

OBTENCIÓN DE EXTRACTO CRUDO Y REFINADO A PARTIR DE Cannabis sp. CON LAS CARACTERÍSTICAS DE INTERÉS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LAS INSTALACIONES DE PÉTALO PHARMACEUTICAL S.A.S.

Trabajo Fin de Grado

Autor:

Estefanía Vásquez Carmona

Tutor/es:

Carla Stephanny Cárdenas Bustos

Germán Andrés Vásquez Carmona

Diciembre 2022



OBTENCIÓN DE EXTRACTO CRUDO Y REFINADO A PARTIR DE *Cannabis* sp. CON LAS CARACTERÍSTICAS DE INTERÉS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LAS INSTALACIONES DE PÉTALO PHARMACEUTICAL S.A.S.

Autor

Estefanía Vásquez Carmona

Tutor/es

Carla Stephanny Cárdenas Bustos

Ingeniera Química, MSc, BSc - Microbióloga, BSc

Germán Andrés Vásquez Carmona

Ingeniero Agrónomo

Grado en Ingeniería Química



PAMPLONA, Diciembre 2022

Agradecimientos

A la empresa PÉTALO PHARMACEUTICAL S.A.S. que me permitió vincularme como practicante y desarrollar, entre otras actividades, el trabajo que se describe en este documento.

A la empresa SAVIAROYAL S.A.S. que suministró el cannabis certificado que fue utilizado en los diferentes ensayos documentados en este trabajo

A mi co-director, Ing agrónomo Germán Andrés Vásquez por los conocimientos compartidos y ayuda brindada.

A mi directora de trabajo de grado, MSc, BSc Carla Stephanny Cárdenas Bustos por su paciencia y dedicación.

Dedico este proyecto a...

Mis padres, quienes siempre han sido apoyo en mi crecimiento personal, espiritual y profesional.

Índice general

1. Introducción	21
2. Pregunta De Investigación	23
3. Objetivos	25
3.1. General	25
3.2. Específicos	25
4. Marco Teórico	27
4.1. Aspectos históricos del cannabis	27
4.2. Generalidades de la materia prima	27
4.3. Cannabis en Colombia	29
4.3.1. Normatividad	30
4.3.1.1. Decreto 613 de 2017	31
4.4. Determinaciones de control de calidad en materia prima (cannabis) y extractos obtenidos	33
4.5. Extracción mediante inmersión en solvente	34

4.6. Molienda	35
4.6.1. Molino para Cannabis	36
4.7. Extracción	36
4.7.1. centrifugación	36
4.7.1.1. Centrifugas de Extracción	37
4.7.2. Recuperación de solvente: evaporador rotatorio	38
4.8. Refinamiento: destilación de vía corta	39
4.8.1. Post procesamiento: remediación de color	41
4.9. Antecedentes	42
5. Materiales y Métodos	45
5.1. Reactivos	45
5.2. Muestras Comerciales	46
5.3. Material vegetal	46
5.4. Molienda	47
5.5. Ensayos de extracción con etanol criogénico	48
5.5.1. Proceso de extracción	48
5.5.2. Tratamientos	49
5.6. Recuperación de solvente	50
5.6.1. Preparación de muestras provenientes de ensayos de extracción para análisis de laboratorio	52
5.7. Ensayos de destilación de vía corta	52
5.7.1. Proceso de destilación de vía corta	52

5.7.2. Tratamientos	53
5.7.3. Preparación de muestras provenientes de ensayos de destilación para análisis de laboratorio	55
6. Resultados Y Discusión	57
6.1. Muestras comerciales.	57
6.2. Extracto crudo-full spectrum.	57
6.2.1. Cantidad de cannabinoides en la materia prima	57
6.2.2. Cantidad de cannabinoides presentes en el full spectrum.	58
6.2.3. Rendimiento	59
6.3. Selección parámetros de operación refinamiento	62
6.3.1. Resultados de laboratorio y disponibilidad de cannabinoides en la mate- ria prima	62
6.3.2. Cantidad de cannabinoides presentes en el destilado y porcentaje de rendimiento	62
7. Conclusiones	67
8. Recomendaciones	69
Bibliografía	71
Lista de Acrónimos y Abreviaturas	79
A. Anexo I	81

Índice de figuras

4.1. Estructura molecular de los cannabinoides THC y CBD	28
4.2. Distribución de cannabinoides en la planta	29
4.3. Trituradora para material vegetal	36
4.4. Centrifuga para la extracción de etanol	38
4.5. Evaporador giratorio para la recuperación de solvente	39
4.6. Destilación de camino corto	40
4.7. Eliminación de pigmentos de aceite con bentonita	42
5.1. Material vegetal triturado	48
5.2. Pasos para la extracción en frío	49
5.3. Montaje para la recuperación de solvente	51
5.4. Extracto crudo	51
5.5. Montaje para la destilación de vía corta	53
5.6. Destilado por vía corta	54
6.1. Porcentaje de diferencia full spectrum respecto a la muestra comercial	61
6.2. Porcentaje de diferencia destilado respecto a la muestra comercial	65

A.1. Ficha técnica SAVIAROYAL S.A.S	82
A.2. Ficha técnica SAVIAROYAL S.A.S	83

Índice de tablas

4.1. <i>Licencias otorgadas por el gobierno de Colombia</i>	32
4.2. <i>Revisión de antecedentes</i>	42
5.1. <i>Reactivos</i>	45
5.2. <i>Composición de cannabinoides de interés en de la genética seleccionada</i>	47
5.3. <i>Tratamientos para los ensayos de extracción</i>	49
5.4. <i>Parámetros de operación evaporador giratorio</i>	51
5.5. <i>Tratamientos para los ensayos de destilación</i>	54
6.1. <i>Composición de cannabinoides de interés en las muestras comerciales</i>	57
6.2. <i>Cantidad de cannabinoides de interés disponible</i>	58
6.3. <i>Cantidad de cannabinoides en el extracto crudo</i>	58
6.4. <i>Porcentaje de rendimiento de extracción de los cannabinoides de interés para cada tratamiento</i>	59
6.5. <i>Porcentaje de cannabinoides en el destilado</i>	62
6.6. <i>Rendimiento de cannabinoides en el destilado</i>	63

Resumen

Los avances científicos que demuestran el potencial del uso del cannabis para diversas sintomatologías y tratamientos paliativos ha ocasionado que varios países regulen su producción y consumo con fines médicos y científicos bajo estándares de calidad e inocuidad que se puede encontrar en las farmacopeas (Giuliani, 2017). Los compuestos de mayor interés para fines medicinales en el cannabis es el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC) los cuales, presentes en la especie Cannabis sp. pueden ser suministrados a pacientes en forma de flor seca (cannabis), extractos, tinturas, etc. Las extracciones de cannabis para la elaboración de medicamentos deben cumplir estándares de calidad e inocuidad que comienzan desde el cannabis a utilizar como materia prima, plantas de procesamiento, control de calidad y asuntos regulatorios (Castellano, 2007). En este documento se describe la materia prima, los métodos de extracción - destilación, y otras operaciones unitarias empleadas para la obtención de extracto crudo y refinado de cannabis con características similares a materias primas del mercado internacional. También se muestra la metodología con los respectivos parámetros y condiciones de operación utilizados, los cuales se seleccionaron con base en la literatura. Los resultados arrojan altos rendimientos con las condiciones de operación seleccionadas.

Palabras clave: Extracto crudo, Extracción con solventes, Cannabinoides, Refinación.

Abstract

Scientific advances that demonstrate the potential for the use of cannabis for various symptoms and palliative treatments have caused several countries to regulate its production and consumption for medical and scientific purposes under quality and safety standards that can be found in pharmacopeias. The compounds of greatest interest for medicinal purposes in cannabis are cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC) which, present in the species *Cannabis* sp. They can be supplied to patients in the form of dried flowers (cannabis), extracts, tinctures, etc. Cannabis extractions for the manufacture of medicines must meet quality and safety standards that start from the cannabis to be used as raw material, processing plants, quality control, and regulatory affairs. This document describes the raw material, the extraction-distillation methods, and other unit operations used to obtain crude and refined cannabis extract with characteristics similar to raw materials on the international market. The methodology is also shown with the respective parameters and operating conditions used, which were selected based on the literature. The results show high yields with the selected operating conditions.

Keywords: Crude extract, Solvent Extraction, Cannabinoids, Refinement.

1. Introducción

En los últimos años, el uso de cannabis medicinal ha sido propuesto como una opción terapéutica para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos, síndromes y condiciones de salud como la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, el trastorno de estrés post-traumático, enfermedades de la piel, cáncer o sus efectos posteriores (Pattnaik y cols., 2022). Debido a la cantidad de beneficios sobre la salud humana se ha incentivado el cultivo, extracción y purificación de los compuestos activos de esta planta.

Tras la aprobación de la ley 1787 de 2016 en Colombia, la cual crea un marco legal que restringe específicamente la fabricación, exportación, importación, distribución, uso y posesión de cannabis con fines médicos y científicos a través de licencias de cultivo y procesamiento. Se ha logrado que el país adquiera mayor potencial para el desarrollo y posicionamiento internacional de la industria del cannabis medicinal. Esta ley fue el primer paso hacia una revolución en la industria Colombiana y ha generado un fuerte interés de inversionistas nacionales e internacionales para participar en el sector (Ramírez y cols., 2019).

Las empresas de cannabis medicinal en Colombia se enfrentan a retos regulatorios y técnicos. Por un lado, la regulación exige los más altos estándares de calidad y el cumplimiento de estrictos protocolos de seguridad y operación; por otro lado, los extractos para exportación deben cumplir con características de calidad establecidos en la Farmacopea Europea para

ser utilizados como materia prima para medicamentos.

