

**PROPUESTA DE DISEÑO DEL PROCESO DE OBTENCION DE CBD A PARTIR DE
LA PLANTA DE CANNABIS CHARLOTTE'S ANGEL**

DAVID ALEJANDRO SOLER RAMÍREZ

**Proyecto integral de grado para optar al título de
INGENIERÍA QUÍMICA**

**Orientador
ADRIANA MARIA MESA GOMEZ
Ingeniera Química**

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C.
2022**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Nombre: Adriana Mesa
Firma del Director

Nombre: Orlando Castiblanco
Firma del presidente Jurado

Nombre: Harvey Milquez
Firma del Jurado

Nombre
Firma del Jurado

Bogotá D. C., agosto de 2022

DIRECTIVOS 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 de Investigaciones

Dr. Alexandra Mejía Guzmán

Vicerrector Administrativo y Financiero

Dr. Ricardo Alfonso Peñaranda Castro

Secretaria General

Dra. José Luis Macías Rodríguez

Decano de la Facultad

Dr. Naliny Patricia Guerra Prieto

Director de programa

Dr. Nubia Liliana Becerra Ospina

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a:

Mi mamá Nelly y a mi abuelo Jaime quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me apoyaron durante el camino recorrido en el cumplimiento de este logro tan importante en mi vida, gracias por inculcar en mí el ejemplo de responsabilidad, disciplina y respeto para formarme en los valores y con la ayuda de Dios ser un excelente profesional.

Mi abuela Myriam y mis tías Rocío y Edith, por su cariño y asistencia incondicional durante este proceso, por estar conmigo en los buenos y malos momentos; porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento, hicieron de mí una mejor persona y me motivan a ser un buen ser humano que quiere cumplir sus sueños y metas.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a Mafe Villegas por apoyarme cuando más lo necesito, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, gracias por tu compañía durante los días de mi vida. En este trabajo queda plasmado el amor que construimos desde que nos conocimos y le agradezco a Dios por ponerte en mi camino.

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos a los docentes y en especial a mi directora de tesis Adriana Mesa, por su paciencia ayuda y dedicación; sus conocimientos e instrucciones me guiaron para conseguir mi título universitario

Agradezco a la universidad América, a la facultad de ingeniería y en particular a la Dra. Nubia Becerra, directora de departamento de ingeniería química y ambiental por su apoyo, seguimiento y acompañamiento durante todo mi proceso académico.

Por último, pero no por eso menos importante, quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a mi familia por confiar, por los valores y principios que me han inculcado y por creer en mí.

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

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN	14
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.1 Antecedentes	17
1.2 Justificación	18
1.3 Objetivo general	19
1.4 Objetivos específicos	19
1.5 Marco teórico	19
1.5.1 <i>El Cannabis</i>	19
1.5.2 <i>Composición química</i>	21
1.5.3 <i>Cannabidiol (CBD)</i>	26
1.5.4 <i>Charlotte's Ángel</i>	27
1.5.5 <i>Principio de extracción asistida por ultrasonido</i>	28
1.6 Metodología de investigación	29
2. ANALISIS DE LOS METODOS DE EXTRACCION DE CANNABINOIDES	32
2.1 Extracción de cannabinoides	38
2.1.1 <i>Principios de la extracción</i>	38
2.1.2 <i>Extracción con disolventes</i>	39
2.1.3 <i>Extracción con fluidos supercríticos</i>	43
2.1.4 <i>Extracción con aceites vegetales</i>	49
2.1.5 <i>Extracción por arrastre de vapor</i>	51
2.2 Condiciones de operación	53
2.3 Criterios de evaluación	54
3. SELECCIÓN DEL MÉTODO DE EXTRACCIÓN	55
3.1 Selección y explicación de la matriz de comparación	55
3.2 Elaboración de la matriz de Pugh.	56
3.2.1 <i>Identificación de las alternativas</i>	56
3.2.2 <i>Identificación de los criterios de selección.</i>	56

