

DESARROLLO DE UNA PROPUESTA PARA LA OBTENCIÓN DE UN ACEITE
DE THC Y/O CBD POR EL MÉTODO DE EXTRACCIÓN CON SOLVENTE

JUAN DAVID CASTILLO CRUZ
JUAN SEBASTIAN RICO NIETO

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C.
2020

DESARROLLO DE UNA PROPUESTA PARA LA OBTENCIÓN DE UN ACEITE
DE THC Y/O CBD POR EL MÉTODO DE EXTRACCIÓN CON SOLVENTE

JUAN DAVID CASTILLO CRUZ
JUAN SEBASTIAN RICO NIETO

Proyecto Integral de Grado para optar al título de
INGENIERO QUÍMICO

Director

Oscar Libardo Lombana Charfuelan
M. Sc Ingeniero Químico

Codirector

Juan Camilo Cely Garzon
M. Sc Ingeniero Químico

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C.
2020

Nota de Aceptación

Firma Docente Orientador

Firma Docente Jurado 1

Firma Docente Jurado 2

Bogotá D.C., septiembre 2020.

DIRECTIVAS DE LA UNIVERSIDAD

Presidente de la Universidad y Rector del Claustro

Dr. Mario Posada García-Peña

Consejero Institucional

Dr. Luis Jaime Posada García-Peña

Vicerrectora Académica y de Investigaciones

Dra. María Claudia Aponte González

Vicerrector Administrativo y Financiero

Dr. Ricardo Alfonso Peñaranda Castro

Secretaria General

Dra. Alexandra Mejía Guzmán

Decano de la Facultad de Ingenierías

Ing. Julio Cesar Fuentes Arismendi

Director Programa Ingeniería Química

Ing. Iván Ramírez Marín

Las directivas de la Universidad de América, los jurados calificadores y el cuerpo docente no son responsables de los criterios e ideas expuestas en el presente documento. Estos corresponden únicamente a los autores.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres Sandra y José Gregorio, cuyo apoyo fue incondicional desde el primer día de clase hasta la culminación de este proyecto, por estar siempre dispuestos y atentos a mi formación como profesional y como persona. De la misma manera a mi familia por ser apoyo incondicional sin importar el qué.

A mi compañero y amigo Sebastian Rico por llevar a cabo este proyecto de la mejor manera posible, siendo apoyo en el mismo y gran compañero de trabajo.

A las amistades forjadas durante este procesos y aquellas que siempre han estado presentes en mi vida, que hicieron estos años amenos, compartiendo trabajos como estudiantes hasta risas como amigos.

A mis mascotas por hacer mis días mas amenos.

Y finalmente a la vida por permitirme disfrutar de estos años en buenos y malos momentos.

Juan David Castillo Cruz

Con mucho amor y aprecio dedico la culminación de esta maravillosa etapa de mi vida a: mi padre quien siempre me guió desde su experiencia y conocimiento, aportando valiosos consejos que atesoraré toda mi vida, mi madre quien siempre me apoyó y estuvo a mi lado, brindando cariño y amor aun en los momentos más difíciles, a mis familiares quienes siempre se preocuparon e intrigaron por mis avances en la carrera, agradecer también a mis amigos, por ser productos de risas y aventuras, y quienes hicieron de esta una experiencia única e inolvidable y con quienes se formaron valiosos recuerdos que llevo conmigo hacia la próxima etapa de mi vida, agradezco a mi compañero y amigo Juan Castillo, sin él este proyecto no se habría realizado de la manera que se hizo. Doy las gracias por el pasado y por el futuro, y finalmente pero no menos importante a Dios.

Juan Sebastian Rico Nieto

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus mas profundos agradecimientos,

Al ingeniero Oscar Libardo Lombana, director del proyecto, quien nos ayudó con su conocimiento y experticia, guiándonos en este trabajo y apoyándonos durante el desarrollo del mismo hasta su culminación.

Al ingeniero Juan Camilo Cely, codirector del proyecto, quien desde el principio demostró interés y fue pilar para la elección y desarrollo del tema.

A los ingenieros Edgar Fernando Moreno y Jose Luis Salazar quienes nos orientaron durante el desarrollo y siempre estuvieron atentos a resolver nuestras dudas e inquietudes.

A la Universidad de América, sus profesores y directivos por haber sido partícipes de todo este proceso de aprendizaje y formación como profesionales.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	20
OBJETIVOS	22
1. ESTABLECIMIENTO DE LOS PARÁMETROS Y CONDICIONES DEL MÉTODO DE EXTRACCIÓN PRESENTES EN EL ESTADO DEL ARTE	23
1.1 IDENTIFICACIÓN DE LA MATERIA PRIMA	23
1.1.1 Generalidades de la planta	23
1.1.2 Cultivo	25
1.1.2.1 Rendimiento del cultivo	26
1.1.2.2 Condiciones de cultivo	27
1.1.3 Cannabis en Colombia	28
1.1.3.1 Normatividad en Colombia	29
1.1.3.2 Licencias	30
1.1.4 Especies de Cannabis	32
1.1.4.1 Cannabis Sativa	32
1.1.4.2 Cannabis Indica	32
1.1.4.3 Cannabis Rudelaris	32
1.1.4.4 Cannabis Afghanica	33
1.1.4.5 Híbridos	33
1.1.5 Especies de cannabis en Colombia	33
1.2 MÉTODOS DE EXTRACCIÓN	37
1.2.1 Extracción con fluido supercrítico	37
1.2.2 Extracción con aceites vegetales	40
1.2.3 Extracción mediante inmersión en solvente	41
1.2.4 Otros métodos de extracción	43
1.3 CONDICIONES Y PARÁMETROS DE LOS MÉTODOS DE EXTRACCIÓN	45
2. SELECCIÓN DEL MÉTODO DE OBTENCIÓN DEL ACEITE MEDIANTE COMPARACIÓN BIBLIOGRÁFICA	47
2.1 ELABORACIÓN DE LA MATRIZ DE COMPARACIÓN	47
2.1.1 Factores de Comparación	47
2.1.2 Asignación de peso para la comparación	48
2.1.3 Elección de método de extracción	48
2.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL PROCESO SELECCIONADO	49
2.2.1 Tratamientos previos a la extracción	50
2.2.1.1 Tamaño de partícula	50
2.2.1.2 Descarboxilación	52
2.2.2 Parámetros de la Extracción	54
2.2.2.1 Efecto de la presión y temperatura	54
2.2.2.2 Efecto de la composición de la muestra vegetal	58
2.2.3 Winterización	59
2.3 CONDICIONES DE OPERACIÓN	60

3. DETERMINACIÓN DE LAS CONDICIONES TÉCNICAS DEL PROCESO	62
3.1 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO	62
3.1.1 Etapa de adecuación de la materia prima	64
3.1.2 Etapa de Extracción	68
3.1.3 Etapa de refinamiento	73
3.2 DIAGRAMA DE BLOQUES DEL PROCESO	79
3.3 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO (PFD)	80
3.4 BALANCE DE MASA DEL PROCESO	81
3.5 EQUIPOS Y MATERIALES	83
3.5.1 Materias primas e insumos	83
3.5.2 Equipos	84
4. ESTIMACIÓN DE LOS COSTOS DE LA PROPUESTA DE DISEÑO	90
4.1 COSTOS DE IMPLEMENTACIÓN	90
4.1.1 Costos de materias primas e insumos	90
4.1.2 Costos de equipos de etapa de adecuación de materia prima	91
4.1.3 Costos de equipos de etapa de extracción	91
4.1.4 Costos de equipos de etapa de refinamiento	92
4.2 COSTOS DE OPERACIÓN	92
4.2.1 Costos energéticos	92
4.2.2 Costos de mano de obra	93
4.2.3 Costos de mantenimiento	94
4.3 COSTOS TOTALES	94
5. CONCLUSIONES	95
6. RECOMENDACIONES	96
BIBLIOGRAFÍA	97
ANEXOS	105

LISTA DE CUADROS

	pág.
Cuadro 1. Tipos de licencia para el manejo del cannabis en Colombia	31
Cuadro 2. Parámetros y condiciones de los métodos de extracción	46
Cuadro 3. Definición de puntajes para cada factor	48
Cuadro 4. Peso para cada factor de comparación	48
Cuadro 5. Matriz de comparación de métodos de extracción	49
Cuadro 6. Condiciones de operación	60

LISTA DE ECUACIONES

	pág.
Ecuación 1. Potencial de THC/CBD en una muestra vegetal	66
Ecuación 2. Relación extracto y solvente	69

LISTA DE IMÁGENES

	pág.
Imagen 1. Partes de la planta	24
Imagen 2. Cultivo en interior	25
Imagen 3. Cultivo en el exterior	26
Imagen 4. Especies de Cannabis	32
Imagen 5. The Parallel Pro™ equipo de extracción supercrítica	40
Imagen 6. VKL 100-10 Equipo de extracción con solvente	43
Imagen 7. Descarboxilación de THCA y CBDA	53
Imagen 8. Molino Fritsch Pulverisette 19	85
Imagen 9. Horno de secado DOFG	86
Imagen 10. Extractor ekstrakLAB E-180	87
Imagen 11. Enfriador HELI DW-86L58	88
Imagen 12. Evaporador LRE-20C2	89

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Precios de la producción de cannabis según país	27
Figura 2. Potencial de exportaciones de cannabis frente a otros sectores	29
Figura 3. Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas en la región Llanos Orientales	34
Figura 4. Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas en la región Cauca	35
Figura 5. Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas en la región de Santa Marta	36
Figura 6. Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas en la región del Eje Cafetero	37
Figura 7. Esquema de extracción con fluido supercrítico	39
Figura 8. Esquema de extracción con aceite de oliva	41
Figura 9. Esquema de extracción con inmersión en solvente	42
Figura 10. Esquema de destilación por arrastre de vapor	44
Figura 11. Esquema de extracción con hielo seco	44
Figura 12. Esquema de extracción con butano	45
Figura 13. Optimización del tamaño de partícula en la extracción de cannabinoides	52
Figura 14. Cantidad de extracto contra masa consumida de CO ₂ a presiones de 17, 24 y 34 MPa	55
Figura 15. Curva de extracción para diferentes variedades de cannabis	59
Figura 16. Diagrama de bloques del proceso	61
Figura 17. Diagrama de bloques de la etapa de adecuación de la materia prima	66
Figura 18. Diagrama de bloques de la etapa de extracción	69
Figura 19. Diagrama de bloques de la etapa de refinamiento	74
Figura 20. Diagrama de bloques del proceso	79
Figura 21. Diagrama PFD	80

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Cantidad de THC y CBD presentes en Cannabis Sativa, expresadas en μg	24
Tabla 2. Porcentajes de cannabinoides por variedad para cada una de las estrategias	54
Tabla 3. Solubilidad molar del CBD a diferentes presiones y temperaturas	57
Tabla 4. Propiedades de la flor seca recibida	65
Tabla 5. Balance de masa en el molino	67
Tabla 6. Balance de masa en el horno	68
Tabla 7. Balance de masa para el extractor	70
Tabla 8. Balance de masa para la cámara de despresurización	71
Tabla 9. Balance de masa para el compresor	72
Tabla 10. Balance de masa para el separador	73
Tabla 11. Balance de masa para el enfriador	75
Tabla 12. Balance de masa para el filtro	76
Tabla 13. Balance de masa para el evaporador	77
Tabla 14. Balance de masa para el mezclador	78
Tabla 15. Balance de masa para el condensador	78
Tabla 16. Balance de masa del proceso	81
Tabla 17. Materia prima y química para producir un lote	84
Tabla 18. Costos de materias primas e insumos para primera operación	90
Tabla 19. Costos de materias primas e insumos para operaciones futuras	91
Tabla 20. Costos de equipos de adecuación de materia prima	91
Tabla 21. Costos de equipos de extracción	92
Tabla 22. Costos de equipos de refinamiento	92
Tabla 23. Costos energéticos de equipos	93
Tabla 24. Costos de prestación de servicios	93

LISTA DE ANEXOS

	pag.
Anexo A. Ficha tecnica de los equipos usados en el escalamiento	106

LISTA DE ABREVIACIONES

CBD: Cannabidiol
CBDA: Acido cannabidiólico
CBG: Cannabigerol
CBN: Cannabinol
DMII: Durga Mata II CBD
GSC: Girl Scout Cookies
THC: Tetrahidrocannabinol
THCA: Acido tetrahidrocannabinólico

GLOSARIO

CANNABINOIDE: la palabra cannabinoides hace referencia a todas aquellas sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se enlazan con los receptores cannabinoides del cuerpo y del cerebro, y que tienen efectos similares a los producidos por la planta Cannabis sativa L.¹

FLUIDO SUPERCRÍTICO: es una sustancia que se encuentra en unas condiciones operativas de presión y temperatura superiores a las de su punto crítico.²

SOLVENTE: un solvente o disolvente es una sustancia que permite la dispersión de otra sustancia en esta a nivel molecular o iónico. Es el medio dispersante de la solución.³

¹ FUNDACION CANNA. ¿Qué son los cannabinoides? ¿Dónde se encuentran? (sitio web). España; [Consultado en: 08 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/cannabinoides>

² CARDONA, Carlos y ORREGO, Carlos. Título: Avances investigativos en la producción de biocombustibles. Manizales, Caldas, Colombia; 2009, 248. ISBN: 978-958-44-5261-0.

³ COVA, Viviana. Físico-química biológica. Santa fe, Argentina; 2018, 21 p. ISBN: en trámite.

RESUMEN

El siguiente trabajo de grado se origina al identificar la necesidad creciente del mercado mundial para el aceite de cannabis, siendo el objetivo de este realizar una propuesta para la obtención de un aceite de THC y/o CBD mediante el método de extracción con solvente.

Inicialmente se identificaron generalidades de la planta, definiendo las variedades de cannabis presentes, así como generalidades del cultivo, mostrando las ventajas que presenta Colombia frente a otros países, una vez conocido esto se procedió a la investigación de los diferentes métodos de extracción con solventes presentes en el estado del arte, estableciendo los rangos y condiciones de operación de los mismos, para proceder con la siguiente parte del trabajo.

Posteriormente se hizo la selección del método de obtención del aceite, comparando entre los métodos mencionados, haciendo uso de recursos como la matriz Pugh, una vez seleccionado se realizó un estudio bibliográfico sobre las variables presentes en el proceso, definiendo cómo afectan teóricamente al proceso, comparando entre diversos autores para determinar las condiciones de operación que se usaron en el posterior escalado del proceso.

Una vez determinadas estas condiciones se procede a realizar el escalado del proceso, para lo cual primero se hizo un diagnóstico del mercado objetivo, determinando el tamaño del mismo, y haciendo una estimación del porcentaje que se pensó ocupar con este diseño, aclarada la cantidad anual que se quería producir se hizo uso de balances de masa, los cuales junto a un diagrama de bloques y un diagrama de flujo de proceso (PFD) permitieron identificar y dimensionar los equipos necesarios, para finalmente estimar los costos de la propuesta de diseño.

PALABRAS CLAVE: Aceite de cannabis, extracción con solvente, fluido supercrítico, THC, CBD.

ABSTRACT

The following degree work originates from identifying the growing need of the world market for cannabis oil, being the objective of this to make a proposal for obtaining a THC and/or CBD oil using the method of extraction with solvent.

Initially the generalities of the plant were identified, defining the varieties of cannabis present, as well as the generalities of cannabis cultivation, displaying the advantages that Colombia presents compared to other countries, once this was known, the investigation proceeded to the investigation of the different methods of extraction with solvent present in the state of the art, establishing the ranges and conditions of operation of those, to proceed with the next part of the work.

Later a selection of the method of obtaining the oil was made, comparing between the selected methods, making use of resources like the Pugh matrix, once selected once selected, a bibliographic study was carried out on the variables present in the process, defining how those affect theoretically the process, comparing between different authors in order to determine the conditions of operation that would be used in following escalation of the process.

Once these conditions were determined the escalation of the process is carried out, for which first a diagnostic of the objective market was made, determining the size of the same, and making an estimation of the percentage that the process could occupy, once defined the annual quantity that could be produced the balance mass was used, which together with a block diagram and a process flow diagram (PFD) allowed to identify and size the necessary equipment, to finally estimate the costs of the design proposal.

KEYWORDS: Cannabis oil, extraction with solvent, supercritical fluid, THC, CBD.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad los cultivos de cannabis han venido en crecimiento, esto debido a la implementación de la Ley 1787 de 2016, la cual permite el cultivo y fabricación de insumos y productos de esta planta con propósitos medicinales. Esta ley ha sido el primer paso en Colombia hacia una revolución en la industria, la cual se espera que alcance el billón de dólares y que se dupliquen las licencias durante el transcurso del año 2019⁴; atrayendo inversionistas como la firma canadiense PharmaCielo, la cual en el 2019 obtuvo la certificación ISO 9001, permitiéndole el cultivo y procesamiento de cannabis medicinal en Colombia; se encuentra además Aphria, compañía que cuenta con 23 hectáreas para cultivo en el Caldas, y que espera a finales del año 2019 empezar a comercializar productos a base de cannabis.

El negocio del cannabis legal es un mercado que se encuentra en rápido crecimiento, se estima que para el 2027 el valor global de este alcance los 73,6 billones de dólares⁵, siendo un campo amplio para invertir en investigación y explotación de posibles productos a realizar. Se espera que Colombia sea uno de los países más importantes en cuanto a la industria cannábica se refiere, que puede llegar a superar incluso al mercado del café y las flores⁶, es por lo tanto un mercado en auge, presentando entonces un buen potencial para generar industria, principalmente en exportaciones.

El uso de cannabis con fines recreativos y medicinales ha estado presente desde tiempos antiguos en países orientales, debido a su capacidad para el tratamiento de enfermedades de diversa índole, como pueden ser dolores, espasmos musculares, convulsiones. El aceite de cannabis proporciona una solución de fácil acceso a personas del común interesadas en el tratamiento de las afectaciones nombradas anteriormente, es por ello que los avances en la caracterización y desarrollo del extracto de aceite se han convertido en una de las ramas de investigación más importantes para el campo de la medicina alternativa, proporcionando así una buena posibilidad para incursionar en este.

⁴ CARDONA, Andres. Cuáles serán los cultivos y producciones más rentables en Colombia para el 2019. [en línea]. Agronegocios. Colombia. (19 de diciembre de 2018). [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.agronegocios.co/agricultura/cannabis-pasifloras-orquideas-aguacate-hass-y-tilapia-seran-cultivos-rentables-para-2019-2806805>

⁵ GRAND VIEW RESEARCH. Legal Marijuana Market Size Worth \$73.6 Billion By 2027. (sitio web). [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-legal-marijuana-market>

⁶ LÓPEZ, Joaquín. Potencial de las exportaciones de Cannabis de Colombia Sería Mayor al del Petróleo. [en línea]. Agronegocios. Colombia. (4 de septiembre de 2019) [Consultado: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.agronegocios.co/agricultura/potencial-de-las-exportaciones-de-cannabis-de-colombia-seria-mayor-al-petroleo-2904326#>

De esta manera, en este proyecto se plantea una propuesta para la obtención del aceite de cannabis de THC y/o CBD, diseñando un escalamiento del proceso de acuerdo a la necesidad del mercado actual, con la posibilidad de escalar a futuro si así fuese requerido.

Para lo cual se desarrollan 4 capítulos, en el primero se estudian las diferentes especies de plantas de cannabis en Colombia, teniendo en cuenta generalidades de las mismas, y los diferentes métodos de extracción (extracción con fluido supercrítico, extracción mediante inmersión con solvente y extracción con aceite vegetal) con sus respectivos parámetros y condiciones de operación. En el siguiente capítulo se escoge el método de extracción a estudiar mediante la matriz Pugh, tomando como factores de comparación el precio utilizar cada extracción, la eficiencia del proceso y la seguridad del producto, tomando como método a estudiar la extracción con fluido supercrítico CO₂, y del cual se hace una revisión bibliográfica de diferentes autores que llevaron a cabo investigaciones de la misma, para determinar las condiciones de operación y realizar una metodología del proceso, con lo que posteriormente se realiza el escalado del proceso, para lo cual se definen etapas del proceso (etapa previa a la extracción, extracción del aceite y refinamiento) y equipos requeridos para cada etapa del proceso. En el capítulo final se hace un estimado de los costos de la propuesta, teniendo en cuenta costos de materias primas, reactivos y equipos necesarios por etapa, para finalmente dar un estimado del proceso en total.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una propuesta de obtención de un aceite de THC y/o CBD por el método de extracción con solvente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer los parámetros y condiciones de los métodos de extracción presentes en el estado del arte.
2. Seleccionar el método de obtención del aceite mediante comparación bibliográfica.
3. Determinar las condiciones técnicas del proceso de producción para el aceite.
4. Estimar los costos de la propuesta de diseño.

1. ESTABLECIMIENTO DE LOS PARÁMETROS Y CONDICIONES DEL MÉTODO DE EXTRACCIÓN PRESENTES EN EL ESTADO DEL ARTE

En este capítulo se revisan las generalidades de la planta de cannabis, así como diferentes métodos de obtención de aceite de cannabis mediante el uso de solvente, para determinar la viabilidad de los métodos y sus resultados.

Inicialmente, se procede a la caracterización de la materia prima, principalmente mediante una revisión bibliográfica de las variedades de cannabis cultivadas en Colombia, identificando en estas las composiciones de cannabinoides, principalmente THC y CBD, las cuales son de gran importancia en el aceite de cannabis, pues son los que aportan la capacidad medicinal a este, se identifican además las partes de la planta que contienen el mayor contenido de estos compuestos para su uso en la extracción.

Finalmente, se consideran diferentes métodos de extracción: con fluido supercrítico, con aceite de oliva, con inmersión en solvente, entre otros. De igual forma se revisan las variables a tener en cuenta en cada uno de los métodos de extracción, que son: temperatura de operación, solvente a utilizar y presión del proceso.

1.1 IDENTIFICACIÓN DE LA MATERIA PRIMA

1.1.1 Generalidades de la planta. Las plantas medicinales han estado presentes en toda la historia de la humanidad, el cannabis no es la excepción, sus primeros registros se encuentran en literatura hindú, donde se usaba como antimigrañoso, estimulador de sueño, entre otros. En China y Egipto se utilizaba con fines terapéuticos, como el tratamiento de la malaria y aliviar dolores en enfermedades reumáticas⁷. Posee más de 400 componentes químicos, de los cuales más de 60 son cannabinoides⁸. Estos se encuentran distribuidos en toda la planta y para este trabajo se enfocará en el THC y CBD, los cannabinoides principales.

Los cannabinoides se distribuyen en varias partes de la planta, como las semillas, las raíces, los tallos, las hojas y las flores (ver Imagen 1). Destacan además entre estas partes los tricomas, pequeñas protuberancias capilares que se encuentran distribuidos entre la planta de cannabis, en los cuales se acumulan los cannabinoides y los terpenos⁹.

⁷ COVARRUBIAS-GÓMEZ, Alfredo. Utilidad de la cannabis sp. en la medicina: Una perspectiva basada en la historia. En: *Revista mexicana de medicina*. vol, 34. nro 2. p. 139. 0185-1012

⁸ ATAKAN, Zerrin. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. En: *Therapeutic advances in psychopharmacology*. Londres: King's College London, diciembre de 2012, vol 2, nro 6. p. 241-242. [Consultado: 01 de junio de 2020] DOI: .1177/2045125312457586

⁹ ANDRE, Christelle. HAUSMAN, Jean-Francois y GUERREIRO, Gea. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. En: *Frontiers in plant science*. 4 de febrero de 2016. vol 7. nro 19. p 6. DOI: 10.3389/fpls.2016.00019

Imagen 1. Partes de la planta.



Fuente: MANITOBA HARVEST. What is CBD? Sitio web. Manitoba Harvest. [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://manitobaharvest.com/blogs/hemp-resource-hub/what-is-cbd>

Estos cannabinoides se distribuyen en diferentes cantidades, en la tabla 1 se muestran los contenidos de THC y CBD en diversas partes de la planta en una muestra común de Cannabis Sativa, según estudios de diversos autores. De lo cual se puede observar que la mayor cantidad de cannabinoides se presentan en la flor, 38.15% de THC y 4.80% de CBD más que en las hojas, haciendo de esta la parte de la planta preferible para su uso en extracción.

Tabla 1. Cantidad de THC y CBD presentes en Cannabis Sativa, expresadas en µg

	Raíz	Semilla	Tallo	Hojas	Flor
THC	-	3-29	196-475	2000	76300
CBD	14,3	67-244	179	1790	8590

Fuente: ANDRE, Christelle. HAUSMAN, Jean-Francois y GUERREIRO, Gea. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. En: Frontiers in plant science. 4 de febrero de 2016. vol 7. nro 19. p 4. DOI: 10.3389/fpls.2016.00019

1.1.2 Cultivo. Un cultivo de cannabis como cualquiera otra planta requiere de luz continua, un nivel adecuado de agua, un medio de cultivo y calor para poder crecer. Los cultivos pueden ser de interior o exterior¹⁰.