Los derivados de cannabis como gotas y cremas proporcionan una solución de fácil acceso a personas interesadas en el tratamiento de diversas patologías, es por ello que a través de este proyecto se busca apoyar al departamento de producción de derivados de la empresa Pétalo Pharmaceutical S.A.S. en la obtención de extracto crudo y destilado de cannabis que cumpla con estándares de calidad que faciliten su aceptación en el mercado internacional como materia prima de uso farmacéutico.

2. Pregunta De Investigación

¿Se puede obtener materias primas para la industria farmacéutica con aceptación en el mercado internacional a partir de las técnicas de extracción con etanol y destilación de vía corta?

3. Objetivos

3.1. General

Determinar las variables de operación convenientes para obtener extractos de Cannabis sp. de alta pureza utilizando la metodología de extracción por solventes y destilación de vía corta.

3.2. Específicos

- Analizar el perfil de cannabinoides, microbiología, metales pesados, aflatoxinas, plaguicidas residuales y perfil de terpenos en muestras de productos comerciales de referencia (extracto crudo y refinado) provenientes del mercado internacional.
- Determinar las condiciones de operación adecuadas para la obtención de extracto de cannabis con características similares al de referencia; bajo la metodología de extracción por solventes con etanol.
- Determinar las condiciones de operación adecuadas para la obtención de extracto crudo de cannabis refinado con características similares al de referencia; bajo la metodología de destilación de vía corta.

4. Marco Teórico

4.1. Aspectos históricos del cannabis

Desde sus inicios, la humanidad ha descubierto accidental o intencionalmente sustancias en la naturaleza que provocan cambios químicos o físicos en el cuerpo, cambiando así sus percepciones, sentimientos y comportamientos (Escobar Toledo y cols., 2009; Mosquera, 2016). El cannabis ha sido utilizado para muchos propósitos desde la antigüedad y su uso con fines religiosos, analgésicos, anestésicos, recreativos e incluso textiles ha sido registrado por más de 8000 años en varias civilizaciones alrededor del mundo; el cual pasa por diferentes etapas históricas, comenzando con su venta sin restricción, prohibición debido a presiones políticas y sociales, uso recreativo y médico permitido y recientemente su legalización (Suero-García y cols., 2015; Carranza, 2012; Alcántara Montero y González Curado, 2017). Sus primeros usos medicinales se encuentran en literatura hindú, donde se utilizaba para tratar la migraña, estimular el sueño, entre otros. En China y Egipto se usaba contra diferentes patologías, una de ellas la malaria y alivio de dolores en enfermedades reumáticas (Covarrubias-Gómez, 2011).

4.2. Generalidades de la materia prima

Las plantas de *cannabis* contienen más de 400 componentes químicos, de los cuales

más de 60 son cannabinoides (Atakan, 2012). Entre los más conocidos y estudiados está el tetrahidrocannabinol (THC) (Figura 4.1 (a)), y el cannabidiol (CBD) (Figura 4.1 (b)). El THC tiene efectos psicoactivos, mientras que al CBD se le atribuyen los efectos terapéuticos. Investigaciones relativamente nuevas y en curso muestran que estos cannabinoides (o fitocannabinoides, ya que provienen de la planta de cáñamo) interactúan con el sistema endocannabinoide del cuerpo. Este sistema consta de endocannabinoides y receptores de cannabinoides ubicados en el cerebro y varios órganos del cuerpo. Tanto los endocannabinoides como los fitocannabinoides pueden unirse a estos receptores y tener efectos sobre nuestro organismo. (Grotenhermen, 2006).

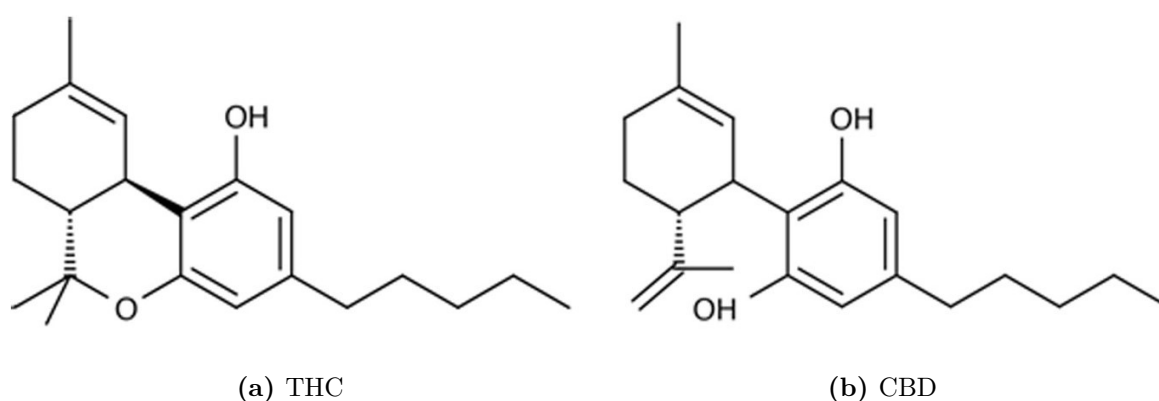


Figura 4.1: Estructura molecular de los cannabinoides *THC* y *CBD*

Fuente: (Atakan, 2012)

Los cannabinoides se encuentran en varias partes de la planta, como semillas, tallos, raíces, hojas y flores (ver Figura 4.2). Entre estas partes destacan los tricomas, pequeñas proyecciones capilares ubicadas en toda la planta de cannabis donde se acumulan los cannabinoides y los terpenos (Andre y cols., 2016).



Figura 4.2: *Distribución de cannabinoides en la planta*

Fuente: (Andre y cols., 2016)

El cannabis es conocido por sus componentes bioactivos como los cannabinoides y los terpenos. Aunque los terpenos están presentes como componente traza en las plantas de Cannabis, sus extensas propiedades medicinales los hacen tan esenciales como los cannabinoides. Además, el Cannabis también contiene polifenoles, flavonoides, clorofilas, ácidos grasos omega-3 y otras moléculas bioactivas (Finley y BESTWICK, 2020).

4.3. Cannabis en Colombia

Diferentes análisis suelen señalar las ventajas que ofrece Colombia para el desarrollo de la industria del cannabis medicinal. Estas ventajas incluyen una adecuada regulación legal, menores costos de producción, especialmente de materia prima y mano de obra, condiciones de luz natural, buena infraestructura de producción, disponibilidad de mano de obra calificada y no calificada, y la presencia de la industria farmacéutica y floricultora tiene excelentes indicadores internacionales de que es una estructura de producción favorable. (Ramírez y cols.,

2019). El suelo fértil, la temperatura y un ciclo día-noche de 12 horas hacen de Colombia el mejor lugar del mundo para cultivar cannabis (Delgado, 2020).

Cuando se comprobó el gran potencial del cultivo de cáñamo en Colombia, el gobierno firmó el decreto reglamentario de uso científico y medicinal, el decreto 613 del 2017, que tiene su origen en la licencia de producción del Ministerio de Salud y Protección Social emitida a los solicitantes (M. D. S. Y. P. S. D. COLOMBIA, 2016b).

4.3.1. Normatividad

En los últimos años, se han aprobado varias leyes, decretos y resoluciones para permitir que las empresas ingresen a la industria del cannabis desde el cultivo hasta el procesamiento, principalmente de la siguiente manera:

Ley 30 de 1986: Regulación de cultivos para la producción de estupefacientes por comunidades aborígenes (C. D. L. R. D. COLOMBIA, 1986).

Ley 1787 de 2016: Por la cual se pueden emitir licencias para permitir la importación, exportación, fabricación, etc. de cannabis y sus derivados (C. D. L. R. D. COLOMBIA, 2016).

Resolución 2891 de 2017: Desarrollo de un manual para la supervisión y control de licencias emitidas para la producción de derivados del cannabis (M. D. S. Y. P. S. D. COLOMBIA, 2017b).

Decreto 613 de 2017: Reglamenta la Ley N° 1786, que permite el ingreso a la industria del cannabis a personas naturales y jurídicas (M. D. S. Y. P. S. D. COLOMBIA, 2017a).

4.3.1.1. Decreto 613 de 2017

El Decreto 613 de 2017 por el que se reglamentó el modelo actual de licencias en el que existen diferentes tipos de licencias y modalidades (ver tabla 4.1) que legalizan el uso de semillas, el cultivo y la transformación del cannabis y sus derivados:

Licencia de uso de semillas para siembra: Incluye la adquisición, importación, almacenamiento, comercialización, distribución, posesión y disposición final, así como la exportación y el uso con fines médicos y científicos.

Licencia de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo: Incluye la siembra y producción de semillas, almacenamiento, comercialización, distribución y disposición final, así como la exportación y uso con fines médicos y científicos..

Licencia de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo: Incluye la siembra, cosecha y producción de semillas; el almacenamiento, comercialización, distribución y disposición final, así como la exportación y uso con fines médicos y científicos, de cannabis con un porcentaje en peso seco de Tetrahidrocannabinol (THC) inferior al 1%.

Licencia de fabricación de derivados de cannabis: Incluye la fabricación, adquisición, importación, exportación, almacenamiento, transporte, comercialización y distribución de derivados psicoactivos y no psicoactivos del cannabis.

(M. D. S. Y. P. S. D. COLOMBIA, 2017a).