3.2.3	<i>Evaluación de las alternativas</i>	60
3.2.4	<i>Cálculo de puntuación de cada alternativa.</i>	61
3.2.5	<i>Selección de la mejor alternativa</i>	62
4.	INGENIERÍA CONCEPTUAL DEL PROCESO DE EXTRACCIÓN DE CBD DE LA PLANTA CHARLOTTE'S ANGEL	63
4.1	Normativa y regulación en Colombia	63
4.2	Descripción del proceso	65
4.2.1	<i>Pretratamiento de la materia prima.</i>	66
4.2.2	<i>Recepción de la materia prima</i>	67
4.2.3	Molienda	67
4.2.4	<i>Secado</i>	67
4.2.6	<i>Filtración</i>	69
4.2.7	<i>Separación del disolvente</i>	70
4.2.8	<i>Disposición de residuos del proceso</i>	70
4.3	Caracterización de la flor de cannabis Charlotte`s Angel	71
4.4	Diagrama de bloques del proceso	73
4.5	Simulación del proceso de extracción de CBD	74
4.5.1	Recepción de la materia prima	75
4.5.2	<i>Molienda</i>	76
4.5.3	Secado	77
4.5.4	<i>Extracción</i>	79
4.5.5	<i>Filtración</i>	84
4.5.6	Refinamiento	87
4.6	Diagrama de flujo del proceso	90
4.7	Balance de masa del proceso	91
4.8	Equipos y materiales	93
4.8.1	<i>Materias primas e insumos</i>	93
4.8.2	Molino o trituradora	94
4.8.3	<i>Horno</i>	95
4.8.4	<i>Extractor</i>	96
4.8.5	<i>Filtro lenticular</i>	97
4.8.6	<i>Destilador método corto</i>	98
4.9	Estimación económica	99
4.9.1	<i>Costos de equipos</i>	99
4.9.2	<i>Costos de las materias primas e insumos</i>	99
	Nota: En la tabla se presenta el costo de las materias primas e insumos requeridos en el proceso.	100

4.9.3	<i>Costos administrativos</i>	101
4.9.4	<i>Estimación económica de la inversión</i>	102
5.	CONCLUSIONES	103
6.	RECOMENDACIONES	116
	BIBLIOGRAFIA	104
	ANEXOS	108

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Clasificación de la subespecie del cannabis	20
Figura 2 Estructura química cannabinoides	24
Figura 3 Biosíntesis de cannabinoides	25
Figura 4 Reacción de descarboxilación en cannabinoides	26
Figura 5 Imagen de la especie Cannabis Sativa L. Charlotte's Angel	28
Figura 6 Equipo de extracción	40
Figura 7 Diagrama de bloques de extracción con CO ₂	45
Figura 8 Sistema de extracción de aceite de cáñamo	46
Figura 9 Extracto cannabinoides	51
Figura 10 Sistema de arrastre de vapor	52
Figura 11 Proceso de elaboración de la matriz Pugh	56
Figura 12 Diagrama del proceso de extracción de CBD	66
Figura 13 Reacción de descarboxilación de ácido cannabínico	68
Figura 14 Diagrama de bloques del proceso	73
Figura 15 Grafica reacción de descarboxilación	79
Figura 16 Rendimiento de extracción	82
Figura 17 Concentración de CBD en el extracto	84
Figura 18 Molino universal Fritsch Pulverisette 19	94
Figura 19 Horno para descarboxilación	95
Figura 20 Extractor de Cannabis por ultrasonido	96
Figura 21 Filtro lenticular con carcasa -Celulosa Celpure	97
Figura 22 Destilador método corto	98

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Registro bibliográfico de los métodos de extracción	34
Tabla 2. Presupuesto económico sugerido - Extracción con fluidos supercríticos	46
Tabla 3. Condiciones de operación por cada método de extracción	53
Tabla 4. Criterios de evaluación de los métodos de extracción	54
Tabla 5. Criterio de evaluación: Calidad	57
Tabla 6. Criterio de evaluación: Rendimiento	58
Tabla 7. Criterio de evaluación: Impacto ambiental	59
Tabla 8. Criterio de evaluación: Económica	60
Tabla 9. Niveles de evaluación – Matriz Pugh	61
Tabla 10. Evaluación total de los métodos de extracción	62
Tabla 11. Tipos de licencia de uso de cannabis	64
Tabla 12. Perfil de composición de terpenos	72
Tabla 13. Perfil de composición de cannabinoides	72
Tabla 14. Programación	74
Tabla 15. Composición de la flor	75
Tabla 16. Balance de masa etapa de recepción y molienda	76
Tabla 17. Balance de masa- etapa de secado	77
Tabla 18. Balance de masa- extracción	80
Tabla 19. Condiciones de entrada – Disolvente eutéctico	81
Tabla 20. Datos obtenidos rendimiento de extracción y tiempo	81
Tabla 21. Balance de masa - filtración	85
Tabla 22. Balance de masa filtrado	86
Tabla 23. Balance de masa - columna	87
Tabla 24. Balance de masa – disolvente residual	88
Tabla 25. Balance de masa – CBD refinado	89
Tabla 26. Balance de masa final	91
Tabla 27. Balance de masa	92
Tabla 28. Insumos requeridos por año	93
Tabla 29. Estimación de costos de equipos	99

