

DOI: <https://doi.org/10.47300/actasidi-unicyt-2025-88>

# HACIA SISTEMAS DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICA DE CANNABIDIOL: INCORPORACIÓN DE MICELAS POLIMÉRICAS EN HIDROGELES DE PEGDMA

## **Mentasti, Luciana**

Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA). Facultad de  
Ingeniería. Núcleo INMAT. Sede Olavarría  
Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires  
CIFICEN (UNCPBA-CICPBA-CONICET). Sede Olavarría  
Buenos Aires, Argentina  
lucianamentasti@gmail.com  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1277-3516>

## **Protti Cosenza, Luciano**

Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires  
CIFICEN (UNCPBA-CICPBA-CONICET). Sede Olavarría  
Buenos Aires, Argentina  
lprotticosenza@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2868-8620>

## **Fernández, Agustina**

Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires  
CIFICEN (UNCPBA-CICPBA-CONICET). Sede Olavarría  
Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA). Facultad de  
Ingeniería. Núcleo INMAT. Sede Olavarría  
Buenos Aires, Argentina  
agustinaf.alzuri@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4051-0406>

## **Águila Wharton, Alexander**

Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires  
Olavarría, Argentina  
alexawpeter@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9940-267X>

## **Zucchi, Ileana**

Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales  
Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Mar del Plata  
Mar del Plata, Argentina  
ileanazucchi@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3663-1851>

## **Barreto, Gastón**

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

Buenos Aires, Argentina  
gastonpablobarreto@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8095-006X>

### RESUMEN

El desarrollo de materiales para la liberación transdérmica de cannabidiol (CBD) constituye una estrategia clave para ampliar su aplicación clínica y optimizar su perfil farmacocinético. En este trabajo, se desarrollaron sistemas que combinan micelas poliméricas con hidrogeles de PEGDMA para su uso en la administración transdérmica de CBD. Las micelas se formularon con Pluronic® F-127 (2,5%), alcanzando encapsulaciones de hasta 4 mg mL<sup>-1</sup> con eficiencias cercanas al 87 %, diámetros hidrodinámicos estables (~37 nm) y distribuciones unimodales. Posteriormente, se integraron en matrices macroporosas obtenidas por criofotopolimerización de PEGDMA. El análisis morfológico reveló una red de poros interconectados que favorece la liberación progresiva de los sistemas micelares. Los estudios de reconstitución evidenciaron que las micelas conservaron su integridad tras el proceso de entrecruzamiento, recuperando tamaños cercanos a los iniciales (~40 nm) y liberándose gradualmente en medio acuoso. Los resultados confirman la viabilidad de combinar micelas de F-127 con hidrogeles de PEGDMA como plataforma eficaz para la liberación controlada de CBD a través de la piel, ofreciendo una alternativa prometedora para mejorar su estabilidad y biodisponibilidad.

**Palabras clave:** cannabidiol, criofotopolimerización, hidrogeles, liberación transdérmica, micelas poliméricas

### ABSTRACT

Developing materials for the transdermal delivery of cannabidiol (CBD) is a key strategy to expand its clinical applications and enhance its pharmacokinetic profile. In this study, polymeric micelles were combined with PEGDMA hydrogels to create a platform for transdermal CBD administration. Micelles were formulated using Pluronic® F-127 (2.5%), achieving encapsulation efficiencies of up to 87% and CBD loading up to 4 mg mL<sup>-1</sup>, with stable hydrodynamic diameters (~37 nm) and unimodal size distributions. These micelles were subsequently embedded into macroporous matrices produced via PEGDMA cryophotopolymerization. Morphological characterization revealed a network of interconnected pores that facilitates the sustained release of the micellar systems. Reconstitution studies confirmed that the micelles retained their integrity after crosslinking, maintaining sizes close to the original (~40 nm) and gradually releasing CBD in aqueous media. These results demonstrate that combining F-127 micelles with PEGDMA hydrogels constitutes an effective strategy for controlled transdermal CBD delivery, offering a promising approach to enhance its stability and bioavailability.