El cultivo en interior necesita de mayor cuidado en cuanto los factores nombrados anteriormente, la luz debe ser una de intensidad adecuada, además de ser continua, el aire aporta dióxido de carbono, el agua no debe ser excesiva y la planta debe tener un medio lleno de nutrientes para su crecimiento¹¹. Generalmente se hace uso de invernaderos y de luz artificial para controlar las condiciones de cultivo, siendo de este cultivo la gran ventaja de poder estandarizar el producto final, a un mayor costo de producción comparado al cultivo en exterior.

Imagen 2. Cultivo en interior.



Fuente: LA MARIHUANA. 10 Reglas de Cultivo en Interior. [sitio web] [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.lamarihuana.com/10-reglas-de-oro-para-el-cultivo-interior/>

El cultivo en exterior depende exclusivamente de las condiciones climáticas de la región donde se lleva a cabo, por tanto se recomienda lugares donde puedan estar expuestas al sol el mayor tiempo posible, también el aire debe ser adecuado, y el suelo debe ser sustrato de nutrientes para un buen crecimiento¹². Una gran desventaja de los cultivos en el exterior son los cambios en el ambiente, los cuales causarán una variedad en los porcentajes de cannabinoides finales y en la producción final, haciendo difícil la estandarización.

¹⁰ CERVANTES, Jorge. Marihuana: Horticultura del cannabis la biblia del cultivador médico del interior y exterior. 5ta ed. Estados Unidos. Van Patten Publishing. 2007. p. 2. ISBN: 1878823248

¹¹ Ibid. p. 2.

¹² ALCHIMIA WEB. Máxima producción de marihuana en exterior. [sitio web]. España [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.alchimiaweb.com/blog/maxima-produccion-marihuana-exterior/>

Imagen 3. Cultivo en el exterior.



Fuente: YASVINSKI, David. Stepping outside: Canada's outdoor cannabis operations surge past indoor grows for first time. [En Línea]. Canadá. [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.thegrowthop.com/cannabis-news/stepping-outside-canadas-outdoor-cannabis-operations-surge-past-indoor-grows-for-first-time>

1.1.2.1 Rendimiento del cultivo. La planta de cannabis lleva a cabo un ciclo anual en países donde rigen las estaciones, comenzando a plantarse en primavera, para en verano aprovechar las mejores condiciones y en otoño recoger los frutos¹³.

Esta limitación no perjudica a países que se encuentran en la línea del ecuador, como Colombia, en donde se pueden obtener hasta 4 cosechas anuales¹⁴, teniendo en cuenta que una hectárea puede tener hasta 7.000 plantas, de las cuales cada una producirá hasta 450 gramos de flor seca, en palabras de Gustavo Escobar¹⁵, cofundador Cleaver Leaves, se suma a esto los bajos costos de producción relativo a otros países, en Colombia para la empresa Clever Leaves producir un gramo de flor seca de cannabis les cuesta aproximadamente 4 centavos de dólar, comparado

¹³ CERVANTES, Jorge. Marihuana: Horticultura del cannabis la biblia del cultivador médico del interior y exterior. 5ta ed. Estados Unidos. Van Patten Publishing. 2007. p. 2. ISBN: 1878823248

¹⁴ GALINDO, Laura. Revista Diners. ¿Por qué Colombia puede ser potencia mundial en cannabis medicinal? [en línea] Colombia. (08 de junio de 2019) [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: https://revistadiners.com.co/tendencias/68844_por-que-colombia-puede-ser-potencia-mundial-en-cannabis-medicinal/

¹⁵ CARDONA, Andres. Agronegocios. Conozca los Diferentes Tipos de Cultivos si Quiere Emprender en la Industria Cannábica. [en línea] Colombia. (27 de febrero de 2019) [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.agronegocios.co/agricultura/conozca-los-diferentes-tipos-de-cultivos-si-quiere-emprender-en-la-industria-cannabica-2832528>

con Canadá en donde los precios más bajos reportados se acercan a 1 dólar por gramo de producto, además, según el director corporativo de Pharmacielo en una entrevista con Cannabis Business Times, los suelos fértiles, la temperatura y el ciclo día-noche de 12 horas hacen de Colombia el mejor lugar del mundo para cultivar cannabis¹⁶, en la figura 1 se puede apreciar una comparativa realizada entre diferentes países en cuanto al precio de producción de flor de cannabis, en esta se observa que Colombia posee el precio de producción mas bajo comparado con otros países productores como Holanda, Canada, Perú y Bolivia.

Figura 1. Precios de la producción de cannabis según país.

Valores por gramo



Fuente: LOPEZ, Joaquin. Los costos que hay cuando recién se comienza en un cultivo de cannabis a nivel local. [en línea]. Agronegocios. Colombia. (11 de septiembre de 2019) [Consultado en: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.agronegocios.co/tecnologia/los-costos-que-hay-cuando-recien-se-comienza-en-un-cultivo-de-cannabis-a-nivel-local-2906598>

1.1.2.2 Condiciones de cultivo. En el momento de realizar el cultivo, se requieren ciertas condiciones para que el cultivo sea efectivo, las cuales son las siguientes:

- **pH:** Se prefiere un pH neutro de 7, un medio más ácido o alcalino retarda el crecimiento de las plantas¹⁷.
- **Temperatura:** Se busca una temperatura cercana a los 23°C, temperaturas mayores a 30°C retardan el crecimiento de la planta, y menores a 12°C pueden dañar la planta o matarla¹⁸.

¹⁶ DELGADO, Diana. Medical Cannabis Exports in Colombia Promise Massive Market Potential [en línea]. Cannabis Business Times. Estados Unidos; (13 de febrero de 2020) [Consultado: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cannabisbusinesstimes.com/article/colombia-medical-cannabis-exports-rising/>

¹⁷ GREEN, Greg. The Cannabis Grow Bible: The Definitive Guide to Growing Marijuana for Recreational and Medical Use. 2da ed. Estados Unidos. Green Candy Press. 2009. p 170. ISBN: 1931160589

¹⁸ LEAFLY. How to Grow Marijuana Outdoors: a Beginner's Guide. [en línea]. Estados Unidos; (02 de abril de 2020) [Consultado: 01 de junio de 2020]. Disponible en:

- **Nutrientes:** Como todas las plantas los principales nutrientes que necesita el cannabis para su crecimiento son nitrógeno, fósforo y potasio, se prefiere que estos nutrientes estén presentes en el suelo en igual porcentaje¹⁹.
- **Luz:** Inicialmente se prefiere un fotoperiodo de 18 a 24 horas de luz continua, para inducir la fase vegetativa, una vez las plantas tengan unos 2 meses de edad se reduce el fotoperiodo a 12 horas de luz continua, lo cual es ideal para la formación de flores en el cannabis²⁰.
- **Aire y Humedad:** Las plantas de cannabis requieren de continuo aire fresco para su crecimiento, en caso de cultivos en el interior se recomienda el uso de ventiladores para circular el aire, además se prefiere una humedad relativa entre 40% y 80%²¹.

1.1.3 Cannabis en Colombia. Al quedar demostrado el gran potencial de Colombia para la siembra de semillas de Cannabis, el gobierno firmó decretos para la regulación de uso científico y medicinal, el decreto 613 de 2017 deriva en permisos que el ministerio de salud y protección social otorga a los solicitantes para su producción²².

Con este panorama de marco legal para cultivo de plantas de cannabis, la producción en suelo colombiano ha llegado a alrededor de 160 empresas con licencia operando en la actualidad, ocupando 22 de los 32 departamentos. La inversión extranjera es el foco del capital nacional, ya que ocupa el 70% de la producción, lo que se traduce en cerca de 100 millones de dólares en ganancias de exportaciones de flor seca hechas hasta 2020, que según Fedesarrollo puede alcanzar los 800 millones de dólares en 2025 y llegar a los 1.3 billones de dólares en 10 años²³. Otra proyección se puede observar en la figura 2, realizada por los exministros Juan Carlos Echeverry y Tomás González en la cual, si bien no dan fechas estimadas, las exportaciones de cannabis superarían no solo a las del

<https://www.leafly.com/news/growing/outdoor-cannabis-grows-101-everything-you-need-to-start-growing-o>

¹⁹ GREEN, Greg. Op. Cit., p. 171.

²⁰ CERVANTES, Jorge. Marihuana: Horticultura del cannabis la biblia del cultivador médico del interior y exterior. 5ta ed. Estados Unidos. Van Patten Publishing. 2007. p. 165. ISBN: 1878823248

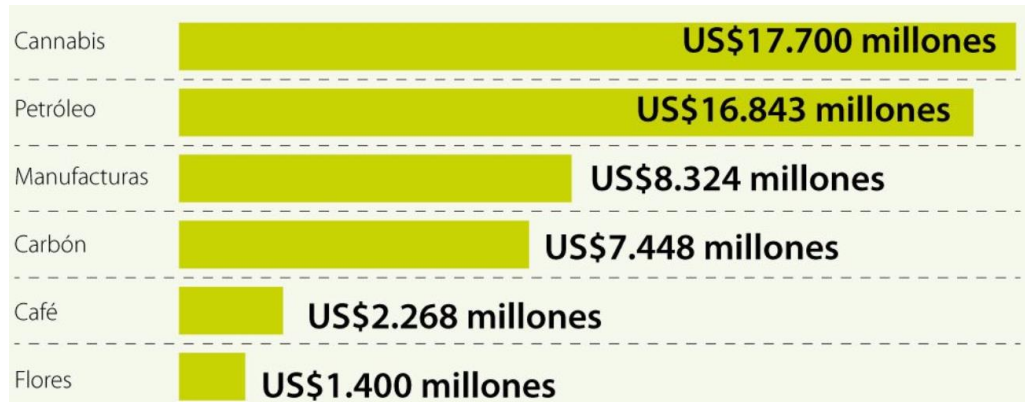
²¹ GREEN, Greg. The Cannabis Grow Bible: The Definitive Guide to Growing Marijuana for Recreational and Medical Use. 2da ed. Estados Unidos. Green Candy Press. 2009. p 198. ISBN: 1931160589

²² COLOMBIA, MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 613 (10, abril, 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. [en línea]. Bogotá, D.C. El Ministerio. 2016. 15 p. [Consultado en: 01 de julio de 2020] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-613-de-2017.pdf>

²³ DELGADO, Diana. Medical Cannabis Exports in Colombia Promise Massive Market Potential [En Línea] Cannabis Business Times. Estados Unidos; (13 de febrero de 2020) [Consultado: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cannabisbusinesstimes.com/article/colombia-medical-cannabis-exports-rising/>

petróleo, si no también a industrias tradicionales de Colombia como las del café y flores.

Figura 2. Potencial de exportaciones de cannabis frente a otros sectores.



FUENTE: LÓPEZ, Joaquín. Potencial de las exportaciones de Cannabis de Colombia Sería Mayor al del Petróleo. [en línea]. Agronegocios. Colombia. (4 de septiembre de 2019) [Consultado: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.agronegocios.co/agricultura/potencial-de-las-exportaciones-de-cannabis-de-colombia-seria-mayor-al-petroleo-2904326#>

1.1.3.1 Normatividad en Colombia. En los últimos años se han aprobado diferentes leyes, decretos y resoluciones, que han permitido el acceso de empresas a la industria del cannabis, desde el cultivo hasta el procesamiento, las principales se evidencian a continuación:

- **Ley 30 de 1986:** Reglamenta los cultivos de plantas de las cuales se producen estupefacientes por parte de las comunidades indígenas²⁴.
- **Ley 1787 de 2016:** Por la cual se pueden expedir licencias que permitan la importación, exportación, fabricación, entre otros de cannabis y sus derivados²⁵.
- **Decreto 613 de 2017:** Reglamenta la ley 1786, permite a personas naturales y jurídicas acceder a la industria del cannabis²⁶.
- **Resolución 2891 de 2017:** Establece el manual de seguimiento y control de licencias expedidas para la fabricación de derivados de cannabis²⁷.

²⁴ COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Ley 30. (31, enero, 1986). Por la cual se adopta el Estatuto Nacional de Estupefacientes y se dictan otras disposiciones. En: Congreso de Colombia. Bogotá D.C. 1986. 10 p.

²⁵ COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Ley 1787. (06, julio, 2016). Por medio de la cual se reglamenta el acto legislativo 02 de 2009. En: Congreso de Colombia. Bogotá D.C. 2016. 2 p.

²⁶ COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 613. (10, abril, 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. En: Presidencia de la república de Colombia. Bogotá D.C. 2017. 2 p.

²⁷ COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 2891. (11, agosto, 2017). Por el cual se establece el manual tarifario de evaluación y seguimiento y control aplicable a

- **Resolución 2892 de 2017:** Expide la reglamentación relacionada con el otorgamiento de las licencias para la producción de cannabis y sus derivados²⁸.

1.1.3.2 Licencias. Son las autorizaciones que se otorgan a través de un acto administrativo para poder realizar actividades con cannabis, existen varios tipos los cuales se evidencian en el cuadro 1.

las licencias de fabricación de derivados de cannabis para uso medicinal y científico. En: El ministerio. Bogotá D.C. 2017. 1 p.

²⁸ COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 2892. (11, agosto, 2017). Por medio de la cual se expide reglamentación técnica asociada al otorgamiento de la licencia para la producción y fabricación de derivados de Cannabis. En: El ministerio. Bogotá D.C. 2017. 1 p.

Cuadro 1. Tipos de licencia para el manejo del cannabis en Colombia.

Tipos de Licencia	Modalidades	Autoridad Competente
Fabricación de derivados de cannabis	Uso nacional	Ministerio de Salud y Protección Social
	Investigación científica	
	Exportación	
Uso de semillas para siembra	Comercialización o entrega	
	Fines científicos	
Cultivo de plantas de cannabis psicoactivo	Producción de semillas para siembra	Ministerio de Justicia y del Derecho *En la modalidad de fabricación de derivados de la licencia de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo, se debe contar previamente con la licencia de fabricación de derivados o constancia de que se encuentra en trámite.
	Producción de grano	
	Fabricación de derivados*	
	Fines científicos	
	Almacenamiento	
Cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo	Disposición final	
	Producción de grano y de semillas para siembra	
	Fabricación de derivados	
	Fines industriales	
	Fines científicos	
	Almacenamiento	
	Disposición final	

Fuente: OBSERVATORIO DE DROGAS DE COLOMBIA. ABC para solicitar las licencias de uso de semillas para siembra y cultivo de plantas de cannabis psicoactivo y no psicoactivo con fines médicos y científicos. 4 p. [Consultado en: 01 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/otros/cannabis/CB001032_guia_solicitud_licencias_cannabis.pdf

1.1.4 Especies de Cannabis. Existen cuatro especies principales de cannabis en el mundo, sativa, indica, ruderalis y afghanica, las cuales se observan en la imagen 4. Las cuales poseen características que las definen y son las siguientes.

Imagen 4. Especies de Cannabis.



Fuente: PANTEÓN. Variedades de marihuana. [sitio web]. Colombia. [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.panteon.co/pages/variedades-de-marihuana>

1.1.4.1 Cannabis Sativa. Esta especie tiene características que llegan a depender del lugar donde crece, sin embargo, hay ciertos rasgos predominantes, como es su gran altura con respecto a las demás, puede llegar a medir 4.5m, sus ramas son largas y espaciosas entre ellas, y sus flores son pocas. Es la indicada para cultivo de exterior, en interior puede ser conflictivo debido a su altura, ya que, la luz artificial usada se queda corta y no es tan eficiente. En países como Colombia, Jamaica, México y Tailandia, sus variedades poseen un porcentaje de THC superior al CBD; sin embargo, el cáñamo es una variedad del Cannabis sativa y sus niveles de THC son imperceptibles, tanto así, que sus usos son enfocados en la fibra de cáñamo²⁹.

1.1.4.2 Cannabis Indica. Esta especie es la preferida para cultivo interior, debido a su crecimiento que es de menor tamaño y más arbustivo, como lo define Cervantes³⁰, de hojas anchas y flores densas, y en algunas variedades los cogollos alcanzan unos colores rojizos o anaranjados. Sus variedades tienen porcentajes de THC mayores al CBD, por tanto va un poco más enfocado al cannabis medicinal, ideal para combatir insomnio, ansiedad y dolor³¹.

1.1.4.3 Cannabis Rudelaris. Esta planta es de poca estatura, contiene bajos niveles de THC, pero que compensa con su rápido ciclo de floración, a las pocas semanas de crecimiento. El fotoperiodo no funciona en esta especie, no induce la floración. La cannabis ruderalis se define casi como una mala hierba, su consumo está lejos de los efectos que identifican a las otras especies de cannabis, por esta razón, cultivadores usan sus genes en otras especies para aprovechar la rápida floración de la misma³².

²⁹ CERVANTES, Jorge. Marihuana: Horticultura del cannabis la biblia del cultivador médico del interior y exterior. 5ta ed. Estados Unidos. Van Patten Publishing. 2007. p. 10-11. ISBN: 1878823248

³⁰ Ibid, p. 11.

³¹ Fuente: PANTEÓN. Variedades de marihuana. [sitio web]. Colombia. [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.panteon.co/pages/variedades-de-marihuana>

³² CERVANTES, Jorge. Op. Cit p. 12

1.1.4.4 Cannabis Afghánica. Especie bastante baja, llega a alcanzar alturas de 2m aproximadamente, de hojas anchas y enramado denso. Se usa principalmente para la obtención de hachís, rico en cannabinoides y se suele confundir con la Cannabis Indica debido a que las plantas son bastantes similares³³.

1.1.4.5 Híbridos. La hibridación entre especies es lo más común en las plantas de cannabis, en la actualidad es casi imposible encontrar especies puras y lo más común es encontrar híbridos entre Cannabis sativa e indica³⁴. El objetivo de hibridar especies es destacar características de una y de otra planta, teniendo en cuenta las diferentes cantidades de variedades por especie, las combinaciones son casi infinitas, hay hibridaciones con una especie dominante y una recesiva, y algunas realmente híbridas de 50% de cada especie³⁵.

1.1.5 Especies de cannabis en Colombia. Las principales especies de cannabis que se pueden encontrar en Colombia son Cannabis Sativa, que contiene un alto contenido de THC y CBD³⁶, y Cannabis Indica, también con alto contenido de THC. Las siguientes figuras exponen los porcentajes de THC y CBD en cultivos de cuatro regiones de Colombia.

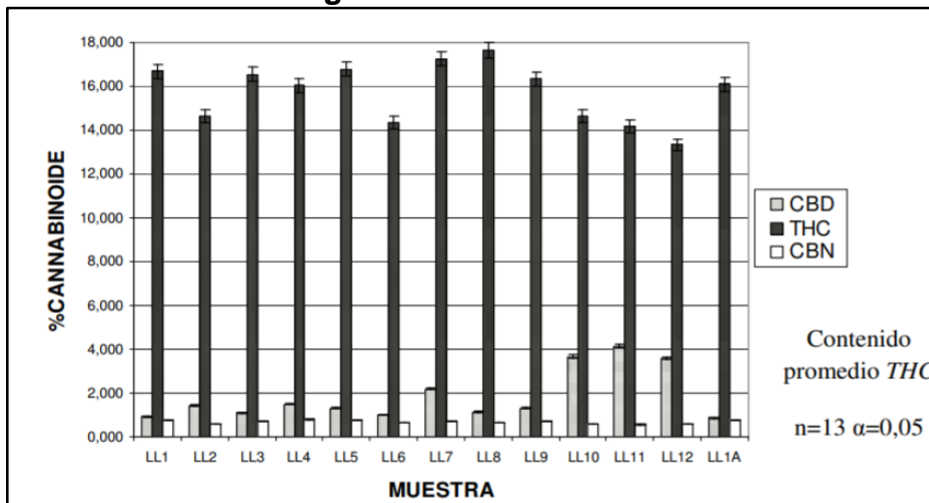
³³ Ibid, p. 13

³⁴ WHITE, John. Hybrid Marijuana [en línea]. CNBS. Estados Unidos. [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.cnbs.org/cannabis-types/hybrid-cannabis/>

³⁵ MICHAELS, Dan. What is hybrid cannabis? And is it right for me?. [En línea]. GreenState. Estados Unidos (23 de febrero de 2008) [Consultado en: 02 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.greenstate.com/explained/what-is-hybrid-marijuana-and-is-it-right-for-me/>

³⁶ AIZPURUA-OLAIZOLA, Oier. et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. En: *Journal of Natural Products*. vol, 79. nro 2. p. 325. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00949.

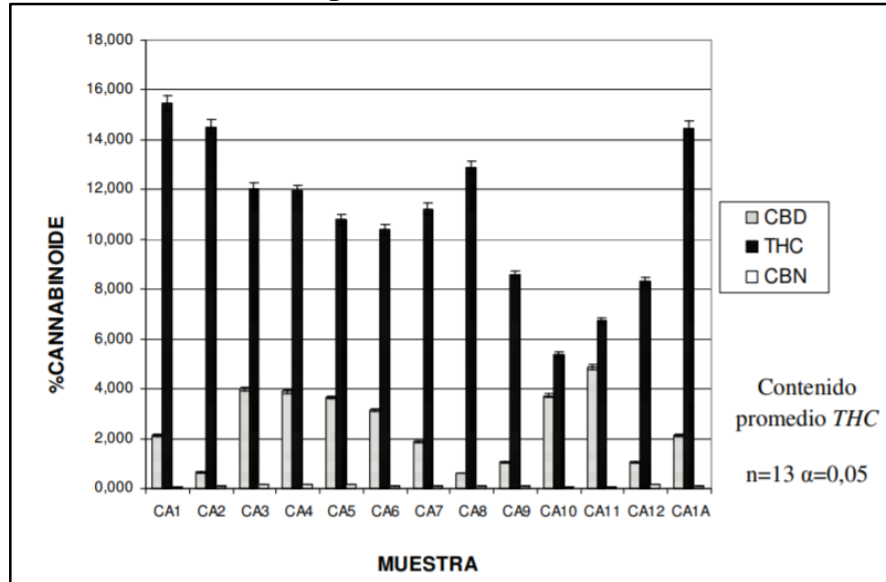
Figura 3. Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas en la región Llanos Orientales.



*Nota: Donde n es el numero de muestras y α es el nivel de significación.

Fuente: FLORIAN, Nestor. PARADA, Fabian. GARZON, William. Estudio del Contenido de Canabinoides En Muestras De Marihuana (Cannabis Sativa L.) Cultivadas En Varias Regiones De Colombia. En: *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. vol, 15. nro, 2. p, 5. Universidad de Antioquia, Medellín. 2009. ISSN: 0121-4004

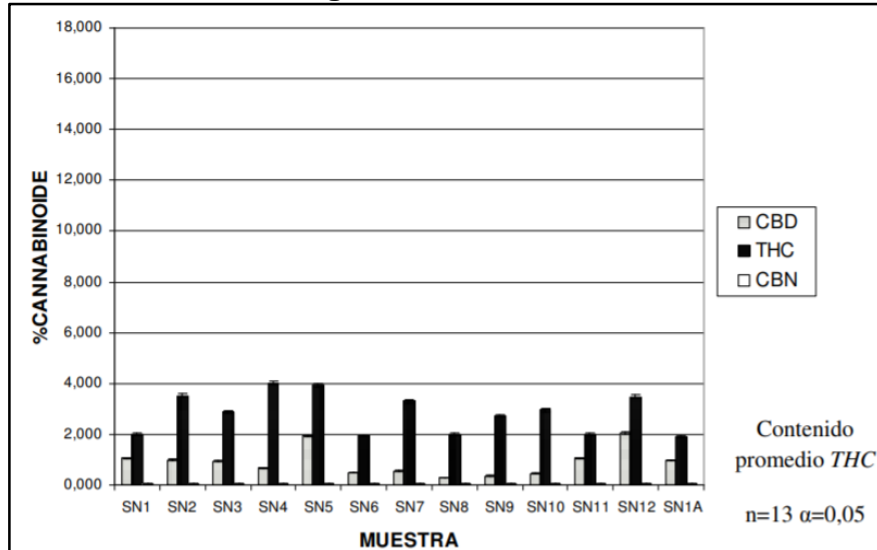
Figura 4. Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas en la región Cauca.



*Nota: Donde n es el numero de muestras y α es el nivel de significación.

Fuente: FLORIAN, Nestor. PARADA, Fabian. GARZON, William. Estudio del Contenido de Canabinoides En Muestras De Marihuana (Cannabis Sativa L.) Cultivadas En Varias Regiones De Colombia. En: *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. vol, 15. nro, 2. p, 6. Universidad de Antioquia, Medellín. 2009. ISSN: 0121-4004

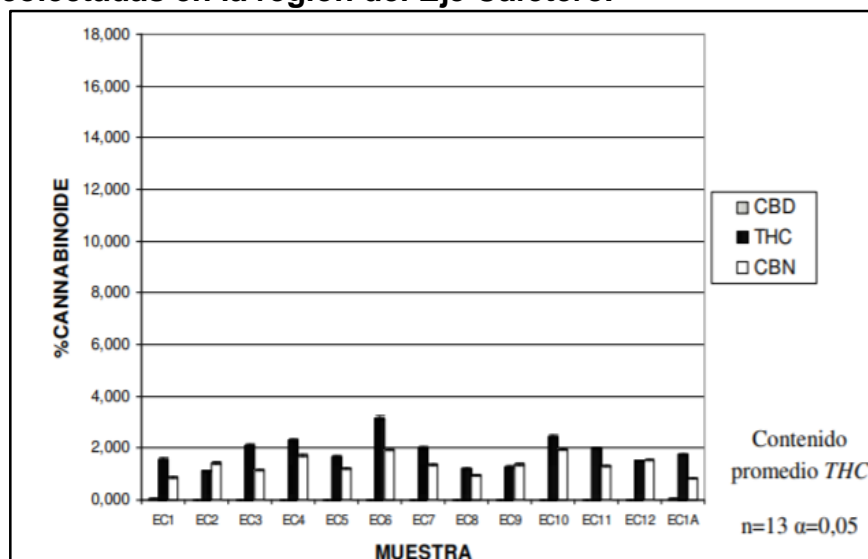
Figura 5. Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas en la región de Santa Marta.