Tabla 4.1: *Licencias otorgadas por el gobierno de Colombia*

Tipo de licencia	Modalidades	Autoridad
Fabricación de derivados de cannabis	• Uso nacional • Investigación científica • Exportación	Ministerio de salud y protección social
Uso de semillas para siembra	• Comercialización o entrega • Exportación	Ministerio de justicia
Cultivo de plantas de cannabis psicoactivo	• Producción de semillas para siembra • Producción de grano • Fabricación de derivados • Fines científicos • Almacenamiento • Disposición final	Ministerio de justicia
Continúa en la siguiente página		

Tabla 4.1 – Continuación de la página anterior

Tipo de licencia	Modalidades	Autoridad
Cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo	• Producción de grano y de semillas para siembra • Fabricación de derivados • Fines industriales • Fines científicos • Almacenamiento • Disposición final	Ministerio de justicia

Fuente: (M. D. S. Y. P. S. D. COLOMBIA, 2016a)

4.4. Determinaciones de control de calidad en materia prima (cannabis) y extractos obtenidos

Los resultados de las determinaciones de control de calidad tienen un gran impacto en la producción de cannabis y derivados de cannabis ya que estos resultados y su comparación frente a requisitos de las autoridades de países importadores determina aspectos como el precio de venta, la aceptación o rechazo como materia prima para la industria farmacéutica, cosmética o de alimentos; demoras en procesos logísticos y regulatorios, entre otros.

Actualmente Colombia solo tiene determinados los requisitos mínimos de aceptación para cannabis y derivados de cannabis como materia prima para la industria cosmética, co-

mo lo son los plaguicidas residuales, presencia de metales pesados y microbiología (Col, 2020). Para la industria farmacéutica y de alimentos no existe regulación vigente para el registro de productos de línea de manera que los productores se fijan en los parámetros definidos por las autoridades de países que cuentan con mayor investigación y desarrollo en el sector (Haze-kamp, 2006).

No todas las determinaciones de control de calidad que se pueden realizar son necesarias en todos los casos. Dependiendo de las exigencias de los compradores se determinan parámetros de control de calidad más importantes que otros. Por ejemplo, un derivado de cannabis con destino a ser materia prima para medicamentos no es relevante el perfil de terpenos, mientras que el contenido de metales pesados y plaguicidas residuales son determinantes porque será utilizado para consumo directo (REGULATIONS, 2018).

4.5. Extracción mediante inmersión en solvente

La extracción con solventes es una técnica para aislar compuestos de una mezcla sólida o líquida aprovechando las diferencias de solubilidad de los componentes de la mezcla en solventes adecuados y es uno de los métodos más utilizados para la separación de compuestos en los laboratorios de química (Ernesto nicolás, 2017). En general, la extracción sólido-líquido implica la extracción rápida de solutos libremente disponibles de células abiertas que se encuentran principalmente en la superficie, seguida de una extracción por difusión lenta de células cerradas no disociadas que se encuentran en los sólidos, desde el punto de vista de la ingeniería, es deseable mejorar el último paso lento reduciendo la resistencia a la transferencia de masa (Ranjbar y cols., 2016). En la extracción se pueden utilizar como solventes organicos

tales como metanol, isopropanol, heptano, hexano, propano, butano, etanol, acetonitrilo, éter dietílico, ácido acético e incluso combinaciones de los mismos; la extracción con solventes es más simple y eficiente que el CO_2 supercrítico, pero en el caso del etanol, su naturaleza polar y su capacidad para disolverse en agua significa que, además de los cannabinoides, durante el proceso se extraen compuestos no deseados como las grasas, ceras y clorofila, que le da al producto final un color verde. (Pagano y cols., 2022).

El proceso de extracción con solvente también puede ser un desafío en la extracción de clorofilas y ceras, que necesitan de otros procesos para la purificación de cannabinoides. Además, con el alto calentamiento, algunas moléculas que contienen grupos carboxílicos (p. ej; Ácido Tetrahidrocannabinólico (THCA), Ácido Cannabidiólico (CBDA), Ácido cannabicroménico (CBCA) y Ácido cannabigerólico (CBGA)) se descarboxilan, lo que puede desnaturalizar los compuestos de interés. Por lo tanto, al ver la polaridad y la eficacia del etanol, la extracción en frío se puede implementar de manera eficiente para reducir la transferencia de masa de contenido no deseado y la aparición de reacciones no deseadas (Finley y BESTWICK, 2020).

4.6. Molienda

La molienda es una operación unitaria que reduce el tamaño promedio de las partículas de una muestra sólida generando una desintegración de la muestra y permitiendo un aumento en la superficie de contacto y procedente a esto una mejora en la eficiencia de cada etapa. A pesar de implicar solo una transformación física de la materia sin alterar su naturaleza, es de suma importancia en diversos procesos industriales (McCabe, 2007).

4.6.1. Molino para Cannabis

El equipo utilizado en este trabajo fue un molino de filamentos (Ver figura 4.3), con capacidad de 5 Kg por lote, el molino está fabricado en acero inoxidable sanitario 304 y utiliza látigos en lugar de cuchillas con el fin de facilitar la obtención de una consistencia uniforme, fina pero no pulverizada (Kasalab, 2022). El material vegetal molido ya puede ser utilizado para el proceso de extracción.



Figura 4.3: *Trituradora para material vegetal*

4.7. Extracción

4.7.1. centrifugación

La centrifugación es una técnica comúnmente utilizada para separar o concentrar partículas suspendidas en un líquido aplicando una diferencia en la velocidad de corte según su forma, tamaño o peso cuando se aplica una fuerza al objeto mientras gira alrededor de un eje, definida como fuerza centrífuga; la magnitud de esta fuerza es proporcional a la masa del objeto, el radio de giro y la velocidad de rotación (o ángulo), es perpendicular al eje y tiende a

alejar el objeto del eje (Ernesto nicolás, 2017).

4.7.1.1. Centrifugas de Extracción

Las centrifugas para la extracción de cannabinoides (Ver figura 4.4) están diseñadas para operar a bajas temperaturas, se utilizan para la separación sólido-líquido de material vegetal, raíces de plantas, etc. Generalmente cuenta con una bolsa de filtro cerrada que puede separar materiales con tamaños de partículas sólidas mayor o igual a 0,1 mm. Estos equipos se han implementado ampliamente en industrias alimentarias, químicas y farmacéuticas (Jiangsu Huada Centrifuge Co, 2021).

Principales características:

- Acero inoxidable sanitario 304.
 - Fácil carga y descarga del material.
 - Agitación bidireccional.
 - Controles automáticos/manuales.
 - Control de velocidad variable.
 - Secado por centrifugación.
-



Figura 4.4: *Centrifuga para la extracción de etanol*

Fuente:(GIBALTAR, 2022)

4.7.2. Recuperación de solvente: evaporador rotatorio

Un evaporador rotatorio, a veces abreviado como rotaevaporador (Ver Figura 4.5) es un equipo que se utiliza principalmente para eliminar el solvente de una muestra a través de la "evaporación a presión reducida". La presencia de presión reducida en el equipo hace que el disolvente (en el matraz de fondo redondo) hierva a una temperatura inferior a la normal. Hay que tener en cuenta que la rotación del matraz de fondo redondo aumenta el área superficial del líquido y, por lo tanto, la tasa de evaporación. El vapor del solvente viaja al condensador de agua fría, donde se condensa y gotea en un matraz de recuperación de disolvente. Este proceso es cómo se elimina el solvente, dejando un compuesto concentrado en el matraz de fondo redondo original (Chembam, 2022).



Figura 4.5: *Evaporador giratorio para la recuperación de solvente*

Fuente:(AcrossInternational, 2022)

4.8. Refinamiento: destilación de vía corta

La destilación molecular o destilación de vía corta (ver figura 4.6) es un tipo de destilación que opera bajo alto vacío y por lo tanto puede separar compuestos a una temperatura más baja que la destilación convencional. El tiempo de residencia en el vaporizador es muy corto, lo que resulta muy atractivo para garantizar la calidad del compuesto. Esto hace que la técnica sea atractiva para el tratamiento de compuestos térmicamente sensibles o compuestos de alto peso molecular como vitaminas liposolubles, ácidos grasos libres, etc. La destilación de trayecto corto se utiliza principalmente en campos como la industria química, medicina, petroquímica, industria plástica, petrolera, etc (Solutions, 2020).



Figura 4.6: *Destilación de camino corto*

Fuente: (Shopify, 2021)

Llevar a cabo la destilación a presiones menores que la atmosférica, puede aportar diversas ventajas, tales como:

- Menor degradación del producto, debido al bajo tiempo de residencia.
 - Presiones bajas aumentan la volatilidad relativa en la mayoría de los sistemas de destilación, es decir que la destilación a vacío aumenta la capacidad de separación de los compuestos en muchas aplicaciones.
 - Se requiere menor cantidad de energía calórica para provocar la destilación por lo tanto el proceso resultará más económico desde el punto de vista energético.
 - Mayor producción y mejora de la pureza del producto (Sciences, 2020).
-

Características del equipo:

- El cabezal de Destilación de recorrido corto es adiabático. Esto quiere decir que, al estar encapsulado en vacío, no intercambia calor con el medio, lo que aumenta la eficiencia en todo el proceso de destilación.
- Los balones colectores permiten almacenar las fracciones destiladas a diferentes temperaturas en diferentes recipientes.
- La trampa fría evita que vapores indeseados ingresen a la bomba de vacío, imposibilitando así que el aceite de esta última se emulsione y arruine.
- La agitación del producto a destilar ayuda a homogeneizar la temperatura de todo el líquido, favoreciendo una mejor evaporación.
- La medición de la temperatura tanto en fase líquida como gaseosa permite inferir y controlar las fracciones que son destiladas, mejorando la calidad de los productos colectados en cada recipiente (Martins y cols., 2006).

