

**ESTUDIO DE LAS DIFERENTES TECNICAS DE EXTRACCIÓN DE  
ACEITE UTILIZADAS EN LA INDUSTRIA DEL CANNABIS  
MEDICINAL**

**NELSON LÓPEZ PÉREZ**

**PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA AMBIENTAL, CIVIL Y  
QUÍMICA**

**FACULTAD DE INGENIERÍAS Y ARQUITECTURA**



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA  
PAMPLONA, DICIEMBRE DE 2020**

**ESTUDIO DE LAS DIFERENTES TECNICAS DE EXTRACCIÓN DE  
ACEITE UTILIZADAS EN LA INDUSTRIA DEL CANNABIS  
MEDICINAL**

**NELSON LÓPEZ PÉREZ**

**Trabajo de monografía presentado como requisito para optar al título de  
INGENIERO QUÍMICO**

**Director: ANA MARIA ROSSO CERÓN**

Dra. en Ingeniería Química

**PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA AMBIENTAL, CIVIL Y  
QUÍMICA**

**FACULTAD DE INGENIERÍAS Y ARQUITECTURA**

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA**

**Pamplona, diciembre de 2020**

## Dedicatoria

*A Jehová Dios por regalarme la vida,  
a mis Padres por guiármela en buenos senderos.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Primeramente, agradecer a Jehová Dios por su infinita misericordia, amor y bondad hacia mí y los míos.*

*No hay palabras ni actos suficientes para agradecer el apoyo recibido de mis Padres, el sacrificio que han realizado a lo largo de mis días para así brindarme una mejor calidad de vida. El amor y el apoyo recibido de parte de mis Padres es fundamental y me motivada día a día en el crecimiento personal y profesional.*

*A mi abuela y a mi novia, las cuales, con su ternura, amor, apoyo incondicional y ayuda han hecho de mí un ser humano dichoso al contar con seres tan hermosos que me aman a pesar de mis defectos.*

*Agradezco infinitamente a la UNIPAMPLONA por permitirme realizar y desarrollar esta gran experiencia universitaria. Agradezco mucho a todos mis profesores, esos que con paciencia y vocación tratan día a día de transmitir sus conocimientos profesionales y sus valores como seres humanos. Esos profesores que de buena manera están al tanto para brindarnos su ayuda y sus consejos en lo que más puedan. Agradezco especialmente la Dra. Ana María Rosso por la guía y apoyo brindado en el desarrollo de este trabajo.*

*Agradezco a mis amigos, amigos con los cuales compartí las mejores experiencias y enseñanzas dentro de lo académico como por fuera. Amigos que me ayudaron a crecer como persona y como profesional. A Darío, Cristian, Roberth, Carlos, Iván, Sandra, Franklin, muchas gracias mis hermanos de vida.*

## TABLA DE CONTENIDO

Pág.

Tabla de contenido	Pág.....5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. JUSTIFICACIÓN.....	8
3. OBJETIVOS.....	9
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	9
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
4. METODOLOGÍA.....	10
5. CANNABIS SATIVA L.....	11
5.1 BREVE HISTORIA.....	11
5.2 PROPIEDADES Y USOS FARMACOLOGICOS.....	12
5.3 INDUSTRIA MEDICINAL EN COLOMBIA.....	13
5.3.1 Marco legislativo.....	13
5.3.2 Tipos de licencias y Entes encargados.....	14
5.3.3 Pequeños y medianos productores.....	16
5.3.4 Comportamiento del Mercado Mundial.....	16
5.3.4.1 Actualidad y perspectiva del Mercado Colombiano.....	18
5.4 TÉCNICAS DE EXTRACCIÓN.....	18
5.4.1 Pretratamiento general.....	19
5.4.2 Solventes utilizados.....	19
5.4.3 Descarboxilación.....	22
5.4.4 Técnicas convencionales.....	23
5.4.4.1 Extracción Soxhlet - SE.....	23
5.4.4.2 Maceración Dinámica – DM.....	25
5.4.5 Técnicas no convencionales.....	25
5.4.5.1 Extracción asistida por ultrasonido - UAE.....	26
5.4.5.2 Extracción asistida por microondas - MAE.....	27

5.4.5.3	Extracción de líquido presurizado - PLE.....	28
5.4.5.4	Extracción de fluido supercrítico - SFE. ....	29
5.4.6	Acerca de las técnicas de extracción.....	31
5.4.6.1	Acerca de rendimientos en la extracción de cannabinoides. ....	31
5.4.6.2	Acerca de rendimientos, consumo energético y viabilidad económica en la extracción de aceite de <i>Cannabis</i> para uso alimenticio. ....	33
5.4.6.3	Acerca de la descarboxilación y su efecto en el rendimiento de extracción de cannabinoides.....	34
6.	CONCLUSIONES.....	38
7.	RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS .....	40
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla.</b>	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Tipos de licencias, modalidad y entes encargados. ....	14
Tabla 2. Tarifa de solicitud de cada licencia.....	15
Tabla 3. Cantidad de licencias expedidas. ....	15
Tabla 4. Potencial de generación de empleos e ingresos de la industria del <i>cannabis</i> medicinal en Colombia. ....	18
Tabla 5. Ventajas y desventajas de SE.....	24
Tabla 6. Ventajas y desventajas de DM.....	25
Tabla 7. Ventajas y desventajas de UAE.....	26
Tabla 8. Ventajas y desventajas de la MAE. ....	28
Tabla 9. Ventajas y desventajas de PLE. ....	29
Tabla 10. Ventajas y desventajas de SFE. ....	31
Tabla 11. Técnicas y Parámetros utilizados.....	31
Tabla 12. Comparación de los rendimientos y variables de extracción para diferentes métodos de extracción. ....	33
Tabla 13. Rendimientos y variables de diferentes técnicas de extracción.....	33
Tabla 14. Condiciones de operación. ....	35
Tabla 15. Composición comparativa de extractos supercríticos obtenidos por diferentes estrategias.....	36
Tabla 16. Rendimiento de cada técnica en la extracción de cannabinoides. ....	36
Tabla 17. Concentración de los extractos después de la descarboxilación.....	37

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura.</b>	<b>Pág.</b>
Figura 1. Origen y difusión geográfica de las especies de <i>cannabis</i> . .....	12
Figura 2. Comportamiento de producción, consumo y existencias a nivel mundial de <i>cannabis</i> con fines médicos.....	16
Figura 3. Producción de los principales países fabricantes de extractos de <i>cannabis</i> con fines medicinales. ....	17
Figura 4. Secuencia de procesos para la extracción de aceite de <i>cannabis</i> . ....	19
Figura 5. Rendimiento total de cannabinoides utilizando varios disolventes.....	20
Figura 6. Rendimientos de cannabinoides utilizando varios disolventes. ....	21
Figura 7. Descarboxilación de los principales cannabinoides. ....	22
Figura 8. Extractor Soxhlet.....	24
Figura 9. Extracción Soxhlet asistida por ultrasonido. ....	27
Figura 10. Esquema de PLE.....	29
Figura 11. Diagrama esquemático de SFE.....	30
Figura 12. Comparación del rendimiento de extracción (mg/g).....	32
Figura 13. Variación de la composición de los cannabinoides de interés a diferentes temperaturas.....	35



## **GLOSARIO**

Apelmazamiento: hacer que algo se torne espeso y menos esponjoso.

CB1: receptor cannabinoide 1.

CB2: receptor cannabinoide 2.

CBDA: ácido cannabidiólico.

CBGA: ácido cannabigerólico.

CBG: cannabigerol.

CBN: cannabinol.

Difusión: Distribución uniforme de una sustancia, gas o cuerpo producida por el movimiento espontáneo de las moléculas que lo componen.

Dioica: planta que tiene las flores unisexuales en tallos y troncos separados.

Extractante: Sustancia o compuesto que produce químicamente la liberación o separación de otras sustancias que se encuentran en una mezcla más compleja.

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos.

JIFE: Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, es un órgano de fiscalización independiente que vigila la aplicación de los tratados de vigilancia internacional de drogas desde hace 40 años y en su tarea, anualmente, verifica los consumos internos de todos los medicamentos y sustancias de control en todos los países para definir las cantidades límites de provisión.

Lixiviación: extracción de la materia soluble de una mezcla mediante la acción de un disolvente líquido.

Sumidades: extremo más alto de una planta.

THCA: ácido tetrahidrocannabinólico.



## 1. INTRODUCCIÓN

*Cannabis sativa* L. es una planta dioica anual, sus orígenes se asocian con el nacimiento de las primeras sociedades humanas que se dedicaron a la agricultura en Asia (Bonini *et al.*, 2018). Desde el año 4000 a.C se tienen registros que esta planta ya era empleada como fuente de fibras, aceites, alimentos y la producción de muchos productos textiles, mientras que su uso en la medicina tradicional data desde el año 2700 a.C, jugando así un papel importante en el desarrollo y progreso de estas sociedades (López *et al.*, 2014).

La llegada del *Cannabis* a América se remonta a la época de la colonia y su implantación principalmente fue para obtener fibras textiles. Gracias a las tierras fértiles y la geografía, el cultivo se fue desarrollando y extendiendo de forma rápida en todo América, principalmente en los países del Ecuador (López *et al.*, 2014).

Por ser una planta que contiene una gran cantidad de compuestos que son químicamente activos como cannabinoides, flavonoides, terpenos y alcaloides (Andre, Hausman, & Guerrero, 2016), se ha convertido en la droga ilícita más consumida en el mundo (Alves *et al.*, 2020) y a su vez hace que su uso medicinal sea muy apetecido en la industria farmacéutica por sus propiedades como antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano, neuro protector, anticonvulsivo, entre otras (Brighenti *et al.*, 2021). Por estas razones, en la actualidad el cultivo y el uso de *C. sativa* están prohibidos en la mayoría de los países, y solo se permite bajo regulación para fines médicos y de investigación como es el caso de Colombia (Castaño *et al.*, 2017).

El creciente interés de las capacidades farmacológicas de sus compuestos activos y legislaciones a favor en muchos países, han hecho que el cultivo de cannabis para fines medicinales esté aumentando significativamente en todo el mundo, y es que su aceite no solo representa un producto de nicho con gran potencial para la industria farmacéutica sino también para la nutracéuticas, cosmeceúticas y agroquímicas (Fiorini *et al.*, 2020) por lo que se aceleró la búsqueda de métodos confiables y eficientes para su extracción. Métodos de extracción como los convencionales y no convencionales que cumplan con las exigencias de los consumidores principalmente en cuanto a su composición y que garanticen un proceso rentable, limpio con el medio ambiente y capaz de ser implementado a gran escala, han sido estudiados y evaluados en el ambiente investigativo (Brighenti *et al.*, 2021).

Por lo anteriormente dicho, el presente trabajo se enfoca en una revisión bibliográfica, en la cual se muestra en las secciones 5.1 hasta la 5.3, una breve historia de esta planta, que propiedades y usos farmacológicos se le dan en la actualidad y también se contextualiza la actualidad de la industria del *Cannabis* medicinal en Colombia. A lo largo de la sección 5.4 se describen las diferentes técnicas que son estudiadas en la extracción de cannabinoides y terminando esta sección se plasman los resultados de varios estudios realizados acerca de las técnicas de extracción. Todo esto se realiza con el fin de tener una perspectiva acerca de que método resulta más conveniente para la extracción de compuesto valioso para uso medicinal.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La historia reciente de Colombia se ha caracterizado por la presencia del narcotráfico y la aguda violencia que es generada por este negocio ilícito, además, la política de drogas prohibicionista llevó al máximo los cultivos ilícitos y a su vez el recrudecimiento de la violencia que ha dejado alrededor de 6 millones de víctimas (Suarez A. *et al.*, 2013). Fue por este motivo que en julio de 2016 el gobierno expidió la ley 1787 con el fin de regular el uso y la comercialización del *cannabis* medicinal en Colombia (Castaño P. *et al.*, 2017), abriendo así la puerta con cuatro tipos de licencias de no solo explorar las múltiples ventajas del *cannabis* como alternativa farmacéutica e investigación científica, sino también mostrando un negocio muy rentable a miles de campesinos colombianos que se dedican al cultivo de *cannabis* con fines ilícitos, promoviendo así la disminución de éste y provocando en el país una fiebre llamada “oro verde”, que ha atraído a grandes inversionistas que perfilan el *cannabis* como el negocio del futuro y que según un informe de *Grand View Research*, se pronostica que para el año 2025 moverá cerca de 146 mil millones de dólares (Rivera, 2019).

En la actualidad, la industria del *cannabis* se ha visto en la necesidad de estudiar diferentes técnicas para la extracción de aceite, con el fin de cumplir con importantes criterios para el proceso y el producto obtenido, por ejemplo; composición, rendimiento, economía y seguridad ambiental. Los extractos son apetecidos en la industria farmacéutica, alimentos, bebidas, cosméticos, etc., pero notablemente utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer, diabetes, VIH, epilepsia y trastornos del sistema nervioso central y periféricos, entre otras aplicaciones médicas que se abren camino gracias a los nuevos resultados clínicos, (Baldino *et al.*, 2020).

Todos estos beneficios y aplicaciones, sumando que el aceite de *cannabis* posee un alto valor monetario incentivan a las industrias químicas a su extracción a gran escala para lograr la cantidad y calidad deseada del producto. Aunque se han estudiado muchas técnicas para la extracción de aceite, ninguna ha resultado mejor en todos los aspectos primeramente mencionados, (Baldino *et al.*, 2020; Devi & Khanam, 2019).