*Nota: Donde n es el numero de muestras y α es el nivel de significación.

Fuente: FLORIAN, Nestor. PARADA, Fabian. GARZON, William. Estudio del Contenido de Canabinoides En Muestras De Marihuana (*Cannabis Sativa L.*) Cultivadas En Varias *Regiones De Colombia*. En: *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. vol, 15. nro, 2. p, 6. Universidad de Antioquia, Medellín. 2009. ISSN: 0121-4004

Figura 6. Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas en la región del Eje Cafetero.



*Nota: Donde n es el numero de muestras y α es el nivel de significación.
Fuente: FLORIAN, Nestor. PARADA, Fabian. GARZON, William. Estudio del Contenido de Canabinoides En Muestras De Marihuana (Cannabis Sativa L.) Cultivadas En Varias Regiones De Colombia. En: *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. vol, 15. nro. 2. p. 6. Universidad de Antioquia, Medellín. 2009. ISSN: 0121-4004

De lo anterior se pueden sacar algunas conclusiones importantes, por ejemplo, las muestras de los Llanos Orientales llegan a tener hasta un 15% de THC, mientras que las del Cauca hasta un 10% indicando que en estas zonas se cultiva Cannabis Sativa mejorada³⁷. Por otro lado, las muestras de la zona de Santa Marta y el Eje Cafetero llegan a tan solo 3% y 2% respectivamente. Además, se puede apreciar el contenido de CBD en las muestras, estando cerca a la mitad en proporción del THC, lo que indica que en su mayoría son sativa; por tanto, en Colombia prevalece el cannabis en THC.

1.2 MÉTODOS DE EXTRACCIÓN

1.2.1 Extracción con fluido supercrítico. La extracción con fluido supercrítico es visto como una alternativa verde, sostenible y amigable con el medio ambiente capaz de reemplazar o complementar otros métodos de extracción, se caracteriza principalmente por tener altos flujos de transferencia de masa, además de selectividad hacia diferentes cannabinoides al alterar parámetros de temperatura y

³⁷ FLORIAN, Nestor. PARADA, Fabian. GARZÓN, William. Estudio del Contenido de Canabinoides En Muestras De Marihuana (Cannabis Sativa L.) Cultivadas en Varias Regiones de Colombia. En: *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. vol, 15. nro. 2. p. 8. Universidad de Antioquia, Medellín. 2009. ISSN 0121-4004

presión, con la principal ventaja de producir productos libres de residuos de solvente³⁸.

Esta es una técnica de extracción que se puede usar para extraer cannabinoides presentes en una muestra vegetal, como lo son el THC y el CBD³⁹, mediante el uso de dióxido de carbono CO₂, el cual al igual que los cannabinoides es de naturaleza apolar⁴⁰, lo que facilita la extracción de productos de interés.

Para esto se usa el CO₂ líquido en condiciones supercríticas, de presión y temperatura superiores a 74 bar y 31°C respectivamente, el material vegetal sólido se carga a una cámara de presión, donde se bombea el CO₂, los cannabinoides se disolverán en este formando una solución, esta pasará a una cámara de asentamiento, donde los sólidos se precipitan separándose del CO₂, el cual es extraído y comprimido para futuras extracciones; el proceso toma aproximadamente 8 horas para procesar 60 kg de material vegetal.⁴¹ Sin embargo, CO₂ también extraerá ceras, lípidos y otros componentes apolares⁴².

El CO₂ como solvente es uno de los más seguros, y ha sido catalogado por la FDA (Food And Drugs Administration) como seguro para extracciones industriales⁴³, con la gran ventaja que hay menos riesgo de comprometer los componentes volátiles presentes en el cannabis debido a la temperatura de operación⁴⁴, además que presenta gastos energéticos bajos, pues no hay necesidad de suministrar energía para separar al solvente del extracto. Existe sin embargo la desventaja de la presión de operación, se supone un costo agregado debido a la necesidad de equipos especializados en el manejo de altas presiones.

³⁸ ALADÍĆ, Krusnoslav, et al. Supercritical CO₂ extraction of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil. En: *Industrial Crops and Products*, 2015. vol 76. p. 472. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.07.016

³⁹ DA PORTO, Carla. DECORTI, Deborah y TUBARO Franco. Fatty acid composition and oxidation stability of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil extracted by supercritical carbon dioxide. En: *Industrial Crops and Products*, 2012, vol 36. p 401-404. DOI: 10.1016/j.indcrop.2011.09.015

⁴⁰ HAZEKAMP, Arno. ROMANO, Luigi. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. En: *Cannabinoids*. Italia. 2013, vol 1. nro 1, p. 2.

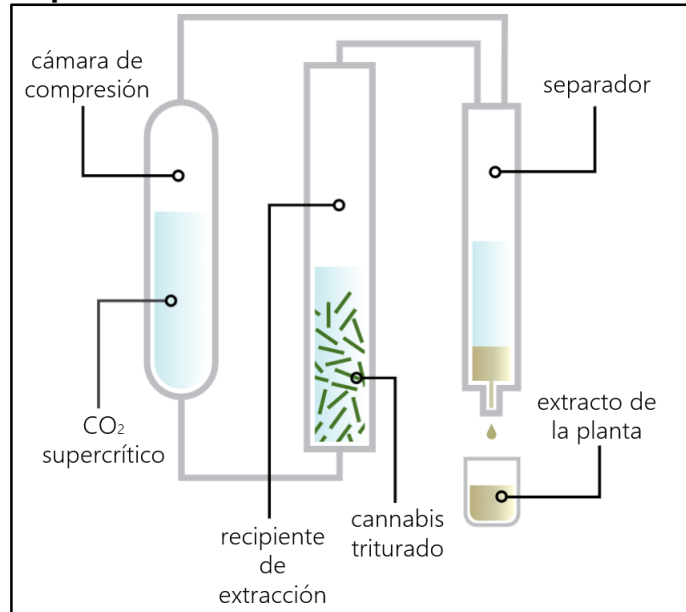
⁴¹ NOGUEIRA, Gislaine. VARDANEGA, Renata. MEIRELES, Angela. Cannabis extraction by supercritical CO₂: state of art and future perspectives. LASEFI, Department of Food Engineering, School of Food Engineering, University of Campinas. 2018. p. 5.

⁴² OROCHEM TECHNOLOGIES. Process for Purification and Separation of Cannabinoids, From Dried Hemp and Cannabis Leaves. Inventores: ANIL OROSKAR, et al. Fecha de solicitud: 07, julio, 2017. Estados Unidos, patente de investigación. US 20190010107 A1. 10, enero, 2018

⁴³ US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Title 21. Chapter 1. Part 184. Direct food substances affirmed as generally recognized as safe. 2008.

⁴⁴ NOGUEIRA, Gislaine. VARDANEGA, Renata. MEIRELES, Angela. Op. cit. p. 10.

Figura 7. Esquema de extracción con fluido supercrítico.



FUENTE: POWERBLANKET. CBD Extraction Methods. [sitio web]. Estados Unidos; [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.powerblanket.com/blog/cbd-extraction-methods/>

Uno de los equipos que se usan para esta clase de extracciones es The Parallel Pro™, observado en la imagen 5, con capacidad de procesar hasta 130 libras de biomasa al día, y alcanzar presiones máximas de hasta 6000 psi, con un precio de \$400,000 dólares.

Imagen 5. The Parallel Pro™ equipo de extracción supercrítica.



FUENTE: GREENMILL. The Parallel Pro™. [sitio web]. Estados Unidos; [Consultado en: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.greenmillsupercritical.com/the-parallel-pro>

1.2.2 Extracción con aceites vegetales. Este tipo de extracción es sencilla, y a pesar de que no existen condiciones estandarizadas para la operación, es uno de los principales métodos para obtener cannabinoides concentrados.⁴⁵ Esto permite evitar el uso de solventes orgánicos, haciéndolo seguro para el consumo humano.

El método consiste en sumergir el material vegetal en un aceite vegetal; los cuales pueden ser aceite de aguacate, aceite de coco o aceite de oliva⁴⁶, siendo este último el preferido; y hacer uso del baño maría para calentar durante una o dos horas, pasado este tiempo se retira el material vegetal y el aceite ya contendrá los cannabinoides.⁴⁷

El uso de aceite de oliva no solo extrae los cannabinoides, también permite obtener varios terpenos presentes en el cannabis en el extracto final, esto puede deberse a la característica apolar y poco volátil del aceite de oliva, lo que resulta en una buena solubilización de los terpenos limitando su evaporación⁴⁸.

⁴⁵ CASIRAGHI, Antonella, et al. Extraction Method and Analysis of Cannabinoids in Cannabis Olive Oil Preparations. En: *Planta Med.* Università degli Studi di Milano, Italy. 2017. vol 84. nro 4, p. 1. DOI: 10.1055/s-0043-123074

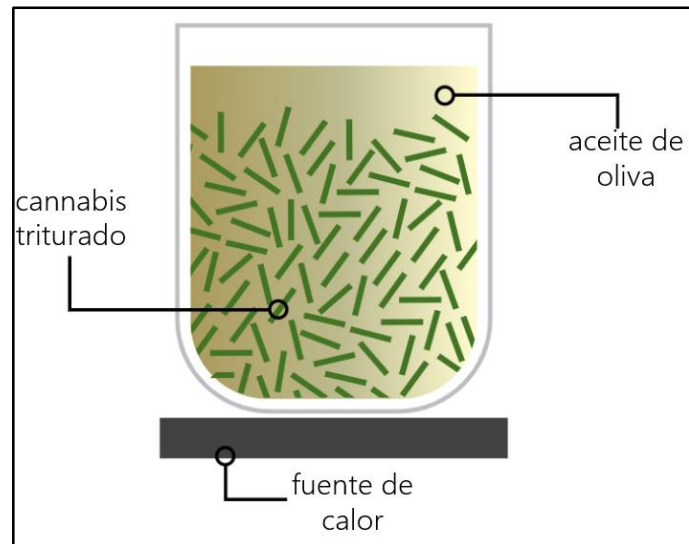
⁴⁶ RUBEN. AARI y JAMES. ROBIN. Extraction of cannabidiol. Fecha de solicitud: 28, marzo, 2018. Estados Unidos. Patente de invención. US 10308625 B1. 04, junio, 2019.

⁴⁷ HAZEKAMP, Arno. ROMANO, Luigi. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. En: *Cannabinoids*. Italia. 2013, vol 1. nro 1, p. 3.

⁴⁸ HAZEKAMP, Arno. ROMANO, Luigi. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. En: *Cannabinoids*. Italia. 2013, vol 1. nro 1, p. 5.

Lo anterior hace de la extracción con aceite de oliva una de las opciones más adecuadas para la automedicación, pues es económico, no tóxico e inflamable⁴⁹. Este método no requiere de equipos especializados, se puede realizar en un tanque resistente al calor.

Figura 8. Esquema de extracción con aceite de oliva.



FUENTE: POWERBLANKET. CBD Extraction Methods. [sitio web]. Estados Unidos; [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.powerblanket.com/blog/cbd-extraction-methods/>

1.2.3 Extracción mediante inmersión en solvente. Para este método se hace uso de la polaridad que presentan varios solventes orgánicos, se pueden usar compuestos tales como metanol, isopropanol, heptano, hexano, propano, butano, etanol, acetonitrilo, éter dietílico, ácido acético e incluso una combinación de estos⁵⁰.

La extracción con solvente es sencilla y más segura que CO₂ supercrítico⁵¹, sin embargo, en el caso del etanol, su naturaleza polar y su capacidad de disolverse en agua hace que durante el proceso se extraigan, además de cannabinoides,

⁴⁹ Ibid, p. 10

⁵⁰ CONSTANCE THERAPEUTICS. Cannabis Oil Composition and Methods for Preparation Thereof. Inventor: FINLEY CONSTANCE, HALEY BESTWICK. Fecha de solicitud: 23, noviembre, 2016. Estados Unidos, patente de investigación. WO 2017091764. 01, enero, 2017. 0081.

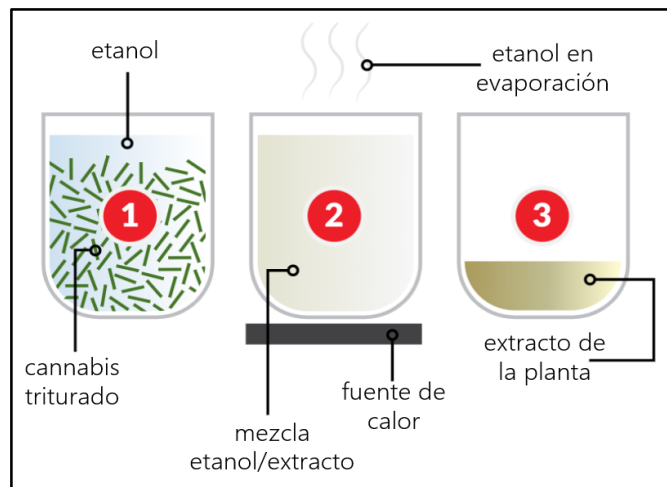
⁵¹ OROCHEM TECHNOLOGIES. Process for Purification and Separation of Cannabinoids, From Dried Hemp and Cannabis Leaves. Inventores: ANIL OROSKAR, et al. Fecha de solicitud: 07, julio, 2017. Estados Unidos, patente de investigación. US 20190010107 A1. 10, enero, 2018

compuestos indeseados, como grasas, ceras y clorofila, lo que le otorga un color verde al producto final, y en algunos casos un sabor indeseado⁵².

Para realizar la extracción se debe sumergir el material vegetal en el solvente a una temperatura que puede ser de entre -30°C a 80°C , preferiblemente en agitación constante, la tasa de solvente (litros) a material (libras) puede variar, se puede manejar desde 0.1:1 a 10:1 respectivamente, durante un tiempo que puede variar desde 1 minuto hasta 10 horas, dependiendo de la cantidad a extraer, un mayor tiempo de residencia puede resultar en la extracción de otros compuestos indeseados debido a la polaridad del solvente⁵³.

Pasado este tiempo separa el material vegetal de la solución solvente y extracto mediante el uso de una filtración, para separar el solvente del extracto se aprovecha la alta volatilidad de los solventes a utilizar, se realiza un aumento en la temperatura de la solución para evaporar el solvente, lo cual si bien en algunos solventes es baja se incurre igualmente en gastos energéticos, obteniendo así un producto final de cannabinoides concentrados y con bajas trazas del solvente.⁵⁴

Figura 9. Esquema de extracción con inmersión en solvente.



FUENTE: POWERBLANKET. CBD Extraction Methods. [sitio web]. Estados Unidos; [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.powerblanket.com/blog/cbd-extraction-methods/>

⁵² HAZEKAMP, Arno. ROMANO, Luigi. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. En: Cannabinoids. Italia. 2013, vol 1. nro 1, p. 10.

⁵³ CONSTANCE THERAPEUTICS. Cannabis Oil Composition and Methods for Preparation Thereof. Inventor: FINLEY CONSTANCE, HALEY BESTWICK. Fecha de solicitud: 23, noviembre, 2016. World Intellectual Property Organization, patente de investigación. WO 2017091764. 01, enero, 2017.

⁵⁴ Ibid, p. 3.

Para este proceso uno de los equipos a utilizar es el VKL 100-10, observado en la imagen 6, con capacidad de producción de 30 litros de destilado en un periodo de 8 horas.

Imagen 6. VKL 100-10 Equipo de extracción con solvente.



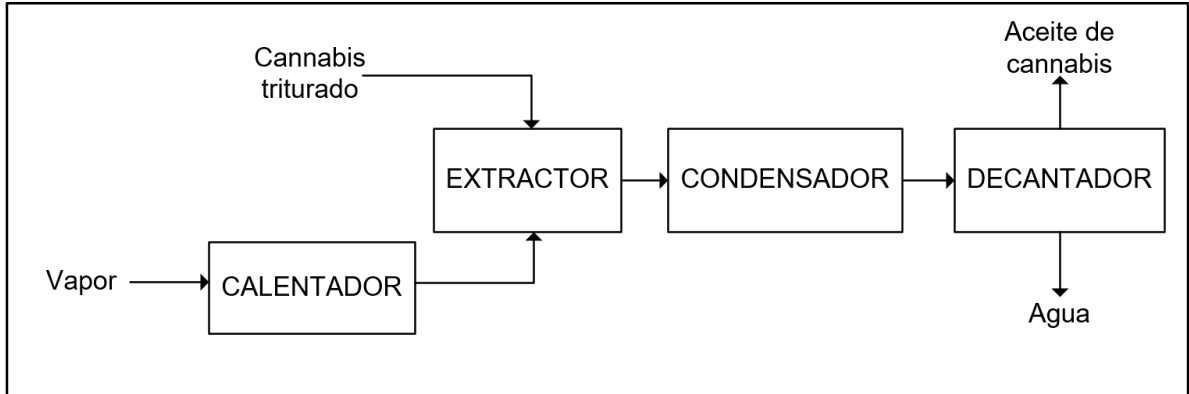
FUENTE: ROOT SCIENCES. VK 100-10. [sitio web]. Estados Unidos: [Consultado en: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.rootsciences.com/short-path-distillation-vk100-10/>

1.2.4 Otros métodos de extracción. Existen otros métodos de extracción de aceite de cannabis menos conocidos, porque su eficacia es menor o porque no se han investigado lo suficiente como los métodos expuestos anteriormente.

- **Destilación por arrastre de vapor.** Es el método utilizado tradicionalmente para obtener la esencia de las plantas. Consiste en calentar agua en un matraz de vidrio, el vapor se dirige a otro matraz donde se encuentra el material vegetal y por una salida va a una columna de condensación, donde finalmente se obtiene agua y aceite, se destila para obtener el aceite. Es la técnica menos utilizada debido a que no es eficiente, difícil de cuantificar la cantidad de cannabinoides finales, y a ciertas temperaturas, se pueden perder propiedades químicas de los cannabinoides⁵⁵.

⁵⁵ CIVANTOS, D. ¿Cuáles son los métodos más comunes para extraer CBD? [en línea]. Dinafem. España. [Consultado en: 02 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.dinafem.org/es/blog/metodos-comunes-extraccion-cbd/>

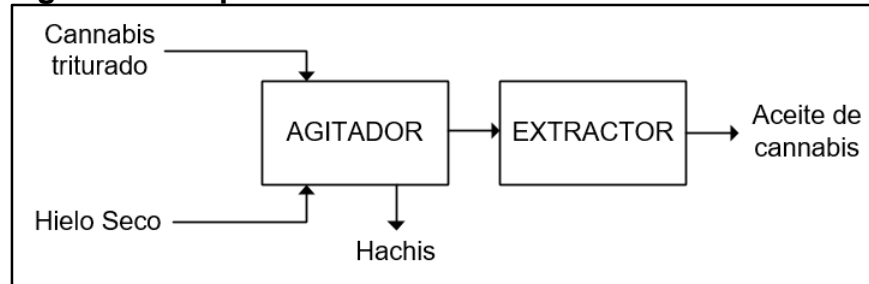
Figura 10. Esquema de destilación por arrastre de vapor.



Fuente: elaboración propia.

- **Extracción con hielo seco.** El dióxido de carbono (CO_2) a -78°C en estado sólido es estéril, incoloro e inodoro, no deja residuos peligrosos para el consumo y no es inflamable, por lo que su uso es sencillo. Es idóneo para la extracción, debido a sus bajas temperaturas que permiten aprovechar toda la flor y evitar el uso de solventes orgánicos. El procedimiento es sencillo, en una malla se deposita el CO_2 con la flor, esta se congela ligeramente al entrar en contacto y se adhiere a las partículas de hielo seco, mediante agitación se obtiene un fino polvo dorado llamado hachís de apariencia cristalina, cuando la agitación deja de hacer efecto, el material remanente se extrae, hasta que la resina deje de aparecer⁵⁶.

Figura 11. Esquema de extracción con hielo seco.



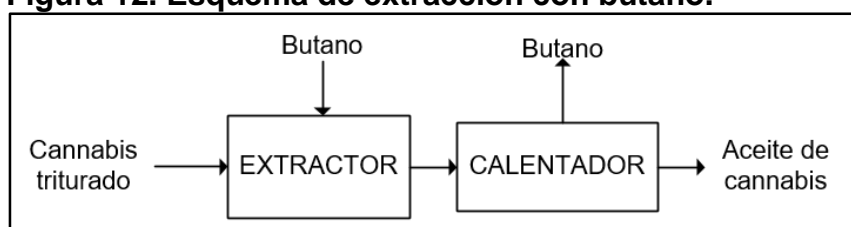
Fuente: elaboración propia.

- **Extracción con butano.** Se lleva a cabo con butano líquido que, al entrar en contacto con el material, arrastra cannabinoides y terpenos de la planta. El procedimiento es similar al que se lleva con CO_2 supercrítico, primero el material seco se introduce en un tubo, de acero o vidrio, para tener contacto con el material y remover los compuestos hidrofóbicos de la planta, siguiendo su camino a un filtro al final del tubo, dejando atrás como residuo material vegetal.

⁵⁶ MUY FRÍO HIELO SECO. Hielo seco para Grow Shops. [en línea]. España. (enero 30 de 2020) [Consultado en: 02 de junio de 2020] Disponible en: www.comprarieloseco.es/blog/hielo-seco-para-la-extraccion-de-hachis/

El extracto debe ser purgado para retirar el butano, obteniendo un material rico en cannabinoides y terpenos con trazas mínimas de solvente, debido a que, al usar el producto final, los remanentes de butano pueden causar alucinaciones, convulsiones y seguir con daños cardíacos, insuficiencia orgánica, dificultades para respirar y anoxia. Retirar la mayor cantidad de solvente es indispensable, por lo que se calienta hasta ebullición en un horno de vacío, placas agitadoras u otros equipos que aseguran el menor riesgo posible, ya que cuando en el aire se encuentra 1.6% de butano este se vuelve explosivo, y puede incendiarse en presencia de chispas o flamas⁵⁷, para este tipo de extracción se pueden usar temperaturas de entre -61°C a -49°C, y presiones de 2,41 a 2,71 bar⁵⁸.

Figura 12. Esquema de extracción con butano.



Fuente: elaboración propia.

1.3 CONDICIONES Y PARÁMETROS DE LOS MÉTODOS DE EXTRACCIÓN

Se encuentran que para los diferentes métodos presentes en el estado del arte los principales parámetros son solvente a usar, temperatura y presión, estos se resumen en el cuadro 2 para cada uno de los métodos.

⁵⁷ AL-ZOUABI, Ihsan. STOGNER, John. MILLER Bryan y LANE Elizabeth. Butane hash oil and dabbing: insights into use, amateur production techniques, and potential harm mitigation. En: *Substance Abuse and Rehabilitation*. Estados Unidos. 2018. vol 91. p. 94. DOI: 10.2147/SAR.S135252

⁵⁸ NEXTLEAF SOLUTIONS LTD. Method and system for shatter extraction. Inventores: DELMORAL RYAN Y HUGHES BROCK. B01D 11/02. Fecha de solicitud: 13, septiembre, 2018. Estados Unidos, patente de invención. US20200086229 A1. 19, marzo, 2020.

Cuadro 2. Parámetros y condiciones de los métodos de extracción.

	Solvente	Temperatura	Presión
Fluido Supercrítico	Dióxido de carbono.	Superior a 31°C.	Superior a 74 bar.
Inmersión en Solvente	Etanol, hexano, metanol, isopropanol, etc.	-30°C a 80°C.	Atmosférica.
Extracción en Aceite	Aceites de aguacate, de oliva, de coco, etc.	100°C.	Atmosférica.
Hielo Seco	Dióxido de carbono.	-78°C.	Atmosférica.
Arrastre por Vapor	Vapor	100°C	Atmosférica
Extracción con Butano	Butano	-61°C a -49°C	2,41-2,74 bar.

Fuente: elaboración propia

2. SELECCIÓN DEL MÉTODO DE OBTENCIÓN DEL ACEITE MEDIANTE COMPARACIÓN BIBLIOGRÁFICA

En este capítulo se selecciona el método de extracción más adecuado, mediante una matriz de comparación de los métodos mencionados en el capítulo 1.

Por tanto, en principio, se define la matriz a usar para la comparación, identificando la más acertada para esta finalidad, una vez elegida la matriz se definen los factores y puntajes pertinentes para cada uno de los métodos en consideración, y posteriormente se determina el método adecuado a usar en la obtención de aceite de cannabis.

Finalmente, y luego de la elección del proceso se procede a una revisión detallada del mismo de manera bibliográfica, contrastando entre diferentes autores, identificando parámetros como lo son rangos de operación, sus respectivas constantes y sus variables de respuesta, para concluir se define la metodología de extracción del proceso escogido.

