. N., & Pfeffer, R. (2004). Polymer coating/encapsulation of nanoparticles using a supercritical anti-solvent process. *The Journal of Supercritical Fluids*, *28*(1), 85–99. [https://doi.org/10.1016/S0896-8446\(03\)00011-1](https://doi.org/10.1016/S0896-8446(03)00011-1)
- Weidner, E., Petermann, M., & Knez, Z. (2003). Multifunctional composites by high-pressure spray processes. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, *7*(4–5), 385–390. <https://doi.org/10.1016/J.COSSMS.2003.09.002>

- Westbrook, G., Angus, A., Abbas, A., Scott Livingston, A., Mackinson, D., Borjas, D., Yum, H., Grigorijevaite, K., Balciauskaite, K., Valenti, N., Inan, P., Puri, S., Dutton, S., & Milenkovic, Z. (2023, January 17). *Top 10 Global Consumer Trends 2023 | Euromonitor*. Euromonitor International. <https://go.euromonitor.com/white-paper-EC-2023-Top-10-Global-Consumer-Trends-EN.html>
- Wilsey, B., Marcotte, T., Deutsch, R., Gouaux, B., Sakai, S., & Donaghe, H. (2013). Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *Journal of Pain*, *14*(2), 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.009>
- Yeo, S. Do, & Kiran, E. (2005). Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review. *The Journal of Supercritical Fluids*, *34*(3), 287–308. <https://doi.org/10.1016/J.SUPFLU.2004.10.006>
- Zuidam, N. J., & Nedović, V. A. (2010). Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing. In N.J. Zuidam & Viktor Nedovic (Eds.), *Encapsulation Technologies for Active Food Ingredients and Food Processing* (1st ed.). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1008-0/COVER>