Por lo anteriormente dicho, este trabajo se centra en una revisión bibliográfica con el fin de estudiar las diferentes técnicas de extracción presentes en la literatura y así, realizar comparaciones entre las mismas para poder determinar que técnica es más adecuada en cuanto a criterios técnicos, económicos y ambientales para ser utilizada en la industria del *cannabis* medicinal.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Realizar un estudio bibliográfico de las diferentes técnicas de extracción de aceite que son utilizadas en la industria del *cannabis* medicinal.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Contextualizar la situación actual de la industria del *cannabis* medicinal en Colombia.
- Describir las diferentes técnicas de extracción de aceite que son utilizadas en la industria del *cannabis* medicinal.
- Comparar las diferentes técnicas de extracción estudiadas, considerando criterios técnicos, económicos y ambientales.

#### **4. METODOLOGÍA.**

Para llevar a cabo el desarrollo de esta monografía y realizar de la manera más eficiente el cumplimiento de los objetivos propuestos, se realizó una investigación de tipo exploratoria de nivel básico.

La investigación desarrollada se llevó a cabo en 4 etapas, las cuales son:

1. Se realizó una revisión bibliográfica de los temas de interés con ayuda de las bases de datos virtuales que son facilitadas por la Universidad de Pamplona, por ejemplo, Science Direct, Scopus, entre otras. También se hizo uso de buscadores académicos como lo es Google Académico.
2. Se realizó la delimitación de la información encontrada teniendo presente los objetivos planteados, para así sustraer la información que dieran solución a éstos.
3. Se realizó la organización bibliográfica, para esto se empleó el uso del software Mendeley, el cual permitió gestionar y organizar las citas bibliográficas al igual que los documentos e información de interés.
4. Se analizó la información recopilada y se redactó el documento final siguiendo las pautas y recomendaciones dadas.

## 5. CANNABIS SATIVA L.

### 5.1 BREVE HISTORIA

*Cannabis* es una planta con flores que pertenecen a la familia *Cannabaceae* y al género *Cannabis* L., dentro del cual muchos investigadores y autores reconocen la existencia de tres especies: *Cannabis indica*, *Cannabis sativa* y *Cannabis rudelaris*. Otros solo reconocen una especie, *Cannabis sativa* L., cuyas variedades son la Sativa, Indica y Rudelaris. Es una planta en la que hay flores masculinas y femeninas que brotan en individuos diferentes y su cultivo se da naturalmente una vez al año (M. Justicia., 2017). Sus orígenes se asocian con el nacimiento de las primeras sociedades humanas que se dedicaron a la agricultura en Asia, probablemente en los territorios de Asia Central cerca de las montañas de Altái, donde ahora los países de Mongolia, Kazajstán y Siberia se encuentran con el sur de Asia (Bonini *et al.*, 2018; Pisanti & Bifulco, 2019). Desde el año 4000 a.C se tienen registro que esta planta ya era empleada como fuente de fibras, aceites, alimentos y la producción de muchos productos textiles, mientras que su uso en la medicina tradicional data desde el año 2700 a.C, demostrando así que la experiencia de la humanidad con *Cannabis Sativa* L. ha sido diversa, significativa y muy importante en cuanto al desarrollo y progreso de éstas sociedades (López *et al.*, 2014).

Como se muestra en la figura 1, la planta se fue extendiendo por Europa, Asia y por todo el mundo, gracias a la domesticación humana y su capacidad de adaptarse muy bien a diferentes condiciones climáticas incluso a las más adversas. Se introdujo en América Latina en el siglo XVI como parte del intercambio colombino que se llevaba a cabo entre las Américas, África Occidental y el Viejo Mundo, incluyendo una transferencia generalizada de plantas, animales, poblaciones humanas, culturas, etc. Los esclavos llevaron la planta de Angola a Brasil en el siglo XVI y, seguidamente, se cultivó en el territorio amazónico y se dio a conocer conoció como el "opio de los pobres". La planta fue adoptada más rápidamente por los mestizos que por los propios pueblos indígenas, que ya usaban una variedad considerable de alucinógenos (Cáceres *et al.*, 2020; Pisanti & Bifulco, 2019).

El uso prohibido de *Cannabis* en América Latina comenzó en 1830 cuando el Consejo Municipal de Río (Brasil) prohibió el uso de la planta, el principal motivo de esta prohibición es la presencia de la sustancia psicoactiva tetrahidrocannabinol (THC). Sin embargo, su uso es permitido para fines médicos y científicos por los países que firmaron la Convención Única de Estupefacientes en el año 1961 (Aladic *et al.*, 2015; Calderón *et al.*, 2017).



**Figura 1. Origen y difusión geográfica de las especies de *cannabis*.**

Fuente: (Pisanti & Bifulco, 2019).

## 5.2 PROPIEDADES Y USOS FARMACOLOGICOS

En la década de 1960 se empezó a explicar la estructura de los fitocannabinoides y, posteriormente, se ha revelado lentamente la farmacología de compuestos relacionados. *C. sativa* L, es una planta que contiene más de 500 compuestos químicamente activos diferentes, incluidos cientos de diferentes sustancias cannabinoides y no cannabinoides como flavonoides, terpenos y alcaloides, entre otros (Cáceres *et al.*, 2020; Russo, 2018). La contribución de los diversos componentes químicos del *cannabis* a sus efectos terapéuticos y organolépticos varía debido a varios factores, incluidas sus diferentes concentraciones, propiedades químicas, acciones farmacológicas, parámetros fisicoquímicos, farmacocinética y farmacodinámica (Thomas & ElSohly, 2016).

El aceite de *cannabis* para fines medicinales es extraído principalmente de las flores femenina y éste generalmente contiene una alta concentración de Cannabidiol (CBD) y una concentración muy baja de Tetrahidrocannabinol (THC), ya que estos son los principales cannabinoides con potencial medicinal. El THC se considera el fitocanabinoide psicoactivo primario debido a su rápida formación a partir de THCA a través de la descarboxilación, lo mismo ocurre con el CBD por medio de su precursor ácido, el CBDA (Cáceres *et al.*, 2020; Thomas & ElSohly, 2016).

Tanto el CBD como el THC interactúan y ejercen una acción directa sobre los receptores cannabinoides presentes en el cuerpo (CB1 y CB2) (Lewis-bakker *et al.*, 2019); siendo el primer receptor, el principal responsable de las acciones de conducta y metabolismo de estos fármacos, y el último receptor es generalmente asociado con la modulación de las respuestas inmunitarias. A diferencia del THC, el CBD presenta una menor interacción con el CB1, por lo tanto, el uso de CBD carece de efectos psicoactivos adversos, de abusos y propiedades inductoras de euforia (DeLong *et al.*, 2010).



El CBD presenta efectos y propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas, antipsicóticas, antináuseas, antirreumatóides artríticas, neuro protector y antiinflamatorias (Mechoulam *et al.*, 2002; Russo, 2018), mientras que el THC posee efectos psicoactivos, anticonvulsivos, analgésico, cognitivo, relajante muscular, antiinflamatorio, antimicrobianas, estimulantes del apetito, acciones antieméticas y neuro protector (Franco & Perucca, 2019). Por tal motivo es que estos cannabinoides se utilizan y se estudia su uso en el tratamiento de algunas afecciones como ansiedad, esquizofrenia, anorexia, adicciones, cáncer, VIH (Cáceres Guido *et al.*, 2020), Síndrome de Tourette (Müller-Vahl *et al.*, 2003), diferentes tipos de epilepsia refractaria pediátrica como lo es el síndrome de Dravet (SD) y el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) (Franco & Perucca, 2019), y en enfermedades que son actualmente intratables como la enfermedad de Parkinson (EP) (Bougea *et al.*, 2020), Esclerosis Múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA) y lesión cerebral traumática (TBI), encefalopatía traumática crónica (CTE). La ciencia básica y las investigaciones clínicas actuales respaldan la seguridad y la eficacia de estos tratamientos (Russo, 2018).

Sin embargo, uno de los organismos de mayor reconocimiento investigativo en temas de drogas en el mundo, El *National Institute on Drug Abuse* (NIDA), afirma que el *cannabis* produce efectos considerables en el cerebro, puesto que contiene altas concentraciones de cannabinoides que pueden influir en zonas relacionadas con el placer, la concentración, la memoria, entre otros. También altera el estado de ánimo y puede producir adicción en personas con mayor vulnerabilidad y predisposición (Calderón *et al.*, 2017).

El aceite que es extraído de las semillas de *Cannabis sativa* L. es de alto valor con aproximadamente 25-35% de lípidos, 20-25% de proteínas, 20-30% de carbohidratos, 10-15% de fibras insolubles y numerosos minerales de origen natural, así como alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados y antioxidantes como tocoferoles y carotenos, lo que da como resultado un interesante aspecto nutricional (Aladic *et al.*, 2015; Grijó *et al.*, 2019).

### **5.3 INDUSTRIA MEDICINAL EN COLOMBIA**

Para la siembra, desarrollo del cultivo y negocio de *cannabis* con fines medicinales, Colombia cuenta con unas condiciones geográficas y climáticas muy favorables, bajos costos de producción, la posibilidad de exportación y un marco legal favorable; lo que hace que este país sea un lugar idóneo y un sitio muy apetecido por las multinacionales dedicadas a este negocio, aumentando así el frenesí y el interés de productores locales e inversionistas extranjeros en hacer parte del negocio. Colombia bajo su marco legislativo le apuesta a la creación de una industria farmacéutica y al desarrollo científico, lo que demanda una inversión de grandes cantidades de capital. Estas exigencias han conllevado a que varias empresas colombianas hagan alianzas con empresas extranjeras o busquen fuentes de financiación privada. (Rivera, 2019).

#### **5.3.1 Marco legislativo.**

Todo empieza en el año 1961 cuando Colombia hace parte y firma junto a 72 países el convenio pactado en la Convención Única de Estupefacientes celebrada en la Sede de las Naciones

Unidas. En esta Convención se pacta la unión en la lucha antidrogas y se prohíbe la producción, fabricación, comercio y uso de estupefacientes, pero a su vez reconocen que el uso médico y científico de éstos continuará siendo indispensable y hace un llamado a los países firmantes a que adopten las medidas adecuadas para garantizar la disponibilidad de estupefacientes con tal fines y objetivos (Gallstegui, 1967).

Con el fin de lograr lo acordado en 1961, el gobierno de Colombia expidió el decreto 2467 del 22 de diciembre del 2015, con el cual reglamentaba los artículos 3,5,6 y 8 de la Ley 30 de 1986 con la cual se adopta el Estatuto Nacional de Estupefacientes, y en los artículos mencionados se trata los aspectos claves como la tenencia, plantas de *cannabis* y cultivo de sus semillas. Además, buscaba normatizar la producción, fabricación, exportación, distribución, comercio, uso y tenencia de éstos y sus derivados, destinados estrictamente a fines científicos y médicos (Decreto 2467, 2015). Con este Decreto se logró el otorgamiento de 6 licencias que tuvieron como fin la producción y fabricación de derivados de Cannabis (Min. Salud, 2017).

Más tarde, el 10 de abril del 2017, el Gobierno Nacional expidió el Decreto 613 con el que se reglamenta la Ley 1787 de 2016, la cual reglamenta el Acto Legislativo 02 de 2009 que profesa que: "el porte y el consumo de sustancias estupefacientes o sicotrópicas están prohibidos, salvo prescripción médica". La Ley 1787 aprobó el uso de *cannabis* para fines de investigación científica o para elaboración de productos médicos y en ésta se plantea el sentido y la necesidad de definir marcos regulatorios que den vía libre para que las drogas controladas como el *Cannabis* estén disponibles de manera segura e informado para usos terapéuticos o científicos, pero siempre bajo control del Estado (Decreto 613, 2017). Por consiguiente, la Ley 1787 de 2016 busca que las actividades dedicadas a la producción, distribución y consumo de *cannabis* se realicen bajo el control del estado y amparado por un marco legal que garantice las condiciones mínimas de seguridad (Calderón *et al.*, 2017).

### 5.3.2 Tipos de licencias y Entes encargados.

En la tabla 1 se muestra los tipos de licencias, su modalidad y los entes encargados de sus otorgamientos, según lo describe el Decreto 613 de 2017 y artículo 85 del Decreto 2106 de 2019.

**Tabla 1. Tipos de licencias, modalidad y entes encargados.**

Tipo de Licencia.	Modalidad.	Ente encargado de otorgamiento.
Semilla.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comercialización.</li> <li>• Fines científicos y médicos.</li> </ul>	Ministerio de Justicia y del Derecho.
Cultivo de <i>Cannabis</i> psicoactivo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producción de semillas para siembra.</li> <li>• Fabricación de derivados.</li> <li>• Almacenamiento.</li> <li>• Comercialización.</li> <li>• Fines científicos y médicos.</li> </ul>	Ministerio de Justicia y del Derecho.

Cultivo de <i>Cannabis</i> no psicoactivo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producción de semillas para siembra.</li> <li>• Fabricación de derivados.</li> <li>• Almacenamiento.</li> <li>• Comercialización.</li> <li>• Fines científicos y médicos.</li> </ul>	Ministerio de Justicia y del Derecho.
Fabricación de derivados de <i>Cannabis</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso nacional.</li> <li>• Investigación científica.</li> <li>• Exportación.</li> </ul>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA.

Fuente: (Decreto 2106, 2019; Decreto 613, 2017).

Las licencias tendrán una vigencia de 5 años y podrán ser recertificada las veces que sea solicitado. Es importante conocer que el termino *cannabis* psicoactiva en Colombia hace referencia en este nuevo marco regulatorio a las sumidades floridas o con fruto (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades), de las cuales no se ha extraído ningún material y cuyo contenido de THC sea igual o superior a 1% en peso seco, mientras que el termino *cannabis* no psicoactivo hace referencia a plantas con un porcentaje de THC inferior a 1% en peso seco (Min. Justicia, 2017).