Tabla 30. Costo de materias primas e insumos	100
Tabla 31. Estimación costos de Licencia de fabricación de derivados del cannabis	101
Tabla 32. Costos totales	102

RESUMEN

Este trabajo desarrolla como objetivo principal la propuesta de diseño del proceso de obtención de CBD a partir de la planta de cannabis Charlotte's Angel. Previamente; con el análisis de los diferentes métodos de extracción planteados en este trabajo, se realizó la selección del método de extracción con disolventes y se desarrolló la propuesta de ingeniería conceptual. El análisis de los métodos de extracción sirvió para corroborar que las condiciones de operación varían según el método y el compuesto de interés, es importante mencionar que en todos los estudios se tiene en cuenta la afectación al medio ambiente.

Caracterizar la especie Charlotte's Angel con una cromatografía por HPLC y una espectrometría de masas con el fin de definir la composición de la flor, fue un aporte de valor y punto de partida para llevar a cabo la simulación del proceso de extracción de CBD con disolventes eutécticos profundos. Es importante resaltar que son muy pocos las investigaciones realizadas sobre extracciones de cannabinoides empleando disolventes eutécticos profundos [1] [2] [3]; este trabajo pretende enriquecer y contribuir a la investigación y al uso de este tipo de disolventes porque además de tener excelentes resultados en cuestión de rendimientos, tienen un aporte significativo en el cuidado del medio ambiente.

De acuerdo con esta investigación y la propuesta de ingeniería conceptual, existe un reto en la optimización del proceso para reducir los costos de los insumos requeridos; en futuras investigaciones, la reducción de costos podría llevarse a cabo contemplando etapas en donde se recupere el disolvente para su posterior recirculación. Este trabajo pretende contribuir en la fabricación de derivados del cannabis para el desarrollo económico e industrial en Colombia.

PALABRAS CLAVE: Cannabis, CBD, métodos de extracción, ingeniería conceptual, caracterizar, fabricación de derivados.

INTRODUCCIÓN

La fabricación de derivados del cannabis es un tema que en la última década ha sido de gran interés debido a las múltiples aplicaciones en la sociedad y a su aporte en el desarrollo de una economía sostenible. Es por esta razón, que este trabajo analiza los métodos de extracción con el fin de desarrollar una propuesta para la obtención de cannabidiol (CBD).

Los derivados del cannabis pueden incluir diferentes productos como alimentos, cosméticos, medicamentos, artículos personales; todos ellos fabricados con el propósito de aportar en el bienestar de las personas. Teniendo en cuenta que Colombia es un país que lidera la producción de plantas de cannabis [2], es pertinente incentivar y contribuir al desarrollo de la economía generando una propuesta de valor industrial, con el fin de emprender y contribuir con el desarrollo de estos mercados.

Analizar los métodos de extracción de cannabinoides fue el punto de partida para identificar las técnicas y condiciones de operación de acuerdo con los autores que han realizado aportes a la literatura en este tema. Teniendo en cuenta este análisis, fue posible definir las condiciones de operación con los mejores resultados y establecer los criterios de evaluación como calidad, rendimiento, impacto ambiental y economía.

Los criterios de evaluación identificados en el análisis de los métodos de extracción, recibieron un puntaje según el nivel de cumplimiento con el de fin de construir la matriz de comparación Pugh y seleccionar el método de extracción con la mejor calificación. De acuerdo con el resultado anterior se seleccionó el método de extracción con disolventes.

Para el desarrollo de la propuesta de ingeniería conceptual fue necesario realizar una caracterización de la flor de cannabis Charlotte's Angel; con estos datos se simuló el proceso de extracción y se definieron los equipos necesarios en el proceso para finalmente realizar la estimación económica de la inversión del proyecto.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La “Marihuana” o en su nombre científico “Cannabis” [3], contiene su potencial efecto en los activos cannabinoides almacenados en las flores de la planta, de los cuales, gracias al avance de la ciencia, se han logrado identificar 113 compuestos terpeno-fenólico [4], [5], [6] siendo sitios de biosíntesis y acumulación. Entre los más estudiados se encuentran: el THC o tetrahidrocannabinol potencialmente psicoactivo y conocido mundialmente como una droga de uso recreativo, el CBN o cannabinal que aunque sus efectos no sean globalmente conocidos, ya se han realizado estudios para identificar sus efectos, apuntando a posibles efectos terapéuticos y el CBD o cannabidiol [7], que es un componente sin efectos psicotrópicos, utilizado mayormente por sus propiedades analgésicas [3].