**Keywords:** cannabidiol, cryophotopolymerization, hydrogels, transdermal delivery, polymeric micelles

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde hace siglos, *Cannabis sativa* L. se cultiva con múltiples fines. Esta planta produce una gran diversidad de metabolitos secundarios, entre los que se destacan cannabinoides, terpenos y flavonoides, responsables de su actividad farmacológica, su aroma y sus características organolépticas (Flores-Sanchez & Verpoorte, 2008). Entre ellos, el cannabidiol (CBD) ha despertado especial atención por la variedad de efectos farmacológicos y su potencial clínico: numerosas investigaciones han demostrado su eficacia en el tratamiento de trastornos como epilepsia, ansiedad, procesos inflamatorios y enfermedades neurodegenerativas (Blessing et al., 2015; Burstein, 2015)

Sin embargo, la aplicación clínica del CBD enfrenta importantes desafíos fisicoquímicos y farmacocinéticos. Se trata de un compuesto altamente lipofílico con muy baja solubilidad en agua (2–10 µg/mL) y gran sensibilidad a la luz, la temperatura y la autooxidación, lo que dificulta su

formulación y administración (McClements, 2020). Aunque la vía oral ha sido la más estudiada, presenta una baja biodisponibilidad, lo que limita la absorción efectiva del compuesto (Bruni et al., 2018).

Por esta razón se han explorado rutas alternativas, y entre ellas, la administración transdérmica resulta especialmente prometedora (Paudel et al., 2010). Sin embargo, su carácter altamente lipofílico dificulta su difusión hacia las capas más profundas de la piel (Stinchcomb et al., 2004). Para superar este obstáculo, es necesario modificar o formular el compuesto para lograr un equilibrio hidrofílico-lipofílico que favorezca su paso a través de la barrera cutánea. Diversos sistemas de liberación han sido desarrollados con este fin, siendo las micelas poliméricas una de las estrategias más prometedoras (Momekova et al., 2020).

Las micelas poliméricas son nanoestructuras autoensambladas que se forman cuando copolímeros anfifílicos, como los Pluronic® (PEO-b-PPO-b-PEO), se dispersan en agua. En este medio, los bloques de PPO se agrupan para constituir un núcleo hidrofóbico, mientras que los de PEO se orientan hacia el exterior, creando una corona hidrofílica que estabiliza la estructura. Esta organización permite incorporar al núcleo compuestos con baja solubilidad acuosa, favoreciendo su dispersión y manteniendo la estabilidad coloidal.

Más allá de su formulación en solución, un paso clave para la administración transdérmica de CBD consiste en incorporar las micelas cargadas en matrices biocompatibles. En este sentido, los hidrogeles ofrecen ventajas claras en cuanto a solubilización y liberación controlada de los compuestos activos. Por definición, los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales capaces de absorber grandes volúmenes de agua o fluidos biológicos, con propiedades comparables a las de los tejidos vivos. La generación de poros en estas matrices constituye una estrategia para facilitar la difusión, y por tanto la liberación, de los sistemas micelares.

## 2. MARCO CONCEPTUAL

La síntesis y aplicación de micelas poliméricas para la encapsulación y liberación de fármacos lipofílicos ha sido ampliamente estudiada. Además, diferentes estudios han evaluado la incorporación de CBD en micelas usando diversos copolímeros y técnicas de formulación.

En particular, las micelas basadas en Pluronic han mostrado gran potencial para vehicular CBD. Rao et al. (2022) lograron una carga de CBD del 14,3% usando F-127, mientras que Yordanov et al. (2022) sintetizaron micelas mixtas de P-123 y F-127 y las caracterizaron por DLS y espectroscopía.

Por otra parte, se han desarrollado diversas estrategias para introducir porosidad en hidrogeles. Una de ellas es la criofotopolimerización, que consiste en congelar la solución precursora para formar cristales de hielo, irradiar la solución congelada para lograr el entrecruzamiento de la red polimérica y, finalmente, liofilizar para remover el agua y así obtener estructuras macroporosas. Este método se ha usado con éxito en la síntesis de criogeles de poli(diacrilato de etilenglicol) para la liberación tópica de CBD (Momekova et al., 2020) y en poli(dimetacrilato de etilenglicol), PEGDMA, con porosidad anisotrópica (Schroeder et al., 2017).