2.1 ELABORACIÓN DE LA MATRIZ DE COMPARACIÓN

Al momento de seleccionar el método de extracción a seguir, es necesario comparar los tres métodos principales expresados en el capítulo anterior e identificar las características de cada una, evaluando bajo criterios definidos, cual se ajusta mejor al proceso que se quiere llevar a cabo. La matriz Pugh⁵⁹ ofrece un buen panorama de las ventajas y desventajas de cada opción, ayudando a evaluar de manera objetiva y cuantitativa cada uno, asignando valores numéricos, y elegir la de mayor impacto en los ámbitos establecidos.

Para elaborar la matriz Pugh se empieza por definir los factores de comparación de los métodos escogidos, así como el peso que tiene cada uno de estos en la comparación, consiguiente se expresan los valores numéricos, dando a entender el significado de cada uno de estos en la matriz, por último se asignan los valores a cada factor y se determinará el método a trabajar⁶⁰.

2.1.1 Factores de Comparación. En el cuadro 3 se definen los factores a evaluar en la matriz de comparación Pugh. Se escogen los factores de seguridad del producto, en donde se evalúan las trazas de solvente ya que pueden ser tóxico para su consumo y por lo tanto está regulado por la norma, economía, la cual es importante para determinar la viabilidad financiera de un proceso y rendimiento, que determinara si el proceso es adecuado para la extracción.

⁵⁹ GONZALEZ, Rodrigo. Matriz de Pugh: Ayuda a la toma de decisiones [En línea]. PDCA Home. (20 de noviembre de 2012) [Consultado en: 03 de junio de 2020] Disponible en: <https://bit.ly/2MMo2xm>.

⁶⁰ Ibid.

Cuadro 3. Definición de puntajes para cada factor.

Valor / Factor	Seguridad Del Producto	Economía	Rendimiento
-1	Las trazas de solventes superan a la delimitada por la normatividad.	Precios de insumos y equipos altos. (> \$3.000.000.000)	Obtención de cannabinoides baja. (Eficiencia menor de 50%)
0	Presencia de trazas cercanos a lo recomendado (Hexano = 290 ppm y etanol = 5000 ppm ⁶¹).	Precios de insumos y equipos medios. (>\$1.000.000.000)	Obtención de cannabinoides media. (Eficiencia mayor de 50%)
1	Presencia ínfima de trazas (Por debajo del 1% de lo recomendado).	Precios de insumos y equipos bajos. (<\$1.000.000.000)	Obtención de cannabinoides alta. (Eficiencia mayor de 70%)

Fuente: elaboración propia.

2.1.2 Asignación de peso para la comparación. Se definen los valores de peso que lleva cada factor de comparación.

Cuadro 4. Peso para cada factor de comparación.

Peso de Calificación	Descripción
1	El factor no es necesario tenerlo en cuenta para el proceso.
2	El factor se debe tener en cuenta en el proceso.
3	El factor de mayor importancia para el proceso.

Fuente: elaboración propia.

2.1.3 Elección de método de extracción. Mediante la matriz Pugh se hace la comparación de métodos de extracción de acuerdo a los factores asignados y teniendo en cuenta el peso de cada uno.

⁶¹ ANMAT. Solventes Residuales. (sitio web). Argentina. [Consultado en: 03 de junio de 2020].

Disponible en:

http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/ACTA01-14/AGREGADO_XVI/2-14/uni_XIV/Anexo_3__Solventes_residuales_V3.pdf

Como se expresa en el cuadro 5, se escoge el CO₂ supercrítico como el método de extracción más adecuado para el proceso. Como se expuso anteriormente, el proceso es de precio elevado debido a los equipos que se utilizan y las condiciones de fluido que se deben alcanzar, pero así mismo es alto su rendimiento al extraer cannabinoides en mayor cantidad que otros métodos, además de poder recuperar casi en totalidad el CO₂ en la extracción, obteniendo un producto final con trazas ínfimas de solvente, en concreto Rovetto⁶² encontró, en cuanto a rendimientos, que la extracción con fluido supercrítico es hasta un 41% más efectiva que una extracción con inmersión en solvente.

Cuadro 5. Matriz de comparación de métodos de extracción.

Métodos de Extracción				
Factor	Peso	Aceites Vegetales	CO₂ Supercrítico	Inmersión en Solvente
Seguridad del Producto	2	1	1	0
Rendimiento	3	-1	1	0
Economía	2	0	-1	0
Total		-1	3	0
Ranking		3	1	2

Fuente: elaboración propia.

2.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL PROCESO SELECCIONADO

Al denotar que la extracción por fluido supercrítico es la más adecuada en diferentes factores, se opta por hacer una revisión bibliográfica completa de trabajos realizados anteriormente, que desarrollan una metodología para lograr la extracción, definiendo diferentes parámetros de extracción. En este sentido, las investigaciones más relevantes son las siguientes:

Rovetto y Aieta⁶³, el objetivo de esta investigación fue evaluar el rendimiento de extractos de cannabis mediante CO₂ supercrítico, utilizando diferentes condiciones

⁶² ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 20. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

⁶³ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 16. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

de extracción y comparado con etanol como co-solvente. Se utilizaron 3 diferentes presiones 17, 24 y 34 MPa a una temperatura constante de 328K con flujo de 200g/min de CO₂. Se evaluaron 4 diferentes variedades de plantas. Como resultado se plantea que la composición final del extracto depende altamente de la presión y la composición inicial de cada planta. El efecto del co-solvente se estudió con flujo constante y con pulsos de flujo mientras se llevaba a cabo la extracción. El extracto obtenido se fraccionó en 3 separadores con temperatura y presión decreciente. El análisis de cannabinoides en extractos se realizó por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). La eficiencia del proceso llega a un 92%.

Ribeiro, Vieitez y Cardozo-Filho⁶⁴, se realizaron dos diferentes experimentaciones usando diferentes plantas de cannabis, una donde se descarboxila la planta y se llevaba a extracción el CO₂ supercrítico, y una segunda prueba con la planta sin descarboxilar, usando CO₂ supercrítico con 6% de etanol como co-solvente. El proceso llamado “*winterización*” también se analiza. Los cannabinoides de perfil neutro (CBD, Δ^9 -THC y CBN) se analizaron por cromatografía líquida de alta eficacia con detector de fotodiodos (HPLC/PDA) y los aceites esenciales obtenidos de la segunda prueba se analizaron por cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC/MS). Descarboxilar las muestras antes de la extracción, potencializa la obtención de CBD y THC en las muestras. El segundo experimento presentó bajos contenidos de cannabinoides (<15%). La primera prueba tenía contenidos de THC y CBD similares (cerca del 35%) o solo alto contenido de THC entre 77% y 88%.

Perrotin-brunell, et al⁶⁵, determinaron la solubilidad en CO₂ para los 4 principales cannabinoides, THC, CBD, CBN y CBG, en rangos de presión de 12 a 20 MPa, y temperaturas de 315 a 344 K. Basándose en estos datos formuló entonces los rangos de extracción a los cuales se obtiene mejor selectividad para cada uno de los cannabinoides anteriormente mencionados.

2.2.1 Tratamientos previos a la extracción. El material vegetal para la experimentación se obtiene fresco, en forma de flor, por lo que se hace necesario un proceso de descarboxilación de los cannabinoides mediante secado en horno y reducción de tamaño de partícula para la extracción.

2.2.1.1 Tamaño de partícula. Este parámetro guarda relación a la eficiencia de empaque y de interacción del solvente con las partículas del material vegetal, aunque se conoce que una reducción en el tamaño de partícula puede llevar a un

⁶⁴ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers. En: *Journal of CO₂ Utilization*. 2018. vol, 30. p. 241. DOI: 10.1016/j.jcou.2018.09.022

⁶⁵ PERROTIN-BRUNEL, Helene, et al. Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2010. vol, 55. nro 2. p 603. DOI: 10.1016/j.supflu.2010.09.011

aumento en la eficiencia de extracción, existe un punto crítico de tamaño de partícula, determinando un límite de tamaño de partícula, que cuando se sobrepasa no mejora la eficacia de extracción, y hasta puede haber reducción de esta, debido a que ocurre un fenómeno de aglutinación⁶⁶.

Reducir el tamaño de partícula resultará en un aumento en la eficiencia del empaque, pues posibilita un mejor uso del espacio presente, dejando abarcar más material en el mismo volumen, y reduce la distancia necesaria para que el solvente penetre hasta el centro de la partícula, una muestra no molida puede abarcar densidades de 100 a 125 g/L, mientras que una molida llega a densidades de 225 a 250 g/L⁶⁷. Incrementar la relación área superficial a volumen (SAV), facilita la interacción entre el solvente y la materia prima, incrementando la velocidad en que el solvente entra en contacto con la misma. Aunque, un menor tamaño de partícula también puede significar extraer productos que no son de interés.⁶⁸

En la figura 13 en el trabajo de Roggen⁶⁹ se aprecia una comparación entre diferentes tamaños de partícula para una extracción bajo las mismas condiciones, entre 1 y 6mm, tamaños superiores a este se consideran no efectivos para la extracción, el autor concluye que el mejor tamaño de partícula a usar es de 2mm, pues permite una buena eficiencia de extracción así como de trabajo, pues el operador puede alimentar de manera continua el molino, por otro lado Berneman y Aharon⁷⁰ en su patente de investigación usan un tamaño de partícula de aproximadamente 1 mm.

Rovetto⁷¹ usa un tamaño de partícula de 1,216mm, obteniendo rendimientos (g extracto/g alimentación) de hasta 19% y eficiencias de extracción de hasta 92% para las muestras estudiadas. De esta manera se corrobora los rangos utilizados de tamaño de partícula, por lo cual se recomienda usar tamaños de partícula en el

⁶⁶ MAKANJUOLA, Solomon. Influence of particle size and extraction solvent on antioxidant properties of extracts of tea, ginger, and tea-ginger blend. En: *Food Science and Nutrition*. 2017. vol, 5, nro. 6. p. 1181. DOI: 10.1002/fsn3.509

⁶⁷ ROGGEN, Markus y GLAUERBLOZ, Blake. Optimization of cannabis extraction yield by controlled milling. En: *The Cannabis Scientist*. 2017. vol. 3. p. 15. [Consultado en: 03 de junio de 2020] Disponible en: https://thecannabisscientist.com/fileadmin/tas/Cannabis_Scientist/issues/TCS_Issue_3.pdf

⁶⁸ GODIN, Aaron y KULCZYCKI, Krista. Factors Influencing Yields in Extraction, Part II: Examining the Impact of Material Preparation. En: *Cannabis Science and Technology*. 2019. vol, 2. nro. 3. p. 57. [Consultado en: 03 de junio de 2020] Disponible en: <https://bit.ly/37v1avU>

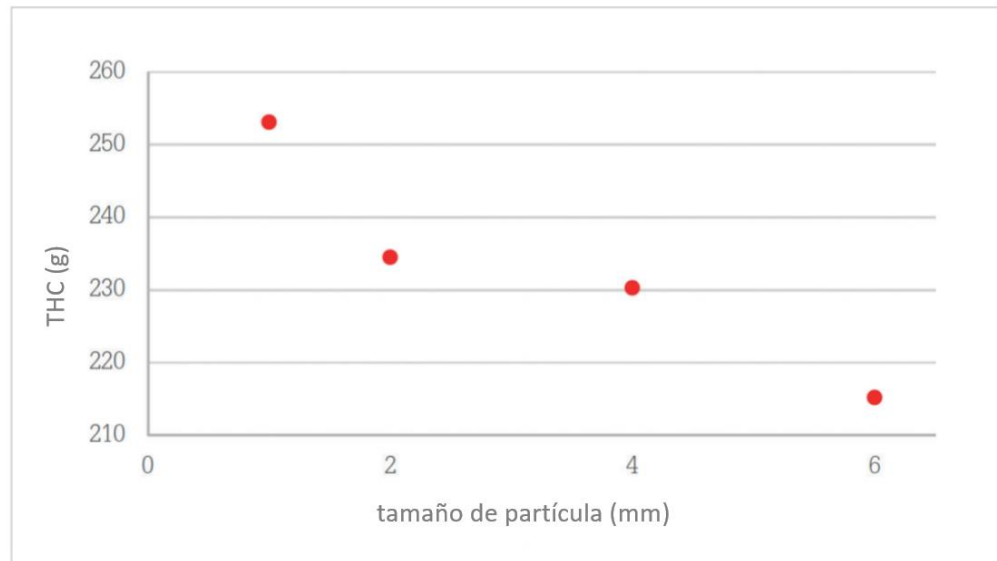
⁶⁹ ROGGEN, Markus y GLAUERBLOZ, Blake. Op, Cit. p 15.

⁷⁰ BUZZELET DEVELOPMENT AND TECHNOLOGIES LTD. Purified cannabis extracts and methods for production thereof. Inventores: BERNEMAN DANA, AHARON EYAL. Fecha de solicitud: Diciembre, 21, 2018. World Intellectual Property Organization. WO 2019130201. 04, Julio, 2019.

⁷¹ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 18. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

rango de 1 a 2 mm, que garantizan un área superficial adecuada para que el solvente puede tener un contacto total con el material y ser lo más eficaz posible.

Figura 13. Optimización del tamaño de partícula en la extracción de cannabinoides.



Fuente: ROGGEN, Markus y GLAUERBLOZ, Blake. Optimization of cannabis extraction yield by controlled milling. En: *The Cannabis Scientist*. 2017. vol. 3. p. 15. [Consultado en: 03 de junio de 2020] Disponible en: https://thecannabisscientist.com/fileadmin/tas/Cannabis_Scientist/issues/TCS_Issue_3.pdf

2.2.1.2 Descarboxilación. Este proceso se realiza con el objetivo de convertir el THCA y CBDA, compuestos que son inestables térmicamente, presentes de manera natural en la flor, a su forma de THC y CBD neutral, los cuales son los encargados de las propiedades medicinales atribuidas al cannabis⁷². Como se evidencia en la imagen 7, se suministra calor o luz de manera controlada a la muestra, fomentando el proceso de descarboxilación y previniendo la degradación de cannabinoides de interés⁷³; suministrar calor de manera deliberada puede llevar a degradar aceites esenciales de la planta o incluso los mismos cannabinoides⁷⁴, teniendo en cuenta

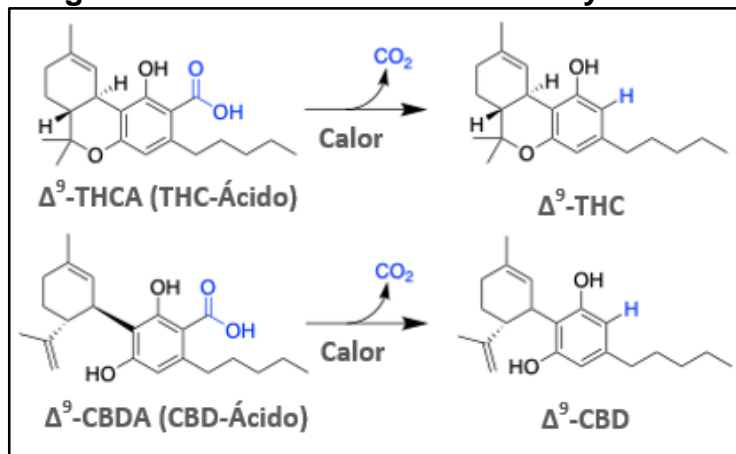
⁷² HOSPADOR ANDREW. Controlled Cannabis decarboxylation. Inventor: HOSPADOR, Andrew. Estados Unidos. Patente de investigación. Fecha de solicitud: 19, agosto, 2011. US20120046352. 23, febrero, 2012.

⁷³ WANG, Mei, et al. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. En: *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2016. vol, 1. nro, 1, p. 263. DOI: 10.1089/can.2016.0020.

⁷⁴ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers. En: *Journal of CO₂ Utilization*. 2019. vol, 30. p. 241. DOI: 10.1016/j.jcou.2018.09.022

que el punto de ebullición para el THC y el CBD son 157°C y 160-180°C respectivamente⁷⁵.

Imagen 7. Descarboxilación de THCA y CBDA.



Fuente: MEDISENOL. The Science of Decarboxylation & Extraction. [En línea]; [Consultado en: 03 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.medisenol.com/science-of-extraction>

De igual manera, la descarboxilación por lo general se realiza antes de proceder a la extracción, aunque este puede darse en otro momento del proceso, en el caso de Rovetto⁷⁶, no se realiza descarboxilación antes de empezar, pero en uno de sus fraccionadores se lleva a cabo casi de manera involuntaria, ya que, este se encontraba a las condiciones de 328 K y 9 MPa, el primer reporte mostraba un alto contenido de THCA y bajo de THC, pasados 120 minutos el porcentaje de THC aumenta debido a que se realiza la reacción de descarboxilación, dando entender una disminución en el porcentaje de THCA.

La descarboxilación demuestra un aumento a la hora de obtener cannabinoides, THC y CBD principalmente, en el estudio de Ribeiro⁷⁷ se realizaron dos estrategias para la extracción de aceite por CO_2 supercrítico, la primera consistió en descarboxilar la muestra antes de realizar la extracción, y la segunda, en no descarboxilar, pero usar etanol como co-solvente en la extracción. Como era de esperarse la primera estrategia, extrajo un porcentaje de THC y CBD mucho mayor, en el orden de 5 a 10 veces más, lo cual se puede observar en la tabla 2, donde se hace una comparación de las dos estrategias usadas en cada variedad de cannabis.

⁷⁵ CHEMISTRY DASHBOARD. 875 Thousand Chemicals. [En línea]. United States Environmental Protection Agency. [Consultado en: 04 de junio de 2020] Disponible en: <https://comptox.epa.gov/dashboard>

⁷⁶ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. En: The Journal of Supercritical Fluids. 2017. vol, 129. p. 26. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

⁷⁷ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Op. Cit. p. 243.

Tabla 2. Porcentajes de cannabinoides por variedad para cada una de las estrategias.

Cannabinoide	Variedad: "GSC"		Variedad: "DMII"	
	1 ^{ra} estrategia	2 ^{da} estrategia	1 ^{ra} estrategia	2 ^{da} estrategia
CBD (%)	5,028 ± 2,01	0,00	33,81 ± 0,43	5,57
THC (%)	87,91 ± 1,10	12,65	27,95 ± 0,57	9,20
CBN (%)	0,53 ± 1,59	0,09	0,23 ± 0,13	0,22

Fuente: RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers. En: Journal of CO₂ Utilization. 2019. vol, 30. p. 246. DOI: 10.1016/j.jcou.2018.09.022

Por lo tanto se recomienda descarboxilar antes de realizar la extracción, si el objetivo es recuperar todos los cannabinoides activos posibles en su forma neutra, THC y CBD principalmente, por ejemplo Rovetto⁷⁸ obtiene THCA y CBDA en mayores cantidades comparado a las formas neutras, al no haber realizado descarboxilación anterior, esta descarboxilación se aconseja realizar a 140°C durante 30 minutos, condiciones que ya fueron determinadas por Ribeiro⁷⁹ en su trabajo, las cuales muestran resultados positivos en la extracción final.

2.2.2 Parámetros de la Extracción. Una vez realizados los tratamientos previos, el material vegetal se encuentra en las condiciones óptimas para realizar la extracción, para lo cual se deben tener en cuenta parámetros de extracción, tales como la presión, temperatura y la composición inicial de la muestra.

2.2.2.1 Efecto de la presión y temperatura. La presión y la temperatura son dos de los factores más importantes en la extracción con CO₂ supercrítico, estos se pueden variar para alterar la selectividad del solvente hacia distintos componentes⁸⁰, sin embargo, los cannabinoides encontrados en la planta presentan diferentes solubilidades entre sí, y varían conforme se hacen cambios de temperatura y presión, por lo general la solubilidad aumenta en el orden de CBD>THC, por lo que se requerirá de mayor presión para la extracción en muestras con alta cantidad de THC. Esto según Perrotin-brunel⁸¹ puede ser explicado debido a la diferencia en composición química y peso molecular. Se presenta además un efecto opuesto al aumentar la temperatura respecto a la solubilidad del THC, a presiones menores a 15 MPa, incrementar la temperatura disminuye la densidad del CO₂, y por lo tanto disminuye la solubilidad de los cannabinoides, mientras que

⁷⁸ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Op. Cit. p. 23.

⁷⁹ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Op. Cit. p. 244.

⁸⁰ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Op. Cit. p. 17.

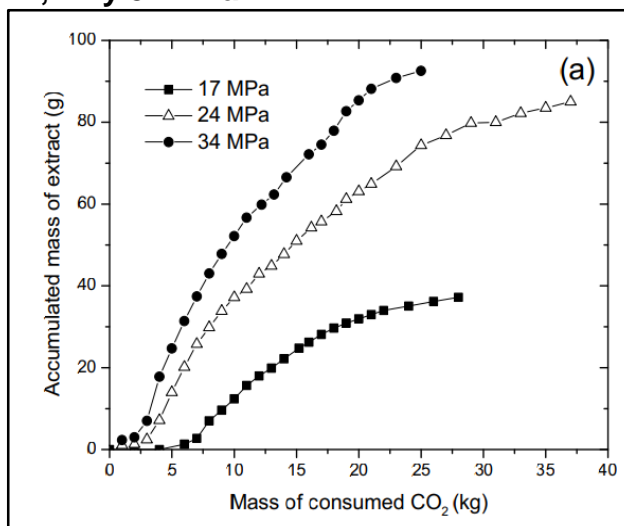
⁸¹ PERROTIN-BRUNEL, Helene, et al. Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids Op. Cit. p. 607.

a presiones mayores a 15 MPa aumentar la temperatura aumenta la volatilidad de los cannabinoides, y por lo tanto se aumenta la solubilidad, este mismo efecto se puede esperar para el CBD a una presión diferente⁸², dificultando la elección de condiciones óptimas para el proceso.

Teniendo en cuenta lo anterior, Rovetto⁸³ experimentó a una temperatura constante de 328 K y 3 diferentes presiones de 17, 24 y 34 MPa, siendo la densidad del CO₂ 708 kg/m³, 801 kg/m³ y 875 kg/m³ respectivamente.

Para determinar el rendimiento, se lleva a cabo una simple operación de gramos de extracto obtenido sobre gramos de material vegetal alimentado (500 g), donde la primera presión de 17 MPa obtiene un rendimiento de 7,4%, para la siguiente condiciones de 24 MPa, el rendimiento incrementa notablemente llegando a 17,1%, y finalmente en la mayor presión de 34 MPa se da un pequeño aumento llegando a 18,5%, en la figura 14 se evidencian los resultados obtenidos, comparando entre la masa total de extracto contra la masa de CO₂ consumida, lo cual se puede interpretar como el tiempo de la extracción.

Figura 14. Cantidad de extracto contra masa consumida de CO₂ a presiones de 17, 24 y 34 MPa.



Fuente: ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. En: The Journal of Supercritical Fluids. 2017. vol, 129. p. 21. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

⁸² PERROTIN-BRUNEL, Helene, et al. Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids Op. Cit. p. 605.

⁸³ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Op. Cit. p. 20.

Por otra parte, Ribeiro⁸⁴ usa dos estrategias para la extracción, las cuales fueron descritas anteriormente, teniendo en cuenta que la primera estrategia usó descarboxilación. Realizada la experimentación, se obtiene que para ambas plantas (“GSC” y “DMII”), los rendimientos más altos (24,5% y 18,2%) se dan con las condiciones de 24 Mpa y 50 °C para la especie “GSC” y de 24,9 MPa y 70°C para la segunda especie “DMII”, con los valores más altos de solubilidad ($7,8 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$ y $1,0 \times 10^{-2} \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$) que conlleva a valores altos de densidad ($0,833 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ y $0,724 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$). Realizó 5 experimentos por variedad de planta, utilizando dos temperaturas constantes de 50 y 60 °C, y una última temperatura de 70°C, y utilizando 6 presiones diferentes en el rango de 12,8 a 24,9 MPa, donde el mayor rendimiento, se da en las condiciones de mayor presión en ambas especies de planta, con valores de THC en el rango de 77 a 87% para la primera especie, con niveles bajos de CBD no mayores al 5%, y para la segunda especie valores de THC desde 27 a 39% y valores de CBD desde 33 a 43%, estos porcentajes de cannabinoides van de la mano con los porcentajes iniciales que se encontraban en las plantas, que no se especifican.

Finalmente, Perrotin-brunel⁸⁵ determinó la solubilidad molar para el CBD en rangos de temperatura de 315, 326 y 334 K y presiones entre 11,3 y 18,8 MPa, los resultados se pueden observar en la tabla 3. Esto con el objetivo de determinar las condiciones óptimas de extracción para el CBD. Los mejores resultados se obtienen a la temperatura intermedia, fenómeno que el autor explica debido a una transición en el equilibrio supercrítico de sólido a líquido, puesto que el punto de fusión del CBD se encuentra a 340 K es posible que a 334 K se presente una fusión parcial, resultando en solubilidades menores. Por otro lado, se hace la comparación con la solubilidad del THC, el cual no es afectado por el fenómeno expresado anteriormente, y su solubilidad aumenta conforme aumenta la temperatura.

⁸⁴ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Op. Cit. p. 245.

⁸⁵ PERROTIN-BRUNEL, Helene, et al. Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids Op. Cit. p. 605.