El THC, CBD y CBN, son cannabinoides no solubles al agua, por lo que no es posible hacer infusiones como se hace con el té [6]. Razón por la cual hay que emplear ciertos métodos para separar la resina de materia vegetal. Pero, a pesar de no ser soluble en agua, entre sus múltiples beneficios y características, el cannabis sí cuenta con la particularidad de disolución en componentes lípidos, es decir, en la grasa; esta información es clave a la hora de extraer los cannabinoides [8]. Por ello, entre más grasa o contenido lípido se pueda agregar a una infusión de hierbas, más fácil se podrá obtener este compuesto orgánico. Productos como la leche, mantequilla, manteca o margarina ayudan considerablemente en esta labor [6].

No obstante, es de resaltar que este no es el único método para la separación del cannabinoide, dado que por medio del método de extracción que consiste en el uso de disolventes como el etanol, el propanol e incluso el gas propano, puede ser posible separar el componente sin perder su propiedad; sin embargo, esta práctica es altamente inflamable, por lo cual resulta ser extremadamente peligrosa y perjudicial en la salud humana [1] [2], por ende, debe ser realizada con medidas de seguridad específicas y en ambientes seguros y controlados. Así pues, esta práctica consiste en separar los disolventes apolares que son los aceites y lípidos que se encuentran en los tricomas de los componentes polares como la clorofila [6]; siendo esta última apta para disolverse en agua y también utilizándose para el consumo humano.

Se ha calculado que para el 2027 la industria del cannabis a nivel mundial logre cifras de hasta 73,6 billones de dólares [9] y aunque Colombia se encuentra en una etapa joven en esta industria; cabe resaltar, que los suelos y las condiciones climáticas que ofrece el país son las idóneas para que se convierta en potencia y abarque toda la cadena, desde la producción de plantas hasta la producción de derivados y en consecuencia tenga una retribución económica importante.

Gracias al avance normativo que se ha registrado en la industria del cannabis medicinal que inicio con la Ley 1787 de 2016 [10], se ha permitido el desarrollo de actividades en esta industria. Análisis realizados por Fedesarrollo indican que las actividades productivas que más se desarrollan son la siembra de plantas de cannabis no psicoactivo, producción de semillas, investigación y desarrollo del cultivo; sin embargo, la fabricación de derivados no psicoactivos como resinas y aceites sigue siendo bajo [2].

Teniendo en cuenta que Colombia es un país que lidera la producción de plantas de cannabis [2], es pertinente incentivar el desarrollo de propuestas de diseño de procesos de extracción para promover la creación de industrias que se apropien de esta línea de negocio; generando nuevos productos que incluyan los compuestos de interés que se encuentran en el cannabis, como el CBD en particular.

En los últimos años el cannabis medicinal ha generado una significativa importancia en el crecimiento económico de diferentes países [11], esto ha ocasionado que diferentes laboratorios y compañías se arriesguen a realizar sus propios estudios de esta planta [12], desafortunadamente en Colombia la investigación y desarrollo son limitados debido a que el enfoque que tiene el país se inclina más hacia la producción de la materia prima. Si Colombia continua con su enfoque en el área productiva de las plantaciones de cannabis, esto causaría un desaprovechamiento de las condiciones y recursos naturales que posee, puesto que otros países seguirían tomando ventaja, sustrayendo y aprovechando la materia prima para generar beneficios propios, al desarrollar productos que contengan derivados del cannabis.

Bajo este espectro, se dimensiona que existen estudios cuyo tema principal se enfocan en los diferentes métodos de extracción de CBD [5] [13]; sin embargo, son pocos en los que se han

llevado a cabo el desarrollo de propuestas de diseño del proceso de obtención de CBD junto con el análisis de las condiciones de operación y la selección de un método de cuantificación de este compuesto de interés, para determinar el porcentaje de CBD que se puede extraer de la planta Charlotte's Angel. Esta investigación podría servir para el desarrollo de futuros proyectos y/o investigaciones que necesiten el análisis de la selección de un método de extracción, además del recurso de una propuesta de diseño incluyendo las etapas desde el diseño conceptual hasta la obtención del producto de interés, en este caso CBD.

1.1 Antecedentes

Hasta la fecha se encuentran varios trabajos con el objetivo de analizar los diferentes métodos de extracción de compuestos del cannabis, uno de los trabajos encontrados presenta técnicas como la maceración dinámica (DM), la extracción asistida con ultrasonidos (UAE) y la extracción basada en el uso de fluido supercríticos [14]. Una de las conclusiones con respecto a los métodos de extracción es que existe una tendencia a escoger un método de extracción que no sea tóxico, por el contrario que sea amigable con el medio ambiente [5], lo que indica la preocupación por mantener un equilibrio entre cuidar el planeta y avanzar tecnológicamente en la industria [13].