4.8.1. Post procesamiento: remediación de color

La clarificación o remediación de color se basa en el contacto físico y químico entre la arcilla y el aceite (Ver figura 4.7) con el fin de mejorar su calidad, además de ser esencial en la reducción del contenido de algunos contaminantes existentes en el aceite, tales como fosfolípidos, clorofilas, carotenos, productos de oxidación y pro-oxidantes y pigmentos (no contaminantes) responsables del color original del aceite. Una de las arcillas más utilizadas para el proceso de clarificación de aceites es la bentonita. (Gómez Cruz, 2015)

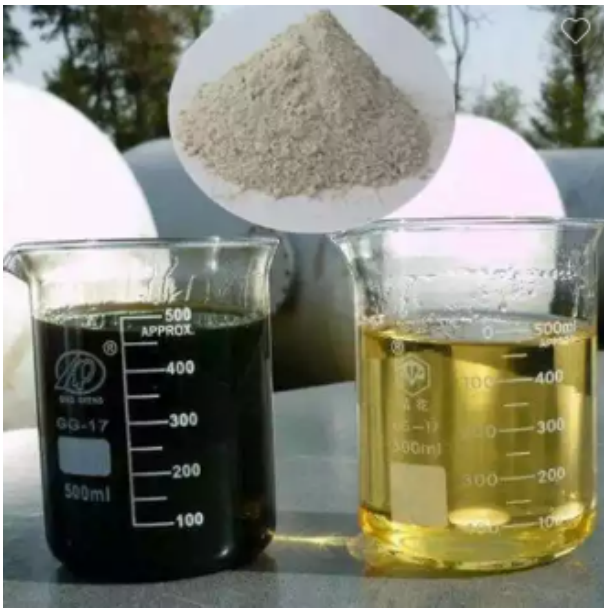


Figura 4.7: *Eliminación de pigmentos de aceite con bentonita*
Fuente:(BVV, 2022)

4.9. Antecedentes

Tabla 4.2: *Revisión de antecedentes*

Autor	Título	Observaciones
(Namdar y cols., 2018)	Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in Cannabis sativa derived from inflorescence position along the stem and extraction methods.	Namdar et al. extrajeron cannabinoides con etanol (parcialmente polar) y hexano (no polar), y su mezcla. El mayor rendimiento se logró con la mezcla, pero para los cannabinoides, el solvente polar fue el mejor Asimismo se concluyó que la maceración dinámica con etanol durante 45 min a temperatura ambiente era la mejor manera de extraer cannabinoides no psicoactivos, especialmente las formas ácidas, en comparación con métodos más elaborados como la extracción asistida por ultrasonidos Extracción asistida por ultrasonido (UAE).

Continúa en la siguiente página

Tabla 4.2 – Continuación de la página anterior

Autor	Título	Observaciones
(Romano y Hazekamp, 2013)	Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine.	Romano y Hazekamp compararon cinco solventes diferentes (nafta, éter de petróleo, etanol, aceite de oliva + agua y aceite de oliva) usando maceración dinámica. A excepción de la nafta, otros extractos contenían una pequeña cantidad de THC y THCA, alrededor del 5 al 10%. La nafta fue una excepción que tenía un 33% de THC más THCA. Con etanol como disolvente, se extrajo la clorofila no deseada junto con los cannabinoides. La clorofila no deseada no solo agregó un sabor desagradable y un tinte verde al producto final, sino que también demostró que interfiere con la cromatografía de gases y el análisis de espectrometría de masas, por lo que se considera necesaria su eliminación.
(Grijó y cols., 2018).	Supercritical extraction strategies using CO ₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers	En este trabajo los investigadores estudiaron la extracción de cannabinoides mediante fluidos presurizados de dos variedades de flores del género Cannabis. Las extracciones se realizaron utilizando scCO ₂ puro y con etanol como codisolvente, comparando el uso de las técnicas de descarboxilación e invernaje. Los resultados mostraron que la extracción supercrítica con scCO ₂ puro y el uso de etanol como cosolvente fueron más selectivas para la extracción de CBD y Δ^9 -THC que la extracción con una mezcla de solventes orgánicos y que la aplicación de la técnica de descarboxilación favoreció la extracción de CBD y Δ^9 -THC.

Continúa en la siguiente página

Tabla 4.2 – Continuación de la página anterior

Autor	Título	Observaciones
H (Drinić y cols., 2021).	Application of conventional and high-pressure extraction techniques for the isolation of bioactive compounds from the aerial part of hemp (<i>Cannabis sativa</i> L.) assortment Helena.	Este estudio se centra en la investigación del potencial de dos técnicas de extracción avanzadas, la extracción con agua subcrítica (SWE) y la extracción con dióxido de carbono supercrítico (SC-CO ₂). Las cuales se aplicaron para el aislamiento de compuestos bioactivos de las partes aéreas del cáñamo industrial. Los resultados arrojaron que SWE es más efectivo para la extracción de polifenoles de cáñamo, mientras que el contenido de CBD de los extractos obtenidos con esa técnica fue bajo. Los análisis en el contenido de aceite esencial con las diferentes variedades de cáñamo mostraron que la variedad Helena tuvo un contenido mayor o similar de aceite esencial con alta concentración de sesquiterpenos, que pueden desempeñar un papel muy importante en la salud humana.

5. Materiales y Métodos

5.1. Reactivos

En la tabla 5.1 se presenta información sobre los reactivos utilizados en este trabajo.

Tabla 5.1: *Reactivos*

Producto	Nomenclatura	Fórmula	Pureza	Proveedor
químico	IUPAC	molecular	(%)	
Etanol	Etanol	C_2H_6O	95	Brenntag Colombia LT- DA
Hielo seco	Dióxido de car- bono	CO_2	99.9	Oxiaced Gases Indus- triales LTDA
Bentonita	Bentonita	$SiO_3 * H_2O$	-	Carbon Chemistry LTD

El etanol al ser un compuesto económico y que puede ser producido por fermentación a partir de una gran variedad de materiales biológicos usando tecnología simple es un solvente amigable con el medio ambiente; y aunque inflamable, este alcohol es reconocido como no tóxico y tiene menos riesgos de manipulación que otros solventes como el hexano (Rittner, 1992).

(Namdar y cols., 2018) Concluyeron en su estudio que la extracción con solventes utilizando etanol es más simple y eficiente que técnicas más avanzadas como la extracción asistida por

ultrasonido (UAE), pero en el caso del etanol, su naturaleza polar y su capacidad para disolverse en agua significa que, además de los cannabinoides, durante el proceso se extraigan compuestos no deseados como las grasas, ceras y clorofila, que le da al producto final un color verde.

Por lo otro lado (Finley y BESTWICK, 2020), en su patente habla de la extracción en frío se puede implementar de manera eficiente para reducir la transferencia de masa de contenido no deseado mencionado anteriormente, por esto se decidió utilizar etanol criogénico.

5.2. Muestras Comerciales

Las muestras comerciales utilizadas para determinar los valores de referencia de CBD y THC objetivo para la obtención de extracto crudo (full spectrum) y destilado, fueron importadas por PÉTALO PHARMACEUTICAL S.A.S., autorizado con la licencia de fabricación de derivados de cannabis para uso nacional, exportación y fines científicos, otorgada mediante la Resolución 986 expedida por el ministerio de salud y protección social de Colombia.

5.3. Material vegetal

El cannabis utilizado fue suministrado por la empresa SAVIAROYAL S.A.S. autorizado con la licencia de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo otorgada mediante Resolución 651 expedida por el ministerio de justicia de Colombia.

La genética del cannabis a utilizar se definió entre varias opciones teniendo en cuenta las siguientes características:

1. La proporción CBD:THC presente en el cannabis, la cual se conserva en los extractos
-

obtenidos.

2. La certificación GACP - BPAR (Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección - BPAR) que certifican el cannabis como farmacéutico.
3. Pruebas anteriores de rendimientos de extracción.
4. Cumplimiento con determinaciones de control de calidad establecidos por la Farmacopea europea.

Los contenidos de THC y CBD en el cannabis utilizado se muestra en la tabla 5.2

Tabla 5.2: *Composición de cannabinoides de interés en de la genética seleccionada*

Contenido Total (%)	
CBD	11.3
THC	0.96

5.4. Molienda

El cannabis fue sometido a un proceso de molienda hasta dejarlo con un tamaño promedio de partícula de 1 - 2 mm en un molino de filamentos elaborado en acero inoxidable 304 (Ver figura 5.1), este parámetro se encuentra dentro del rango descrito en la literatura.



Figura 5.1: *Material vegetal triturado*

5.5. Ensayos de extracción con etanol criogénico

5.5.1. Proceso de extracción

Para cada tratamiento se pesó 600 g de cannabis molido en una báscula Mettler Toledo y fue llevado a una bolsa de malla cilíndrica de nylon de 220 micras, cuyo fin fue permitir el contacto del material vegetal con el solvente, evitando dejar partículas suspendidas. Posteriormente se añadió hielo seco a volumen de 6 L de etanol hasta asegurar una temperatura de -30°C . El material vegetal y el etanol criogénico fueron alimentados a una centrífuga de extracción en una relación 1:10 peso volumen. En la figura 5.2 se muestra la secuencia del proceso realizado.

La relación de alimentación 1:10 peso volumen fue tomada de acuerdo a la columna de (June-Wells, 2018) publicada en la revista The Cannabis Business Times quien afirma que no existe una capacidad de relación soluto/solvente definitiva pero que en general se toma esta debido a la naturaleza absorbente del material vegetal, por ende para extraer los solutos del material de alimentación, el etanol debe saturar completamente el cannabis previamente molido para ejecutar el proceso con rendimientos de extracción altos.