Tabla 3. Solubilidad molar del CBD a diferentes presiones y temperaturas.

T = 315 K		T = 326 K		T = 334 K	
P (MPa)	10 ⁴ y	P (MPa)	10 ⁴ y	P (MPa)	10 ⁴ y
11,3	1,00 ± 0,10	11,8	0,94 ± 0,09	11,4	0,88 ± 0,09
11,8	1,25 ± 0,12	12,4	1,67 ± 0,17	11,8	1,22 ± 0,12
12,3	1,30 ± 0,13	12,8	1,90 ± 0,19	12,6	1,59 ± 0,16
13,2	1,30 ± 0,13	13,3	1,86 ± 0,19	13,2	1,85 ± 0,18
13,7	1,66 ± 0,17	13,6	2,22 ± 0,22	14,6	1,75 ± 0,17
14,3	1,70 ± 0,17	15,5	2,37 ± 0,24	15,9	1,97 ± 0,20
15,4	1,61 ± 0,16	16,5	2,67 ± 0,27	16,4	1,79 ± 0,18
15,7	1,61 ± 0,16	19,4	2,69 ± 0,27	17,0	1,74 ± 0,17
16,8	1,87 ± 0,19			17,5	1,86 ± 0,19
17,3	1,85 ± 0,18			18,8	1,84 ± 0,18

*Nota: y es solubilidad molar.

Fuente: PERROTIN-BRUNEL, Helene, et al. Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids. En: The Journal of Supercritical Fluids. 2010. vol, 55. nro 2. p 605. DOI: 10.1016/j.supflu.2010.09.011

Por consiguiente, se pudo observar el manejo de una temperatura constante entre 323 y 334 K en los diferentes experimentos, donde se apreciaron efectos positivos en la solubilidad del CBD y THC, manejar temperaturas superiores a este rango puede implicar una disminución en la eficiencia de extracción en muestras con alto contenido de CBD. Para finalizar, conociendo que la solubilidad de los cannabinoides aumentará de manera proporcional a un aumento en la presión, se puede decir que es preferible el uso de presiones altas para mejorar la eficiencia en la extracción, para casos en los que se quiera extraer la mayor cantidad de THC y CBD presentes en una muestra vegetal.

En conclusión, las condiciones óptimas de presión y temperatura son las indicadas por Rovetto en su trabajo, las cuales son de 34 MPa y 328 K. Estas condiciones demostraron tener un rendimiento alto en las pruebas realizadas, los cuales si bien son menores que los de Ribeiro, este último realizó la experimentación a escala de laboratorio, mientras que Rovetto los realizó a escala de planta piloto; además, se alcanzan eficiencias de hasta 90% en la extracción cannabinoides de cada muestra, y en un menor tiempo que si se usaran presiones menores como es el caso de

Perrotin-brunel, et al, sin que se vea afectada por el uso de varias muestras con diferentes contenidos de cannabinoides.

2.2.2.2 Efecto de la composición de la muestra vegetal. Hoy en día se encuentran innumerables cepas de cannabis, y más cepas se están produciendo a diario, cada una con contenidos diferentes de THC y CBD, se hace importante entonces la elección de la cepa de cannabis a usar en el proceso para potenciar el contenido del extracto, como lo indico Ribeiro⁸⁶ en la conclusión de su trabajo.

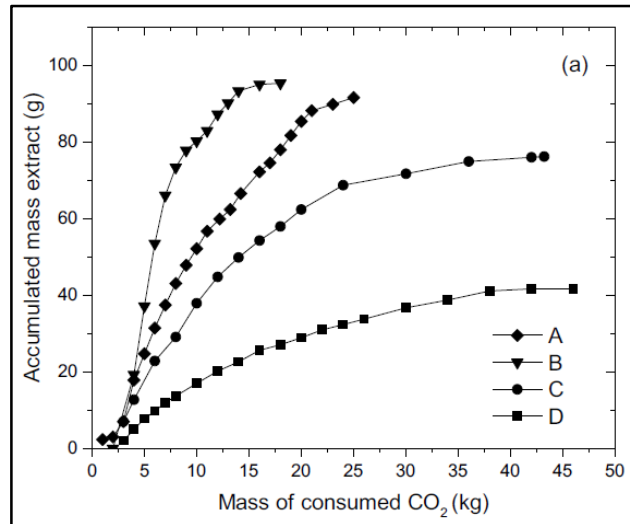
Para este estudio Rovetto⁸⁷ realizó extracciones con 4 cepas diferentes de cannabis (A, B, C y D), a las condiciones expresadas anteriormente, estas cepas con contenidos aproximados de THC de 16,63%, 14,03%, 10,11% y 6,05% respectivamente, aunque la eficiencia de cada extracción de cada muestra está en valores cercanos al 90%, el tiempo de cada extracción difiere bastante, como se puede apreciar en la figura 15, donde las dos primeras muestras consumen menos CO₂ para llegar a la mayor cantidad de masa extraída, dando a entender que el mejor rendimiento lo tiene la muestra B, de 0,191 (g de extracto/g de alimentación), por otra parte las muestras C y D, las muestras con menor contenido de THC presentaron un menor rendimiento. Si bien se hubiera esperado que la muestra A tuviera un mejor rendimiento al ser la que contiene mayor contenido de THC, esta diferencia puede deberse a cambios en la composición de cannabinoides, la muestra A contiene aproximadamente 0,48% de CBDA, mientras que la muestra B contiene 0,66%, pudiendo ser esta la razón por la cual la muestra B tiene un mejor rendimiento que la muestra A.

En conclusión, para las condiciones de extracción listadas anteriormente se recomienda la elección de cepas con contenidos aproximados a los usados por Rovetto, THC entre 15% y 18% y CBD entre 0,4% y 1%.

⁸⁶ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Op. Cit. p. 246.

⁸⁷ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Op. Cit. p. 22.

Figura 15. Curva de extracción para diferentes variedades de cannabis.



Fuente: ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 22. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

2.2.3 Winterización. En el proceso de extracción no solo se extraen los cannabinoides, también se extraen ceras y otros compuestos que pueden afectar la calidad final del aceite, los cuales se pueden remover fácilmente mediante un proceso de *winterización*, el cual consiste en congelar el extracto junto a un solvente para precipitar impurezas en el extracto crudo final⁸⁸, principalmente lípidos, grasas y ceras. Es importante removerlas ya que pueden diluir el extracto final, disminuyendo su pureza y afectando su valor final, además, puede llevar a una solidificación del aceite, o una alta viscosidad, lo cual perjudica el uso⁸⁹, para este proceso se prefiere como solvente el uso de hexano, el cual es usado por Ribeiro⁹⁰ y Perrotin⁹¹, puesto que presenta buena selectividad hacia las ceras y a pesar de ser tóxico para el consumo humano su bajo punto de ebullición facilita la posterior

⁸⁸ PERROTIN-BRUNEL, Helene. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Tesis doctoral. Universidad Técnica de Delft. Facultad de ingeniería mecánica, marítima y de materiales. Departamento de Procesos y Energía. 2011. 27 p.

[Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en repositorio Universidad Técnica de Delft: <http://resolver.tudelft.nl/uuid:c1b4471f-ea42-47cb-a230-5555d268fb4c> ISBN: 9789085707301

⁸⁹ RYS, Jakub. Winterization: A Vital Step to Botanicals Purification [En línea]. Cole-Parmer. (20 de septiembre de 2020) [Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.coleparmer.com/tech-article/dewaxing-oil-winterization-steps>

⁹⁰ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Op. Cit. p. 242.

⁹¹ PERROTIN-BRUNEL, Helene. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Op. Cit. p. 27.

remoción del mismo mediante evaporación, y como fue demostrado por Perrotin⁹² el contenido de trazas remanentes en el producto final es insignificante.

Para cada gramo de extracto se agregan 10 mL de hexano, el cual se enfría luego a -80°C durante 20 horas, el solvente es eliminado después en un evaporador a 70°C, como se indica en el trabajo de Ribeiro⁹³.

2.3 CONDICIONES DE OPERACIÓN

Una vez revisados los diferentes artículos sobre extracción supercrítica con CO₂, se establecen los parámetros y condiciones de operación, así mismo tratamientos previos y posteriores que se deben realizar a la planta y al extracto crudo, los cuales se resumen en el cuadro 5, se realiza además el diagrama de bloques general del proceso, a nivel de laboratorio (ver figura 15).

Cuadro 6. Condiciones de operación.

Parámetro	Condiciones
Tamaño de Partícula	1 a 2 mm
Descarboxilación	30 min a 140°C.
Presión	34 MPa.
Temperatura	55 °C
Material Vegetal	Aproximadamente THC: 15-18% CBD: 0,4 -1%
Winterización	10 mL de hexano por gramo de extracto. -80°C por 20 horas. Evaporar a 70°C

Fuente: elaboración propia, con base en ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 16. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014 y RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers. En: *Journal of CO₂ Utilization*. 2018. vol, 30. p. 241. DOI: 10.1016/j.jcou.2018.09.022

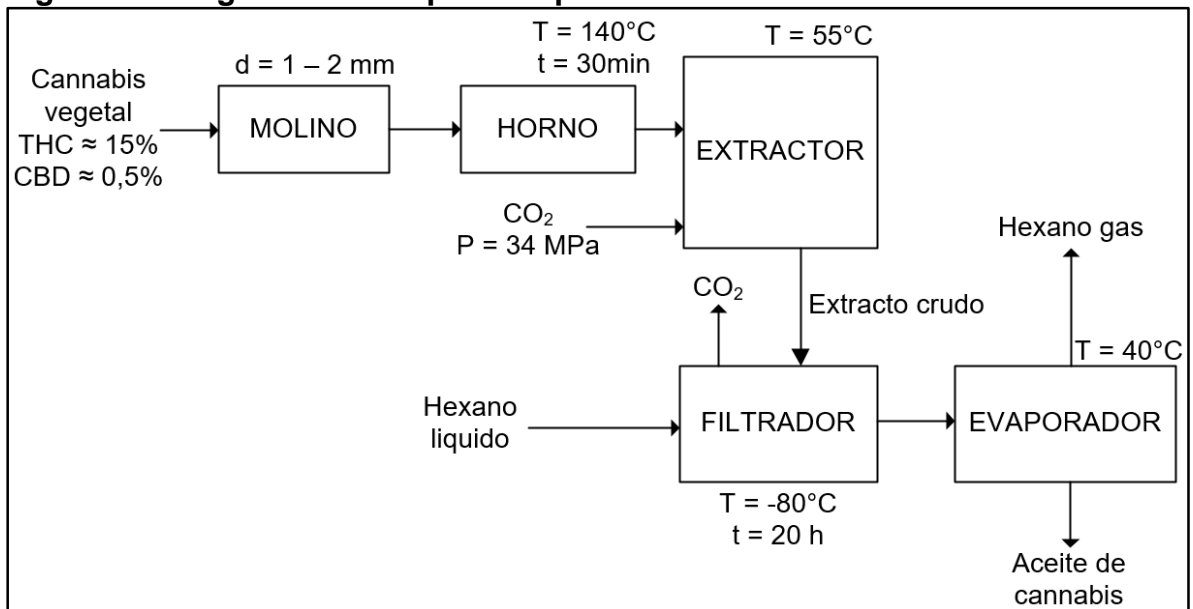
En la figura 16 se puede apreciar una etapa inicial de adecuación de la materia prima que consiste en la entrada del material vegetal a un molino hasta tener un

⁹² Ibid. p. 184

⁹³ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Op. Cit. p. 244.

tamaño de partícula de entre 1 y 2 mm, posteriormente se pasa a un horno para realizar la descarboxilación del material, este se lleva a un extractor en donde se alimenta CO₂ supercrítico a 34 MPa y 55°C, de aquí se obtiene un extracto crudo, el cual debe ser refinado mediante un proceso de *winterización*, que permite separar las ceras del aceite haciendo uso de hexano a -80°C, precipitando las ceras y permitiendo su fácil separación mediante el uso de un filtro, finalmente el aceite sin ceras se lleva a un evaporador para separar el hexano y así obtener un aceite puro de THC y/o CBD.

Figura 16. Diagrama de bloques del proceso.



Fuente: elaboración propia, con base en ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 16. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014 y RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers. En: *Journal of CO₂ Utilization*. 2018. vol, 30. p. 241. DOI: 10.1016/j.jcou.2018.09.022

3. DETERMINACIÓN DE LAS CONDICIONES TÉCNICAS DEL PROCESO

En este capítulo se realiza el escalado teórico del proceso, partiendo desde los procesos, con sus respectivas condiciones de operación, que fueron determinadas en el capítulo anterior.

Para esto primero se realiza una descripción del proceso, identificando el mercado objetivo y determinando la cantidad que se piensa cubrir con el proceso planteado, teniendo en cuenta estudios pasados y encuestas realizadas en la actualidad.

Una vez determinada la cantidad de aceite de cannabis a producir anualmente se procede a diseñar el proceso escalado, planteando en forma de diagrama de bloques y de diagrama de flujo del proceso (PFD), realizando el respectivo balance de masa para las corrientes pertinentes, identificando flujos máxicos de componentes deseados.

Finalmente, de acuerdo al PFD se determinan los equipos a usar, seleccionados con base en las necesidades que deben cumplir.

3.1 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

El cannabis de uso medicinal es visto como una alternativa para combatir la crisis de los opioides de uso médico, los cuales en Estados Unidos en el 2018 fueron responsables de casi 15.000 muertes debido a sobredosis⁹⁴. Debido a esto se buscan alternativas para poder manejar los dolores crónicos en pacientes, tradicionalmente se opta por opioides al ser una medicina que lleva bastante tiempo en el mercado y por tanto, sus efectos y alcance han sido estudiados a fondo, siendo la primera opción de formulación, pese a la gran cantidad de efectos secundarios que enfrenta, desde malestares generales, como lo son mareos, náuseas, estreñimiento, somnolencia y vómitos, hasta la adicción a los mismos, haciendo al paciente dependiente de este hasta querer aumentar su consumo, lo que puede llevar a una sobredosis de la misma; además, terminar el tratamiento con opioides genera síntomas, como náuseas y diarrea, que no son peligrosos pero sí desagradables⁹⁵, acá es donde el cannabis entra, en principio, para regular las dosis de opioides. El cannabis demuestra no tener efectos secundarios severos en dosis reguladas, además, puede trabajar de la mano con diferentes fármacos para lograr

⁹⁴ NANA, Wilson. KARIISA, Mbabazi. SETH, Puja. SMITH, Herschel y DAVIS, Nicole. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2017–2018. En: *MMWR and Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. vol 69, nro 11, p 290. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6911a4>

⁹⁵ MEDICAMENTS I FARMÀCIA. ¿Qué riesgos tienen los medicamentos opioides (derivados de la morfina)? [sitio web]. Consultado en: 10 de junio de 2020. Disponible en: <http://medicaments.gencat.cat/ca/detalls/Article/que-riesgos-tienen-medicamentos-opioides-derivados-morfina>

el mejor resultado en tratamientos médicos⁹⁶. Se espera que además de trabajar en conjunto con diferentes fármacos, pueda ser el único tratamiento para el dolor, por ejemplo en el estado de Ohio, según encuestas realizadas antes y después de la legalización del cannabis la prescripción de opioides se redujo en un 19,2%⁹⁷, si esto se agrega que aproximadamente el 10 al 30% de los pacientes no toleran la morfina, uno de los opioides más usados como analgésico para dolores causados por el cáncer⁹⁸, se genera entonces un gran potencial de mercado para el cannabis medicinal, como reemplazo de los opioides.

Para el año 2020, según estimaciones de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), se espera que en Estados Unidos el consumo total de opioides sea de 316 toneladas⁹⁹, Perrotin¹⁰⁰ en su tesis doctoral realizada en el año 2010 establece que el cannabis medicinal puede reemplazar el 20% del mercado de opioides en una proporción de masa de 1 a 12 respectivamente, en la actualidad, según un informe publicado por la universidad de Washington, en una encuesta realizada a 1248 usuarios de cannabis el 35,8% usó cannabis como sustituto de opioides, en otra encuesta realizada a 2897 pacientes el 61% de estos usaban cannabis junto a medicina a base de opioides, la gran mayoría consideraría usar solo cannabis si esta fuera de más fácil acceso¹⁰¹. Por todo esto en la actualidad se puede considerar que la demanda para el cannabis de uso medicinal ha aumentado, pudiendo reemplazar hasta el 40% del mercado de opioides en Estados Unidos, lo cual equivaldría a 10,5 toneladas anuales de extracto de cannabis.

El proceso planteado en este proyecto abarcará el 10% de este mercado reemplazado por cannabis, es decir 1,05 toneladas anuales de aceite crudo de cannabis, para lo cual, según la eficiencia global del proceso de 11,46%, se necesitan 8,24 toneladas de flor seca anual, que equivale a 23,53 kg al día, que

⁹⁶ RAMOS, Alejandro, et al. Uso de opioides y cannabinoides en el dolor crónico. En: *Actualidades del Tratamiento del Dolor*. 2017. vol 40, nro 1, p S6.

⁹⁷ DWIGHT, Blake. How medical cannabis can help fight against the US opioid crisis. [En línea]. Health Europa. (11 de marzo de 2020). Consultado en: 10 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.healtheuropa.eu/how-medical-cannabis-can-help-fight-against-the-us-opioid-crisis/98482/>

⁹⁸ ROSS, John, et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. En: *The Pharmacogenomics Journal*. 2005. vol, 5. p 324. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500327

⁹⁹ JUNTA INTERNACIONAL DE FISCALIZACIÓN DE ESTUPEFACIENTES. Previsiones de las necesidades mundiales para 2020 - Estadísticas de 2018. New York: Naciones Unidas; 2020. p 290. ISSN:1013-3453

¹⁰⁰ PERROTIN-BRUNEL, Helene. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Tesis doctoral. Universidad Técnica de Delft. Facultad de ingeniería mecánica, marítima y de materiales. Departamento de Procesos y Energía. 2011. 180 p. [Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en repositorio Universidad Técnica de Delft: <http://resolver.tudelft.nl/uuid:c1b4471f-ea42-47cb-a230-5555d268fb4c> ISBN: 9789085707301

¹⁰¹ CARLINI, Bia. Role of Medicinal Cannabis as Substitute for Opioids in Control of Chronic Pain: Separating Popular Myth from Science and Medicine. Universidad de Washington, Instituto de abuso de alcohol y drogas. 2018. p 3.

representan cerca del 1,5% de capacidad anual de producción en Colombia según cifras de Fedesarrollo, donde indican 56 hectáreas de cultivo de cannabis actualmente, que equivalen a aproximadamente 600 toneladas anuales de flor¹⁰².

Por tanto, se escoge esta capacidad anual de producción para ingresar al mercado del cannabis medicinal, el cual representa una inversión relativamente baja en equipos, los cuales se encuentran en el mercado ya ajustados a la capacidad requerida en el proceso, siendo esto una gran ventaja al no requerir de equipos personalizados los cuales pueden representar un costo mayor; con potencial para ampliar la capacidad de producción conforme aumente la demanda mundial, como referencia Clever Leaves, una de las productoras de cannabis medicinal más grandes de Colombia puede producir hasta 500 kg de flor seca al día, sin embargo su planta posee capacidad para procesar 80 kg de flor seca al día¹⁰³.

Para este proyecto, se planea adquirir con anterioridad la materia prima, que equivale a flor seca de cannabis con los porcentajes de cannabinoides estipulados anteriormente, el mercado local puede dar abasto a lo necesario para cumplir con la demanda establecida.

El proceso de obtención de aceite de cannabis se puede dividir en 3 etapas: adecuación de la materia prima, extracción y refinamiento.

3.1.1 Etapa de adecuación de la materia prima. En esta etapa se reciben los 23,58 kg diarios de flor seca directos del proveedor, aquí se encuentran los procesos de molienda y descarboxilación. A continuación en la tabla 4 se resumen las propiedades aproximadas esperadas de la flor recibida, se elige trabajar con las propiedades de la muestra A del trabajo de Rovetto¹⁰⁴, propiedades que pueden ser encontradas en Colombia como se estableció en el primer capítulo, la humedad relativa se espera que sea aproximadamente el 10%, que es la humedad que debe tener el cannabis ya curado¹⁰⁵, el contenido de ceras, según Perrotin¹⁰⁶ será del

¹⁰² ÁVILA, Ricardo. Fiebre del oro' de la marihuana medicinal, oportunidad para Colombia. [En línea]. El Tiempo. Colombia. (29 de septiembre de 2019) [Consultado en: 11 de julio de 2020] Disponible en: <https://www.eltiempo.com/economia/sectores/la-fiebre-del-oro-que-vive-la-marihuana-medicinal-es-una-oportunidad-para-colombia-417514>.

¹⁰³ PONIEMAN, Natalia. Las Cuatro Grandes Compañías de Cannabis en Colombia. [En línea]. El Planteo. (10 de mayo de 2020). [Consultado en: 12 de julio de 2020]. Disponible en: <https://elplanteo.com/las-cuatro-grandes-companias-de-cannabis-en-colombia/>

¹⁰⁴ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Op. Cit. p. 18.

¹⁰⁵ CÓMO REALIZAR EL CURADO DE LOS COGOLLOS DE MARIHUANA. Semillas de Marihuana [sitio web]. España. [Consultado: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.semillasdemarihuana.es/blog/curado-marihuana/>

¹⁰⁶ RROTIN-BRUNEL, Helene. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Tesis doctoral. Universidad Técnica de Delft. Facultad de ingeniería mecánica, marítima y de materiales. Departamento de Procesos y Energía. 2011. 154 p. [Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en repositorio Universidad Técnica de Delft: <http://resolver.tudelft.nl/uuid:c1b4471f-ea42-47cb-a230-5555d268fb4c> ISBN: 9789085707301

10% del peso de la muestra inicial, el proceso se realizara en dos lotes, de 11,79 kg de flor seca cada uno.

Tabla 4. Propiedades de la flor seca recibida.

Propiedad	Contenido
THCA	12,94%
CBDA	0,48%
THC	5,28%
Humedad	10%
Ceras	10%

Fuente: elaboración propia.

- **Molienda:** La molienda consiste en reducir el tamaño del material vegetal, a un tamaño de partícula comprendido entre 1 y 2 mm, sin causar daño térmico el cual puede resultar en la pérdida de componentes volátiles como los cannabinoides. Para esta operación se prefiere el uso de un molino de cuchillas, equipado con mallas (US STD SIEVE) numero 10 y 18, los cuales también son usados por Ribeiro y Rovetto en sus investigaciones para la molienda de cannabis, estos tipo de molinos son usados además para la trituración de material vegetal, blando, fibroso y materiales sensibles a la temperatura¹⁰⁷, en esta operación se espera una perdida de 2% del material inicial, como indican Aliaga y Acevedo¹⁰⁸ para la molienda de manzanilla, un material que se puede considerar similar al cannabis para la molienda.
- **Descarboxilación:** En esta etapa entra el material ya molido a un horno a 140°C durante 30 minutos, donde se realizará la descarboxilación, es decir, la conversión de los cannabinoides en su forma ácida a su forma neutra más potente, se asume que la conversión será del 100%, puesto que como demostró Wang¹⁰⁹, a las condiciones descritas anteriormente la concentración de THCA y CBDA será muy cercana a 0 pasados los 30 minutos. La planta inicialmente tiene

¹⁰⁷ FRITSCH. Molinos de Corte - Una Limpieza Incomparablemente Sencilla. [sitio web] [Consultado en: 20 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.fritsch.es/preparacion-de-muestras/molienda/molinos-de-corte/>

¹⁰⁸ ALIAGA, Elio y ACEVEDO, José. Factores para el procesamiento de la manzanilla común en la industria peruana de infusiones. *En: Ingeniería Industrial*. 2018. nro, 38. p. 210. DOI: 10.26439/ing.ind2018.n036.2455.

¹⁰⁹ WANG, et al. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *En: Cannabis and Cannabinoid Research*. 2016. vol, 1. nro, 1. p, 267. DOI: 10.1089/can.2016.0020.

porcentajes tanto en su forma ácida, como en su forma neutra, por lo tanto, el porcentaje inicial de THC o CBD de una planta vegetal, es el potencial que puede llegar alcanzar una vez realizada la descarboxilación de las mismas, para saber ese potencial se utiliza la Ecuación 1, la cual Rovetto¹¹⁰ usa para dar el potencial de THC de las muestras utilizadas en su experimentación. Una vez culminado este proceso se espera que, según Ribeiro¹¹¹, la humedad sea aproximadamente 2,5%

Ecuación 1. Potencial de THC/CBD en una muestra vegetal.