El método de extracción que ha sido objeto de investigación en la última década debido a su avance tecnológico es el método de extracción con fluidos supercríticos, [14], [5], [9]. Aunque varios de estos trabajos tienen en cuenta diferentes condiciones de operación, la mayoría de ellos concluyen que, debido a su complejidad este método, no solo tiene cualidades que ayudan al medio ambiente, sino que también presenta un alto rendimiento y una alta rentabilidad [5], [13], [15].

También se encuentran métodos de extracción en los que los aceites vegetales actúan como disolventes, los cuales son considerados adecuados por su facilidad, costo, seguridad y baja toxicidad [9], [16]; sin embargo, este proceso no es considerado para realizar extracciones a gran escala, si no para extracciones caseras y con fines de automedicación [17].

Teniendo en cuenta los aportes realizados por los estudios en este campo de investigación, es importante constatar que no existe un consenso sobre el método más adecuado para la extracción de cannabinoides puesto que aún se presentan importantes divergencias en los resultados obtenidos porque las condiciones de operación y los objetivos varían, por lo cual, es difícil unificar los criterios que aparecen en la literatura científica con el fin de establecer una metodología de extracción óptima.

1.2 Justificación

El ingeniero químico debe tener la capacidad de entender la transformación de la materia en productos o elementos para el consumo humano. Por ello, es necesario entender el funcionamiento sobre los equipos requeridos en dichos procesos; es por esto que este trabajo tiene como objetivo analizar los diferentes métodos de extracción, teniendo en cuenta las condiciones de operación, y así seleccionar el mejor proceso de obtención de CBD para posteriormente, realizar la propuesta técnica del proceso de extracción de CBD a partir de la planta Charlotte's Angel. Los procedimientos mencionados anteriormente se analizarán considerando la revisión literaria especificada en el marco teórico de esta investigación bajo el criterio de los ingenieros químicos que aporten su conocimiento a la misma.

Colombia actualmente es uno de los grandes productores de cannabis [18] y debido a la variedad de aplicaciones y usos de esta planta desde hace muchos años; por mencionar los sectores de textiles y de alimentos hasta sus uso en el campo recreativo, religioso, terapéuticos y medicinal [3], es que ha tenido un gran auge [11] y ha venido superando las barreras legales para su producción y uso para que Colombia pueda convertirse en uno de los líderes no solo de producción, sino de extracción de los diferentes componentes del cannabis.

Los cannabinoides, son los principales compuestos que pueden ser extraídos del cannabis con el fin de desarrollar productos para el consumo humano. Estos compuestos son utilizados en su mayoría a nivel medicinal; ya que, nuestro sistema endocannabinoide interactúa con los cannabinoides para tener como resultado la homeostasis o equilibrio entre los sistemas del cuerpo y estabilidad a pesar de las fluctuaciones del entorno [19]. Por mencionar algunas aplicaciones, se

pueden encontrar trabajos que han realizado estudios de enfermedades como la epilepsia, el Parkinson, el reumatismo, la esclerosis múltiple que han sido tratadas gracias a estos compuestos [20] [7].

Es por lo anterior, que este estudio pretende ser un aporte significativo para enriquecer el campo académico e investigativo y servir en el desarrollo de futuros proyectos donde se contemple el proceso de extracción de cannabinoides, con el fin de escoger el más adecuado para posteriormente utilizarlo en el desarrollo de propuestas innovadoras de carácter industrial.

1.3 Objetivo general

Desarrollar una propuesta para el proceso de extracción de CBD a partir de la variedad Charlotte's Angel.

1.4 Objetivos específicos

Analizar los métodos de extracción de CBD definiendo parámetros y condiciones de operación de acuerdo con lo reportado en la bibliografía.

Seleccionar el método de extracción de CBD de acuerdo a los con criterios previamente establecidos.

Realizar la propuesta técnica de ingeniería conceptual del proceso de extracción de CBD obtenido de la planta Charlotte's Angel.

1.5 Marco teórico

1.5.1 El Cannabis

La planta del cannabis conocida como marihuana, tiene su origen en las llanuras de Asia central [3] y ha sido esparcida a nivel global gracias a su propagación y adaptabilidad ambiental. En el año 1753, el botánico Cárolus Linnaeus clasificó la especie Cannabis Sativa L (C. sativa L) [13], como planta perteneciente a la familia Cannabácea, la cual se describe como una planta herbácea

utilizada por distintas culturas del mundo para fines industriales, medicinales, científicos, alimenticios y de recreación [3], [21].

La Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) por sus siglas en inglés [22] y otros autores [13], [23], [21], describen esta planta como una hierba florida anual y diódica, con tallos erectos donde su altura puede alcanzar hasta los 6m, con un aspecto estilizado de gran amplitud; aunque su altura como la longitud de las ramas dependen de factores ambientales, hereditarios, métodos de cultivo y de las subespecies, en las cuales generalmente son clasificadas las siguientes: *C. Sativa* subsp. *sativa*, *C. Sativa* subsp. *Índica*, *C. Sativa* subsp. *Ruderalis* como se observa en la *figura 1*.

Figura 1

Clasificación de la subespecie del cannabis



Nota. Clasificación de las subespecies del cannabis. Tomado de: J. López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, *Diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética*, Valencia: Escuela técnica superior ingeniería industrial valencia, 2021.

Uno de los aspectos más importantes del cannabis, es la gran variedad de especies que existen en el mundo, cabe resaltar que en cada una de estas especies hay una variación importante en los principios activos que las componen [19]; debido a lo anterior, la especie seleccionada para el desarrollo de este estudio fue la planta de Cannabis de subespecie sativa Charlotte's Angel, por

tener un alto porcentaje de CBD y menos de 1% de THC [24].

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante mencionar que la composición del cannabis varía dependiendo de su especie y otros factores genéticos [21]; entre los compuestos que integran esta planta se hace relevante mencionar el THC (tetrahidrocannabinol) el cual es cannabinoide responsable de los efectos psicoactivos del cannabis, mientras que el CBD (cannabidiol) es un compuesto que actúa en el sistema nervioso central y por lo tanto es psicotrópico, sin embargo no tiene los efectos psicoactivos del THC [3]. El cannabidiol es el principal objeto de estudio en esta investigación, puesto que sus propiedades medicinales lo convierten en gran atractivo para cualquier industria que quiera sacar provecho de este compuesto [21].

1.5.2 Composición química

El cannabis ha sido usado desde hace miles de años con fines recreativos, medicinales e incluso con propósitos religiosos, pero la determinación de su estructura química, como la identificación de cannabinoides, terpenos y muchos otros constituyentes empezó hace menos de 100 años [21]. El avance investigativo que se ha realizado desde inicios del siglo XX se ha preocupado por identificar los principios activos de esta planta. El primer cannabinoide, CBD, fue separado en el año 1930 pero no fue sino hasta 1963 que se definió su estructura, un año después se aisló y se definió el THC [3].

Numerosos estudios han concluido e identificado más de 500 compuestos en el cannabis, de los cuales podemos nombrar: los cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas [21]. Este trabajo enfocará la investigación principalmente en los compuestos cannabinoides, los cuales son los metabolitos más abundantes y exclusivos de esta planta [21].

Actualmente se han logrado identificar más de 100 compuestos cannabinoides, entre los cuales cabe destacar el THC (Tetrahidrocannabinol), CBD (Cannabidiol), CBG (Cannabigerol), CBC (Cannabicromeno), y CBL (Cannabiciclol) [21]. Teniendo en cuenta lo anterior cabe aclarar que de estos compuestos los más estudiados son el THC y el CBD, este último protagonista en esta investigación. [14]

Los cannabinoides son compuestos de naturaleza terpeno fenólica y están concentrados en la resina producida en los tricomas de la planta, estos son los compuestos de mayor importancia puesto que son capaces de interactuar con todo un sistema de receptores endógenos [8]. El término cannabinoide no es solo designado a los componentes naturales aislados de la planta, sino también a receptores endógenos específicos de cannabinoides, así nombrados (endocannabinoides). [3]

Estos compuestos no solo son responsables de los efectos psicotrópicos, puesto que también se pueden retribuir sus efectos positivos en síndromes psiquiátricos como la depresión, ansiedad, y desordenes del sueño, en conjunto de sus efectos farmacológicos para tratamientos antiepilépticos, cardiovasculares, antieméticos, antimicrobianos, antiinflamatorios y neuroprotectores. [21]

El cannabis contiene compuestos orgánicos pertenecientes al grupo de los terpenos, actualmente se han identificado más de 120 compuestos de este tipo de esta especie vegetal [21]. Los terpenos son los encargados de aportar el sabor de las diferentes variedades. Entre los más comunes, se pueden nombrar los siguientes: mirceno, limoneno, cariofileno, pineno, terpinol, borneol y linalool.

Los flavonoides son otros compuestos que han sido analizados en esta planta, estos son compuestos aromáticos y se pueden encontrar en forma libre o conjugada con un glucósido. Son más de veinte flavonoides los que se han reportado hasta el momento en esta especie vegetal, los cuales también poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antioxidantes y posiblemente pueden prevenir el cáncer; asimismo, algunos estudios indican que los flavonoides son moduladores de los cannabinoides. Algunos de estos flavonoides encontrados son: cannavaflinas a y b, apigenina, vitexina, luteolina, quercetina y por último kaempferol.