**El objetivo de este trabajo es desarrollar materiales para la administración transdérmica de CBD. Se sintetizarán micelas cargadas con CBD utilizando el copolímero F-127 y se incorporarán en hidrogeles de PEGDMA, que se obtendrán por criofotopolimerización.**

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. Síntesis y caracterización de los sistemas micelares

Los sistemas micelares se obtuvieron mediante el método de evaporación del solvente. El copolímero F-127 se hidrató (a una concentración de 2,5%) a 4 °C durante 12 h. La incorporación de CBD se hizo a partir de soluciones de CBD en acetona, que se gotearon bajo agitación magnética en las soluciones del copolímero en agua. Las mezclas se mantuvieron a 37 °C durante 24 h para favorecer la evaporación de la acetona y la incorporación del CBD en el núcleo micelar. Luego se filtraron (0,22 µm) y se conservaron a 4 °C.

Los sistemas micelares se caracterizaron por Dispersión de Luz Dinámica (DLS) y Cromatografía Líquida de Ultra Alta Resolución (UHPLC).

### 3.2. Síntesis y caracterización de las matrices poliméricas

Las matrices de PEGDMA se prepararon mediante criofotopolimerización. A una solución precursora de un oligómero de PEGDMA ( $M_n$  550), canforquinona (CQ, 2 % p/p) y etil-4-(dimetilamino)benzoato (EDMAB, 2 % p/p), se le incorporó la solución micelar en proporción 90/10 p/p (sistema micelar/solución precursora de PEGDMA e iniciadores). La mezcla se llevó a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  y, bajo estas condiciones, se la irradió ( $60\text{ mW/cm}^2$ ) durante 1 h. El hidrogel obtenido se liofilizó para eliminar el agua.

Las matrices obtenidas se caracterizaron por microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FE-SEM), así como también se evaluó la reconstitución en agua de los sistemas micelares. Con este objetivo, en 4 mL de agua se incorporó una porción del polímero y se dejó bajo agitación magnética a  $37\text{ }^\circ\text{C}$ . La solución se analizó por DLS después de 1 h, 3 h y 24 h.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **Tabla 1** se resumen las propiedades de los sistemas micelares de F-127 2,5% caracterizados mediante DLS y UHPLC, donde se evidencia cómo la incorporación de cantidades crecientes de CBD afecta el diámetro hidrodinámico ( $D_h$ ), el índice de polidispersidad (PDI) y la eficiencia de encapsulación (EE%).

**Tabla 1.** Caracterización de los sistemas micelares por DLS y UHPLC.

	$D_h$ (nm) ( $\pm$ S.D.)	PDI ( $\pm$ S.D.)	EE% de CBD (%)
<b>F-127 2,5% (blanco)</b>	22,9 (10,5)	0,119 (0,027)	-
<b>F-127 2,5% (CBD: 2 mg.mL<sup>-1</sup>)</b>	34,1 (14,2)	0,111 (0,024)	100
<b>F-127 2,5% (CBD: 3 mg.mL<sup>-1</sup>)</b>	35,8 (15,5)	0,023 (0,006)	92.9
<b>F-127 2,5% (CBD: 4 mg.mL<sup>-1</sup>)</b>	36,7 (15,6)	0,037 (0,015)	86.8

Respecto al tamaño de los sistemas micelares, todos mostraron una distribución unimodal. El aumento en el tamaño de las micelas al comparar los sistemas vacíos con aquellos cargados con CBD es consistente con lo reportado en la literatura para sistemas micelares con fármacos hidrofóbicos. Sin embargo, al incrementar la concentración de CBD a partir de  $2\text{ mg.mL}^{-1}$ , el diámetro hidrodinámico no presenta cambios significativos (de  $34,1\text{ nm}$  a  $36,7\text{ nm}$ ), sugiriendo que las micelas alcanzan un estado estructural estable. Este comportamiento puede explicarse mediante el modelo propuesto por Villar-Alvarez et al. (2015), donde las interacciones hidrofóbicas entre los anillos aromáticos del CBD en el núcleo micelar favorecen una reorganización molecular que limita la expansión adicional de la micela.