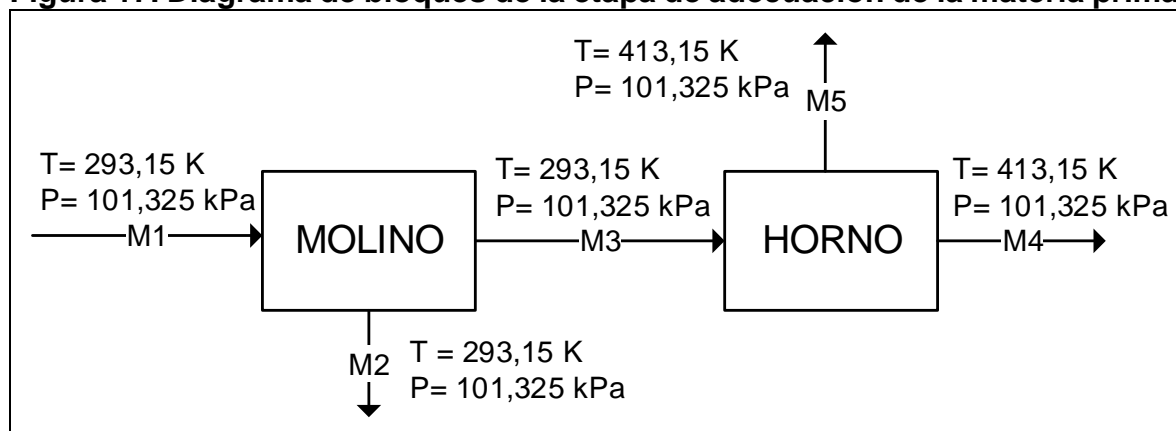
$$\% \text{ de } THC_{total} = \% \text{ de } THC + (\% \text{ de } THCA * 0,877)$$

$$\% \text{ de } CBD_{total} = \% \text{ de } CBD + (\% \text{ de } CBDA * 0,877)$$

Fuente: ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 18. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

En la figura 17 se evidencia el diagrama de bloques que muestra paso a paso el proceso descrito con anterioridad, en el que se evidencia la corriente de entrada M1 al molino, donde desembocan M2 como perdida por molienda y M3 la cual alimenta el horno, de donde salen otras dos corrientes, M5 representa la humedad retirada junto con CO₂ resultante de la reacción, y M4 el producto listo para la extracción.

Figura 17. Diagrama de bloques de la etapa de adecuación de la materia prima.



Fuente: elaboración propia.

La corriente de entrada es M1, que lleva el material vegetal obtenido del proveedor, el cual se prevé viene curado y con humedad cercana al 10%, esta corriente ingresa al molino donde se disminuye el tamaño de partícula, como ya se mencionó antes,

¹¹⁰ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Op. Cit. p. 18.

¹¹¹ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Op. Cit. p. 244.

de esta se tienen dos corrientes de salida M2 y M3, que corresponden a la merma y el material molido, respectivamente.

Tabla 5. Balance de masa en el molino.

Corriente (kg)	M1	M2	M3
Componente	Cannabis vegetal	Mermas de molienda	Cannabis triturado
THCA	1,53	0,03	1,50
CBDA	0,06	1,1E-3	0,06
THC	0,62	0,01	0,61
CBD	-	-	-
Ceras	1,18	0,02	1,16
Humedad	1,18	0,02	1,16
Otros	7,23	0,14	7,08
CO ₂	-	-	-
Hexano	-	-	-
Total	11,79	0,24	11,56

Fuente: elaboración propia.

Posteriormente, en la tabla 6 se muestra el balance de masa en el horno, la corriente M3 se lleva a un horno, donde se lleva a cabo la descarboxilación, la corriente M5 contiene la humedad y el CO₂ que se espera retirar de la planta debido al proceso mencionado anteriormente, obteniendo entonces la corriente M4, la cual representa el material preparado para la siguiente etapa del proceso.

Tabla 6. Balance de masa en el horno.

Corriente (kg)	M3	M4	M5
Componente	Cannabis triturado	Cannabis descarboxilado	Residuos de descarboxilación
THCA	1,50	-	-
CBDA	0,06	-	-
THC	0,61	1,92	-
CBD	-	0,05	-
Ceras	1,16	1,16	-
Humedad	1,16	0,26	0,89
Otros	7,08	7,08	-
CO ₂	-	-	0,19
Hexano	-	-	-
Total	11,56	10,47	1,08

Fuente: elaboración propia.

3.1.2 Etapa de Extracción. En esta etapa se realiza la extracción con CO₂ supercrítico del material adecuado previamente, las condiciones de operación son de 34 MPa y 328 K durante 45 minutos. Para conocer la cantidad de solvente requerido en la operación se usa la ecuación 2, la cual fue determinada por Rovetto y relaciona la cantidad de extracto y la cantidad de solvente requerido según la solubilidad para estas mismas condiciones de presión y temperatura. Por tanto para producir 3 kg de extracto se necesitan en total 450,45 kg de CO₂, de los cuales el 96% puede ser recirculado para futuras operaciones¹¹².

¹¹² PERROTIN-BRUNEL, Helene. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Tesis doctoral. Universidad Técnica de Delft. Facultad de ingeniería mecánica, marítima y de materiales. Departamento de Procesos y Energía. 2011. 195 p. [Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en repositorio Universidad Técnica de Delft: <http://resolver.tudelft.nl/uuid:c1b4471f-ea42-47cb-a230-5555d268fb4c> ISBN: 9789085707301

Ecuación 2. Relación extracto y solvente

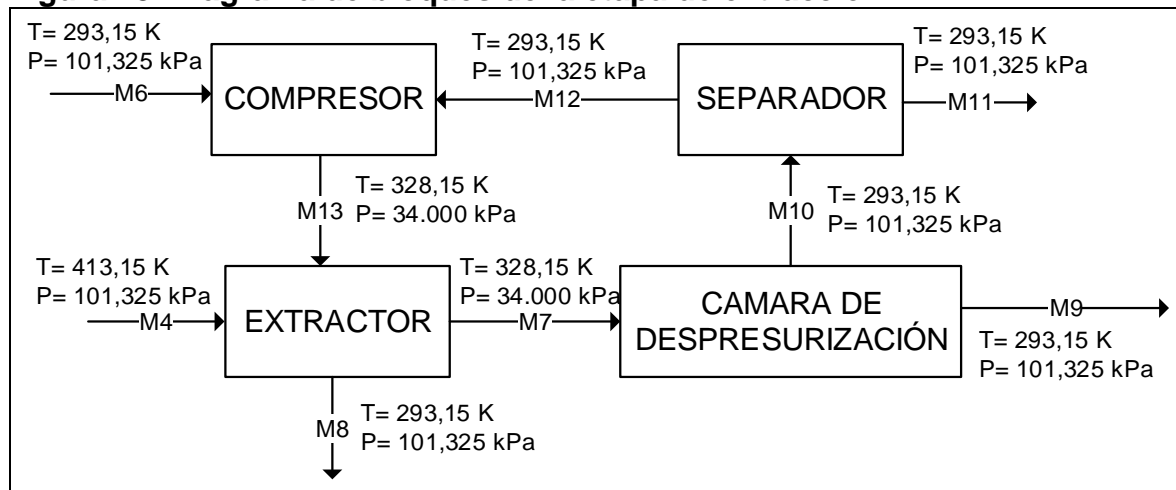
$$6,66 \times 10^{-3} = \frac{g \text{ extracto}}{g \text{ solvente}}$$

Fuente: ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 31. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

Para este proceso se usa una bomba y un calentador para llevar el CO₂ a las condiciones de 34 MPa y 328 K, este es bombeada a un tanque donde se encuentran los 10,47 kg de cannabis, el CO₂ recorre el tanque arrastrando los cannabinoides y las ceras presentes. Todo este proceso sucede en un mismo equipo, el cual se denomina “tanque de extracción”, en el mismo equipo esta corriente pasa a un enfriador y finalmente a una cámara de despresurización, en el cual al estar en condiciones ambientales el CO₂ al ser un gas es separado fácilmente del extracto. Se estima una eficiencia de extracción para THC y CBD de 77% y 42% respectivamente, tomando como base de cálculo el contenido de THC y CBD extraído contra el contenido inicial en la planta en el trabajo de Rovetto¹¹³.

En la figura 18 se presenta el diagrama de bloques para la etapa, en el cual se observan las corrientes de reciclaje del CO₂, junto a las entradas y salidas del sistema, en donde M9 será la corriente que pase a la siguiente etapa de refinamiento.

Figura 18. Diagrama de bloques de la etapa de extracción.



Fuente: elaboración propia.

¹¹³ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Op. Cit. p. 23

La tabla 7 presenta el balance de masa para el extractor donde la corriente M4, que corresponde al material preparado con anterioridad, ingresa al extractor donde se extraen los cannabinoides, a las mismas condiciones que en el trabajo de Rovetto¹¹⁴, la corriente M8 es material vegetal que queda como residuo en el extractor, donde se encuentran componentes que el CO₂ no logra extraer, que incluyen bajos niveles de THC y CBD, y la corriente M7 es el extracto final con los cannabinoides de interés, además de un porcentaje significativo de ceras.

Tabla 7. Balance de masa para el extractor.

Corriente (kg)	M4	M13	M7	M8
Componente	Cannabis descarboxilado	CO ₂ alimentado	Extracto con CO ₂	Residuos vegetales
THCA	-	-	-	-
CBDA	-	-	-	-
THC	1,92	-	1,48	0,44
CBD	0,05	-	0,02	0,03
Ceras	1,16	-	1,16	-
Humedad	0,27	-	-	0,26
Otros	7,08	-	-	7,08
CO ₂	-	225,23	225,23	-
Hexano	-	-	-	-
Total	10,47	225,23	227,88	7,82

Fuente: elaboración propia.

En lo que se determinó como cámara de despresurización, el objetivo es retirar el CO₂ restante del extracto realizado, por ello la corriente M7 procedente del extractor ingresa a la cámara donde la corriente M10 representa el CO₂ que se quiere retirar del extracto, el cual va al separador. La corriente M9 representa el extracto crudo obtenido, con los cannabinoides de interés, ceras que deben ser retiradas y niveles despreciables de residuo de solvente.

¹¹⁴ ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Op. Cit. p. 23.

Tabla 8. Balance de masa para la cámara de despresurización.

Corriente (kg)	M7	M9	M10
Componente	Extracto con CO ₂	Extracto crudo	CO ₂ separado del extracto
THCA	-	-	-
CBDA	-	-	-
THC	1,48	1,48	-
CBD	0,02	0,02	-
Ceras	1,16	1,16	-
Humedad	-	-	-
Otros	-	-	-
CO ₂	225,23	-	225,23
Hexano	-	-	-
Total	227,88	2,66	225,23

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 9 se muestra el balance de masa para el compresor, la corriente M13 es la encargada de alimentar el extractor con el solvente CO₂, este es mezclada previamente con M6, la cual es CO₂ puro, y M12, que representa el 96% del CO₂ recirculado.

Tabla 9. Balance de masa para el compresor.

Corriente (kg)	M6	M12	M13
Componente	CO ₂ Fresco	Reciclo de CO ₂	CO ₂ alimentado
THCA	-	-	-
CBDA	-	-	-
THC	-	-	-
CBD	-	-	-
Ceras	-	-	-
Humedad	-	-	-
Otros	-	-	-
CO ₂	9,01	216,22	225,23
Hexano	-	-	-
Total	9,01	216,22	225,23

Fuente: elaboración propia.

Finalmente, en la tabla 10 se muestra el balance de masa para el separador, siendo M11 la purga del 4% del CO₂ que no podrá ser reciclado, por lo que se debe almacenar para su futura disposición, y M12 el CO₂ que se usará en la siguiente operación.

Tabla 10. Balance de masa para el separador.

Corriente (kg)	M10	M11	M12
Componente	CO ₂ separado del extracto	Purga de CO ₂	Reciclo de CO ₂
THCA	-	-	-
CBDA	-	-	-
THC	-	-	-
CBD	-	-	-
Ceras	-	-	-
Humedad	-	-	-
Otros	-	-	-
CO ₂	225,23	9,01	216,22
Hexano	-	-	-
Total	225,23	9,01	216,22

Fuente: elaboración propia.

3.1.3 Etapa de refinamiento. En esta etapa final se recibe el extracto crudo, el cual deberá someterse a un proceso de refinamiento para eliminar las ceras en el material y obtener el aceite crudo de cannabis, este proceso se conoce como *winterización* y consiste en mezclar los 3 kg de extracto crudo a obtener con 19,65 kg de hexano.

El hexano cumple la función de solvente y su trabajo es arrastrar las ceras presentes en el extracto crudo, para lo cual la mezcla debe ser almacenada por 20 horas a una temperatura de -80°C, como se especificó en el capítulo 2, pasado este tiempo las ceras precipitan y se separan fácilmente mediante una filtración al vacío, se asume que las ceras son separadas del aceite en su totalidad y que no contienen hexano remanente, como se plantea en un balance de masa para un proceso similar en la tesis doctoral de Perrotin¹¹⁵.

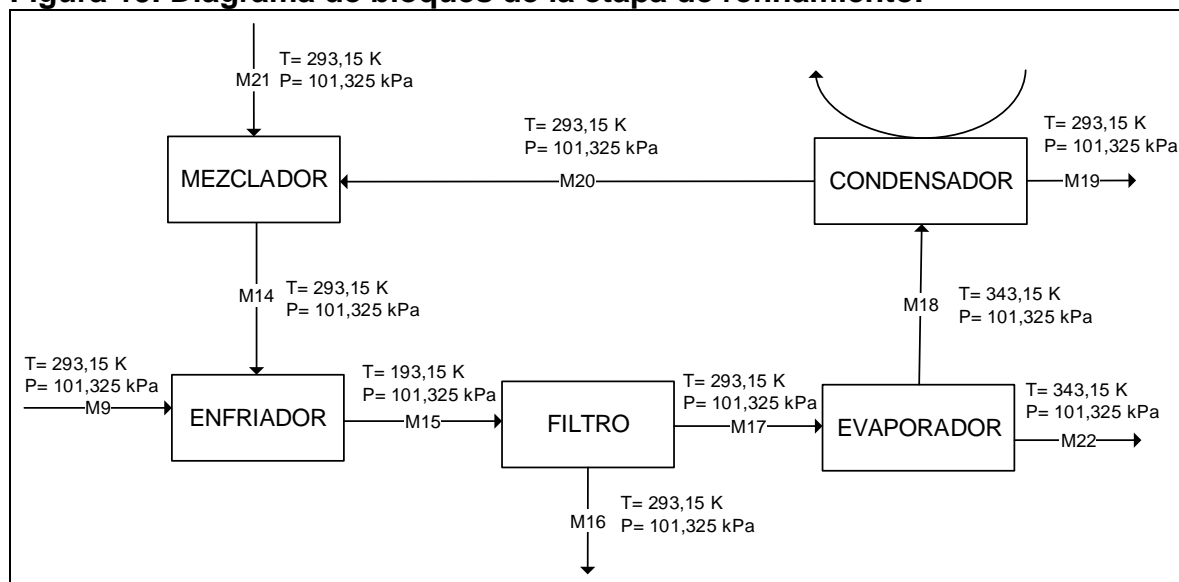
La solución resultante contendrá entonces los cannabinoides junto al hexano, el cual se separa mediante el uso de un evaporador rotativo operando a 70°C, el hexano separado es condensado y el 80% de este podrá ser usado en el siguiente proceso

¹¹⁵ PERROTIN-BRUNEL, Helene. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Tesis doctoral. Universidad Técnica de Delft. Facultad de ingeniería mecánica, marítima y de materiales. Departamento de Procesos y Energía. 2011. 151 p. [Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en repositorio Universidad Técnica de Delft: <http://resolver.tudelft.nl/uuid:c1b4471f-ea42-47cb-a230-5555d268fb4c> ISBN: 9789085707301

de winterizado¹¹⁶. En cuanto a la composición final, luego de realizar diferentes experimentaciones, Ribeiro¹¹⁷ concluye que los cambios ocurridos en las composiciones son insignificantes, por lo que se asume que este proceso de *winterización* no cambiará la cantidad de cannabinoides presentes, obteniendo así el producto final, el aceite crudo de cannabis.

En la figura 19 se muestra el diagrama de bloques para esta etapa, en donde M21 corresponda a la entrada de hexano fresco, M9 representa la corriente que proviene de la cámara de despresurización, M19 representa la purga de 20% de hexano y M22 contiene los 3 kg de aceite crudo de cannabis. Por otro lado, en M16 se encuentra la totalidad de las ceras presentes, M20 corresponde a la corriente de reciclo con 80% de hexano y en M18 se encuentra el hexano evaporado proveniente de la separación de la solución extracto-solvente, esta solución se encuentra en M17, corriente que proviene del filtro, se nota que no hay una pérdida de presión, puesto que este proceso no es continuo, M17 se encuentra en un recipiente a condiciones atmosféricas antes de ser llevado al evaporador.

Figura 19. Diagrama de bloques de la etapa de refinamiento.



Fuente: elaboración propia.

A continuación, en la tabla 11 se muestra el balance de masa para el enfriador, en esta etapa se observa la adición del hexano a la muestra mediante la corriente M14, la cual se mezcla con la corriente M9, resultando en M15, una corriente que contiene a los cannabinoides, ceras y el hexano que se alimentarán al filtro una vez pasados las 20 horas a -80°C como se especificó en el capítulo 2.

¹¹⁶ Ibid. p 184.

¹¹⁷ RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Op. Cit. p. 247.

Tabla 11. Balance de masa para el enfriador.

Corriente (kg)	M9	M14	M15
Componente	Extracto crudo	Hexano alimentado	Extracto winterizado
THCA	-	-	-
CBDA	-	-	-
THC	1,48	-	1,48
CBD	0,02	-	0,02
Ceras	1,16	-	1,16
Humedad	-	-	-
Otros	-	-	-
CO ₂	-	-	-
Hexano	-	9,83	9,83
Total	2,66	9,83	12,48

Fuente: elaboración propia.

Siguiendo el proceso en la tabla 12 se muestra el balance de masa del filtro, en donde se separan en su totalidad las ceras de los cannabinoides, M16 representa la salida de ceras, M17 contendrá a los cannabinoides junto al hexano.

Tabla 12. Balance de masa para el filtro.

Corriente (kg)	M15	M16	M17
Componente	Extracto winterizado	Ceras	Aceite con hexano
THCA	-	-	-
CBDA	-	-	-
THC	1,48	-	1,48
CBD	0,02	-	0,02
Ceras	1,16	1,16	-
Humedad	-	-	-
Otros	-	-	-
CO ₂	-	-	-
Hexano	9,83	-	9,83
Total	12,48	1,16	11,33

Fuente: elaboración propia.

Finalmente, en la tabla 13 se encuentra el balance de masa para el evaporador, en donde se separa el hexano de los cannabinoides, obteniendo dos corrientes, M18 que contiene hexano puro, y M22 que contendrá los 3kg de cannabinoides diarios requeridos.

Tabla 13. Balance de masa para el evaporador.

Corriente (kg)	M17	M18	M22
Componente	Aceite con hexano	Hexano evaporado	Aceite crudo de cannabis
THCA	-	-	-
CBDA	-	-	-
THC	1,48	-	1,48
CBD	0,02	-	0,02
Ceras	-	-	-
Humedad	-	-	-
Otros	-	-	-
CO ₂	-	-	-
Hexano	9,83	9,83	-
Total	11,33	9,83	1,50

Fuente: elaboración propia.

En las tablas 14 y 15 se muestran los balances de masa para el mezclador y el condensador, estos representan el reciclado del 80% del hexano, siendo M19 la purga del 20% de hexano, el cual es almacenado para su futura disposición, y M21 la alimentación del hexano restante antes de ser agregado al enfriador.

Tabla 14. Balance de masa para el mezclador.

Corriente (kg)	M20	M21	M14
Componente	Hexano reciclado	Hexano fresco	Hexano alimentado
THCA	-	-	-
CBDA	-	-	-
THC	-	-	-
CBD	-	-	-
Ceras	-	-	-
Humedad	-	-	-
Otros	-	-	-
CO ₂	-	-	-
Hexano	7,86	1,97	9,83
Total	7,86	1,97	9,83

Fuente: elaboración propia.

Tabla 15. Balance de masa para el condensador.

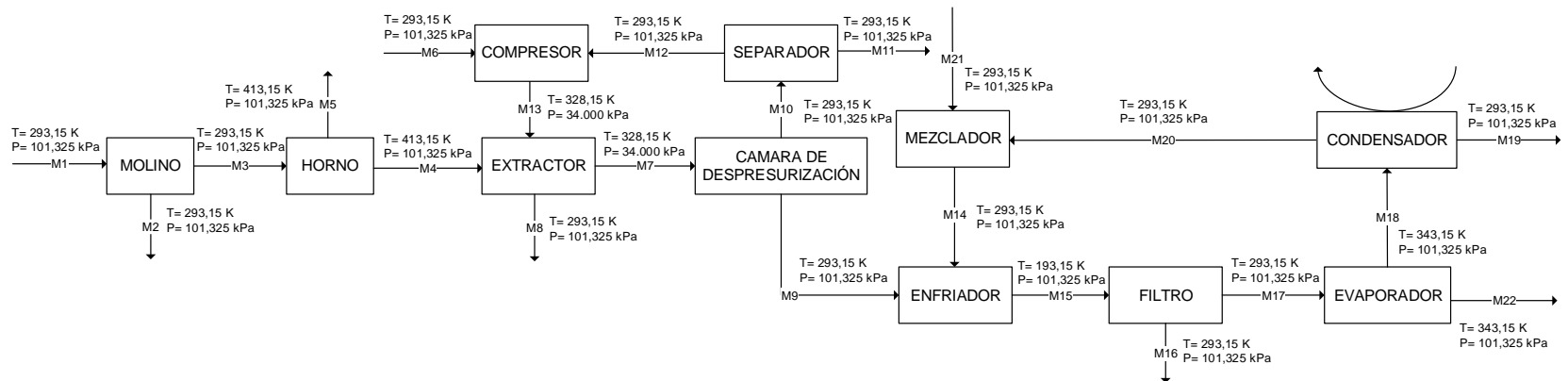
Corriente (kg)	M18	M19	M20
Componente	Hexano evaporado	Purga de hexano	Hexano reciclado
THCA	-	-	-
CBDA	-	-	-
THC	-	-	-
CBD	-	-	-
Ceras	-	-	-
Humedad	-	-	-
Otros	-	-	-
CO ₂	-	-	-
Hexano	9,83	1,97	7,86
Total	9,83	1,97	7,86

Fuente: elaboración propia.

3.2 DIAGRAMA DE BLOQUES DEL PROCESO

El diseño propuesto para el escalamiento del proceso se esquematiza en un diagrama de bloques general, para poder apreciar cada etapa del mismo y lograr identificar la secuencia que se sigue, de esta manera identificar las corrientes de entrada y salida para cada equipo con sus respectivas condiciones. A continuación, se presenta el diagrama mencionado:

Figura 20. Diagrama de bloques del proceso.

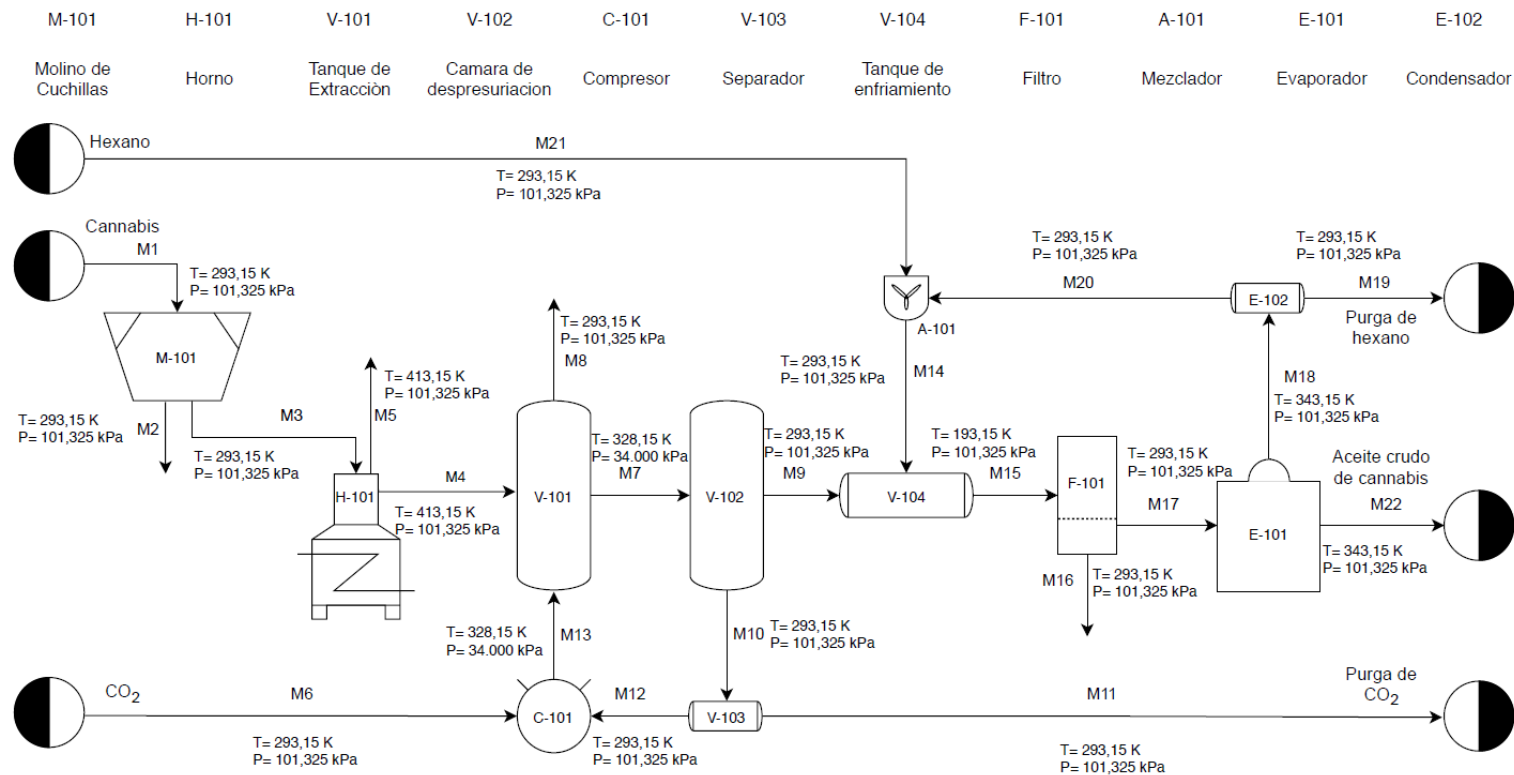


Fuente: elaboración propia.