En la tabla 2 y 3 se muestran los precios que presenta la solicitud para cada uno de los tipos de licencias para el año 2020 y la cantidad de licencias expedidas hasta el presente año, respectivamente. Es interesante analizar que siendo una industria que solo lleva un poco más de 4 años, el número de licencias expedidas es significativo y en su mayoría van dirigidas al cultivo de *Cannabis* no psicoactivo, tal comportamiento se puede atribuir a que este tipo de licencia presentan una tarifa de solicitud mucho más baja a comparación del cultivo psicoactivo. Este alto costo de tarifa posiblemente se debe al recelo que presenta el Estado ante el cultivo de *cannabis* psicoactivo, ya que éste puede ser usado para fines completamente distintos al estipulado, como fines para el narcotráfico.

**Tabla 2. Tarifa de solicitud de cada licencia.**

Tipo de licencia.	Valor de solicitud en pesos.
Semilla.	10.297.214.39
Cultivo de <i>Cannabis</i> psicoactivo.	36.027.668.53
Cultivo de <i>Cannabis</i> no psicoactivo.	12.296.557.03
Fabricación de derivados de <i>Cannabis</i> .	24.438.035.52 – 24.007.912.05

Fuente: (Min. Justicia, 2019; Min. Salud, 2020).

**Tabla 3. Cantidad de licencias expedidas.**

Tipo de licencia.	Cantidad de licencias expedidas.
Semilla.	91
Cultivo de <i>Cannabis</i> psicoactivo.	153
Cultivo de <i>Cannabis</i> no psicoactivo.	364
Fabricación de derivados de <i>Cannabis</i> .	171
<b>Total.</b>	<b>779</b>

Fuente: (Min. Justicia, 2020; Min. Salud, 2020).

### 5.3.3 Pequeños y medianos productores.

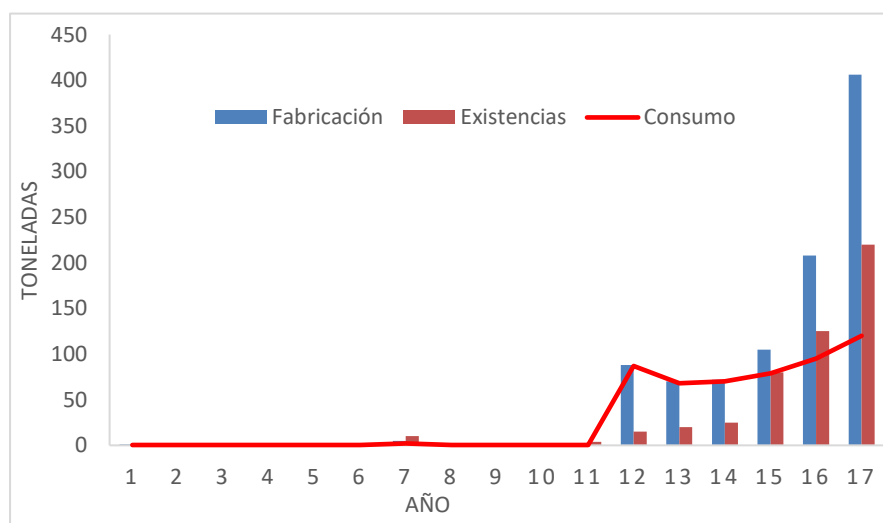
La ley 1787 también se realizó en gran medida pensando en las familias que han hecho parte del negocio del narcotráfico, mostrándoles una salida a través de la legalidad del cultivo de *cannabis* medicinal. El (Decreto 613, 2017) incluye un capítulo expresamente dirigido a pequeños cultivadores y les muestra ciertas ventajas para que puedan competir. Estas son:

- Contaran con asesoría técnica.
- Tendrán prioridad para la asignación de los cupos extraordinarios.
- El 10% del cupo total para la transformación, debe ser obtenido de un pequeño cultivador.
- Se diseñarán mecanismos menos estrictos para temas de protocolos de seguridad.
- Podrán demostrar su condición de poseedores de buena fe del predio donde se piense realizar las actividades.

Sin duda alguna el negocio de *cannabis* con fines médicos, es un negocio en el cual los pequeños cultivadores pueden contribuir significativamente, sin embargo, esa oportunidad ha sido abarcada en su mayoría por los grandes inversionistas nacionales y la inyección de capital extranjero; opacando así el aporte del 10% de pequeños y medianos cultivadores, que promulga la Ley. Además, por la regulación que contempla la Ley 1787 de 2016, acerca del desarrollo de una industria farmacéutica, los pequeños y medianos cultivadores se encuentran descontentos ya que no poseen las inversiones millonarias que requiere este negocio. También, en la dificultad de obtener una licencia, la mayoría decide conseguirla asociándose con multinacionales en su mayoría canadienses, las cuales ya cuentan con una basta experimentadas en esta industria (Rivera, 2019).

### 5.3.4 Comportamiento del Mercado Mundial.

En la figura 2 se puede apreciar el incremento que ha tenido la fabricación de derivados de *Cannabis* con usos medicinales (de 1.4 toneladas en el año 2000 a 406.1 toneladas para el 2017)

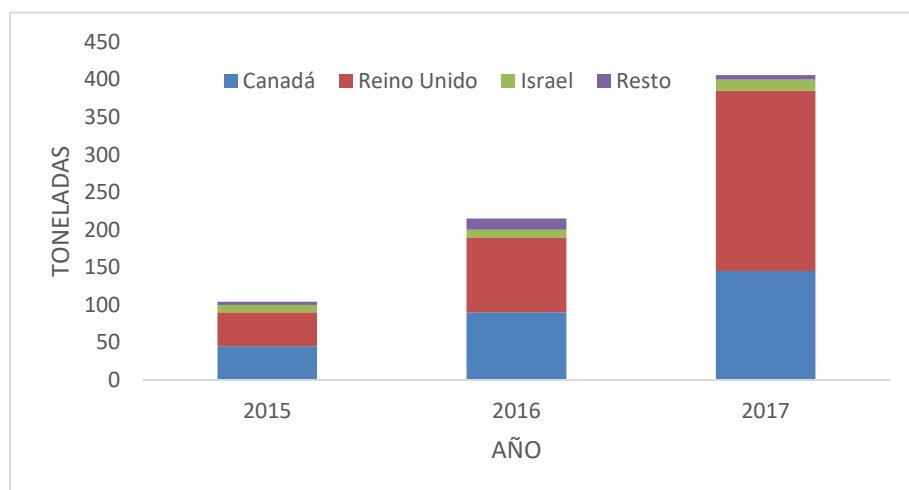


**Figura 2. Comportamiento de producción, consumo y existencias a nivel mundial de *cannabis* con fines médicos.**

Fuente: adaptada de (Ramírez, 2019).

y que se refleja en una acumulación de inventarios que han crecido de manera más rápida que el consumo. Las legislaciones a favor de esta industria han promovido considerablemente la producción y el uso de extractos de *Cannabis* (Ramírez, 2019).

En la figura 3 se puede apreciar que para el año 2017, Reino Unido es el principal producto de preparados de extractos de *cannabis* con fines farmacéuticos, le sigue Canadá e Israel con una participación muy significativa en la producción de derivados de *cannabis*. Para el año 2019, la JIFE confirmó que el cupo para Colombia en el consumo interno de *Cannabis* con fines medicinales e investigación no tendría que superar las 1.95 toneladas, mientras que, en otros países como Reino Unido, la JIFE le designó un cupo de 6,7 toneladas y a Estados Unidos apenas 150 kilos. En el año 2018, este mismo ente, aprobó una provisión de 40 toneladas para Colombia como impulso a esta nueva industria (Asocolcanna, 2019).



**Figura 3. Producción de los principales países fabricantes de extractos de *cannabis* con fines medicinales.**

Fuente: adaptada de (Ramírez, 2019).

Los principales exportadores a nivel mundial de extractos de *cannabis* son Reino Unido con una cifra equivalente al 67.7% de las exportaciones totales, le sigue Canadá y los Países Bajos con una exportación de 1.2 y 0.4 toneladas, respectivamente para el año 2018. Los principales países receptores de esas exportaciones son Estados Unidos, Alemania e Italia. Colombia también tiene la oportunidad de entrar entre los principales países exportadores, gracias su marco legislativo que permite la exportación de derivados y material vegetal de *Cannabis*, para este último solo se permite la exportación de pequeñas cantidades con el fin de favorecer y fomentar la industria y producción de derivados en el país (Ramírez, 2019).

#### 5.3.4.1 Actualidad y perspectiva del Mercado Colombiano.

En el estudio realizado por (Ramírez, 2019), se presenta los resultados de la actualidad y lo que se espera para la Industria del *cannabis* con fines médicos en Colombia. En la tabla 4 se muestran esos resultados que reflejan el área cultivada, empleos e ingresos que esta industria genera y podría generar. Como se observa en la tabla 4, con la producción obtenida a partir de las hectáreas ya cultivadas en el presente año, se podría generar 109 millones de dólares de exportaciones y 1.214 empleos. Así mismo, con 1,558 hectáreas cultivadas en 2030 se podrían alcanzar ingresos entre 1.532 y 3.065 millones de dólares y 41.748 empleos (Ramírez, 2019).

**Tabla 4. Potencial de generación de empleos e ingresos de la industria del *cannabis* medicinal en Colombia.**

Potencial	2020	2025	2030
Hectáreas cultivadas.	45	449	1558
Empleos agrícolas.	784	7772	26968
Empleos totales.	1214	12031	41748
Ingresos totales producto transformado (millones USD). Escenario 1.	109	1038	3065
Ingresos totales producto transformado (millones USD). Escenario 2.	109	865	1532
Mercado mundial (legal).	12000	166000	166000
Participación Colombia.	0.9%	0.5%	0.9%

Fuente: (Ramírez, 2019).

*Escenario 1: supone un precio de USD 4 mil por litro de extracto en 2020, con una caída de 50% entre 2020 y 2030 (precio de USD 2 mil en 2030).*

*Escenario 2: supone un precio de USD 4 mil por litro de extracto en 2020, con una caída de 75% entre 2020 y 2030 (precio de USD 1 mil en 2030).*

Es muy significativo el hecho de que la industria Colombiana de *Cannabis* medicinal pueda alcanzar ingresos superiores a 100 millones de dólares en tan corto plazo, si se compara y se en cuenta que las exportaciones de flores se demoraron 10 años en superar los 100 millones de dólares y casi 25 años en llegar a 500 millones de dólares. En las proyecciones descritas en la Tabla 4, las exportaciones de *cannabis* medicinal podrían llegar a 800 millones de dólares en 5 años, aun en el escenario pesimista de precios (Ramírez, 2019).

## 5.4 TÉCNICAS DE EXTRACCIÓN

Como se muestra en la figura 4, para llevar a cabo la extracción de aceite de *cannabis*, se tiene que tener en cuenta y realizar procesos anteriores a ésta, y que son claves a la hora de obtener buenos resultados. En esta sección se habla acerca de esos procesos, como lo son: pretratamiento, descarboxilación, solventes utilizados y diferentes técnicas que son utilizadas en la extracción de cannabinoides con fines medicinales.



**Figura 4. Secuencia de procesos para la extracción de aceite de cannabis.**

Fuente: (Moreno *et al.*, 2020).

#### **5.4.1 Pretratamiento general.**

La muestra de materia vegetal regularmente se somete a un proceso de secado en un horno con circulación de aire a 35 ° C durante aproximadamente 20 h antes de la extracción, con el fin de reducir su contenido de agua, ya que ésta puede generar una especie de barrera a la separación de los compuestos de interés particular. Además, del material vegetal se retiran los tallos y semillas de más de 2 mm, el material de interés se tritura con la ayuda de un molino de cuchillas y se pasa por un tamiz de 1 mm de malla, ya que es de suma importancia controlar el tamaño y la distribución de las partículas para así mejorar la cinética de extracción; es decir, cuando las partículas son demasiado pequeñas, existe la gran posibilidad de ocurran fenómenos de apelmazamiento y canalización durante la extracción, desfavoreciendo el rendimiento de extracción. Cuando las partículas son demasiado grandes, los tiempos de extracción crecen considerablemente (Baldino *et al.*, 2020; Grijó *et al.*, 2018; Santiago Villaverde, 2020).

Varios investigadores como (Baldino *et al.*, 2020; Grijó *et al.*, 2018) recomiendan una eliminación posterior de las ceras que se encuentran presentes en el aceite extraído, mediante el proceso de "preparación para el invierno" que consiste en suspender el extracto en solvente orgánico y luego decantar las ceras mediante enfriamiento riguroso (hasta -40 °C). A pesar de que la preparación para el invierno es un proceso largo (24-48 h), puede generar un aumento deseable en la concentración de cannabinoides en el extracto y la reducción de componentes indeseables como los compuestos parafínicos.