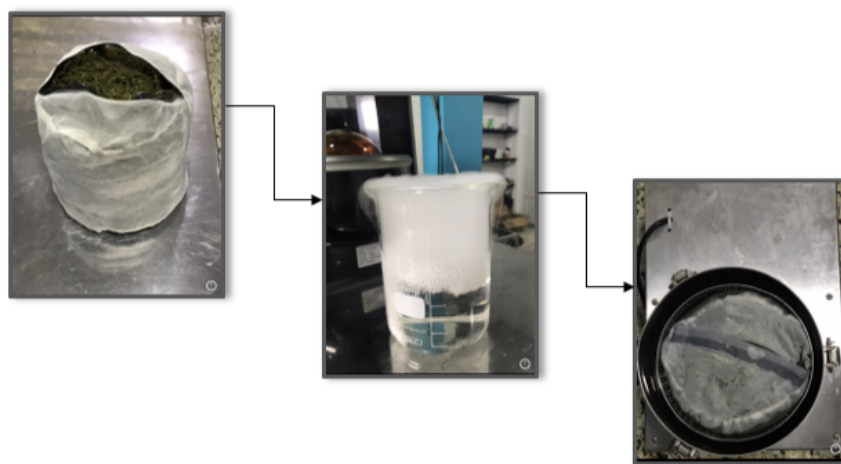


Figura 5.2: *Pasos para la extracción en frío*

5.5.2. Tratamientos

Debido a la poca investigación e información existente sobre la metodología de extracción de cannabinoides con etanol, se decidió analizar experimentalmente la influencia de la velocidad y tiempo de centrifugación en la concentración final.

Los tratamientos (Ver Tabla 5.3) fueron definidos buscando obtener unas concentraciones deseadas de CBD y THC, así como también reducir procesos de purificación.

Tabla 5.3: *Tratamientos para los ensayos de extracción*

Tratamiento 1

- velocidad de centrifugación máxima (RPM): 250
- suma de tiempos de reposo (s): 100
- suma de tiempos de centrifugado (s): 380
- VCMDRT (RPM): 500

Tratamiento 2

- velocidad de centrifugación máxima (RPM): 350
- suma de tiempos de reposo (s): 100
- suma de tiempos de centrifugado (s): 680
- VCMDRT (RPM): 500

Tratamiento 3

- velocidad de centrifugación máxima (RPM): 500
- suma de tiempos de reposo (s): 100
- suma de tiempos de centrifugado (s): 680
- VCMDRT (RPM): 500

velocidad de centrifugación máxima durante recuperación de tintura (VCMDRT)

5.6. Recuperación de solvente

Las tinturas que se obtuvieron en el proceso de centrifugación se sometieron a un proceso de destilación asistida por vacío para la recuperación y separación de etanol de los compuestos botánicos de interés extraídos del material vegetal. Para la destilación de solvente se utilizó un Evaporador giratorio de 2 L (Heidolph) (Ver figura 5.3), asistido por una bomba de vacío, un chiller industrial de enfriamiento, y una bomba de recirculación. Los parámetros de operación utilizados se muestran en la tabla 5.4. El extracto crudo- full spectrum, producto de

esta separación se muestra en la figura 5.4.

Tabla 5.4: *Parámetros de operación evaporador giratorio*

Presión (Mpa)	0.07
Temperatura de baño (°C)	60
Velocidad de rotación (rpm)	70



Figura 5.3: *Montaje para la recuperación de solvente*



Figura 5.4: *Extracto crudo*

5.6.1. Preparación de muestras provenientes de ensayos de extracción para análisis de laboratorio

Para el envío y análisis de los extractos obtenidos en cada uno de los ensayos se tomó 30 g de muestra. Se hizo un embalaje con hielo seco y cava de poliestireno expandido (icopor). Se utilizó un servicio de mensajería expreso que llevó las muestras a laboratorio externo, autorizado por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE).

5.7. Ensayos de destilación de vía corta

5.7.1. Proceso de destilación de vía corta

Para los ensayos de destilación se decidió utilizar el full spectrum proveniente del tratamiento 1 (ver tabla 5.3), ya que fue el que presentó una mejor relación entre contenido de cannabinoides y presencia de impurezas.

Para cada tratamiento se pesó 300 g de full spectrum en una báscula Mettler Toledo y fue depositado en el balón del destilador junto a un agitador magnético y una cantidad proporcional de bentonita. El montaje del destilador se muestra en la figura 5.5. Para este proceso se utilizó una bomba de recirculación y un chiller de enfriamiento industrial conectado al cabezal de condensación; se utilizó una bomba de ultra vacío Edwards, para reducir las temperaturas de ebullición de los cannabinoides.



Figura 5.5: *Montaje para la destilación de vía corta*

5.7.2. Tratamientos

Los parámetros de operación durante el proceso de destilación de vía corta con mayor efecto sobre las características del destilado obtenido fueron establecidos para análisis experimental debido a la poca información que existe sobre las temperaturas de ebullición de CBD y THC a condiciones de vacío utilizando la metodología de destilación de vía corta.

Los tratamientos fueron definidos buscando obtener unas concentraciones deseadas de CBD y THC, estos fueron: máximo vacío y temperatura máxima de destilación. Los parámetros de operación utilizados para cada uno de los tratamientos se muestran en la tabla 5.5.

Al extracto purificado o refinado al final producto de este tratamiento se le denominará en este documento “destilado” ver figura 5.6.

Tabla 5.5: *Tratamientos para los ensayos de destilación*

Tratamiento 1

- temperatura máxima (°C): 230
- máximo vacío (micrones): 450

Tratamiento 2

- temperatura máxima (°C): 215
- máximo vacío (micrones): 400

Tratamiento 3

- temperatura máxima (°C): 195
 - máximo vacío (micrones): 400
-

**Figura 5.6:** *Destilado por vía corta*

5.7.3. Preparación de muestras provenientes de ensayos de destilación para análisis de laboratorio

Para el envío y análisis de los destilados obtenidos en cada uno de los ensayos se tomó 30 g de muestra. Se hizo un embalaje con hielo seco y una cava de poliestireno expandido (icopor) con destino a un laboratorio autorizado por el FNE.

6. Resultados Y Discusión

6.1. Muestras comerciales.

Las cantidades importadas se limitaron a las necesarias para la remisión a laboratorio externo y contramuestra para futuras verificaciones. La composición de THC y CBD en las muestras comerciales se muestra en la tabla 6.1.

Tabla 6.1: *Composición de cannabinoides de interés en las muestras comerciales*

	Contenido CBD (%)	Contenido THC (%)
Extracto crudo	56.5	3.93
Destilado	70.6	4.02

6.2. Extracto crudo-full spectrum.

6.2.1. Cantidad de cannabinoides en la materia prima

Para hallar la cantidad en gramos de CBD y THC disponible en la materia prima se utilizó la ecuación 6.1. La cual relaciona la cantidad de material procesado (600 g) con el porcentaje de cannabinoides presente en la flor seleccionada mostrados en la tabla 5.2. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.2.

$$CCD = \frac{\text{Cantidad de materia procesado(g)} * \% \text{Cannabinoide presente en la flor}}{100\%} \quad (6.1)$$

Tabla 6.2: Cantidad de cannabinoides de interés disponible

Cantidad disponible Cannabi- diol (CBD) (g)	Cantidad disponible THC (g)
67.8	5.76

6.2.2. Cantidad de cannabinoides presentes en el full spectrum.

Para hallar la cantidad en gramos de CBD y THC en el full spectrum se utilizó la ecuación 6.2. la cual relaciona la cantidad total de extracto obtenido con el porcentaje de cannabinoides presente en el full spectrum enviado al laboratorio para los tres tratamientos. Los resultados se muestran en la tabla 6.3.

$$CCFE = \frac{\text{Cantidad de extracto obtenido (g)} * \% \text{Cannabinoide en el full spectrum}}{100\%} \quad (6.2)$$

Tabla 6.3: Cantidad de cannabinoides en el extracto crudo

	Extracto obtenido (g)	(%) CBD en el full spectrum	(%) THC en el full spectrum	Cantidad de CBD (g)	Cantidad de THC (g)
Tratamiento 1	81.3	50.1	3.95	40.73	3.21
Tratamiento 2	83.5	63.02	4.94	52.62	4.12
Tratamiento 3	84.2	63.14	4.94	53.16	4.16

6.2.3. Rendimiento

Cuando la flor de cannabis se somete a extracción, el producto final contiene cannabinoides, terpenos, aceites, ceras, lípidos, proteínas, entre otros compuestos botánicos, por eso se calculó con la ecuación 6.3 el porcentaje de rendimiento de la extracción, es decir, la cantidad de CBD y THC extraída, en comparación con la cantidad de CBD y THC disponible en la materia prima. Los resultados se muestran en la Tabla 6.4.

$$\%Rendimiento = \frac{Cantidad\ de\ cannabinoide\ de\ inters\ en\ full\ spectrum\ (g)}{Cantidad\ de\ cannabinoide\ presente\ en\ la\ flor\ (g)} * 100\% \quad (6.3)$$

Tabla 6.4: Porcentaje de rendimiento de extracción de los cannabinoides de interés para cada tratamiento

	CBD (%)	THC (%)
Tratamiento 1	60.08	55.75
Tratamiento 2	77.61	71.61
Tratamiento 3	78.41	72.21

En la Tabla 6.4. se observa que los mayores porcentajes de rendimiento de extracción de CBD y THC fueron 78,41% y 72,21% respectivamente, correspondiente al Tratamiento 3, obtenido a condiciones de centrifugación de 500 RPM en un tiempo de 680 s, las condiciones para cada tratamiento se muestra en la Tabla 5.3 en la sección de metodología. Este fue el tratamiento con mayor tiempo y velocidad de centrifugación. El tratamiento 2 también presentó valores de rendimiento de extracción de CBD y THC altos 77,61% y 71,61% respectivamente.

mente, los cuales son significativamente similares a los del Tratamiento 3. Esta similitud pudo darse debido a que la condición de tiempo fue igual para ambos tratamientos fue igual (680 s). El Tratamiento 1, obtenido a condiciones de 250 RPM y 380 s, utilizando los valores más bajos de tiempo y velocidad de centrifugación, tuvo un rendimiento de extracción de CBD y THC de 60,08% y 55,75% respectivamente, es decir, los rendimientos más bajos. Estos resultados pudieron darse debido a que un aumento en la agitación de la mezcla disolvente-soluto, favorece la transferencia de masa por incremento de los coeficientes de transferencia de materia en la interfase sólido-líquido (Ramirez Hernandez y cols., 2016; Benítez-Benítez y cols., 2019) informaron que se han logrado porcentajes de extracción altos para obtener compuestos bioactivos a partir de material vegetal al aplicar agitación hasta de 250 rpm. Lo cual concuerda con los resultados en este estudio.