3.3 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO (PFD)

Teniendo en cuenta el diagrama de bloques realizado, se presenta el siguiente diagrama de flujo de proceso, llevado a cabo con las corrientes, equipos y sus respectivos balances de masa realizados.

Figura 21. Diagrama PFD.



Fuente: elaboración propia.

3.4 BALANCE DE MASA DEL PROCESO

Tabla 16. Balance de masa del proceso.

Corriente (kg)	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11
Componente	Cannabis vegetal	Mermas de molienda	Cannabis triturado	Salida del horno	Residuos del horno	CO ₂ Fresco	Extracto con CO ₂	Residuos vegetales	Extracto crudo	CO ₂ separado	Purga de CO ₂
THCA	1,53	0,03	1,50	-	-	-	-	-	-	-	-
CBDA	0,06	1,E-03	0,06	-	-	-	-	-	-	-	-
THC	0,62	0,01	0,61	1,92	-	-	1,48	0,44	1,48	-	-
CBD	-	-	-	0,05	-	-	0,02	0,03	0,02	-	-
Ceras	1,18	0,02	1,16	1,16	-	-	1,16	-	1,16	-	-
Humedad	1,18	0,02	1,16	0,26	0,89	-	-	0,26	-	-	-
Otros	7,23	0,14	7,08	7,08	-	-	-	7,08	-	-	-
CO ₂	-	-	-	-	0,19	9,01	225,23	-	-	225,23	9,01
Hexano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	11,79	0,24	11,56	10,47	1,08	9,01	227,88	7,82	2,66	225,23	9,01
Presión (kPa)	101,33	101,33	101,33	101,33	101,33	101,33	34.000	101,33	101,33	101,33	101,33
Temperatura (K)	293,15	293,15	293,15	413,15	413,15	293,15	328,15	293,15	293,15	293,15	293,15

Tabla 16. (Continuación).

Corriente (kg)	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22
Componente	Reciclo de CO ₂	CO ₂ alimentado	Hexano alimentado	Extracto winterizado	Ceras	Aceite con hexano	Hexano evaporado	Purga de hexano	Hexano reciclado	Hexano fresco	Aceite crudo de cannabis
THCA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CBDA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
THC	-	-	-	1,48	-	1,48	-	-	-	-	1,48
CBD	-	-	-	0,02	-	0,02	-	-	-	-	0,02
Ceras	-	-	-	1,16	1,16	-	-	-	-	-	-
Humedad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Otros	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CO ₂	216,22	225,23	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hexano	-	-	9,83	9,83	-	9,83	9,83	1,97	7,86	1,97	-
TOTAL	216,22	225,23	9,83	12,48	1,16	11,33	9,83	1,97	7,86	1,97	1,50
Presión (kPa)	101,33	34.000	101,33	101,33	101,33	101,33	101,33	101,33	101,33	101,33	101,33
Temperatura (K)	293,15	328,15	293,15	193,15	293,15	293,15	343,15	293,15	293,15	293,15	343,15

Fuente: elaboración propia.

3.5 EQUIPOS Y MATERIALES

Una vez concluido el balance de masa del proceso, se dispone a identificar los equipos y materias primas necesarios para llevar a cabo cada etapa expuesta anteriormente, con el objetivo de escalar adecuadamente el proceso para la producción de extracto de aceite de 3 kg/día para cumplir con la meta de 1050 kg al año.

El proceso de forma escalada se planea realizar en dos lotes diariamente, debido a que la preparación de la planta de cannabis y la extracción de la misma se planea ocurran en un lapso de 3 a 4 horas, dando la oportunidad de realizar dos lotes en un mismo día, y además aprovechar equipos con dimensiones menores a las que necesitaría un lote, ya que, el mercado se rige a ciertos tamaños para la cantidad que se desea producir y facilita la obtención de los mismo hacerlo con los tamaños que se proponen. El proceso de *winterización* es un proceso que se realiza de manera pasiva en el que se refrigera la mezcla del extracto crudo con el solvente, en este caso el hexano, ya que acá se espera pasen 20 horas almacenados para luego poder retirar el solvente mediante una extracción al vacío, la cual no es mayor a una hora y posteriormente su almacenamiento.

3.5.1 Materias primas e insumos. En Colombia para poder manipular, sembrar y producir productos derivados de cannabis se necesitan de diferentes licencias, que ya fueron especificadas en el primer capítulo de este trabajo. Para poder abastecerse de planta seca, se debe comprar a proveedores certificados por el Ministerio de Salud y de Justicia, para esto ellos han dispuesto de listas públicas con las licencias otorgadas¹¹⁸, en las cuales se denota una gran cantidad de proveedores, específicamente en el departamento de Cundinamarca que es el lugar más cercano al cual se puede acceder para la disposición de planta seca con el fin de usarla en este proceso.

Para la primera etapa del proceso solo es necesaria la planta seca de cannabis, la cual se somete a un cambio físico para reducir su tamaño de partícula, y posteriormente se agrega calor para realizar una reacción en la misma. En la segunda etapa de extracción se hace necesario agregar el CO₂, que actúa como solvente el cual se logra recircular hasta un 96%. Finalmente, para la tercera etapa, se hace uso del hexano como solvente para la *winterización*. De esta manera en la tabla 17 se encuentran todas las materias primas y químicas a utilizar, con su respectiva cantidad.

¹¹⁸ MINISTERIO DE JUSTICIA. Licencias de cannabis otorgadas. (en línea) Consultado en: 30 de junio de 2020. [Disponible en: <http://asocolcanna.org/wp-content/uploads/2020/03/Licencias-de-Cannabis-Otorgadas-MJD-29-02-2020.pdf>]

Tabla 17. Materia prima y química para producir un lote.

Materia prima/química	Cantidad (kg)
Material vegetal (cannabis)	23,58
CO ₂	450,45
Hexano	19,65

Fuente: elaboración propia.

3.5.2 Equipos. A continuación, se muestra las dimensiones y capacidades necesarias de cada equipo, para poder suplir con el objetivo de producir 1,5 kg de aceite de cannabis por lote, es decir 3 kg por día.

- **Molino.** Para esta operación se usa el molino de cuchillas de acero inoxidable de grado alimenticio FRITSCH PULVERISETTE 19, el cual se puede observar en la imagen 8, este opera a 300 rpm para evitar daño térmico y posee capacidad para triturar hasta 60 L/h, o lo mismo, hasta 24 kg/h de material seco, al tamaño de partícula requerido de 1 a 2 mm, además ha sido usado previamente en extracciones de cannabis con fluido supercrítico, como se ve en un anuncio para la compañía realizado por Roggen¹¹⁹; además, el molino es usado para hojas, fibras, especias, cereales, lúpulo, papel, cartón, plástico, masa, raíces y tabaco.

¹¹⁹ ROGGEN, Markus y GLAUERBLOZ, Blake. Optimization of cannabis extraction yield by controlled milling. En: The Cannabis Scientist. 2017. vol. 3. p. 15. [Consultado en: 03 de junio de 2020] Disponible en: https://thecannabisscientist.com/fileadmin/tas/Cannabis_Scientist/issues/TCS_Issue_3.pdf

Imagen 8. Molino Fritsch Pulverisette 19.



Fuente: FRITSCH. Universal Cutting Mill - variable speed 300-3000 rpm. [en línea]; [Consultado en: 30 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.fritsch-international.com/sample-preparation/milling/cutting-mills/details/product/pulverisette-19-300-3000-rpm/>

- **Horno.** Para el horno se requiere que este alcance una temperatura de 140°C y se mantenga estable durante los 30 minutos que dura la descarboxilación, este debe tener capacidad para procesar 11,79 kg de cannabis, lo requerido para obtener 1,5 kg de extracto. Por este motivo se elige el horno de secado con aire DOFG, el cual posee la capacidad requerida y ofrece muy buena precisión y temperatura uniforme en el sistema. Este se observa en la imagen 9

Imagen 9. Horno de secado DOFG.



Fuente: ROSE SCIENTIFIC LTD. Forced Air Drying Ovens for Decarboxylation of Cannabis. [en línea]; [Consultado en: 30 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.rosesci.com/Products/products.php?title=Forced%20Air%20Drying%20Ovens%20for%20Decarboxylation%20of%20Cannabis&number=Ovens>

- **Extractor.** Para el extractor se busca uno que pueda procesar 10,4707 kg de flor seca, que son los que se obtienen de la etapa de adecuación, este equipo debe ser capaz de operar a las condiciones supercríticas del CO₂ y esto implica llega a altas presiones con una temperatura adecuada, específicamente de 34 MPa y 328 K, por lo que debe ser fabricado con materiales capaces de resistir altas presiones, y que sean adecuados y seguros para el procesamiento de alimentos.

Se requiere además de un sistema de bombas, calentadores y enfriadores, con el objetivo de llevar al CO₂ a las condiciones supercríticas requeridas, y que posteriormente pueda ser enfriado previo a la despresurización, se debe contar también con tanques para el reciclo del CO₂, y de tener fácil acceso para retirar el material vegetal restante.

Todas estas características se pueden encontrar reunidas en una gran variedad de equipos modernos de extracción, el elegido para este proceso es el extraktLAB E-180, en la imagen 10, con capacidad para procesar de 10 a 16 kg de material en 60 minutos, que cuenta con la aprobación de la FDA, fabricado con acero inoxidable de tipo 304 y 316, los cuales son altamente resistentes a la corrosión, cambios de pH y son los indicados para el procesamiento de productos alimenticios y farmacéuticos.

Imagen 10. Extractor extrakLAB E-180.



Fuente: EXTRAKLAB. E-180 Supercritical CO₂ extractor. [en línea]; [Consultado en: 30 de junio de 2020] Disponible en: <https://gcp-tdn.extraklab.com/wp-content/uploads/20200404160735/supercritical-co2-extraction-180.pdf>

- **Enfriador.** Para este proceso se busca un enfriador que alcance temperaturas de -80°C durante 20 horas, debido al largo tiempo de operación se decide usar el mismo equipo para ambos lotes, por lo que este debe tener capacidad para enfriar la totalidad de la solución, es decir 30 litros de hexano sumados a los 2,499 litros de aceite de cannabis, 32,499 litros en total.

El enfriador escogido es entonces el HELI DW-86L58, en la imagen 11, este tiene capacidad de 58 litros, lo cual es suficiente teniendo en cuenta el espacio ocupado por el recipiente con la solución a separar y por el estante de acero dentro del mismo equipo.

Imagen 11. Enfriador HELI DW-86L58.



Fuente: ALIBABA. Heli single-stage. (sitio web). [Consultado en: 30 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.alibaba.com/product-detail/HELI-Single-stage-40-to-80_62010550155.html?spm=a2700.galleryofferlist.0.0.26a839feiBDLuB

- **Evaporador.** En esta unidad se alimenta 11,325 kg de solución aceite y hexano, buscando evaporar 9,825 kg de hexano, esto equivale a 16,24 L de solución que se debe tratar. Para esta operación se prefiere el uso de un evaporador rotatorio, que asegura que no se presenten daños al aceite durante la evaporación, este opera a 70°C, que es la temperatura de evaporación del hexano, la capacidad del matraz de recolección debe ser de mínimo 15 L, que es la cantidad de hexano a evaporar.

Para este propósito se usará el evaporador LABOAO LRE-20C2, este cuenta con 1 matraz rotativo de 20 L, y 2 matraces de recolección de 10 L cada uno, este se observa en la imagen 11.

Imagen 12. Evaporador LRE-20C2.



Fuente: LABOAO. 20L Customized explosion proof rotary evaporator. (sitio web). [Consultado en: 30 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.laboaoequipment.com/products/rotary-evaporator/20l-customized-explosion-proof-rotary-evaporator>

4. ESTIMACIÓN DE LOS COSTOS DE LA PROPUESTA DE DISEÑO

En este capítulo se realizará la estimación de los costos para cada una de las etapas del proceso, contemplando el costo de las materias primas requeridas para cumplir con la cuota diaria de aceite de cannabis, así como el precio de los equipos que fueron determinados en el capítulo anterior según el diagrama de flujo del proceso.

4.1 COSTOS DE IMPLEMENTACIÓN

A continuación se presentan los costos por equipo e insumo que se utilizarán en el escalado del proceso de extracción.

4.1.1 Costos de materias primas e insumos. En la tabla 18, se muestran los precios estimados para la materia prima e insumos que se necesitan para llevar a cabo el primer proceso de extracción de aceite de cannabis en el escalado, los precios se toman estimando el mercado actual colombiano, además se tiene en cuenta el costo de las licencias necesitadas para operar, las cuales se dividen en dos pagos, el primero corresponde a la etapa de evaluación, y tiene un costo de 169,50 SMLDV, el segundo pago corresponde a seguimiento y control, equivale a 830,70 SMLDV, los cálculos se realizaron teniendo en cuenta el valor del SMLDV del año 2020, que es de \$ 29.260.

Tabla 18. Costos de materias primas e insumos para primera operación.

Materia prima	Cantidad	Costo total
Etapa de evaluación	1	\$ 5.749.609
Licencia de fabricación de derivados de cannabis para investigación y exportación	1	\$ 24.306.365
Hexano	30 L	\$ 3.300.000
CO ₂	450,4505 kg	\$ 570.000
Total		\$ 33.925.974

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 19 se muestran los precios necesarios para adquirir el hexano y el CO₂ para producir un lote después de la primera operación, teniendo en cuenta la cantidad de estos que se se deben adquirir nuevamente, debido a la imposibilidad de reusar en su totalidad.

Tabla 19. Costos de materias primas e insumos para operaciones futuras.

Materia prima	Cantidad	Costo total
Cannabis	23,5829 kg	\$ 141.497.400
Hexano	6 L	\$ 660.000
CO ₂	18.0180 kg	\$ 22.500
Total		\$ 142.179.900

Fuente: elaboración propia.

Producir un gramo de cannabis en Colombia se estima que cueste entre \$ 1.800 a \$ 3.000 pesos colombianos, según un estudio de Agronegocios, se puede estimar que comprando la materia prima directa a un proveedor con las características necesarias el precio estaría alrededor de los \$ 6.000 por gramo. El precio del hexano viene dado por Elementos Quimicos LTDA, empresa colombiana.

4.1.2 Costos de equipos de etapa de adecuación de materia prima. En esta parte del proceso se evalúan los costos para los equipos necesarios en la molienda en el horno, según las especificaciones dadas en el capítulo anterior, en la tabla 19 se muestra el modelo del equipo y el costo en pesos colombianos, estos están sujetos al precio actual del dólar, por lo que están sujetos a cambios en el futuro.

La empresa alemana Fritsch es la encargada de la distribución del molino, del horno la distribución se encuentra a cargo de la empresa canadiense Rose Scientific.

Tabla 20. Costos de equipos de adecuación de materia prima.

Unidad	Modelo del equipo	Costo
Molienda	Fritsch Pulverisette 19	\$ 43.020.000
Descarboxilación	Horno DO-54FG	\$ 9.210.000
Total		\$ 52.230.000

Fuente: elaboración propia.

4.1.3 Costos de equipos de etapa de extracción. Para el extractor la empresa estadounidense Extraktlab ofrece soluciones en equipos de extracción con fluido supercrítico para cannabis, como se mencionó anteriormente el modelo E-180 en la línea de extractores cumple con los requerimientos, en la tabla 20 se muestra el costo total del equipo, siendo esta la inversión principal del proceso. El precio es un estimado consultado directamente con la empresa.

Tabla 21. Costos de equipos de extracción.

Unidad	Modelo del equipo	Costo
Extractor	Extraktlab E-180	\$ 3.300.000.000
Total		\$ 3.300.000.000

Fuente: elaboración propia.

4.1.4 Costos de equipos de etapa de refinamiento. Para esta inversión final se consultaron los equipos en el portal de ventas Alibaba, los precios están basados en la tasa de cambio actual del dólar a pesos colombianos, por lo que están sujetos a cambios en el futuro. El distribuidor del enfriador es la empresa china Heli, del evaporador la empresa china Laboao.

Tabla 22. Costos de equipos de refinamiento.

Unidad	Modelo del equipo	Costo
Enfriador	DW-86L58	\$ 3.300.000
Evaporador	LRE-20C2	\$ 20.750.000
Total		\$ 24.050.000

Fuente: elaboración propia.

4.2 COSTOS DE OPERACIÓN

A continuación, se muestran los costos de operación por equipo, por mantenimiento y los costos de mano de obra.

4.2.1 Costos energéticos. Aca se muestran los costos de energía necesarios de acuerdo al consumo de cada equipo, teniendo en cuenta que estos se planean que trabajen durante 350 días, 8 horas cada día, se estima el precio del kW/h de acuerdo a lo establecido por Codensa para el mes de agosto del 2020 en \$ 599,7222, el consumo de energía para cada equipo se encuentra en el anexo A.

Tabla 23. Costos energéticos de equipos.

Equipo	Consumo	Costo anual
Molino	5 kW/h	\$ 8.396.110
Horno	0,8 kW/h	\$ 1.343.377
Extractor	20,4 kW/h	\$ 34.256.132
Enfriador	6,3 kW/h	\$ 10.579.099
Evaporador	6,6 kW/h	\$ 11.082.866
Total		\$ 65.656.584

Fuente: elaboración propia.

4.2.2 Costos de mano de obra. Para el proceso se necesita de 2 operarios que se encargarían de las labores de recepción, extracción y almacenamiento, con un salario base de \$ 1.500.000, a continuación, se muestran los costos de prestación de servicios.

Tabla 24. Costos de prestación de servicios.

Item	Porcentaje	Costo mensual/persona	Costo anual total
Sueldo	-	\$ 1.500.000	\$ 36.000.000
Auxilio de transporte	-	\$ 102.854	\$ 2.540.496
Prestaciones sociales			
Cesantias	-	\$ 125.000	\$ 3.000.000
Interes de cesantias	12%	\$ 15.000	\$ 360.000
Seguridad social y parafiscales			
Pension	12%	\$ 180.000	\$ 4.320.000
Salud	9%	\$ 135.000	\$ 3.240.000
ARL	4,35%	\$ 65.250	\$ 1.566.000
CCF	4%	\$ 60.000	\$ 1.440.000
ICBF	3%	\$ 45.000	\$ 1.080.000
SENA	2%	\$ 30.000	\$ 720.000
Total			\$ 54.266.496

Fuente: elaboración propia.

4.2.3 Costos de mantenimiento. Para los costos de mantenimiento se debe tener en cuenta que algunos como es el caso del molino, el extractor se les deben retirar residuos de material vegetal después de cada operación, mientras que el horno y el enfriador pueden tener un margen mas amplio de operación antes de que se requiera un mantenimiento preventivo. Teniendo en cuenta lo anterior, se estiman los costos de mantenimiento semestral como el 3% de los costos de inversión inicial en equipos, basándose en lo dicho por Chan¹²⁰, que recomienda de entre 2 a 5%. Por lo que el costo anual de mantenimiento se estima en \$ 204.612.418.

4.3 COSTOS TOTALES

Para el proceso se debe contar entonces con una inversión total inicial de \$ 3.410.206.974, según los precios consultados anteriormente, de aquí la inversión mayor corresponde al extractor, siendo este el equipo principal del proceso, posterior a esta se debe tener en cuenta los gastos diarios que se incurren en la compra de insumos y materias primas, el cual es de \$ 142.179.000, sumado a esto se tiene un costo variable anual de \$ 65.656.584 por gastos energéticos, 54.266.496 por gastos de personal y \$ 204.612.418 por gastos de mantenimiento. Este costo de inversión va acorde a lo estimado por Agronegocios¹²¹, en donde calculan una inversión inicial de aproximadamente \$ 7.735.000.000 para una planta de tamaño similar, teniendo en cuenta costos por cultivos y demás, además Perrotin¹²² en su tesis doctoral realizó una evaluación financiera a la producción de THC en donde estima inversiones desde \$ 5.200.000.000 según costos del 2011.

¹²⁰ CHAN, Ryan. How much should I budget for maintenance for my equipment? (en línea). On Up Keep. [Consultado en: 08 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.onupkeep.com/answers/asset-management/budget-for-equipment-maintenance/#:~:text=You%20should%20budget%20approximately%20,aid%20facility%20and%20maintenance%20managers.>

¹²¹ LOPEZ, Joaquin. Los costos que hay cuando recién se comienza en un cultivo de cannabis a nivel local. [en línea]. Agronegocios. Colombia. (11 de septiembre de 2019) [Consultado en: 01 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.agronegocios.co/tecnologia/los-costos-que-hay-cuando-recien-se-comienza-en-un-cultivo-de-cannabis-a-nivel-local-2906598>

¹²² PERROTIN-BRUNEL, Helene. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Tesis doctoral. Universidad Técnica de Delft. Facultad de ingeniería mecánica, marítima y de materiales. Departamento de Procesos y Energía. 2011. 190 p. [Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en repositorio Universidad Técnica de Delft: <http://resolver.tudelft.nl/uuid:c1b4471f-ea42-47cb-a230-5555d268fb4c> ISBN: 9789085707301

5. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una propuesta de obtención de un aceite de THC y/o CBD por el método de extracción con solvente eligiendo como método la extracción con CO₂ supercrítico teniendo como condiciones de operación para presión y temperatura 34 MPa y 328 K respectivamente.
- Se establecieron para los diferentes métodos de extracción con solvente presentes en el estado del arte las condiciones y parámetros para la operación, definiendo el solvente a usar y rangos de presión y temperaturas, diferenciado entre los tres métodos principales de extracción: con aceite vegetal, de inmersión en solvente y con CO₂ supercrítico, y otros que aunque se encuentren en el estado del arte presentan una menor eficiencia.
- Para la selección del método de extracción, mediante el uso de una matriz Pugh, se determinó que el método de extracción mediante CO₂ supercrítico es el más adecuado para el proceso, selección que va acorde a los resultados expuestos por diversos autores en cuanto a la eficiencia respecto a otros métodos, posterior se realizó una revisión bibliográfica entre diferentes autores que desarrollaron investigaciones sobre extracción de aceite de cannabis con CO₂ supercrítico, identificando cada etapa del proceso y comparando los resultados obtenidos, de esta forma determinando las condiciones óptimas de operación a usar en el escalado del proceso.
- Se planteó el escalado del proceso con el objetivo de producir 3 kg de aceite de cannabis al día, requiriendo de 23,58 kg de flor seca de cannabis, haciendo uso de un balance de masa y de un diagrama de bloques para determinar los equipos necesarios para llevar a cabo la operación, planteando finalmente un diagrama PFD.
- De acuerdo a la materia prima necesaria y a los equipos escogidos para llevar a cabo el proceso, es necesaria una primera inversión de \$3.410.206.974 que incluye costos de puesta en operación, y una inversión subsecuente diaria de \$142.179.000.

6. RECOMENDACIONES

- Como se estudió en las condiciones de proceso los autores mencionan un aumento proporcional en cuanto a la presión contra la solubilidad de los cannabinoides, por lo que se podría evaluar una comparación a presiones mayores a las determinadas en este trabajo.
- Evaluar la posibilidad de tener un cultivo propio para ahorrar costos por compra a proveedores, así como asegurar la consistencia en la materia prima obtenida.
- Realizar el proceso de manera experimental para identificar variables que puedan afectar al proceso que no son identificables de manera teórica.
- Determinar la viabilidad financiera del proyecto teniendo en cuenta aspectos como costos energéticos, costos de personal, costos de implementación, entre otros.
- En el proceso de extracción, además de la corriente principal con la mayoría de los cannabinoides, permanece en el equipo material vegetal que contiene remanentes de componentes no extraídos, después de una determinación de los contenidos de este remanente es posible plantear un reciclaje para extraer los cannabinoides en su totalidad o un subproducto del proceso.
- Evaluar la posibilidad de reducir el consumo de CO₂ en el proceso mediante una alteración en las variables del mismo.
- Estudiar procesos alternos para la remoción de ceras.

BIBLIOGRAFÍA

ALADÍC, Krusnoslav, et al. Supercritical CO₂ extraction of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil. En: *Industrial Crops and Products*. 2015. vol 76. p. 472. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.07.016

ALIAGA, Elio y ACEVEDO, José. Factores para el procesamiento de la manzanilla común en la industria peruana de infusiones. En: *Ingeniería Industrial*. 2018. nro, 38. p. 210. DOI: 10.26439/ing.ind2018.n036.2455.