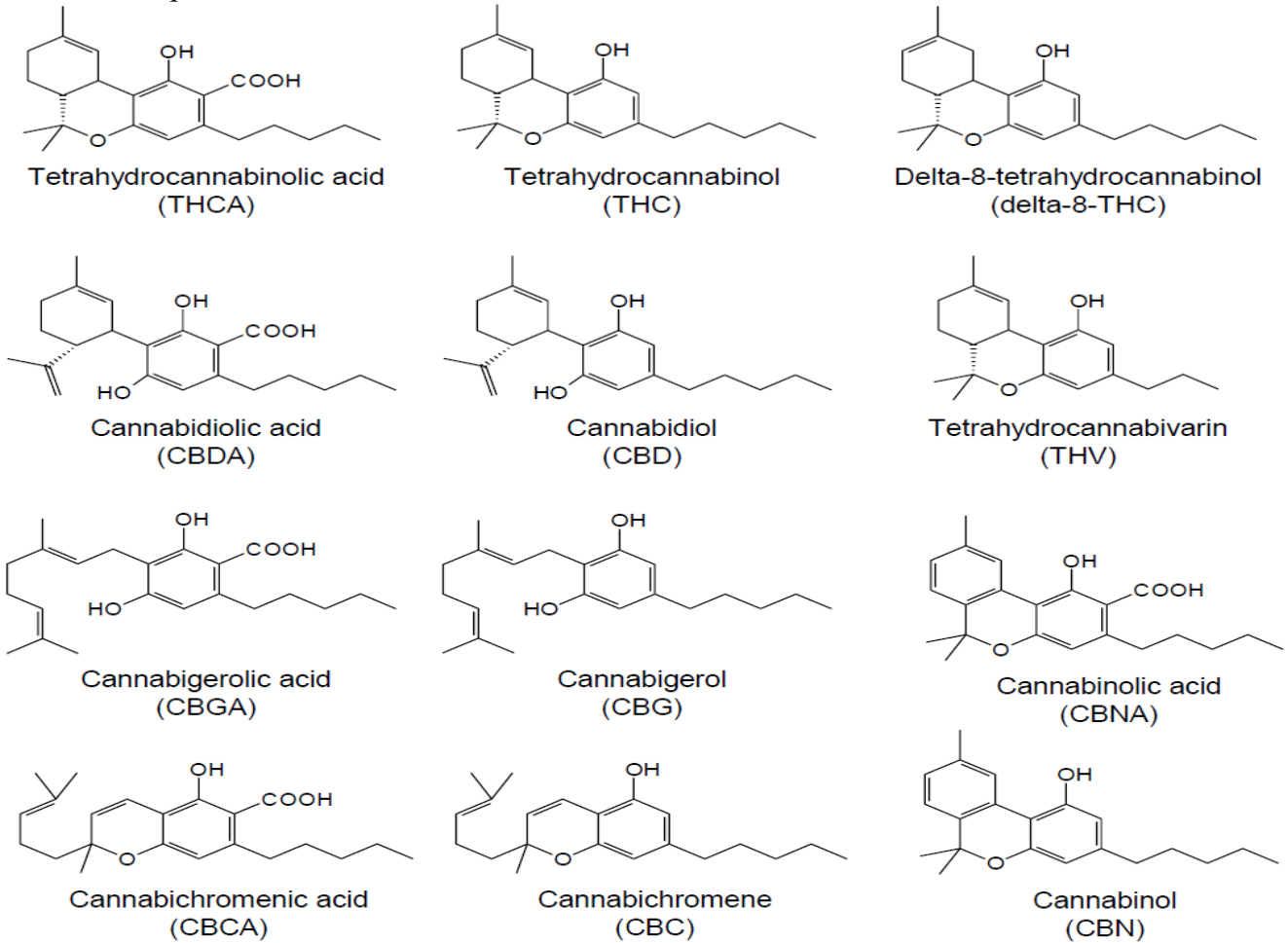
Aunque se encuentran en menor proporción otros componentes químicos presentes en el cannabis son los alcaloides, estos compuestos presentan una actividad biológica a dosis bajas, son compuestos nitrogenados derivados de los aminoácidos, hasta el momento han sido analizados diez de estos compuestos obtenidos de diferentes partes de la planta. Los alcaloides conocidos del cannabis son: colina, neurina, muscarina, hordeina, cannabistativina y anhidrocannabistativina. [14]

Por último, el cannabis también contiene estilbenoides, lignanamidas y amidas fenólicas. Los estilbenoides, son compuestos fenólicos, su función es participar en mecanismos de defensa de la planta. Se han identificado aproximadamente diecinueve de ellos y estudios indican que pueden tener actividad farmacológica con propiedades antibacterianas, antifúngica, antiinflamatorias y antioxidantes [14]. Las lignanamidas y amidas fenólicas son componentes químicos que tienen actividad citotóxica, antiinflamatoria y analgésica, actualmente se han identificado 11 de estas, entre ellas las grossamida y la cannabisina D y G.