En la extracción de cannabinoides con etanol, el tamaño de partícula mejora la superficie de contacto entre el material vegetal y el solvente de extracción, lo cual aumenta el rendimiento de extracción. Algunos estudios han demostrado que el tamaño de partícula adecuado para extraer de manera eficiente los metabolitos secundarios del cannabis se encuentra en un rango de 0,5- 2 mm (Fernandez y cols., 2022; Tzimas y cols., 2021) Las condiciones de temperatura del solvente para la extracción de cannabinoides también es muy importante para obtener altos rendimientos de extracción. (Omar y cols., 2013) observaron que para SFE con $CO_2/EtOH$ la extracción de sesquiterpenos de la planta de cannabis se ve favorecida a altas temperaturas, mientras que la extracción de cannabinoides es mejor a bajas temperaturas. El conjunto de parámetros utilizados para la obtención de full spectrum muestran altos rendimientos que concuerdan con lo descrito en la literatura.

La Figura 6.1 muestra el porcentaje de diferencia entre la composición de CBD y

THC en el full spectrum y el valor de la composición de THC y CBD en la muestra comercial de full spectrum para cada uno de los tratamientos. El porcentaje de diferencia más bajo se obtuvo en el Tratamiento 1 con 11,33% para el CBD y 0,04% para el THC. El tratamiento 2 y 3 dieron porcentajes de diferencia de 1,79% para el THC, mientras que para el CBD fueron de 11,54% y 11,75% respectivamente. La selección del tratamiento más eficiente se hizo con base en el objetivo de este estudio, el cual es buscar una similitud significativa con respecto a la muestra comercial. Las condiciones del Tratamiento 1 (250 RPM y 380 s) demostraron ser las más adecuadas con un porcentaje de diferencia de 0,04% para el THC respecto a la muestra de referencia, esto es de gran interés ya que el THC es el causante de los efectos psicoactivos del cannabis y para su uso farmacéutico no es aceptado concentraciones elevadas.

Los resultados en la obtención de full spectrum en este trabajo indican que la variación en la composición de THC para el tratamiento 2 y 3 no es sensible a los cambios de velocidad de centrifugación utilizados.

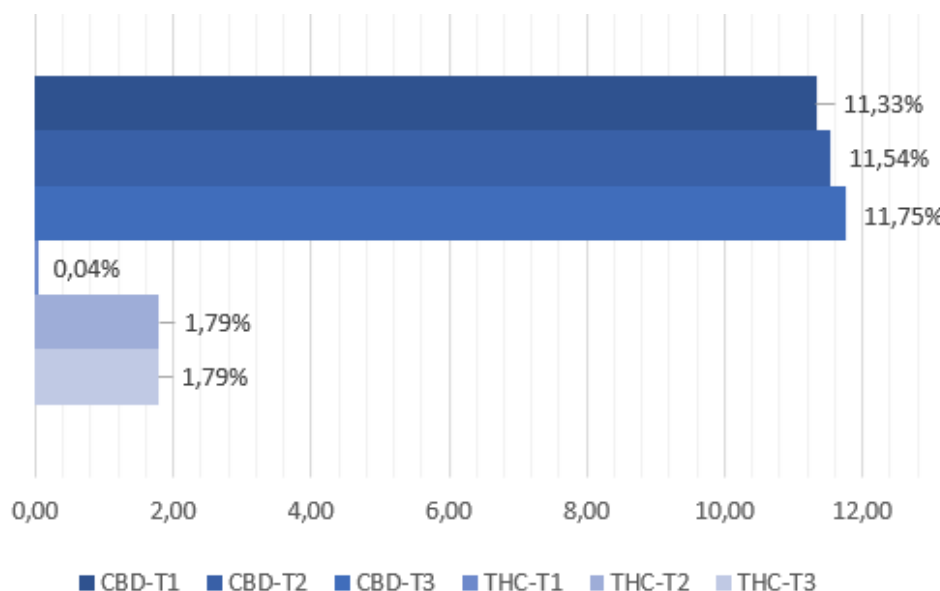


Figura 6.1: Porcentaje de diferencia full spectrum respecto a la muestra comercial

6.3. Selección parámetros de operación refinamiento

6.3.1. Resultados de laboratorio y disponibilidad de cannabinoides en la materia prima

En marco teórico se definió previamente en qué consiste la destilación de vía corta. Para hallar la cantidad de cannabinoides de interés disponibles en los 300 g de materia prima (full spectrum) se utilizó la ecuación 6.1, el porcentaje de cannabinoides presente en la materia prima (full spectrum) se encuentra en la tabla 6.3. Los resultados del porcentaje de cannabinoides de interés presente en el destilado y la disponibilidad de cannabinoides en la materia prima se pueden observar en la tabla 6.5.

Tabla 6.5: *Porcentaje de cannabinoides en el destilado*

	CBD (%)	THC (%)	Cantidad CBD (g)	Cantidad THC (g)
Tratamiento 1	74.09	5.8	150.3	11.85
Tratamiento 2	72.88	5.71	-	-
Tratamiento 3	71.13	5.66	-	-

6.3.2. Cantidad de cannabinoides presentes en el destilado y porcentaje de rendimiento

Para determinar la cantidad en gramos de CBD y THC obtenida en el proceso se utilizó la ecuación 6.4 la cual relaciona la cantidad total de destilado a la salida con el porcentaje de cannabinoides presente en el destilado, la cantidad de cannabinoides en el destilado se utilizó posteriormente para hallar el porcentaje de rendimiento utilizando la Ecuación 6.5. Los

resultados se muestran en la Tabla 6.6.

$$CCR = \frac{\text{Cantidad de destilado obtenido}(g) * \% \text{cannabinoide en el destilado}(g)}{100\%} \quad (6.4)$$

$$\% \text{Rendimiento} = \frac{\text{Cantidad de cannabinoide de inters en full spectrum}(g)}{\text{Cantidad de cannabinoide presente en la flor}(g)} * 100\% \quad (6.5)$$

Tabla 6.6: Rendimiento de cannabinoides en el destilado

	Destilado obtenido (g)	Cantidad de CBD (g)	Cantidad de THC (g)	(%) Ren- dimiento CBD	(%) Ren- dimiento THC
Tratamiento 1	134	99,28	7,77	66,05	65,59
Tratamiento 2	133	96,93	7,59	64,49	64,09
Tratamiento 3	126	89,62	7,13	59,63	60,18

En la Tabla 6.6.se observa que los mayores porcentajes de rendimiento de destilación de CBD y THC son de 66,05% y 65,59% respectivamente, correspondientes al Tratamiento 1, obtenido a 230°C y 450 micrones. El Tratamiento 2 y 3 también presentaron valores de rendimiento de destilación de CBD y THC altos, 64,49% CBD y 64,09% THC para el Tratamiento 2 y 59,63% CBD y 60,18% THC para el Tratamiento 3. Las condiciones de obtención para el Tratamiento 2 fueron de 215°C y 400 micrones y para el Tratamiento 3 de 195°C y 400 micrones. Los resultados de rendimiento para la destilación asistida por vacío obtenidos en este

trabajo muestran que el rendimiento de obtención de cannabinoides en el destilado varía significativamente de acuerdo a la temperatura y la presión, temperaturas levemente más altas a presiones bajas llevan a la recuperación de más cannabinoides. Investigadores han encontrado que los ingredientes activos disponibles en los materiales vegetales son más altos y más puros al extraerlos en condiciones de presión reducida en comparación con métodos convencionales. Por ejemplo (Wu y cols., 2019) en su trabajo obtuvieron un rendimiento de extracción de órgano de 0,95%, que estaba cerca del valor teórico de 1,02% utilizando destilación asistida por vacío, el cual presentó un aumento de 8% en comparación con el obtenido con el método de hidrodestilación convencional.

La Figura 6.2 muestra el porcentaje de diferencia entre la composición de CBD y THC en el destilado obtenido y el valor de la composición de THC y CBD en el destilado comercial para cada uno de los tratamientos.. El porcentaje de diferencia más bajo se obtuvo en el Tratamiento 3 con 0,75% para el CBD y 40,80% para el THC. El Tratamiento 1 arrojó porcentajes de diferencia de 4,94% CBD y 4,28% THC significativamente similares a los del Tratamiento 2 los cuales fueron 3,23% CBD y 42,04% THC. Los resultados mostraron que la composición de destilado es sensible a los cambios de temperatura, aumentando conforme aumenta la temperatura.