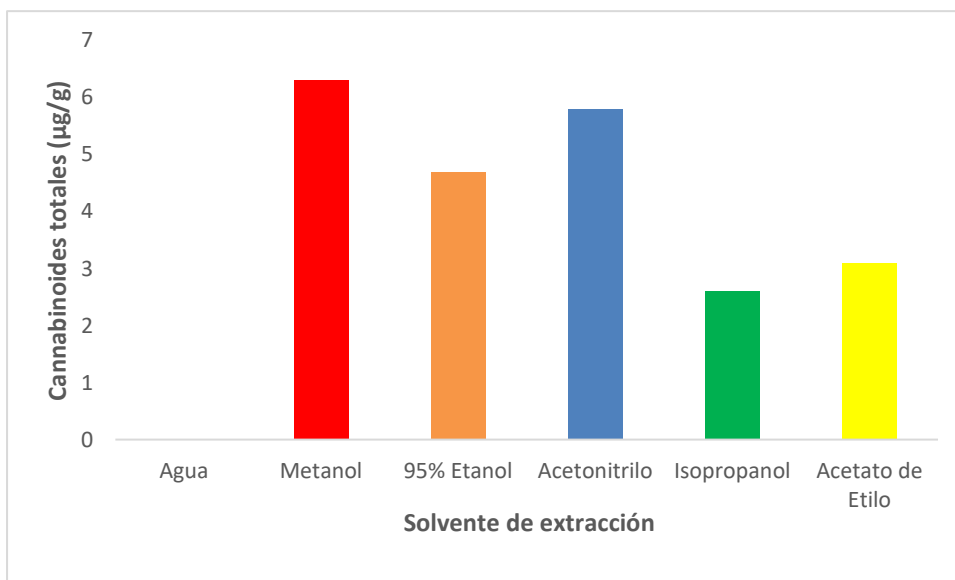
#### **5.4.2 Solventes utilizados.**

La eficiencia de extracción de cualquier técnica depende de muchos factores, pero principalmente de la elección de los solventes. La polaridad del compuesto a extraer es el factor más importante a la hora de elegir el disolvente. La afinidad molecular entre el disolvente y el soluto, el uso de codisolventes, la transferencia de masa, la seguridad medioambiental, la toxicidad humana y la viabilidad económica también son factores que deben tenerse en cuenta

a la hora de seleccionar el disolvente para la extracción de compuestos bioactivos (Azmir *et al.*, 2013).

Cuando se realiza extracción de *Cannabis sativa* L. los disolventes orgánicos son los más utilizados, entre los más estudiados se encuentra el tolueno, trimetilpentano, etanol, metanol, hexano, heptano y cloroformo. La mezcla más comúnmente utilizada para este propósito es el metanol y el cloroformo, en una proporción de 9: 1 (v/v), respectivamente. Aunque el petróleo ligero se recomienda frecuentemente para este tipo de extracción, se encontró que era menos eficiente que el cloroformo. Cuando se realiza extracción a escala piloto-industrial, se utiliza principalmente el etanol por sus buenos resultados a la hora de extraer cannabinoides (Baldino *et al.*, 2020) y porque es un disolvente que es muy bien aceptado para los procesos de fabricación de productos farmacéuticos (Lewis-bakker *et al.*, 2019).

Varios autores como (Chang *et al.*, 2017; Pacifici *et al.*, 2018) han estudiado la extracción de cannabinoides utilizando agua como disolvente y encontraron que era un mal disolvente para este fin. Como se aprecia en la figura 5, el agua no es un buen disolvente para la extracción de cannabinoides, este resultado es atribuido al carácter hidrófobo de los cannabinoides, lo cual los hace compuestos de baja solubilidad en agua. Además, el agua tiene una constante dieléctrica muy alta, lo que no la hace idónea como disolvente cuando se utilizan técnicas de microondas o campos eléctricos, ya que han encontrado que se quema la muestra. (Chang *et al.*, 2017; Santiago Villaverde, 2020). En esta imagen también se evidencia que los disolventes orgánicos como el metanol y etanol presentan buenos rendimientos de extracción de cannabinoides. Por lo anteriormente dicho, esta monografía no hablará de técnicas como la Hidrodestilación.

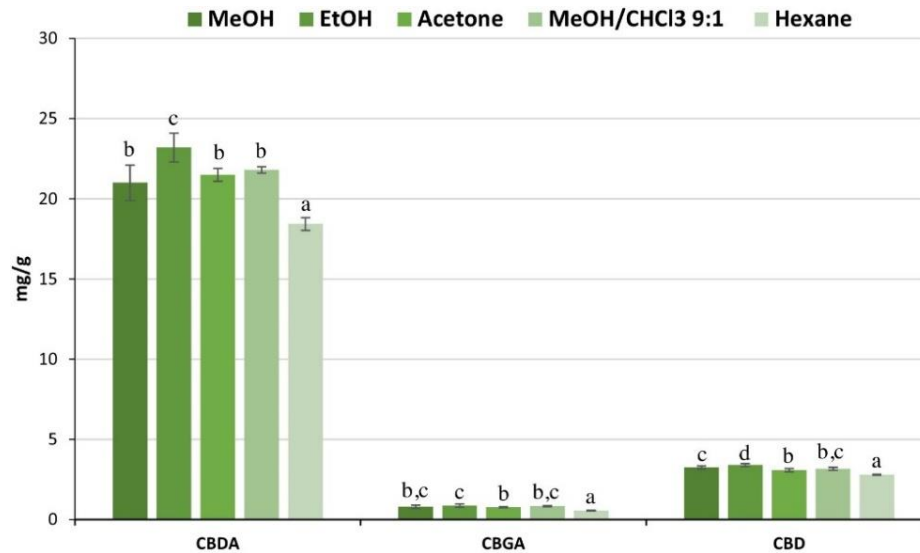


**Figura 5. Rendimiento total de cannabinoides utilizando varios disolventes.**

Fuente: (Chang *et al.*, 2017).



En el estudio realizado por Virginia Brighenti y colaboradores (Brighenti *et al.*, 2017), se obtuvo que, por la naturaleza polar de los cannabinoides, los alcoholes como el etanol y metanol eran los más adecuados para su extracción. De hecho, encontraron que el etanol poseía la polaridad más adecuada para estos compuestos, mientras que el hexano que es un compuesto no polar, desempeña un bajo rendimiento en la extracción de cannabinoides (véase figura 6).



**Figura 6. Rendimientos de cannabinoides utilizando varios disolventes.**

Fuente: (Brighenti *et al.*, 2017).

Los resultados de este estudio concuerdan con los obtenidos por Namdar y colaboradores (Namdar., *et al* 2018), los cuales realizaron la comparación de la extracción de cannabinoides ácidos y neutros utilizando disolventes orgánicos con diferente polaridad y sus resultados muestran que los cannabinoides se extraen mejor con disolventes polares, mientras que la obtención de un extracto más completo de todos los compuestos activos se realizó con mezcla de disolventes polares y no polares (etanol y hexano), los cuales son permitidos para su uso en productos farmacéuticos y alimenticios por la FDA.

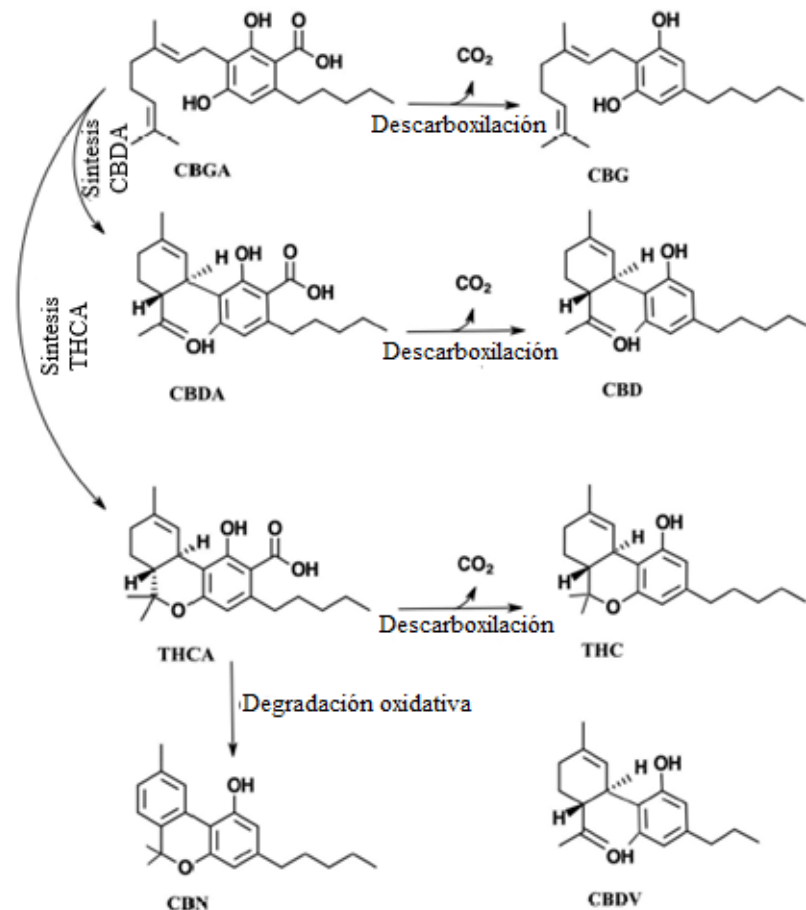
La extracción de cannabinoides presentes en el aceite de *cannabis* también se lleva a cabo con el uso de fluidos supercríticos como disolventes verdes que se muestran como una estrategia prometedora para mejorar la calidad final de los productos farmacéuticos. Para esta técnica, el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) es la opción más común debido a sus múltiples ventajas en comparación con otros disolventes ya que no es inflamable, es relativamente inerte, abundante, barato y sus condiciones críticas de temperatura (31.1 °C) y presión (73.7 bares) son fáciles de alcanzar (Ramirez *et al.*, 2018).

El CO<sub>2</sub> supercrítico es muy versátil, selectivo y los cannabinoides muestran una solubilidad suficiente y ajustable ante éste cuando se varía la presión y temperatura de extracción (Baldino *et al.*, 2020). Sin embargo, el dióxido de carbono presenta una baja polaridad, lo que no lo hace adecuado para la mayoría de las muestras de fármacos. Para mejorar significativamente y superar con éxito ese problema, se ha recurrido al uso de codisolventes orgánicos como etanol y metanol (Azmir *et al.*, 2013).

### 5.4.3 Descarboxilación.

La descarboxilación, en el caso particular de la extracción de *Cannabis sativa* L., se aplica con frecuencia, y se define como una reacción química que convierte los ácidos en fenoles y, como se ve en la figura 7, en este caso se utiliza para transformar los cannabinoides que se biosintetizan en forma acida en los tejidos vegetales (THCA, CBDA) en sus formas activas neutras (THC, CBD, respectivamente), y así hacer más eficiente su extracción (Lewis-bakker *et al.*, 2019).

Es un proceso lento que ocurre naturalmente en la planta con el tiempo, pero también puede acelerarse con la exposición al calor, oxígeno y la luz. El calentamiento controlado es la técnica más fácil que se utiliza para realizar la descarboxilación y aumentar la prevención de la degradación de cannabinoides deseables (Grijó *et al.*, 2018). Uno de los principales inconvenientes cuando se realiza el proceso de descarboxilación es la pérdida de terpenos o terpenoides, es decir, de los componentes volátiles de la planta de *cannabis* que tienen unidades repetidas de estructura de isopreno y los cuales son los responsables del perfil de aroma y sabor específico asociado a las diferentes variedades (Moreno *et al.*, 2020).



**Figura 7. Descarboxilación de los principales cannabinoides.**

Fuente : (Fathordoobady *et al.*, 2019).

La descarboxilación de los cannabinoides ácidos puede ocurrir en un reactor cerrado o abierto. Se ha demostrado que un reactor abierto, se puede realizar la descarboxilación a 37 y 60°C durante una exposición de varias horas, sin embargo, se ve afectada por la evaporación del

disolvente y compuestos como terpenos y cannabinoides neutros. En reactor cerrado la descarboxilación se ha efectuado en 3 minutos a una temperatura de 200°C. Lo que evidencia que este proceso depende grandemente del tiempo y la temperatura de operación (Lewis-bakker *et al.*, 2019).

Cuando los cannabinoides ácidos son el objetivo de extracción, es esencial y muy importante realizar el proceso de extracción a temperatura ambiente para evitar la conversión de los cannabinoides ácidos en los compuestos neutros correspondientes. Sin embargo, para el uso medicinal del *cannabis*, donde la presencia de cannabinoides neutros es lo más importante, el proceso de extracción debe realizarse a alta temperatura para proporcionar una condición apropiada para la descarboxilación, en caso de que no se haya llevado a cabo anteriormente (Fathordoobady *et al.*, 2019).

#### **5.4.4 Técnicas convencionales.**

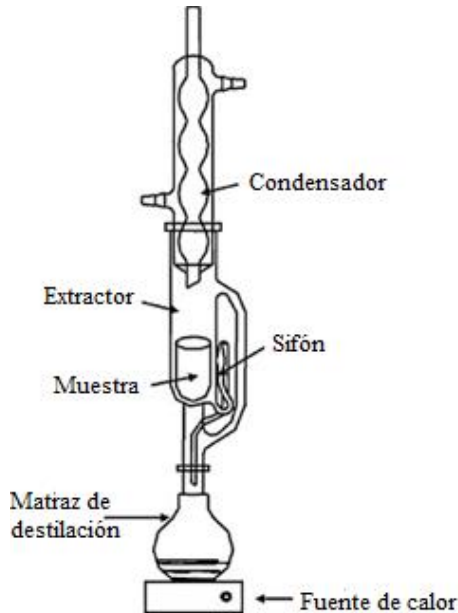
Este tipo de técnicas muestran muy buenos resultados en la práctica, sin embargo, la extracción convencional presentan desafíos relacionados con el tiempo de extracción, la necesidad de solvente costoso, el cuidado medioambiental que se ve afectado por la evaporación de la gran cantidad de solvente, la baja selectividad de extracción y la descomposición térmica de compuestos termolábiles, entre otros (Azmir *et al.*, 2013). Estas técnicas también se ven limitadas porque después de la extracción, el solvente tiene que ser retirado del extracto en pasos posteriores que son muy caros y los residuos de solvente disminuyen la calidad del producto resultante. De hecho, se permiten residuos de disolvente muy bajos, especialmente para aplicaciones farmacéuticas (Baldino *et al.*, 2020).