ALIBABA. 20L pharmaceutical rotatory evaporator with LCD screen and vacuum display. (sitio web). [Consultado en: 30 de junio de 2020] https://www.alibaba.com/product-detail/20L-pharmaceutical-rotatory-evaporator-with-LCD_62277410449.html?spm=a2700.galleryofferlist.0.0.477958a9WPyH8o

ALIBABA. Heli single-stage. (sitio web). [Consultado en: 30 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.alibaba.com/product-detail/HELI-Single-stage-40-to-80_62010550155.html?spm=a2700.galleryofferlist.0.0.26a839feiBDLuB

AL-ZOUABI, Ihsan. STOGNER, John. MILLER Bryan y LANE Elizabeth. Butane hash oil and dabbing: insights into use, amateur production techniques, and potential harm mitigation. En: *Substance Abuse and Rehabilitation*. Estados Unidos. 2018. vol 91. p. 94. DOI: 10.2147/SAR.S135252

ANDRE, Christelle. HAUSMAN, Jean-Francois y GUERREIRO, Gea. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. En: *Frontiers in plant science*. 4 de febrero de 2016. vol 7. nro 19. p 6. DOI: 10.3389/fpls.2016.00019

ANMAT. Solventes Residuales. (sitio web). Argentina. [Consultado en: 03 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/ACTA01-14/AGREGADO_XVI/2-14/uni_XIV/Anexo_3__Solventes_residuales_V3.pdf

ATAKAN, Zerrin. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. En: *Therapeutic advances in psychopharmacology*. Londres: Kings's College London, 2012, vol 2, nro 6. p. 241-242. [Consultado: 01 de junio de 2020] DOI: 10.1177/2045125312457586

ÁVILA, Ricardo. Fiebre del oro' de la marihuana medicinal, oportunidad para Colombia. [En línea]. *El Tiempo*. Colombia. (29 de septiembre de 2019) [Consultado en: 11 de julio de 2020] Disponible en: <https://www.eltiempo.com/economia/sectores/la-fiebre-del-oro-que-vive-la-marihuana-medicinal-es-una-oportunidad-para-colombia-417514>.

BUZZELET DEVELOPMENT AND TECHNOLOGIES LTD. Purified cannabis extracts and methods for production thereof. Inventores: BERNEMAN DANA,

AHARON EYAL. Fecha de solicitud: Diciembre, 21, 2018. World Intellectual Property Organization. WO 2019130201. 04, Julio, 2019.

CARDONA, Andres. Cuáles seran los cultivos y producciones más rentables en Colombia para el 2019. [en línea]. Agronegocios. Colombia. (19 de diciembre de 2018). [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.agronegocios.co/agricultura/cannabis-pasifloras-orquideas-aguacate-hass-y-tilapia-seran-cultivos-rentables-para-2019-2806805>

CARLINI, Bia. Role of Medicinal Cannabis as Substitute for Opioids in Control of Chronic Pain: Separating Popular Myth from Science and Medicine. Universidad de Washington, Instituto de abuso de alcohol y drogas. 2018. p 3.

CARDONA, Carlos y ORREGO, Carlos. Título: Avances investigativos en la producción de biocombustibles. Manizales, Caldas, Colombia; 2009, 248. ISBN: 978-958-44-5261-0

CASIRAGHI, Antonella, et al. Extraction Method and Analysis of Cannabinoids in Cannabis Olive Oil Preparations. En: Planta Med. Università degli Studi di Milano, Italy. 2017. vol 84. nro 4, p. 1. DOI: 10.1055/s-0043-123074

CERVANTES, Jorge. Marihuana: Horticultura del cannabis la biblia del cultivador médico del interior y exterior. 5ta ed. Estados Unidos. Van Patten Publishing. 2007. p. 2. ISBN: 1878823248

CHAN, Ryan. How much should I budget for maintenance for my equipment? (en línea). On Up Keep. [Consultado en: 08 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.onupkeep.com/answers/asset-management/budget-for-equipment-maintenance/#:~:text=You%20should%20budget%20approximately%20,aid%20facility%20and%20maintenance%20managers.>

COLOMBIA, MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 613 (10, abril, 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. [en línea]. Bogotá, D.C. El Ministerio. 2016. 15 p. [Consultado en: 01 de julio de 2020] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-613-de-2017.pdf>

COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Ley 1787. (06, julio, 2016). Por medio de la cual se reglamenta el acto legislativo 02 de 2009. En: Congreso de Colombia. Bogotá D.C. 2016. 2 p.

COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Ley 30. (31, enero, 1986). Por la cual se adopta el Estatuto Nacional de Estupefacientes y se dictan otras disposiciones. En: Ministerio de Salud. Bogotá D.C. 1986. 10 p.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 613. (10, abril, 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. En: Presidencia de la república de Colombia. Bogotá D.C. 2017. 2 p.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 2891. (11, agosto, 2017). 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. En: El ministerio. Bogotá D.C. 2017. 1 p

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 2892. (11, agosto, 2017). Por medio de la cual se expide reglamentación técnica asociada al otorgamiento de la licencia para la producción y fabricación de derivados de Cannabis. En: El ministerio. Bogotá D.C. 2017. 1 p.

CÓMO REALIZAR EL CURADO DE LOS COGOLLOS DE MARIHUANA. Semillas de Marihuana [sitio web]. España. [Consultado: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.semillasdemarihuana.es/blog/curado-marihuana/>

CONSTANCE THERAPEUTICS. Cannabis Oil Composition and Methods for Preparation Thereof. Inventor: FINLEY CONSTANCE, HALEY BESTWICK. Fecha de solicitud: 23, noviembre, 2016. World Intellectual Property Organization, patente de investigación. WO 2017091764. 01, enero, 2017.

COVA, Viviana. Físico-química biológica. Santa fe, Argentina; 2018, 21 p. ISBN: en trámite.

COVARRUBIAS-GÓMEZ, Alfredo. Utilidad de la cannabis sp. en la medicina: Una perspectiva basada en la historia. En: *Revista mexicana de medicina*. vol, 34. nro 2. p. 139. 0185-1012

DA PORTO, Carla. DECORTI, Deborah y TUBARO. Franco. Fatty acid composition and oxidation stability of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil extracted by supercritical carbon dioxide. En: *Industrial Crops and Products*, 2012, vol 36. p 401-404. DOI: 10.1016/j.indcrop.2011.09.015

DELGADO, Diana. Medical Cannabis Exports in Colombia Promise Massive Market Potential [En Línea] *Cannabis Business Times*. Estados Unidos; (13 de febrero de 2020) [Consultado: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cannabisbusinesstimes.com/article/colombia-medical-cannabis-exports-ris>

DWIGHT, Blake. How medical cannabis can help fight against the US opioid crisis. [En línea]. *Health Europa*. (11 de marzo de 2020). Consultado en: 10 de junio de

2020. Disponible en: <https://www.healtheuropa.eu/how-medical-cannabis-can-help-fight-against-the-us-opioid-crisis/98482/>

EXTRAKLAB. E-180 Supercritical CO₂ extractor. [en línea]; [Consultado en: 30 de junio de 2020] Disponible en: <https://gcp-tdn.extraktlab.com/wp-content/uploads/20200404160735/supercritical-co2-extraction-180.pdf>

FLORIAN, Nestor. PARADA, Fabian. GARZÓN, William. Estudio del Contenido de Canabinoides En Muestras De Marihuana (Cannabis Sativa L.) Cultivadas en Varias Regiones de Colombia. En: Revista de la Facultad de Química Farmacéutica. vol, 15. nro, 2. p, 8. Universidad de Antioquia, Medellín. 2009. ISSN 0121-4004

FRITSCH. Molinos de Corte - Una Limpieza Incomparablemente Sencilla. [sitio web] [Consultado en: 20 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.fritsch.es/preparacion-de-muestras/molienda/molinos-de-corte/>

FRITSCH. Universal Cutting Mill - variable speed 300-3000 rpm. [en línea]; [Consultado en: 30 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.fritsch-international.com/sample-preparation/milling/cutting-mills/details/product/pulverisette-19-300-3000-rpm/>

FUNDACION CANNA. ¿Qué son los cannabinoides? ¿Dónde se encuentran? (sitio web). España; [Consultado en: 08 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/cannabinoides>

GALINDO, Laura. Revista Diners. ¿Por qué Colombia puede ser potencia mundial en cannabis medicinal?. [en línea] Colombia. (08 de junio de 2019) [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: https://revistadiners.com.co/tendencias/68844_por-que-colombia-puede-ser-potencia-mundial-en-cannabis-medicinal/

GODIN, Aaron y KULCZYCKI, Krista. Factors Influencing Yields in Extraction, Part II: Examining the Impact of Material Preparation. En: Cannabis Science and Technology. 2019. vol, 2. nro, 3. p. 56-59. [Consultado en: 03 de junio de 2020] Disponible en: https://www.cannabissciencetech.com/sites/default/files/legacy/mm/digital/media/CNST0520_final-web-lowres.pdf

GRAND VIEW RESEARCH. Legal Marijuana Market Size Worth \$73.6 Billion By 2027. (sitio web). [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-legal-marijuana-market>

GREEN, Greg. The Cannabis Grow Bible: The Definitive Guide to Growing Marijuana for Recreational and Medical Use. 2da ed. Estados Unidos. Green Candy Press. 2009. ISBN: 1931160589

GREENMILL. The Parallel Pro™. [sitio web]. Estados Unidos; [Consultado en: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.greenmillsupercritical.com/the-parallel-pro>

HAZEKAMP, Arno. ROMANO, Luigi. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. En: Cannabinoids. Italia. 2013, vol 1. nro 1.

HOSPADOR ANDREW. Controlled Cannabis decarboxylation. Inventor: HOSPADOR, Andrew. Estados Unidos. Patente de investigación. Fecha de solicitud: 19, agosto, 2011. US20120046352. 23, febrero, 2012.

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Compendio de normas para trabajos escritos. NTC-1486-6166. Bogotá D.C. El instituto, 2018 ISBN 9789588585673 153 p.

JUNTA INTERNACIONAL DE FISCALIZACIÓN DE ESTUPEFACIENTES. Previsiones de las necesidades mundiales para 2020 - Estadísticas de 2018. New York: Naciones Unidas; 2020. p 290. ISSN:1013-3453

LABOAO. 20L Customized explosion proof rotary evaporator. (sitio web). [Consultado en: 30 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.laboaoequipment.com/products/rotary-evaporator/20l-customized-explosion-proof-rotary-evaporator>

LEAFLY. How to Grow Marijuana Outdoors: a Beginner's Guide. [en línea]. Estados Unidos; (02 de abril de 2020) [Consultado: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.leafly.com/news/growing/outdoor-cannabis-grows-101-everything-you-need-to-start-growing-o>

LOPEZ, Joaquin. Los costos que hay cuando recién se comienza en un cultivo de cannabis a nivel local. [en línea]. Agronegocios. Colombia. (11 de septiembre de 2019) [Consultado en: 01 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.agronegocios.co/tecnologia/los-costos-que-hay-cuando-recien-se-comienza-en-un-cultivo-de-cannabis-a-nivel-local-2906598>

LÓPEZ, Joaquín. Potencial de las Exportaciones de Cannabis de Colombia Sería Mayor al del Petróleo. [en línea]. Agronegocios. Colombia. (4 de septiembre de 2019) [Consultado: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.agronegocios.co/agricultura/potencial-de-las-exportaciones-de-cannabis-de-colombia-seria-mayor-al-petroleo-2904326#>

MAKANJUOLA, Solomon. Influence of particle size and extraction solvent on antioxidant properties of extracts of tea, ginger, and tea-ginger blend. En: Food Science and Nutrition. 2017. vol, 5, nro. 6. p. 1179-1185. DOI: 10.1002/fsn3.509

MANITOBAHARVEST. What is CBD? Sitio web. Manitoba Harvest. [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://manitobaharvest.com/blogs/hemp-resource-hub/what-is-cbd>

MEDICAMENTS I FARMÀCIA. ¿Qué riesgos tienen los medicamentos opioides (derivados de la morfina)? [sitio web]. Consultado en: 10 de junio de 2020. Disponible en: <http://medicaments.gencat.cat/ca/detalls/Article/que-riesgos-tienen-medicamentos-opioides-derivados-morfina>

MICHAELS, Dan. What is hybrid cannabis? And is it right for me?. [En línea]. GreenState. Estados Unidos (23 de febrero de 2008) [Consultado en: 02 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.greenstate.com/explained/what-is-hybrid-marijuana-and-is-it-right-for-me/>

MINISTERIO DE JUSTICIA. Licencias de cannabis otorgadas. (en línea) Consultado en: 30 de junio de 2020. [Disponible en: <http://asocolcanna.org/wp-content/uploads/2020/03/Licencias-de-Cannabis-Otorgadas-MJD-29-02-2020.pdf>]

MINISTERIO DE SALUD. Regulación del cultivo, explotación y uso del cannabis para fines médicos y científicos. Colombia. Fondo nacional de estupefacientes. 2016. Documento UNGASS 2016. [Consultado 15 de abril de 2020] Disponible en: http://www.odc.gov.co/Portals/1/encuentro-regiones/docs/fondo_nacional_estupefacientes_andres_lopez.pdf

NANA, Wilson. KARIISA, Mbabazi. SETH, Puja. SMITH, Herschel y DAVIS, Nicole. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2017–2018. En: MMWR and Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020. vol 69, nro 11, p 290. DOI: 10.15585/mmwr.mm6911a4

NEXTLEAF SOLUTIONS LTD. Method and system for shatter extraction. Inventores: DELMORAL RYAN Y HUGHES BROCK. B01D 11/02. Fecha de solicitud: 13, septiembre, 2018. Estados Unidos, patente de invención. US20200086229 A1. 19, marzo, 2020.

OBSERVATORIO DE DROGAS DE COLOMBIA. ABC para solicitar las licencias de uso de semillas para siembra y cultivo de plantas de cannabis psicoactivo y no psicoactivo con fines médicos y científicos. 4 p. [Consultado en: 01 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/otros/cannabis/CB001032_guia_solicitud_licencias_cannabis.pdf

OGUEIRA, Gislaine. VARDANEGA, Renata. MEIRELES, Angela. Cannabis extraction by supercritical CO₂: state of art and future perspectives. LASEFI, Department of Food Engineering, School of Food Engineering, University of Campinas. 2018. p. 5.

OROCHEM TECHNOLOGIES. Process for Purification and Separation of Cannabinoids, From Dried Hemp and Cannabis Leaves. Inventores: ANIL OROSKAR, et al. Fecha de solicitud: 07, julio, 2017. Estados Unidos, patente de investigación. US 20190010107 A1. 10, enero, 2018.

PANTEÓN. Variedades de marihuana. [sitio web]. Colombia. [Consultado en: 01 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.panteon.co/pages/variedades-de-marihuana>

PERROTIN, Helene, et al. Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids. En: The Journal of Supercritical Fluids. 2010. vol, 55. nro 2. p 603-608. DOI: 10.1016/j.supflu.2010.09.011

PERROTIN-BRUNEL, Helene. Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies. Tesis doctoral. Universidad Técnica de Delft. Facultad de ingeniería mecánica, marítima y de materiales. Departamento de Procesos y Energía. 2011. [Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en repositorio Universidad Técnica de Delft: <http://resolver.tudelft.nl/uuid:c1b4471f-ee42-47cb-a230-5555d268fb4c> ISBN: 9789085707301

PONIEMAN, Natalia. Las Cuatro Grandes Compañías de Cannabis en Colombia. [En línea]. El Planteo. (10 de mayo de 2020). [Consultado en: 12 de julio de 2020]. Disponible en: <https://elplanteo.com/las-cuatro-grandes-companias-de-cannabis-en-colombia/>

RAMOS, Alejandro, et al. Uso de opioides y cannabinoides en el dolor crónico. En: Actualidades del Tratamiento del Dolor. 2017. vol 40, nro 1, p S6.

RIBEIRO, Daniel. VIEITEZ, Ignacio y CARDOZO-FILHO, Lucio. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers. En: Journal of CO₂ Utilization. 2019. vol, 30. p. 241-248. DOI: 10.1016/j.jcou.2018.09.022

ROGGEN, Markus y GLAUERBLOZ, Blake. Optimization of cannabis extraction yield by controlled milling. En: The Cannabis Scientist. 2017. vol. 3. p. 15. [Consultado en: 03 de junio de 2020] Disponible en: https://thecannabisscientist.com/fileadmin/tas/Cannabis_Scientist/issues/TCS_Issue_3.pdf

ROOT SCIENCES. VK 100-10. [sitio web]. Estados Unidos: [Consultado en: 01 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.rootsciences.com/short-path-distillation-vk100-10/>

ROSE SCIENTIFIC LTD. Forced Air Drying Ovens for Decarboxylation of Cannabis. [en línea]; [Consultado en: 30 de junio de 2020] Disponible en:

<https://www.rosesci.com/Products/products.php?title=Forced%20Air%20Drying%20Ovens%20for%20Decarboxylation%20of%20Cannabis&number=Ovens>

ROSS, John, et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. En: *The Pharmacogenomics Journal*. 2005. vol, 5. p 324. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500327

ROVETTO, Laura y AIETA, Niccolo. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L. En: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017. vol, 129. p. 16-27. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.014

RUBEN. AARI y JAMES. RUBEN. Extraction of cannabidiol. Fecha de solicitud: 28, marzo, 2018. Estados Unidos. Patente de invención. US 10308625 B1. 04, junio, 2019.

RYS, Jakub. Winterization: A Vital Step to Botanicals Purification [En línea]. Cole-Parmer. (20 de septiembre de 2020) [Consultado en: 05 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.coleparmer.com/tech-article/dewaxing-oil-winterization-steps>

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Title 21. Chapter 1. Part 184. Direct food substances affirmed as generally recognized as safe. 2008.

WANG, Mei, et al. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. En: *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2016. vol, 1. nro, 1, p. 262-271. DOI: 10.1089/can.2016.0020

WILLIAM BJORNCRANTZ. Winterized Crude Cannabis Extracts and Methods of Preparation and Use. Fecha de solicitud: 10, Mayo, 2016. Patente de investigación. US 20170095518 A1. 06, abril, 2017.

ANEXOS

ANEXO A.

FICHA TECNICA DE LOS EQUIPOS USADOS EN EL ESCALAMIENTO.

A.1 Ficha tecnica del extractor.

ATTRIBUTE	VALUE	ATTRIBUTE	VALUE
Biomass Input / Cycle	10-16kg	Full Load Amps	85
Cycle Time @ 10% pp	60 min	Voltage	208-240 VAC
Biomass Processing / Day	384kg / 844 lbs	Phase	3
Efficiency – Oil Recovery	Hemp 90+% / Marijuana 95+%	Frequency	50-60 Hz
Extraction Vessels	4 X 20L	Flow Control	Manual or Automatic
Collection Vessels	2 X 20L	CO2 Supply	750-850 psi inlet
CO2 Recycle Vessel	20L	Wetted Materials	FDA approved, ASME 304 and 316 Structural Grade Steel
Footprint	48 sq ft	Separation Principle	Cyclonic& Solubility
Shipping Weight	6,200 lbs	Datasystem	Export data, diagnostics and event logging, data traceability, unlimited working level access, user traceability method, CO2 lot, input lot trace
Dimensions (w/o light mast)	H 72" × L 129" × W 53"	Regulatory Compliance	21 CFR Part 117,211, 177 and Health Canada equivalents, P.E. stamped according to ASME DIV II VII-2 PED compliant, CE marked, notified body Lloyd's Register, CRN number
Operating Pressure	0 to 5000 psi	Cleaning Methods	Supercritical CO2, alcohol, non-polar solvents
Operating Temperature	25 to 100°C	Calibration / Maintenance	Software tracking built-in
Sound Pressure	50 db	Training records	Software tracking built-in
User Interface	Touch Screen HMI Panel		

Fuente: EXTRAKLAB. E-180 Supercritical CO2 extractor. (en linea). [Consultado en: 08 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://gcp-tdn.extraklab.com/wp-content/uploads/20200404160735/supercritical-co2-extraction-180.pdf>

A.2 Ficha tecnica del molino.

	Fast effective comminution	Powerful gentle comminution
Variable rotor speed	300–3000 rpm	50–700 rpm
Electrical details (three-phase motor with frequency converter and flywheel mass* for stabilising the drive torque)	for 380-460 V/3~, 50-60 Hz, 5000 watt*, 30 Nm for 200-240 V/1~, 50-60 Hz, 2350 watt*, 10 Nm for 100-120 V/1~, 50-60 Hz, 1725 watt*, 8 Nm	for 380-460 V/3~, 50-60 Hz, 2800 watt, 67 Nm for 200-240 V/1~, 50-60 Hz, 2350 watt*, 26 Nm for 100-120 V/1~, 50-60 Hz, 1725 watt*, 24 Nm
Weight		
Net	79 kg	83 kg
Gross	109 kg	113 kg
Dimensions w x d x h Table-mounting or on stand	44 x 79 x 56 cm	44 x 79 x 56 cm
Packaging w x d x h Wooden case	70 x 85 x 85 cm	70 x 85 x 85 cm
Emission sound pressure level at the workplace according to DIN EN ISO 3746 (depending on material to be ground, rotor and sieve cassette used!)	$L_{pAd} = 78$ dB	$L_{pAd} = 75$ dB
Order no. (order numbers for the stainless steel version 316L – see p. 22)	380-460 V/3~ 19.3060.00 200-240 V/1~ 19.3020.00 100-120 V/1~ 19.3030.00	380-460 V/3~ 19.3040.00 200-240 V/1~ 19.3000.00 100-120 V/1~ 19.3010.00

Fuente: FRITSCH. Universal Cutting Mill - variable speed 300-3000 rpm. [en línea]; [Consultado en: 08 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fritsch-international.com/sample-preparation/milling/cutting-mills/details/product/pulverisette-19-300-3000-rpm/>

A.3 Ficha técnica del horno.

Specifications	
Model:	DO-54FG
Capacity: (L, ft ³)	54, 1.9
Temperature range: (°C, °F)	Ambient +10 to 250, +18 to 482
Temperature uniformity at 120 °C: (°C)	± 1
Time, Temperature PID control:	Membrane touch digital controller
Time range, digital counter timer: (hr:min)	0:00 to 99:59
Air circulation:	Forced air
Heater: (W)	800
Dimensions, internal: W×D×H (mm)	380x340x420
Dimensions, external: W×D×H (mm)	500x630x760
Material, internal:	Stainless steel
Material, external:	Powder coated steel
Door gasket:	Silicone rubber
View window:	Tempered glass
Shelves (2 supplied):	12 maximum
Electrical: (V/A)	(120/7.3), (230/3.5) available
Weight: (kg)	49

Fuente: ROSE SCIENTIFIC LTD. Forced Air Drying Ovens for Decarboxylation of Cannabis. [en línea]; [Consultado en: 30 de junio de 2020] Disponible en: <https://www.rosesci.com/Products/products.php?title=Forced%20Air%20Drying%20Ovens%20for%20Decarboxylation%20of%20Cannabis&number=Ovens>

A.4 Ficha técnica del enfriador.

Model No.	DW-40L58
Inside temperature	-15 °C to -40°C(adjustable)
Model No.	DW-60L58
Inside temperature	-25 °C to -60°C(adjustable)
Model No.	DW-86L58
Inside temperature	-40 °C to -80°C
Rated input // Power Consumption	450W // 6.3kw.h/24h
Type	Vertical
Capacity	58L
power supply	220V/50HZ
Protective class	I/B
Climate class	N
Refrigerant	Mixed CFC free refrigerant
Compressor	Danfoss
Refrigeration system	Single-stage
Thermostat	Dixell,Electronic
Temperature display	Digital
Sensor	PT100
Fan for condenser	EBM
Exterior	Power coated steel sheet
Interior	304 stainless steel
Numbers of shelves	1 stainless steel shelf
Thickness of insulation	90mm
Net/gross weight	75/90kg
Interior dimension	364*405*409mm
Unit dimension	540*620*1115mm
Packing dimension	610*690*1215mm
Loading quantity	24SET/20' GP

Fuente: ALIBABA. Heli single-stage. (sitio web). [Consultado en: 30 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.alibaba.com/product-detail/HELI-Single-stage-40-to-80_62010550155.html?spm=a2700.galleryofferlist.0.0.26a839feiBDLuB

A.5 Ficha técnica del evaporador.

NO.	Model	LRE-20C2
1	Rotary flask volume	20L
2	Dual main condenser and Auxiliary condenser	imparallel manner, Chilled
3	Dual collection flask	2 * 10 liter
		Disconnecting Valves at top/Bottom, PTFE valve
4	Vacuum controller	Display and control vacuum
6	Heating water bath	Motorized lifting
		RT-200 C
		Measurement, Accuracy ± 1 C
		3*2.1kw=6.3 kW
		Display temperature
7	Rotation	5-150 rpm, Soft Start
		ab 0.3kw
8	Explosion proof screen	LCD screen
		Display for speed, temperature, vacuum
9	Motor and controller	Explosion proof type
10	Voltage	220V 50HZ (customized)

Fuente: ALIBABA. 20L pharmaceutical rotatory evaporator with LCD screen and vacuum display. https://www.alibaba.com/product-detail/20L-pharmaceutical-rotatory-evaporator-with-LCD_62277410449.html?spm=a2700.galleryofferlist.0.0.477958a9WPyH8o