Debido a que todos los tratamientos arrojaron composiciones de CBD y THC mayores a las del destilado de referencia se recomienda hacer ensayos a temperaturas menores y analizar si la composición de THC es significativamente similar al de la muestra comercial. Ya que el Tratamiento 3 mostró porcentajes de diferencia más bajos respecto a la composición de muestra comercial y los resultados muestran que a menor temperatura disminuye la composición se sugiere utilizar temperaturas por debajo de 195°C a 400 micrones para la obtención de

destilado con la flor seleccionada.

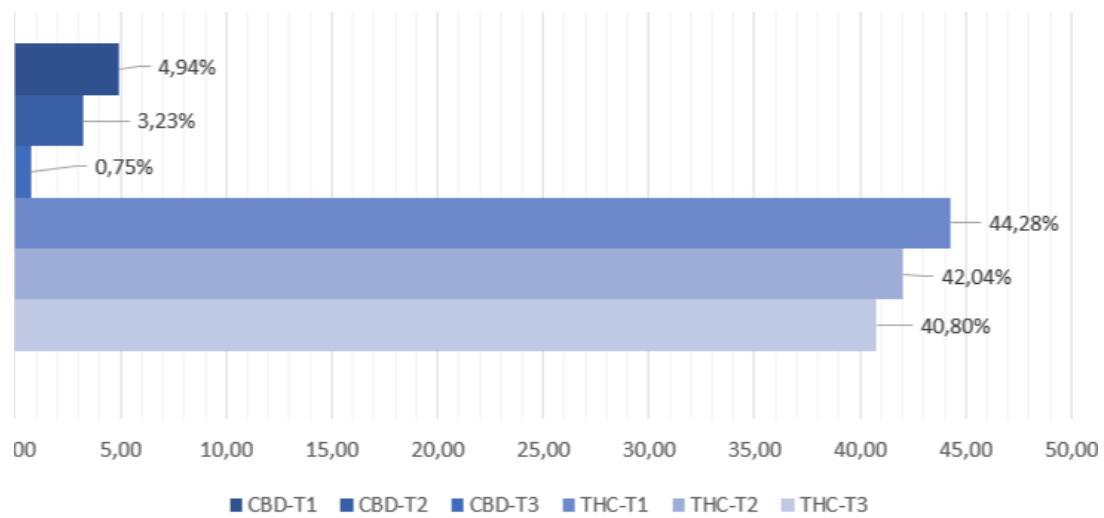


Figura 6.2: *Porcentaje de diferencia destilado respecto a la muestra comercial*

7. Conclusiones

- Los resultados experimentales mostraron que las condiciones adecuadas para la obtención de extracto crudo a partir de la flor seleccionada son: temperatura de solvente - 30°C, relación 1:10 soluto/solvente, tamaño de partícula promedio de 2 mm, velocidad y tiempo de centrifugación de 250 RPM y 380 S respectivamente. En estas condiciones el full spectrum tuvo un porcentaje de diferencia en la composición de CBD de 0,04% respecto a la muestra comercial y un rendimiento alto de extracción de CBD y THC de 60,08% y 55,75% respectivamente.
- En la obtención de destilado de cannabis los resultados experimentales mostraron en este trabajo que la composición de los cannabinoides de interés son sensibles a los cambios de temperatura, es decir, la composición es mayor al aumentar la temperatura de destilación. Con base a los resultados se estimó que las condiciones de temperatura y presión para obtener un destilado similar al de referencia deben ser inferiores a 195°C y 400 micrones.
- Los resultados demostraron que la flor seleccionada en conjunto con las metodologías de extracción con etanol criogénico y destilación asistida por ultravacío propuestas en este estudio conducen a altos rendimientos y merecen una mayor exploración, especialmente a escala industrial.

8. Recomendaciones

- La alimentación al evaporador giratorio no debe ser mayor a 600 mL, ya que al alcanzar altas temperaturas hay burbujeo y puede llegar a contaminar el etanol recuperado.
- Para mejorar los resultados se puede partir de una flor que tenga una relación CBD:THC muy similar o igual a las muestras de referencia.
- Revisar que la presión de vacío en el shorth path sea <400 micrones, si está por arriba de este valor puede indicar fugas.
- Realizar por triplicado cada uno de los tratamientos para verificar la viabilidad del estudio.

Bibliografía

- AcrossInternational. (2022). *Explosion Proof Ready Ai SolventVap 50L Rotary Evaporator*.
Descargado 2022-10-20, de <https://www.acrossinternational.com/ai-solventvap-13g-50l-rotary-evaporator-motorized-manual-lift-explosion-proof-ready.html>
- Alcántara Montero, A., y González Curado, A. (2017). Cannabis en el tratamiento del dolor: consideraciones clínicas y de investigación. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 24(1), 52–53.
- Andre, C. M., Hausman, J.-F., y Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in plant science*, 7, 19.
- Atakan, Z. (2012). Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 2(6), 241–254.
- Benítez-Benítez, R., Sarria-Villa, R. A., Gallo-Corredor, J. A., Pacheco, N. O. P., Sandoval, ., y Aristizabal, C. I. G. (2019). Obtención y rendimiento del extracto etanólico de dos plantas medicinales. *Revista Facultad De Ciencias Básicas*, 15(1), 31–40.

BVV. (2022). *Arcilla de bentonita decolorante activado, aceite diésel decolorante*. Descargado 2022-10-20, de <http://www.refinaciondeaceites.com/proceso-de-blanqueo-de-aceite.html>

Carranza, R. R. (2012). Los productos de cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud mental*, 35(3), 247–256.

Castellano, P. M. (2007). Control de calidad en la industria farmacéutica. *Santiago de Chile: Paracelso*.

Chembam. (2022). *Rotary Evaporator*. Descargado 2022-10-20, de <https://chembam.com/definitions/rotary-evaporator/>

Col, I. (2020). *Cannabis medicinal y cosmético*. Descargado 2022-10-01, de <https://chrome-extension://investincolombia.com.co/es/sectores/servicios-de-salud-y-ciencias-de-la-vida/cannabis-medicinal-y-cosmetico>

COLOMBIA, C. D. L. R. D. (1986). *Ley 30. (31, enero, 1986). Por la cual se adopta el Estatuto Nacional de Estupefacientes y se dictan otras disposiciones*.

COLOMBIA, C. D. L. R. D. (2016). *Ley 1787. (06, julio, 2016). Por medio de la cual se reglamenta el acto legislativo 02 de 2009*.

COLOMBIA, M. D. S. Y. P. S. D. (2016a). *Regulacion cannabis*. Descargado 2022-09-01, de <https://chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abece-regulacion-cannabis-msps.pdf>

-
- COLOMBIA, M. D. S. Y. P. S. D. (2016b). *Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016*. Descargado 2022-07-01, de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto613-de-2017.pdf/>
- COLOMBIA, M. D. S. Y. P. S. D. (2017a). *Por el cual se reglamenta la Ley 1787 de 2016 en relación con el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis*.
- COLOMBIA, M. D. S. Y. P. S. D. (2017b). *Por el cual se reglamenta la Ley 1787 de 2016 Por el cual se establece el manual tarifario de evaluación y seguimiento y control aplicable a las licencias de fabricación de derivados de cannabis para uso medicinal y científico*.
- Covarrubias-Gómez, A. (2011). Utilidad de la cannabis sp. en medicina: Una perspectiva basada en la historia. *Revista mexicana de anestesiología*, 34(2), 138–140.
- de Colombia, O. d. D. (2016). *Abc para solicitar las licencias de uso de semillas para siembra y cultivo de plantas de cannabis psicoactivo y no psicoactivo con fines médicos científicos*: <http://www.odc.gov.co/publicaciones/artmid/4214/articleid/6101>. ABC-para-solicitar-las-licencias-de-uso-de-semillaspara-siembra-y-cultivo-de
- Delgado, D. (2020). *Exports in Colombia Pro mise Massive Market Potential*. Descargado 2022-09-08, de <https://www.cannabisbusinesstimes.com/article/colombia-medical-cannabis-exports-rising/>
- Drinić, Z., Vladic, J., Koren, A., Zeremski, T., Stojanov, N., Tomić, M., y Vidović, S. (2021). Application of conventional and high-pressure extraction techniques for the isolation of bioactive compounds from the aerial part of hemp (cannabis sativa l.) assortment helena. *Industrial Crops and Products*, 171, 113908.
-

- Ernesto nicolás, A. c. (2017). *Operaciones básicas laboratorio química*. Descargado 2022-10-20, de https://www.ub.edu/oblq/oblq20castellano/centrifugacio_fonament.html/
- Escobar Toledo, I. E., Berrouet Mejía, M. C., y González Ramírez, D. M. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 38(1), 126–142.
- Fernandez, S., Carreras, T., Castro, R., Perelmutter, K., Giorgi, V., Vila, A., ... others (2022). A comparative study of supercritical fluid and ethanol extracts of cannabis inflorescences: Chemical profile and biological activity. *The Journal of Supercritical Fluids*, 179, 105385.
- Finley, C., y BESTWICK, H. P. (2020, octubre 20). *Cannabis oil compositions and methods for preparation thereof*. Google Patents. (US Patent 10,806,707)
- GIBRALTAR. (2022). *Ethanol Extraction, Recovery Distillation Systems*. Descargado 2022-10-20, de <https://deltaseparations.com/>
- Giuliani, H. I. (2017). *La farmacopea como instrumento de la salud publica*. Descargado 2022-09-08, de <https://salud.gob.ar/dels/entradas/la-farmacopea-como-instrumento-de-la-salud-publica#:~:text=El20objetivo20primordial20de20la,y20biolC3B3gica20de20los20mismos.>
- Gómez Cruz, A. G. (2015). *Clarificación de los aceites vegetales y grasas animales residuales mediante absorbentes*. (Inf. Téc.).
- Grijó, D. R., Osorio, I. A. V., y Cardozo-Filho, L. (2018). Supercritical extraction strategies using co2 and ethanol to obtain cannabinoid compounds from cannabis hybrid flowers. *Journal of CO2 Utilization*, 28, 174–180.
-