##### **5.4.4.1 Extracción Soxhlet - SE.**

La extracción Soxhlet (SE, por sus siglas en inglés) es sistema extracción solido-líquido fue desarrollado en el año 1879 por el químico alemán Von Soxhlet, esta técnica se ha mantenido durante mucho tiempo como la técnica de extracción más utilizada y es utilizada ampliamente para obtención de compuestos bioactivos valiosos de diversas fuentes naturales, ya que es un método económico y fácil de usar (Azmir *et al.*, 2013). De hecho, la extracción Soxhlet ha sido una técnica estándar y sus ventajas y deficiencias se han utilizado como puntos de referencia para el desarrollo y estudio de una variedad de modificaciones destinadas a mejorar o suprimir la última, manteniendo o incluso buscando el mejoramiento de la primera. La mayoría de las modificaciones reportadas en los últimos años han tenido como objetivo principal acercar el método Soxhlet con las técnicas más recientes de separación en muestras sólidas, buscando acortar así los tiempos de lixiviación con el uso de energías auxiliares y automatizando el conjunto de extracción (Castro, 2010).

En la práctica, la muestra se coloca en una porta dedal que se encuentra contenido en un matraz de destilación que es llenado gradualmente con el disolvente adecuado (véase figura 8). Después que el líquido ya haya alcanzado el nivel de rebose, la solución contenida en el porta-dedales se aspira mediante un sifón. El sifón nuevamente descarga la solución en el matraz de destilación. Esta solución transporta los solutos extraídos al líquido a granel. El

soluto permanece en el matraz y el solvente vuelve al lecho sólido de la planta. El proceso se ejecuta repetidamente hasta que se completa la extracción. Dado que el extractante actúa paso a paso, el conjunto funciona como un sistema por lotes; sin embargo, el extractante se recircula través de la muestra, por lo que el sistema también funciona de alguna manera como continuo (Azmir *et al.*, 2013; Castro, 2010).



**Figura 8. Extractor Soxhlet.**

Fuente: (Castro, 2010).

A continuación, la tabla 5 presenta ventajas y desventajas de la SE.

**Tabla 5. Ventajas y desventajas de SE.**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La muestra se coloca repetidamente en contacto con porciones frescas de extractante, lo que facilita el desplazamiento favorable del equilibrio de transferencia.</li> <li>• Alta temperatura que favorecen la descarboxilación y, por ende, la extracción de cannabinoides.</li> <li>• No se requiere filtración después de la extracción.</li> <li>• Bajo costo del equipo básico.</li> <li>• Metodología simple que no requiere mucho entrenamiento.</li> <li>• Puede extraer más masa de muestra que la mayoría de las recientes alternativas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Largos periodos de tiempo requeridos para la extracción.</li> <li>• Gran cantidad de extractante desperdiciado.</li> <li>• Alto costo para la eliminación del extractante.</li> <li>• Uso de solventes orgánicos, fuentes de problemas medio ambientales.</li> <li>• difícil de automatizar.</li> <li>• Puede ocurrir la descomposición térmica de las especies objetivo, producida por las temperaturas altas y los largos tiempos de extracción.</li> </ul>

Fuente: (Castro, 2010).

Los parámetros más importantes de SE son la temperatura, el tamaño de partícula, tiempo de extracción, relación solvente-muestra (Castro, 2010).

#### 5.4.4.2 Maceración Dinámica – DM.

La maceración dinámica (DM, por sus siglas en inglés) se ha utilizado en la elaboración de extractos de material vegetal desde hace mucho tiempo. La DM se ha convertido en un método tradicional, sencillo y económico para la extracción de los compuestos bioactivos de las especies de plantas medicinales como el Cannabis (Ramírez *et al.*, 2018) y, como su nombre lo indica, es una técnica de difusión que consiste en la maceración del material vegetal de la planta a temperatura ambiente en un disolvente orgánico que es seleccionado en función de la polaridad del compuesto objetivo (Fathordoobady *et al.*, 2019).

Comúnmente para la extracción a pequeña escala, la maceración generalmente consiste de varios pasos (Azmir *et al.*, 2013; Ramirez *et al.*, 2018):

- La trituración del material vegetal en pequeñas partículas con el fin de aumentar el área de superficie para una mezcla adecuada con el solvente.
- En el proceso de la maceración, se agrega el disolvente adecuado en un recipiente cerrado y se realizan varias sacudidas diarias o agitación a temperatura ambiente.
- Al final, el líquido se filtra, pero el orujo, que es el residuo sólido de este proceso de extracción, se pasa por prensa hidráulica con el fin de recuperar una gran cantidad de soluciones retenidas.
- El líquido obtenido y el exprimido se mezclan y se separan de las impurezas por filtración.
- El extracto se concentra eliminando el disolvente a presión atmosférica.

A continuación, la tabla 6 presenta ventajas y desventajas de la DM.

**Tabla 6. Ventajas y desventajas de DM.**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Método económico.</li><li>• Método fácil de realizar.</li><li>• La DM facilita la extracción por un aumento en la difusión.</li><li>• No requiere altas presiones.</li><li>• Rendimiento de extracción altos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uso de solventes orgánicos y residuos en el producto.</li><li>• Tiempos de extracción largos.</li><li>• Necesidad de métodos complementarios como filtrado y prensa.</li><li>• Extracción de algunas sustancias no deseadas.</li><li>• Puede ocurrir degradación del analito ocasionada por la alta temperatura al momento de eliminar el solvente.</li></ul>

Fuente: (Azmir *et al.*, 2013; Fathordoobady *et al.*, 2019; Ramirez *et al.*, 2018).

Los parámetros más importantes de la DM son el tiempo de extracción, el tamaño de partícula y la relación solvente-muestra (Azmir *et al.*, 2013)

#### 5.4.5 Técnicas no convencionales.

Durante las últimas 5 décadas se han desarrollado técnicas no convencionales, con el fin de superar las limitaciones presentadas por las técnicas convencionales. Estas técnicas se presentan como prometedoras en cuanto a que son más respetuosas con el medio ambiente

debido a la disminución del uso de productos químicos sintéticos y orgánicos, además presentan una reducción en el tiempo de funcionamiento y un mejor rendimiento y calidad del extracto obtenido (Azmir *et al.*, 2013; Baldino *et al.*, 2020).

#### 5.4.5.1 Extracción asistida por ultrasonido - UAE.

El ultrasonido es un tipo especial de onda de sonido que se encuentra por encima de la frecuencia del sonido audible por el oído humano. Por lo general, es de 20 kHz a 100 MHz. Esta onda pasa a través del medio creando compresión y expansión, produciendo un fenómeno llamado cavitación, que consiste en la producción, crecimiento y colapso de burbujas lo cual se puede aprovechar para producir una gran cantidad de energía a partir de la conversión de la energía cinética del movimiento en calentar el contenido de la burbuja (Azmir *et al.*, 2013).

El uso de la energía de ultrasonido provoca el rompimiento de las paredes de las células vegetales, facilitando así la lixiviación de compuestos orgánicos e inorgánicos de la matriz de la planta y por ende mejorando la cinética de extracción (Baldino *et al.*, 2020).

En la UAE, el mecanismo probable es la intensificación ultrasónica de la transferencia de masa y el acceso rápido del disolvente a los materiales celulares de la planta. La extracción por ultrasonido involucra dos tipos de fenómenos físicos (Mason *et al.*, 1996):

- la difusión a través de la pared celular.
- El enjuague del contenido de la célula después de romper las paredes.

A continuación, la tabla 7 presenta ventajas y desventajas de la UAE.

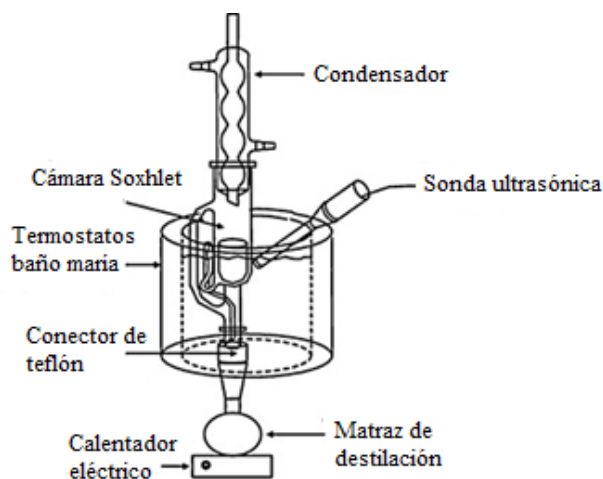
**Tabla 7. Ventajas y desventajas de UAE.**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción en el consumo energético.</li> <li>• Bajo consumo de solvente.</li> <li>• Tamaño reducido del equipo.</li> <li>• Extracción selectiva.</li> <li>• Temperatura de extracción reducida.</li> <li>• Rendimientos altos.</li> <li>• Produce efecto de descompactación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se limita al uso de solventes orgánicos.</li> <li>• Puede producir efecto oxidativo.</li> <li>• Alto costo de equipos.</li> <li>• Difícil escalado del proceso.</li> </ul>

Fuente: (Azmir *et al.*, 2013; Baldino *et al.*, 2020; Castro, 2010).

Los parámetros más importantes de la UAE son la temperatura, presión, relación solvente-muestra, tamaño de partícula y la frecuencia y tiempo de sonificación (Azmir *et al.*, 2013).

Como se aprecia en la figura 9, la tecnología de ultrasonido se ha incorporado junto con varias técnicas convencionales, en este caso a la SE, con el fin de mejorar la eficiencia de ésta y compartir las ventajas propias. En una unidad de extracción por solvente, se instala un dispositivo de ultrasonido en una posición adecuada para mejorar la eficiencia de extracción.



**Figura 9. Extracción Soxhlet asistida por ultrasonido.**

Fuente: (Castro, 2010).

#### 5.4.5.2 Extracción asistida por microondas - MAE.

Este método de extracción, se muestra como una tecnología novedosa, confiable, ecológica y eficiente para mejorar la extracción de compuestos orgánicos volátiles de diferentes tipos de matrices sin la necesidad de usar solventes orgánicos o en su defecto y dependiendo de la matriz vegetal, disminuyendo notablemente su uso (Fiorini *et al.*, 2020) .

La extracción asistida por microondas (MAE, por sus siglas en ingles), funciona con el doble mecanismo de conducción iónica y rotación de dipolos, lo cual provoca que la energía de las microondas pueda calentar muy rápidamente los disolventes para extraer los analitos de la matriz de la muestra en los disolventes. De esta forma, la difusión de los compuestos objetivo es más rápida y fácil, por lo que se ahorra energía y tiempo. Por lo tanto, MAE no solo muestra sus ventajas en el aumento de la eficiencia sino que beneficia el cuidado del medio ambiente al utilizar energía eléctrica en lugar de combustible fósil; contribuyendo a la prevención de la contaminación, creando una condición de trabajo segura y reduciendo el costo de procesamiento (Chang *et al.*, 2017).

El principio de calentamiento mediante microondas se fundamenta en sus impactos directos sobre los materiales polares. La energía electromagnética es transformada en calor siguiendo mecanismos de conducción iónica y rotación de dipolos. Durante el primer mecanismo, se genera calor debido a la resistencia del medio al flujo de iones. Por otra parte, los iones mantienen su dirección a lo largo de señales de campo que cambian constantemente. Este cambio frecuente de direcciones ocasiona que las moléculas colisionen entre sí, y como consecuencia se genere calor (Azmir *et al.*, 2013).

Generalmente, cuando se hace un aumento en la potencia del microondas y el tiempo de operación, se refleja un aumento en el rendimiento. Pero debe tenerse cuidado porque el calentamiento excesivo de las matrices puede degradar algunos compuestos termosensibles. En cuanto a la relación solvente-alimento, no se puede definir una tendencia específica ya que los

resultados están completamente relacionados con la matriz vegetal y el tipo de solvente (Fiorini *et al.*, 2020).

El mecanismo MAE, implica tres pasos secuenciales (Azmir *et al.*, 2013):

1. La separación de solutos de los sitios activos de la matriz de la muestra.
2. Difusión del disolvente a través de la matriz de la muestra.
3. Liberación de solutos de la matriz de la muestra al solvente.

A continuación, la tabla 8 presenta ventajas y desventajas de la MAE.

**Tabla 8. Ventajas y desventajas de la MAE.**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es considerada una técnica verde.</li> <li>• Tiempos cortos de extracción.</li> <li>• Bajo consumo de solvente.</li> <li>• No genera aguas residuales.</li> <li>• Bajo consumo energético.</li> <li>• Bajo costo de procesamiento.</li> <li>• Tamaño pequeño del equipo.</li> <li>• Opera con altas temperaturas, lo que favorece el proceso de descarboxilación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se limita al uso de solventes orgánicos.</li> <li>• Es delimitada por la naturaleza del solvente con capacidad para absorber microondas.</li> <li>• Requiere proceso posterior de filtración.</li> <li>• Altos costo de equipos.</li> </ul>

Fuente: (Azmir *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2017; Fiorini *et al.*, 2020).

Los parámetros más importantes de la MAE son la temperatura, tiempo de extracción, relación solvente-muestra y la potencia de irradiación de microondas (Fiorini *et al.*, 2020).

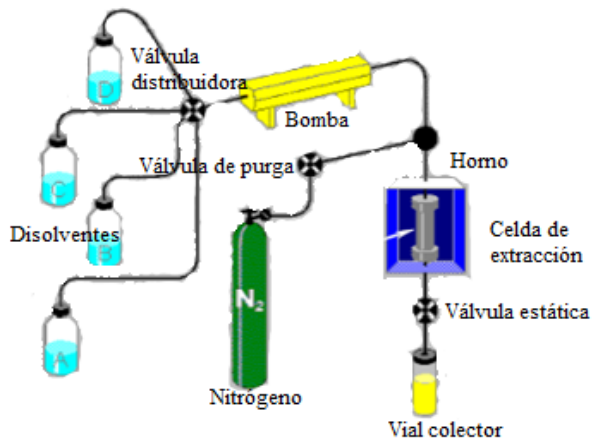
#### 5.4.5.3 Extracción de líquido presurizado - PLE.