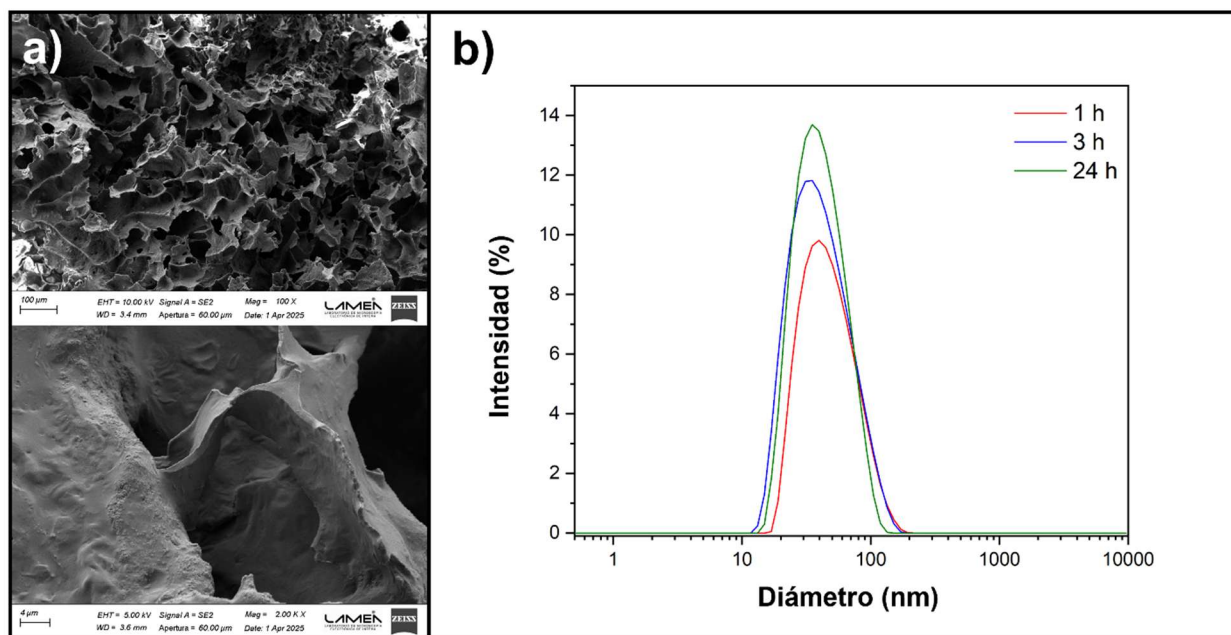
Por otro lado, el PDI disminuyó notablemente al incorporar CBD, especialmente en las concentraciones más altas ( $3$  y  $4\text{ mg.mL}^{-1}$ ), lo que indica una distribución de tamaños más homogénea y sugiere que el CBD podría estar estabilizando la estructura micelar.

Respecto a la EE%, se observó una disminución progresiva al aumentar la concentración de CBD: desde un 100% con  $2\text{ mg.mL}^{-1}$  hasta  $86,8\%$  con  $4\text{ mg.mL}^{-1}$ . Este comportamiento refleja una saturación de la capacidad de carga de las micelas.

Finalmente, los sistemas micelares con  $4\text{ mg.mL}^{-1}$  de CBD se incorporaron en las matrices de PEGDMA. En la **Fig. 1 a)** se muestran micrográficas obtenidas por FE-SEM, que reflejan que la matriz polimérica de PEGDMA posee una arquitectura porosa caracterizada por numerosos poros irregulares e interconectados. Al aumentar la magnificación, se observa que las paredes

de los poros presentan pequeños depósitos, similares a aglomerados granulares, que posiblemente corresponden a los sistemas micelares agregados incrustados en la estructura. Esta arquitectura es especialmente ventajosa, ya que la red interconectada de poros irregulares ofrece una superficie amplia y accesible, mejorando no solo la incorporación efectiva de los sistemas micelares dentro de la matriz, sino también facilitando su posterior difusión y liberación controlada.