-
- Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*, 1(1), 10–14.
- Hazekamp, A. (2006). Una evaluación del nivel de calidad del cannabis medicinal de los países bajos. *Cannabinoids*, 1(1), 1–9.
- Jiangsu Huada Centrifuge Co, L. (2021). *Centrifugas de extracción de alcohol*. Descargado 2022-10-20, de <https://es.huadacentrifuge.com/product-psb-p-series---alcohol-extraction-centrifuges.html/>
- June-Wells, M. (2018). Your guide to ethanol extraction. *Cannabis Business Times*, 213.
- Kasalab. (2022). *Equipos de laboratorio, molino para cannabis*. Descargado 2022-10-20, de <https://www.kasalab.com/producto/molino-para-cannabis-3lb-en-2s-tipo-og-shredder/>
- Martins, P. F., Batistella, C. B., Maciel-Filho, R., y Wolf-Maciel, M. R. (2006). Comparison of two different strategies for tocopherols enrichment using a molecular distillation process. *Industrial & engineering chemistry research*, 45(2), 753–758.
- McCabe, W. L. (2007). *Operaciones unitarias en ingeniería química* (Vol. 7) (no 10).
- Mosquera, J. T. (2016). Usos terapéuticos de los cannabinoides naturales y sintéticos: evidencia médica. *Ciencia e investigación* 2016, 66(2), 59-64.
- Namdar, D., Mazuz, M., Ion, A., y 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, 376–382.
-

- Omar, J., Olivares, M., Alzaga, M., y Etxebarria, N. (2013). Optimisation and characterisation of marihuana extracts obtained by supercritical fluid extraction and focused ultrasound extraction and retention time locking gc-ms. *Journal of Separation Science*, 36(8), 1397–1404.
- Pagano, C., Navarra, G., Coppola, L., Avilia, G., Bifulco, M., y Laezza, C. (2022). Cannabinoids: therapeutic use in clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3344.
- Pattnaik, F., Nanda, S., Mohanty, S., Dalai, A. K., Kumar, V., Ponnusamy, S. K., y Naik, S. (2022). Cannabis: Chemistry, extraction and therapeutic applications. *Chemosphere*, 289, 133012.
- Ramírez, J. M., y cols. (2019). La industria del cannabis medicinal en colombia.
- Ramirez Hernandez, D., Moreno Quintero, M., Curbelo Hernandez, C., y Crespo Zafra, L. (2016). Influencia del tamaño de partícula y la velocidad de agitación sobre el rendimiento de pectina. *Revista Cubana de Farmacia*, 50(1), 98–105.
- Ranjbar, N., Eikani, M. H., Javanmard, M., y Golmohammad, F. (2016). Impact of instant controlled pressure drop on phenolic compounds extraction from pomegranate peel. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 37, 177–183.
- REGULATIONS, C. C. O. (2018). *Bureau of cannabis control emergency regulations readopt text*. Descargado 2022-10-01, de https://chrome-extension://faidnbmnnnibpcajpglclefindmkaj/https://bcc.ca.gov/law_regs/readopt_text_final.pdf
-

-
- Rittner, H. (1992). Extraction of vegetable oils with ethyl alcohol. *Oleagineux (France)*.
- Romano, L. L., y Hazekamp, A. (2013). Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids*, 1(1), 1–11.
- Rovetto, L. J., y Aieta, N. V. (2017). Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from cannabis sativa l. *The Journal of Supercritical Fluids*, 129, 16–27.
- Sciences, R. (2020). *Short Path Distillation Plant VKL 70-5*. Descargado 2022-10-20, de <https://web.archive.org/web/20171110154606/https://www.rootsciences.com/short-path-distillation-plant-vkl-70-5>
- Shopify. (2021). *Short Path Distillation*. Descargado 2022-10-20, de https://cdn.shopify.com/s/files/1/0014/4392/1987/products/DualHead20L_769d2648-71a3-46ac-858c-16cf2a4de0f9_2000x.jpg?v=1553983905
- Solutions, P. E. (2020). *A Guide To Short Path Distillation*. Descargado 2022-10-20, de <https://precisionextraction.com/2021/05/guide-to-short-path-distillation/>
- Suero-García, C., Martín-Banderas, L., y Holgado, M. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 56(2), 77–87.
- Tzimas, P. S., Petrakis, E. A., Halabalaki, M., y Skaltsounis, L. A. (2021). Effective determination of the principal non-psychoactive cannabinoids in fiber-type cannabis sativa l. by uplc-pda following a comprehensive design and optimization of extraction methodology. *Analytica Chimica Acta*, 1150, 338200.
-

Wu, Z., Xie, L., Li, Y., Wang, Y., Wang, X., Wan, N., ... Yang, M. (2019). A novel application of the vacuum distillation technology in extracting *origanum vulgare* l. essential oils. *Industrial Crops and Products*, 139, 111516.

Lista de Acrónimos y Abreviaturas

CBCA	Ácido cannabicromenico.
CBD	Cannabidiol.
CBDA	Ácido Cannabidiólico.
CBGA	Ácido cannabigerólico.
CCD	Cantidad de cannabinoide disponible.
FNE	Fondo Nacional de Estupefacientes.
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
SFE	Extracción con fluidos supercríticos.
THC	Tetrahidrocannabinol.
THCA	Ácido Tetrahidrocannabinólico.
UAE	Extracción asistida por ultrasonido.

A. Anexo I

Ficha técnica SAV-4

SAVIARROYAL S.A.S.

CBD CANNABIS FLOWER TECHNICAL SHEET (DRY FLOWER)
Page 1 / 2

Batch code: SAV-4
Strain name: SAV4 CANNANDES CBD

Crop batch: SAV-4
Harvest date: 11/06/2022



Physical appearance

Healthy inflorescences with aromatic, citric or fruity odor, without presence of foreign particles and rich in the cannabinoid Cannabidiol (CBD). Packed in polyethylene bags.



Water content (loss on drying)

Value	Unit
9,72	%

Cannabinoid Profile Chart

11,3% TOTAL CBD	0,96% TOTAL THC
--------------------	--------------------

Cannabinoid profile

Major cannabinoids	Concentration (% dry weight)
Δ^9 -THC	<0,20
THCa	0,41
Total THC	0,96
CBD	0,78
CBDa	11,99
Total CBD	11,3
CBN	<0,20
Minor cannabinoids	Concentration (% dry weight)
Δ^8 -THC	<0,20
CBG	<0,20
CBGa	<0,20
CBC	<0,20
THCV	<0,20
Total cannabinoids	12,26

Method: HPLC/DAD

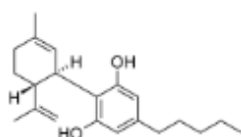
Total THC = THCa*0,877 + Δ^9 -THC

Total CBD = CBDa*0,877 + CBD

LOD = Limit of Quantification: the reported result is based on the weight of the sample with the applicable humidity for it; Unless otherwise stated, all quality control samples are performed within the specifications established by the external laboratory.

Product identification

Chemical structure



Chemical structure	C ₂₁ H ₃₂ O ₂
Molecular weight	314,5 g/mol
IUPAC	2-[(1R,6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol
Origin	Cannabis sp.
CAS number	13956-29-1
Use	Consumption and obtaining extracts for preparation of products for topical and oral use
Appearance	Resinous, dry
Color	Light green
Smell	Characteristic smell
Storage conditions	Dark conditions at temperature between 10 - 20°C and maximum RH of 60%.
Useful life	Up to 6 months after packing date

SAVIARROYAL S.A.S. / Guateque Boyacá operations center / Colombia
Notifications: Carrera 20 157 40 Office 41 / 1101441 / info@saviaroyal.com

Technical sheet / Certificate of Analysis
O-GP-F-09
004

Figura A.1: Ficha técnica SAVIARROYAL S.A.S

Fuente: SAVIARROYAL S.A.S

SAVIARROYAL S.A.S.

CBD CANNABIS FLOWER TECHNICAL SHEET (DRY FLOWER)
Page 2 / 2Batch code: SAV-4
Strain name: SAV4 CANNANDES CBDCrop batch: SAV-4
Harvest date: 11/06/2022

Microbiological analysis

Target	Amount	Unit
<i>Escherichia coli</i>	Absence	-
<i>Salmonella</i> spp.	Absence	-
<i>Aspergillus</i> spp.	Absence	-
Total count of fungi and yeast	2,00E+05	UFC/g
Total bacteria	7,0E+04	UFC/g
Total Gram - bacteria	21,2E+04	UFC/g

Pesticide residues

Value
Analite - free in 100 different pesticides

Heavy metals

Element	Amount	Unit
As	<0,05	µg/Kg
Cd	<0,05	µg/Kg
Hg	<0,025	µg/Kg
Pb	<0,125	µg/Kg

Aflatoxins

Target	Amount	Unit
Aflatoxin B2	<2	µg/Kg
Aflatoxin B1	<2	µg/Kg
Aflatoxin G1	<2	µg/Kg
Aflatoxin G2	<2	µg/Kg
Aflatoxin (B1, B2, G1 and G2)	<8	µg/Kg
Ochratoxin	<20	µg/Kg

Figura A.2: Ficha técnica SAVIARROYAL S.A.S

Fuente: SAVIARROYAL S.A.S