En el año 1996, Richter y sus colaboradores describieron por primera vez el método PLE. Éste método ahora se conoce por varios nombres: extracción de fluidos presurizados (PFE), extracción mejorada con solventes (ESE), extracción con solventes a alta presión (HSPE) y extracción de fluidos acelerada (ASE) (Nieto *et al.*, 2010).

El fundamento de PLE es la aplicación de alta presión (generalmente hasta 200 bar) para que el solvente permanezca en estado líquido y sin alcanzar el estado crítico, aun cuando la temperatura se encuentra más allá de su punto de ebullición normal (generalmente hasta 200 °C). Así, la alta presión hace más fácil el proceso de extracción, provocando que se necesite menor cantidad de solvente y tiempo de operación (15 a 45 min) (Azmir *et al.*, 2013). Además, Ibáñez y colaboradores aseguran que las temperatura de extracción más altas pueden mejorar la tasa de extracción ya que generan una mayor solubilidad del analito al aumentar tanto la solubilidad como la tasa de transferencia de masa y también disminuir la viscosidad y la tensión superficial de los solventes (Ibáñez *et al.*, 2012), siempre y cuando el analito sea estable a altas temperatura como por el ejemplo los contaminantes orgánicos de matrices ambientales (Wang & Weller, 2006).



Cuando se realizan extracciones; la muestra se introduce en la celda, se mezcla con el material inerte y la celda se coloca en el carrusel. El carrusel se encarga de girar la celda de muestra a su posición para introducirla a la cámara del horno. después, la celda se transfiere al horno y se sella automáticamente a presión antes de ser calentada y presurizada. Después de ser precalentada, la celda se llena con el disolvente y se mantiene en el horno a temperatura y presión constantes durante un tiempo estático establecido por el operador. El disolvente, que contiene los analitos extraídos, se almacena en un vial y luego la celda se pasa por lavado y se purga con gas nitrógeno (véase figura 10). Juntos, estos pasos constituyen un ciclo y pueden repetirse varias veces si se encuentra que es necesario. (Nieto *et al.*, 2010).



**Figura 10. Esquema de PLE.**

Fuente: (Hernández, 2013)

A continuación, la tabla 9 presenta ventajas y desventajas de la UAE.

**Tabla 9. Ventajas y desventajas de PLE.**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempos de extracción cortos.</li> <li>• No se requiere filtración después de la extracción.</li> <li>• Bajo consumo de solvente.</li> <li>• Es catalogada como una técnica verde.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja selectividad hacia los analitos.</li> <li>• Puede ocurrir la extracción de muchos interferentes no deseados.</li> <li>• Si se utilizan varios ciclos, puede ocurrir que los analitos se diluyan.</li> <li>• Elevados costos de plantas.</li> <li>• No se evita el uso de disolventes orgánicos.</li> </ul>

Fuente:(Azmir *et al.*, 2013; Baldino *et al.*, 2020; Nieto *et al.*, 2010).

Los parámetros más importantes de la PLE son la temperatura, presión, tamaño de partícula, tiempo estático, relación muestra solvente y volumen de descarga (Luthria, 2008).

#### 5.4.5.4 Extracción de fluido supercrítico - SFE.

La extracción de fluido supercrítico (SFE, por sus siglas en inglés) con CO<sub>2</sub> es una técnica alternativa muy prometedora que se muestra sin duda alguna como una tecnología verde por la eliminación de disolventes orgánicos. Aunque es una tecnología nueva y cara para la

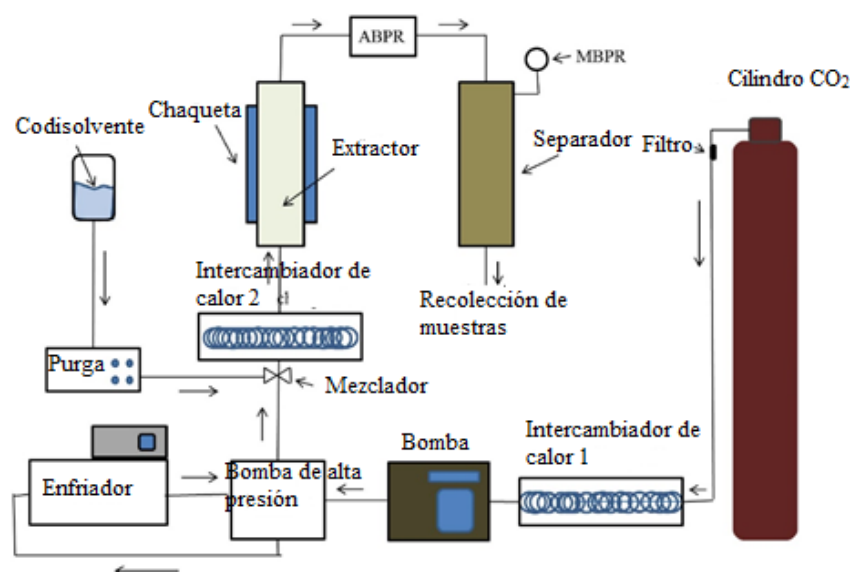
extracción de aceites, ésta sigue las tendencias mundiales del uso y necesidad de productos y tecnologías verdes, por lo que se visualiza como un método alternativo para el reemplazo o complemento de los procesos industriales convencionales (Aladic *et al.*, 2015).

Cuando se utiliza SFE generalmente se aplican presiones muy altas con el fin de aumentar la solubilidad de los cannabinoides, lo que conlleva a que se obtengan altos niveles de co-extractos no deseados. En pocas palabras, el mayor rendimiento de extracción al aumentar la presión corresponde a una baja selectividad hacia los cannabinoides y no a un aumento en el rendimiento de éstos, ya que se ve favorecida la solubilidad de muchos compuestos no deseados, y por ende, su extracción (Baldino *et al.*, 2020).

La SFE ha sido propuesta para una amplia variedad de sustancias con dos objetivos alternativos (Ramirez *et al.*, 2018):

- La producción de extractos naturales (extracción total) evitando los disolventes orgánicos tradicionales.
- La eliminación de los componentes no deseados (extracción selectiva).

En la figura 11 se muestra el proceso SFE, el cual funciona en la práctica de la siguiente manera: el CO<sub>2</sub> comprimido se filtra y se pasa a través de un intercambiador de calor 1 a la bomba de alta presión, que está conectada con un enfriador para mantener la temperatura por debajo de 4 °C. La bomba de alta presión y el intercambiador de calor 2 se encargan de presurizar y calentar el CO<sub>2</sub> con el fin de que alcance un estado supercrítico. El CO<sub>2</sub> supercrítico pasa a través del extractor cargado con el alimento y se puede recircular repetidamente para proporcionar una extracción completa. El regulador de contrapresión automático (ABPR) y el regulador de contrapresión manual (MBPR) se utilizan para mantener la presión del sistema. En caso de que se utilice codisolventes, éste se mezcla con CO<sub>2</sub> como se muestra en la figura 11. El aceite que es extraído se recoge mediante una válvula de despresurización (Devi & Khanam, 2019).



**Figura 11. Diagrama esquemático de SFE.**

Fuente: (Devi & Khanam, 2019)

A continuación, la tabla 10 presenta ventajas y desventajas de la SFE.

**Tabla 10. Ventajas y desventajas de SFE.**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede realizar extracciones sin utilizar compuestos orgánicos.</li> <li>• No presenta problemas de inflamabilidad o toxicidad.</li> <li>• Extracto con mayor calidad de pureza al no presentar residuos de solventes orgánicos.</li> <li>• Bajo consumo energético.</li> <li>• Alta preservación de compuestos termosensibles por el uso de bajas temperaturas.</li> <li>• Cortos tiempos de extracción.</li> <li>• La separación del soluto del solvente se puede realizar fácilmente mediante la despresurización del fluido supercrítico.</li> <li>• El reciclaje y la reutilización de fluidos supercríticos es posible, por lo que se minimiza la generación de residuos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altos costos de inversión de equipos.</li> <li>• Cuando los compuestos objetivos son cannabinoides neutros, se necesita un proceso de calentamiento previo.</li> <li>• Las altas presiones pueden ocasionar la extracción de compuestos no deseados.</li> <li>• En muchas ocasiones no se limita al uso de codi- solventes orgánicos.</li> </ul>

Fuente: (Aladic *et al.*, 2015; Azmir *et al.*, 2013; Brighenti *et al.*, 2021; Fathordoobady *et al.*, 2019).

Los parámetros más importantes de la SFE son la temperatura, pretratamiento de la muestra, presión, caudal de CO<sub>2</sub>, naturaleza y relación de CO<sub>2</sub>-codisolvente (en caso de que se utilice) (Brighenti *et al.*, 2021).

#### 5.4.6 Acerca de las técnicas de extracción.

Del estudio bibliográfico realizado, en esta sección se muestran varias investigaciones realizadas, en las cuales se plasman sus resultados y parámetros utilizados en cada técnica por cada autor. Esta sección se realiza con el fin de analizar y tener una perspectiva desde el punto de vista práctico de cada técnica, que conlleve así, a comprender las diferencias y similitudes existentes entre ellas. Se tiene:

##### 5.4.6.1 Acerca de rendimientos en la extracción de cannabinoides.

(Brighenti *et al.*, 2017), aplicaron y compararon varias técnicas para la extracción de cannabinoides no psicoactivos. En la tabla 11 se muestran las técnicas y sus parámetros utilizados en este estudio.

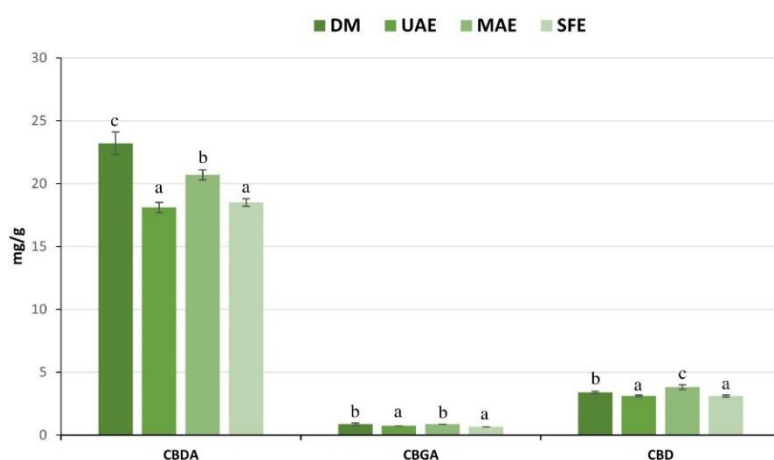
**Tabla 11. Técnicas y Parámetros utilizados.**

Técnica	Muestra (gr)	Solvente (etanol mL)		Tiempo (min)	Temperatura (°C)
DM	0.25	10		45	Ambiente
UAE	0.25	10		15	40
MAE	0.25	10		5	60
SFE	0.25	CO <sub>2</sub> (L/min)	2.5	20	35

		20% de CO <sub>2</sub>		
		<b>Presión (bar)</b>	100	

Fuente: (Brighenti *et al.*, 2017).

Los resultados obtenidos en este estudio, en cuanto a los rendimientos de las técnicas mencionadas se muestra en la figura 12, donde se observa que no existió una diferencia marcada entre SFE y UAE en los rendimientos de extracción. También se aprecia que DM presentó el mayor rendimiento para la extracción de CBDA, mientras MAE obtuvo el mayor rendimiento para su contraparte neutral (CBD) con el menor tiempo de operación, por lo que se verifica el papel tan importante que juega la temperatura en el favorecimiento de la descarboxilación y, por ende, a la hora de realizar extracciones de cannabinoides para fines médicos.



**Figura 12. Comparación del rendimiento de extracción (mg/g).**

Fuente: (Brighenti *et al.*, 2017).

A pesar que DM presenta el mayor tiempo para la extracción, ésta fue seleccionada por los investigadores como la mejor técnica para la extracción de cannabinoides.

(Chang *et al.*, 2017), realizaron la extracción de cannabinoides de la nuez de cáñamo, utilizando y comparando varias técnicas en cuanto a rendimientos. En este estudio fue elegido el metanol como disolvente por su buena capacidad de extracción y respuesta a las microondas (véase figura 5).

los resultados obtenidos por estos autores se reflejan en la tabla 12, donde se evidencia que MAE logró los rendimientos más favorables en la extracción de cannabinoides, este rendimiento estuvo acompañado del consumo de solvente y tiempo de operación más bajo en comparación a las otras técnicas. Es importante ver y darle importancia al efecto de temperatura, los rendimientos más altos se obtuvieron con las técnicas donde se trabajó a mayor temperatura, mientras que la temperatura de operación de SFE fue la más baja, también obtuvo un tiempo de extracción alto y el menor rendimiento reportado por los autores, por estos motivos los investigadores cuestionan su eficiencia para la extracción de cannabinoides y en su lugar miran a MAE como un método de extracción rápido, económico, respetuoso con el medio ambiente y eficiente para las aplicaciones a nivel industrial.

**Tabla 12. Comparación de los rendimientos y variables de extracción para diferentes métodos de extracción.**

Método de extracción	Muestra (g)	solvente consumido (mL)		Tiempo extracción (min)	Temperatura (°C)	Rendimiento (µg/g)			
						THC	CBD	CBN	Total
MAE	1	12		30	109	2.47	2.56	1.06	6.09
		W	375						
SE	15	300		480	90	3.19	1.9	0.73	5.81
SFE	2.5	CO <sub>2</sub>	225000	120	50	1.97	1.08	0.57	3.61
		P bar	344						
UAE	1	20		30	-	2.08	1.09	0.70	3.73
		kHz	47						

Fuente: (Chang *et al.*, 2017).

*P*: presión, *W*: potencia en *W*, *kHz*: frecuencia.

- : no mostrado por los autores.