**Figura 1. a)** Imágenes de las matrices poliméricas obtenidas por FE-SEM **b)** Reconstitución en agua de los sistemas micelares



La **Fig. 1 b)** muestra un análisis por DLS orientado a evaluar la reconstitución del sistema micelar en agua (después de haber sido incorporados en la red de PEGDMA). Los resultados demostraron una reconstitución exitosa de las micelas tras el proceso de criofotopolimerización, crucial para el desarrollo de materiales transdérmicos. Las micelas reconstituidas exhibieron una distribución de tamaño unimodal, con una población centrada alrededor de ~40 nm, consistente con las mediciones previas a su incorporación en la red. Adicionalmente, la intensidad de la señal de dispersión se incrementó gradualmente entre 1 h y 24 h, indicando una liberación progresiva y estabilización de las micelas en el medio acuoso.

## 5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos muestran que los sistemas micelares de F-127 alcanzaron altas eficiencias de encapsulación y conservaron distribuciones de tamaño unimodales, con  $D_h$  acordes a lo reportado para fármacos hidrofóbicos. La síntesis de la matriz porosa de PEGDMA permitió preservar la integridad de las micelas, que se reconstituyeron en agua con tamaños cercanos a los iniciales (~40 nm). La arquitectura porosa e interconectada de la matriz proporciona un soporte efectivo para las micelas, favoreciendo su liberación progresiva en agua, observada en los estudios de rehidratación por DLS.

## REFERENCIAS

- Blessing, E., Steenkamp, M. M., Manzanares, J., & Marmar, C. R. (2015). Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*, 12(4), 825-836. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>
- Bruni, N., Della Pepa, C., Oliaro-Bosso, S., Pessione, E., Gastaldi, D., & Dosio, F. (2018). Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/molecules23102478>
- Burstein, S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(7), 1377-1385. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>
- Flores-Sanchez, I., & Verpoorte, R. (2008). *Secondary metabolism in Cannabis*. 7, 615-639. <https://doi.org/10.1007/s11101-008-9094-4>
- McClements, D. (2020). Enhancing Efficacy, Performance, and Reliability of Cannabis Edibles: Insights from Lipid Bioavailability Studies. *Annual Review of Food Science and Technology*, 11, 45-70. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519-051834>
- Momekova, D., Ivanov, E., Konstantinov, S., Ublekov, F., & Petrov, P. D. (2020). Nanocomposite Cryogel Carriers from 2-Hydroxyethyl Cellulose Network and Cannabidiol-Loaded Polymeric Micelles for Sustained Topical Delivery. *Polymers*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/polym12051172>
- Paudel, K., Hammell, D. C., Agu, R. U., Valiveti, S., & Stinchcomb, A. L. (2010). Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: Effect of permeation enhancers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(9), 1088-1097. <https://doi.org/10.3109/03639041003657295>
- Rao, Y., Li, R., Liu, S., Meng, L., Wu, Q., Yuan, Q., Liang, H., & Qin, M. (2022). Enhanced bioavailability and biosafety of cannabidiol nanomicelles for effective anti-inflammatory therapy. *Particuology*, 69, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.11.010>
- Schroeder, W., Williams, R. J. J., Hoppe, C. E., & Romeo, H. E. (2017). Unidirectional freezing as a tool for tailoring air permeability in macroporous poly(ethylene glycol)-based cross-linked networks. *Journal of Materials Science*, 52(23), 13669-13680. <https://doi.org/10.1007/s10853-017-1460-4>
- Stinchcomb, A., Valiveti, S., Hammell, D. C., & Ramsey, D. R. (2004). Human skin permeation of  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56(3), 291-297. <https://doi.org/10.1211/0022357022791>
- Villar-Alvarez, E., Figueroa-Ochoa, E., Barbosa, S., Soltero, J. F. A., Taboada, P., & Mosquera, V. (2015). Reverse poly(butylene oxide)-poly(ethylene oxide)-poly(butylene oxide) block copolymers with lengthy hydrophilic blocks as efficient single and dual drug-loaded nanocarriers with synergistic toxic effects on cancer cells. *RSC Advances*, 5(64), 52105-52120. <https://doi.org/10.1039/C5RA07296D>
- Yordanov, Y., Stefanova, D., Spassova, I., Kovacheva, D., Tzankova, V., Konstantinov, S., & Yoncheva, K. (2022). Formulation of Nanomicelles Loaded with Cannabidiol as a Platform for Neuroprotective Therapy. *Pharmaceutics*, 14(12), 2625. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122625>

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

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