En los resultados de este estudio, también se evidencia que la SE presenta el mayor consumo de solvente, junto al tiempo de extracción más grande. Sin embargo, sale mejor librada que las otras técnicas no convencionales en cuanto a la capacidad de extracción al obtener el segundo mejor rendimiento total en la extracción de los cannabinoides y el primero para la extracción de THC, por lo que los autores también plantean a SE como una técnica eficiente para la extracción de cannabinoides con fines médicos sin importar su alto consumo de solvente y presencia de éste en el extracto.

#### 5.4.6.2 Acerca de rendimientos, consumo energético y viabilidad económica en la extracción de aceite de *Cannabis* para uso alimenticio.

(Devi & Khanam, 2019), realizaron un estudio comparativo de diferentes procesos de extracción de aceite de semilla de cáñamo (*Cannabis sativa* L.) para usos alimenticio, considerando aspectos como el rendimiento y la viabilidad económica. Los parámetros más importantes y los rendimientos de extracción que fueron reportados por los investigadores se encuentran en la tabla 13.

**Tabla 13. Rendimientos y variables de diferentes técnicas de extracción.**

Método de extracción	Muestra (g)	solvente consumido (mL)	Tiempo de extracción (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento de extracción %
UAE	10	100- <i>n</i> -hexano	6.8	70	37.3
SE	10	100- <i>n</i> -hexano	24	70	36.3

SFE	50	15 g/min CO <sub>2</sub> – 10% de etanol	4	40	36.26
-----	----	--	---	----	-------

Fuente: (Devi & Khanam, 2019).

Los autores, juzgando por sus resultados, consideraron a UAE como el proceso más eficiente para la extracción de aceite, ya que obtuvo el máximo rendimiento entre todas las técnicas que fueron comparadas. Es necesario observar que los rendimientos de las tres técnicas no están muy alejados entre sí y que la técnica convencional, SE, aunque presenta un tiempo de extracción muy grande a comparación de las otras, se muestra como un método que también es muy eficiente para la extracción ya que en este estudio obtuvo el primer lugar en cuanto a la extracción de ácidos grasos (Ácido  $\omega$ -3  $\alpha$ -linolénico y Ácido  $\omega$ -6 linoleico) y el segundo en cuanto a la extracción total de aceite. Los investigadores catalogaron a SFE como el mejor proceso en cuanto a la pureza, debido a extractos libres de solvente orgánico.

El estudio de viabilidad económica a escala industrial realizado por Devi y Khanam, se realizó considerando aspectos económicos importantes como el costo fijo (FC), el costo operativo (OC), el costo de fabricación (MC) y el costo de venta del producto (SC). Se contabilizó los costos del equipo y el requisito de terreno para el establecimiento industrial, considerando la depreciación lineal por 20 años de vida de la planta. Se tuvieron en cuenta el costo total de la materia prima, la mano de obra y sus costos, requisitos de servicios públicos. Para SFE, se incluyó los costos de CO<sub>2</sub> y etanol mientras que para otros procesos consideró los costos de n-hexano. El análisis consideró el reciclaje de 80% de CO<sub>2</sub> y 85% de etanol y n-hexano. Se supuso que las plantas funcionarían durante 300 días al año y una producción de 450000 kg/año.

Como resultado, los investigadores encontraron que todos los procesos de extracción se consideran económicamente viables a escala industrial. Se obtuvo que los costos estimados de fabricación para el proceso de SFE eran muy altos. Sin embargo, considerando la alta pureza del extracto obtenido de la SFE, el costo del aceite de cáñamo es significativamente más alto y esto lo hace a consideraciones de los investigadores, el proceso más rentable seguido de SE. En la parte de consumo energético, los autores encontraron que el método que requiere mayor consumo de energía es UAE (140.000.000 kW) por la consideración de utilizar un ultrasonicador de alta energía, mientras que SE es el proceso con mayor eficiencia energética por su bajo consumo de energía (61600 kW).

#### 5.4.6.3 Acerca de la descarboxilación y su efecto en el rendimiento de extracción de cannabinoides.

(Grijó *et al.*, 2018), realizaron un estudio con el propósito de presentar los resultados de la extracción de cannabinoides de dos variedades de flores (GSC y DMII), utilizando tecnología de fluidos supercríticos. GSC con una composición química estimada de 25% THC y DMII con una composición química estimada de 6.5% de CBD y 7.5% de THC, según los autores. Se estudiaron dos estrategias: en la primera, las muestras fueron sometidas al proceso de descarboxilación y posteriormente al proceso de extracción con CO<sub>2</sub> supercrítico. En la

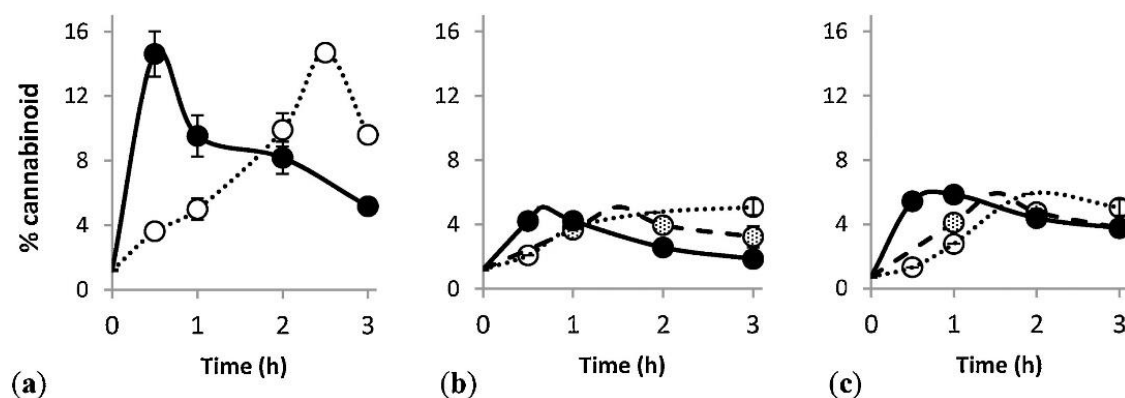
segunda estrategia, las muestras se extrajeron utilizando CO<sub>2</sub> supercrítico y etanol como co-disolvente. En la tabla 14 se presentan las condiciones de operación utilizadas en cada estrategia.

**Tabla 14. Condiciones de operación.**

Estrategia 1	Muestra (g)	Temperatura(°C)	Presión (MPa)	Descarboxilación	
				T (°C)	t (min)
GSC	2	50-70	16.5-24.5	140	
DMII	2	50-70	12.8-24		30
Estrategia 2				Etanol (mL/min)	
GSC	6	50	16.5	2.5	
DMI	6	50	24	2.5	

Fuente: (Grijó *et al.*, 2018).

Los investigadores realizaron la descarboxilación, calentando las muestras de flores a temperaturas de 90, 110 y 140°C por un periodo de 3 horas. El contenido de la concentración de los cannabinoides descarboxilados se puede observar en la figura 13; en la parte a se puede observar como la composición inicial de THC (1.5%) se incrementó a 15%, en las figuras 13b y 13c se muestra que el contenido inicial de ambos cannabinoides era de 1% y gracias al calentamiento que favorece a la descarboxilación, se incrementó a un 6% de CBD y 5% de THC en la variedad DMII.



**Figura 13. Variación de la composición de los cannabinoides de interés a diferentes temperaturas** (● 140 ° C; ◐ 110 ° C y ○ 90 ° C)

- a) THC en la variedad "GSC".
- b) THC en la variedad "DMII".
- c) CBD en la variedad "DMII".

Fuente: (Grijó *et al.*, 2018).

Los resultados obtenidos con las estrategias descritas se pueden evidenciar en la tabla 15 donde se observa el papel fundamental que cumple el proceso de descarboxilación a la hora de realizar extracciones de cannabinoides neutros, se aprecia que las mayores concentraciones de éstos se extrajeron utilizando la primera estrategia. Los porcentajes de cannabinoides extraídos son significativamente altos, estando por encima de los mostrados por su ficha técnica. Por lo tanto, los autores sugieren que la técnica SFE con un ante proceso de descarboxilación es eficiente y prometedora para la extracción de cannabinoides con fines médicos.

**Tabla 15. Composición comparativa de extractos supercríticos obtenidos por diferentes estrategias.**

Cannabinoides	Variedad GSC		Variedad DMII	
	Con etanol	Descarboxilación	Con etanol	Descarboxilación
CBD (%)	0	5.08	5.57	33.81
THC (%)	12.65	87.91	9.20	27.96
CBN (%)	0.09	0.53	0.22	0.23

Fuente: (Grijó *et al.*, 2018).

(Lewis-bakker *et al.*, 2019), realizaron la extracción de cannabinoides presentes en el material floral de *Cannabis*. Los investigadores utilizaron UAE, SE, MAE y SFE, con tiempos de operación de 5, 240, 30 y 30.2 minutos, respectivamente. Para la UAE, SE y MAE, utilizaron etanol como solvente, y para SFE utilizaron CO<sub>2</sub> y etanol como codisolvente.

En la tabla 16 se muestran los resultados presentados por cada técnica en cuanto a los rendimientos de extracción de cannabinoides. En esta tabla se evidencia que la EAU, presenta una mayor extracción de cannabinoides ácidos (THCA y CBDA), y cantidades muy pequeñas correspondientes a sus formas descarboxiladas, por este motivo los investigadores sugieren que esta técnica por si sola es muy eficiente para la extracción de cannabinoides ácidos, pero no puede lograr una descarboxilación eficiente. Para la SE, se evidencia que favoreció la extracción de los cannabinoides (THC y CBD), a comparación de UAE y SFE, sin embargo, los investigadores señalan que la descarboxilación se produjo de forma parcial ya que aún se evidencia una cantidad significativa de cannabinoides ácidos. Los autores también destacan el rendimiento obtenido por la MAE, ya que obtuvo el mayor rendimiento de extracción y una descarboxilación completa del THCA.

**Tabla 16. Rendimiento de cada técnica en la extracción de cannabinoides.**

Técnica	% Rendimiento de extracción	Cannabinoides (% p/p)					
		THCA	CBDA	THC	CBD	CBG	CBN
UAE	30	27.6	63.8	3.6	2.3	0	0
SFE	28	25.1	52.8	5.1	5.8	0	0
SE	31	9.2	25.5	7.5	7.8	0	0
MAE	32	0	0	68.6	0	2.7	0.6

Fuente: (Lewis-bakker *et al.*, 2019).



Los investigadores sometieron los extractos de la UAE, SFE y SE a un proceso de post-calentamiento, sometiendo esos extractos a irradiación por microondas a 150°C durante 10 min. En la tabla 17 se muestran los resultados obtenidos después del realizado el proceso antes mencionado, en donde se evidencia que el extracto SE se descarboxiló completamente dentro de la irradiación de microondas, por lo que los investigadores atribuyen este resultado a la descarboxilación parcial anterior. Los autores también encontraron que los extractos de SFE y EAU requieren más tiempo para lograr una descarboxilación completa.

**Tabla 17. Concentración de los extractos después de la descarboxilación.**

Técnica	% Rendimiento de extracción	Cannabinoides (% p/p)					
		THCA	CBDA	THC	CBD	CBG	CBN
UAE	76	4.6	1.9	33.4	41.9	4.2	1.4
SFE	77	0	1.1	27.8	38.5	2.5	0.7
SE	83	0	0	31.9	40.2	2.5	0.5

Fuente: (Lewis-bakker *et al.*, 2019).

De acuerdo a sus resultados, los investigadores concluyen que la MAE es un método superior cuando se trata de la extracción y descarboxilación de los cannabinoides, debido a la posibilidad de aplicar temperaturas controladas y su potencial de ser empleado en la escala industrial.

## 6. CONCLUSIONES

Con el estudio bibliográfico realizado se encontró que a pesar de que transcurrió más de 5 décadas desde que Colombia se comprometió a establecer marcos regulatorios que garanticen el ascenso seguro y controlado de medicamentos derivados de *Cannabis sativa* L., al fin se cuenta con la ley 1787 de 2016 que brinda la oportunidad a miles de pacientes de obtener tratamientos que mejoren su calidad de vida e impulsa el desarrollo de una nueva industria que se muestra prometedora y que avanza positivamente en la generación de considerables ingresos económicos y numerosos empleos para el país. Además, con este marco regulatorio se cuenta con la posibilidad de incursionar y hacer parte de la industria de *cannabis* en cualquiera de los 4 tipos de licencias establecidas, las cuales permiten la actuación desde la distribución de semillas, pasando por el área de cultivo hasta la fabricación de derivados como lo es la extracción de aceite con fines medicinales.

El desarrollo en muchos países de la industria de *cannabis* con fines médicos, conlleva a que cada vez sea mayor la demanda de extractos bioactivos de esta planta y, por ende, fomenta a que se intensifique la búsqueda, el estudio y aplicación de varias técnicas de extracción que cumplan con los requerimientos más convenientes para esta industria. Si bien, las técnicas convencionales son económicas y muestran buenos resultados en la extracción de cannabinoides de interés medicinal, éstas se ven empañadas principalmente por el uso de solventes orgánicos y por el tiempo tan grande que emplean. Las técnicas no convencionales surgen de la necesidad de un mundo que se perfila a una transacción de tecnologías verdes, y con la finalidad de traspasar las limitaciones de las convencionales. El uso de las técnicas no convencionales disminuye y hasta evitan el uso de solventes orgánicos, dando así una mayor pureza y valor a los extractos que son de interés farmacéuticos. Sin embargo, estas técnicas presentan limitaciones por sus altos costos y robustez de sus equipos.

Se encontró que, desde un punto de vista científico e investigativo, no existe un consenso sobre la técnica más adecuada para la extracción de aceite de *cannabis* para fines médicos. De hecho, en los estudios presentados en esta monografía se evidencian importantes discrepancias en los resultados obtenidos, por lo que se hace muy difícil unir los aspectos económicos, ambientales y técnicos con el fin de establecer un método de extracción más adecuado. Además, actualmente no se hallan estudios científicos que permitan determinar con claridad y precisión cuales son los impactos ambientales y la viabilidad económica de las técnicas de extracción utilizadas en esta industria. Sin embargo, la extracción Soxhlet se identificó como una técnica muy eficiente en la extracción de cannabinoides neutros, la cual se ve favorecida por la descarboxilación que ocurre por las temperaturas de operación de SE. Además, es una técnica que presenta bajo costo de equipo, bajo consumo energético y es fácil de usar, lo que la hace una técnica con muchas ventajas para ser utilizada por grandes y pequeñas empresas dedicadas a este fin. Por otra parte, y teniendo en cuenta el rendimiento, tanto la disminución del uso de solventes orgánicos y el tiempo de extracción, se plantea la extracción asistida por microondas (MAE) y la extracción de líquidos supercríticos (SFE) como las mejores en estos aspectos, sin

embargo, aunque SFE es la única técnica que presenta la oportunidad de realizar extracciones de cannabinoides sin el uso de solventes orgánicos, dando así un nivel de mayor calidad y precio a sus extractos, esta técnica se ve limitada por el alto costo que presentan sus equipos y su funcionamiento, lo que la hace accesible en mayor parte por industrias grandes en infraestructura y capital. La Extracción Asistida por Microondas, requiere un poco más de inversión que la SE y menos que la SFE, lo que la hace accesible por pequeñas y grandes empresas. Además, presenta un menor consumo de solventes orgánicos que SE, un menor tiempo de extracción que SE y SFE, y a diferencia de SFE, no requiere una descarboxilación previa ya que su temperatura de operación favorece la descarboxilación. Por tales motivos, en este trabajo se plantea desde un punto de vista industrial a la MAE como la mejor técnica en cuanto a rendimientos y tiempo de extracción, a SFE como la técnica más respetuosa como el medio ambiente y la SE como la técnica más económica.

Como última conclusión, y pensando en las personas que realizan preparados de *cannabis* para consumo personal bajo la modalidad de autocultivo, lo cual se puede hacer de forma legal en el país. La descarboxilación seguida de una extracción por Maceración es la mejor técnica para este fin, puesto que es económica, fácil de usar y no necesita equipos especializados, pero requiere demasiado tiempo de extracción y una pérdida de solvente inadecuada, lo que no la perfila como técnica industrial, pero sí como una técnica muy conveniente para extracciones artesanales.

## **7. RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS**

La industria de *Cannabis* con fines medicinales ha ido creciendo en todo el mundo, gracias a las leyes un poco más permisivas y los estudios que respaldan el potencial farmacológico que presenta esta planta. Por estas razones, la búsqueda y desarrollo de tecnologías que permitan la extracción eficiente de cannabinoides se ha visto acelerada y muy estudiada en los últimos años. Para trabajos futuros, se hace muy interesante abordar el estudio de tecnologías de extracción que aún se encuentran en estudio y que no presentan una práctica evidente en este tipo de extracciones, por ejemplo: la extracción asistida por enzimas, la extracción de campo eléctrico pulsado y la extracción de líquido presurizado, entre otras. Además, se recomienda el estudio de los parámetros de extracción a gran escala para mejorar el escalado industrial, ya que los parámetros experimentales desde el laboratorio hasta la escala industrial, podrían variar significativamente debido a los diferentes regímenes de transferencia de calor y masa.

También se hace necesario para trabajos futuros, el estudio de aspectos económicos y ambientales que detallen de manera más precisa la viabilidad económica y las repercusiones medio-ambientales de cada una de las técnicas utilizadas en la extracción de cannabinoides medicinales.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aladic, K., Jarni, K., Barbir, T., Vidovi, S., Vladi, J., & Joki, S. (2015). Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil, 76, 472–478. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.016>
- Alves et al. (2020). *Cannabis sativa*: Much more beyond Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*, 157(April), 104822. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104822>
- Andre, C. M., Hausman, J. F., & Guerriero, G. (2016). *Cannabis sativa*: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7(FEB2016), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
- Asociacion Colombiana de Industrias de Cannabis. (2019, 13 julio). Aprueban consumo de 1,2 toneladas de cannabis medicinal para Colombia. asocolcanna. <http://asocolcanna.org>
- Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., Sahena, F., ... Omar, A. K. M. (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, 117(4), 426–436. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>
- Baldino, L., Scognamiglio, M., & Reverchon, E. (2020). Supercritical fluid technologies applied to the extraction of compounds of industrial interest from *Cannabis sativa* L. and to their pharmaceutical formulations: A review. *Journal of Supercritical Fluids*, 165, 104960. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104960>
- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227(May), 300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
- Bougea, A., Koros, C., Simitsi, A. M., Chrysovitsanou, C., Leonardos, A., & Stefanis, L. (2020). Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 39(November 2019). <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101154>
- Brighenti, V., Pellati, F., Steinbach, M., Maran, D., & Benvenuti, S. (2017). Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type *Cannabis sativa* L. (hemp). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 143, 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.049>
- Brighenti et al., (2021). Emerging challenges in the extraction, analysis and bioanalysis of cannabidiol and related compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 192, 113633. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113633>
- Cáceres Guido, P., Riva, N., Calle, G., Dell'Orso, M., Gatto, M., Sberna, N., & Schaiquevich, P. (2020). Medicinal cannabis in Latin America: History, current state of regulation, and

- the role of the pharmacist in a new clinical experience with cannabidiol oil. *Journal of the American Pharmacists Association*, 60(1), 212–215. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.09.012>
- Calderón Vallejo, G. A., Pareja Hincapié, L. M., Caicedo Cano, C., & Chica Ríos, R. A. (2017). Regulación Del Uso De Marihuana En Colombia Con Fines Medicinales. *Hacia La Promoción de La Salud*, 22(1), 43–55. <https://doi.org/10.17151/hpsal.2017.22.1.4>
- Castañó Pérez, G., Velásquez, E., & Olaya Pelaéz, A. (2017). Aportes al debate de legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 35(1), 16–26. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v35n1a03>
- Castro, M. D. L. De. (2010). Soxhlet extraction : Past and present panacea. *Journal of Chromatography A*, 1217(16), 2383–2389. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.11.027>
- Chang, C. W., Yen, C. C., Wu, M. T., Hsu, M. C., & Wu, T. Y. (2017). Microwave-assisted extraction of cannabinoids in hemp nut using response surface methodology: Optimization and comparative study. *Molecules*, 22(11), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules22111894>
- Decreto 2106 de 2019. Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública. 22 de noviembre de 2017
- Decreto 2467 de 2015. Por el cual se reglamentan los aspectos de que tratan los artículos 3, 5, 6 Y 8 de la Ley 30 de 1986. 22 de diciembre de 2015
- Decreto 613 de 2017. Por el cual se reglamenta la Ley 1787 de 2016 y se subroga el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, en relación con el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis. 10 de abril de 2017
- DeLong, G. T., Wolf, C. E., Poklis, A., & Lichtman, A. H. (2010). Pharmacological evaluation of the natural constituent of Cannabis sativa, cannabichromene and its modulation by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Drug and Alcohol Dependence*, 112(1–2), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.05.019>
- Devi, V., & Khanam, S. (2019). Comparative study of different extraction processes for hemp (Cannabis sativa) seed oil considering physical, chemical and industrial-scale economic aspects. *Journal of Cleaner Production*, 207, 645–657. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.10.036>
- Fathordoobady, F., Singh, A., Kitts, D. D., & Pratap Singh, A. (2019). Hemp (Cannabis Sativa L.) Extract: Anti-Microbial Properties, Methods of Extraction, and Potential Oral Delivery. *Food Reviews International*, 35(7), 664–684. <https://doi.org/10.1080/87559129.2019.1600539>
- Fiorini, D., Scortichini, S., Bonacucina, G., Greco, N. G., Mazzara, E., Petrelli, R., ... Cespi,

- M. (2020). Cannabidiol-enriched hemp essential oil obtained by an optimized microwave-assisted extraction using a central composite design. *Industrial Crops and Products*, 154(June), 112688. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112688>
- Franco, V., & Perucca, E. (2019). Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*, 79(13), 1435–1454. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>
- Gallstégui, J. S. (1967). Convención única de 1961 sobre estupefacientes. *Salud Publica de Mexico*, 9(5), 771–793.
- Grijó, D. R., Piva, G. K., Osorio, I. V., & Cardozo-Filho, L. (2019). Hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil extraction with pressurized n-propane and supercritical carbon dioxide. *Journal of Supercritical Fluids*, 143(July 2018), 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.09.004>
- Grijó, D. R., Vieitez Osorio, I. A., & Cardozo-Filho, L. (2018). Supercritical extraction strategies using CO<sub>2</sub> and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers. *Journal of CO<sub>2</sub> Utilization*, 28(May), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2018.09.022>
- Hernández Josué de Corta. (2013). Extracción sólido-líquido de Alquifenoles y Bisfenol A en lodos de depuradora con ultrasonidos focalizados. Influencia de la sonda y su uso. Departamento de Química-Universidad de la Rioja.
- Ibañez et al. (2012). *Marine bioactive compounds: Sources, characterization and applications*. *Marine Bioactive Compounds: Sources, Characterization and Applications* (Vol. 9781461412). <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1247-2>
- Lewis-bakker, M. M., Yang, Y., Vyawahare, R., & Kotra, L. P. (2019). Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses, X(X), 1–12. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0067>
- López, et al. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 45(4). Retrieved from [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004)
- Luthria, D. L. (2008). Food Chemistry Influence of experimental conditions on the extraction of phenolic compounds from parsley (*Petroselinum crispum*) flakes using a pressurized liquid extractor, 107, 745–752. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.08.074>
- Mason, T. J., Paniwnyk, L., & Lorimer, J. P. (1996). The uses of ultrasound in food technology. *Ultrasonics Sonochemistry*, 3(3). [https://doi.org/10.1016/S1350-4177\(96\)00034-X](https://doi.org/10.1016/S1350-4177(96)00034-X)
- Mechoulam, R., Parker, L. A., & Gallily, R. (2002). Cannabidiol: An overview of some pharmacological aspects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42(11 SUPPL.), 11–19. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb05998.x>
- Ministerio de Justicia y del Derecho. (2017). Cannabis con fines médicos y científicos.

Retrieved from <https://minjusticia.gov.co>

Ministerio de Justicia y del Derecho. (2019, 30 diciembre). Tarifas de cannabis con fines medicinales y científicos 2020. <https://www.minjusticia.gov.co>

Ministerio de Salud y Protección Social. (2017). Sobre el uso médico y científico del cannabis en Colombia, (6). Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co>

Ministerio de Salud y Protección Social. (2020). LICENCIAS DE FABRICACIÓN DE DERIVADOS DE CANNABIS - Fecha: 05/03/2020. Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co>

Ministerio de Salud y Protección Social. (2019, 22 noviembre). Licencia de fabricación de derivados de cannabis. [minsalud.gov.co](https://www.minsalud.gov.co). <https://www.minsalud.gov.co>

Moreno, T., Montanes, F., Tallon, S. J., Fenton, T., & King, J. W. (2020). The Journal of Supercritical Fluids Extraction of cannabinoids from hemp ( *Cannabis sativa* L .) using high pressure solvents : An overview of different processing options. *The Journal of Supercritical Fluids*, *161*, 104850. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104850>

Müller-Vahl, K. R., Schneider, U., Prevedel, H., Theloe, K., Kolbe, H., Daldrup, T., & Emrich, H. M. (2003).  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: A 6-week randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(4), 459–465. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0417>

Namdar, D., Mazuz, M., Ion, A., & Koltai, H. (2018). Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in *Cannabis sativa* derived from inflorescence position along the stem and extraction methods. *Industrial Crops and Products*, *113*(January), 376–382. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.01.060>

Nieto, A., Borrull, F., Pocurull, E., & Marcé, R. M. (2010). Pressurized liquid extraction: A useful technique to extract pharmaceuticals and personal-care products from sewage sludge. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, *29*(7), 752–764. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.03.014>

Pacifici, R., Marchei, E., Salvatore, F., Guandalini, L., Busardò, F. P., & Pichini, S. (2018). Evaluation of long-term stability of cannabinoids in standardized preparations of cannabis flowering tops and cannabis oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *56*(4), e94–e96. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0758>

Pisanti, S., & Bifulco, M. (2019). Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *Journal of Cellular Physiology*, *234*(6), 8342–8351. <https://doi.org/10.1002/jcp.27725>

Ramirez, C. L., Fanovich, M. A., & Churio, M. S. (2018). *Cannabinoids: Extraction Methods, Analysis, and Physicochemical Characterization. Studies in Natural Products Chemistry* (1st ed., Vol. 61). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64183-0.00004-X>

Ramírez, M. (2019). La Industria del Cannabis Medicinal en Colombia. *Fedesarrollo*, 1–61.



- Rivera, N. M. (2019). *Los desafíos del cannabis medicinal en Colombia Una mirada a los pequeños y medianos cultivadores*. Retrieved from <https://www.tni.org>
- Russo, E. B. (2018). Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology, *12*(October), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00051>
- Sandiego Villaverde, P. (2020). Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a partir de la planta de cannabis sativa L. Retrieved from <http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/154558>
- Suarez A. et al. (2013). ¡BASTA YA! Colombia: Memorias de guerra y dignidad. Retrieved October 9, 2020, from <https://www.centrodememoriahistorica.gov.co>
- Thomas, B. F., & ElSohly, M. A. (2016). Biosynthesis and Pharmacology of Phytocannabinoids and Related Chemical Constituents. *The Analytical Chemistry of Cannabis*, 27–41. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804646-3.00002-3>
- Wang, L., & Weller, C. L. (2006). Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science and Technology*, *17*(6), 300–312. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.12.004>