1.5.2.a Estructura química cannabinoides. Los cannabinoides son compuestos terpenofenoles, estos tienen una estructura carbocíclica de 21 átomos de carbono, formados generalmente por tres anillos: ciclohexano, tetrahidropirano y benceno. En la *figura 2* se ilustra los cannabinoides más importantes entre ellos el Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN), el cannabigerol (CBG) y el cannabicromeno (CBC), entre otros incluyendo derivados y productos de transformación [7] [21].

Figura 2

Estructura química cannabinoides



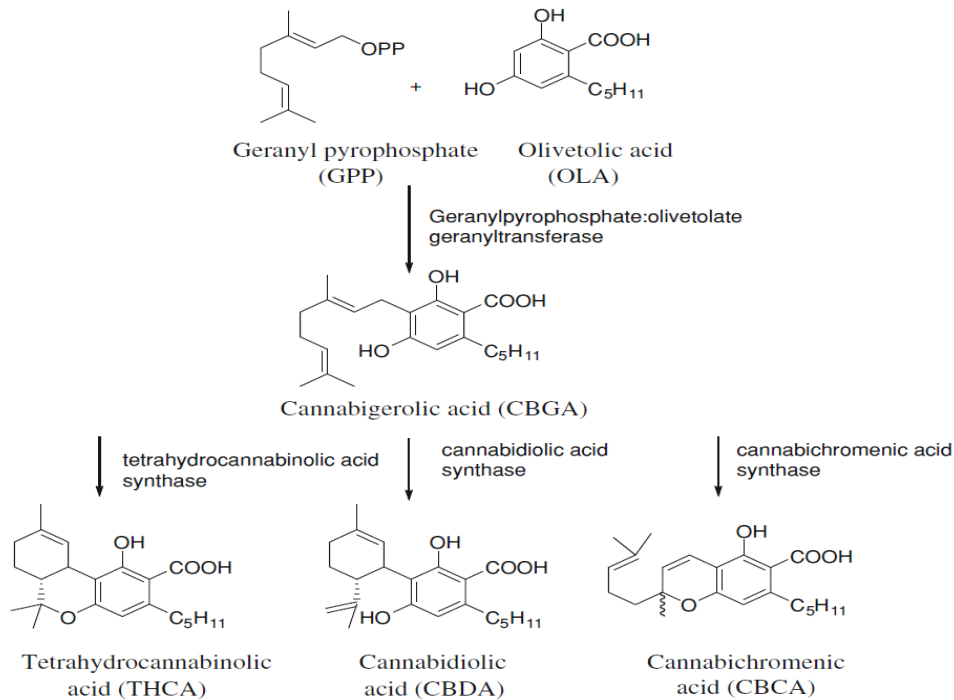
Nota. Estructura química de los principales cannabinoides presentes en la planta *Cannabis sativa* L. Modificado de: P. Sandiego Villaverde, *Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a partir de la planta cannabis sativa L.*, Palma de Mallorca, España: Universidad de Illes Balears, 2019.

1.5.2.b Biosíntesis de Cannabinoides. La biosíntesis de los compuestos cannabinoides encontrados en la planta de *Cannabis sativa* L ha sido un tema de investigación en el que pocos avances han sido realizados, sin embargo, esto es debido a que las rutas de producción de los principales cannabinoides ya han sido determinadas. Los precursores de los cannabinoides se originan de dos rutas biosintéticas distintas: la síntesis del ácido olivetólico producido a partir de la ruta del acetato y el pirofosfato de geranilo (GPP) producto obtenido de la ruta del mevalonato. [25]

El producto de formación proveniente del ácido olivetólico con pirofosfato de geranilo a través de una C-alkilación catalizada por una sintasa es el ácido cannabigerólico (CBGA), este es el primer cannabinoide en forma acida y así mismo el precursor del ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y el ácido cannabidiólico (CBDA), ambos productos de una ciclación oxidativa catalizados por diferentes enzimas sintasas. En la *figura 3* se ilustra el proceso de biosíntesis de estos cannabinoide ácidos presentes en la planta *Cannabis Sativa L.*

Figura 3

Biosíntesis de cannabinoide

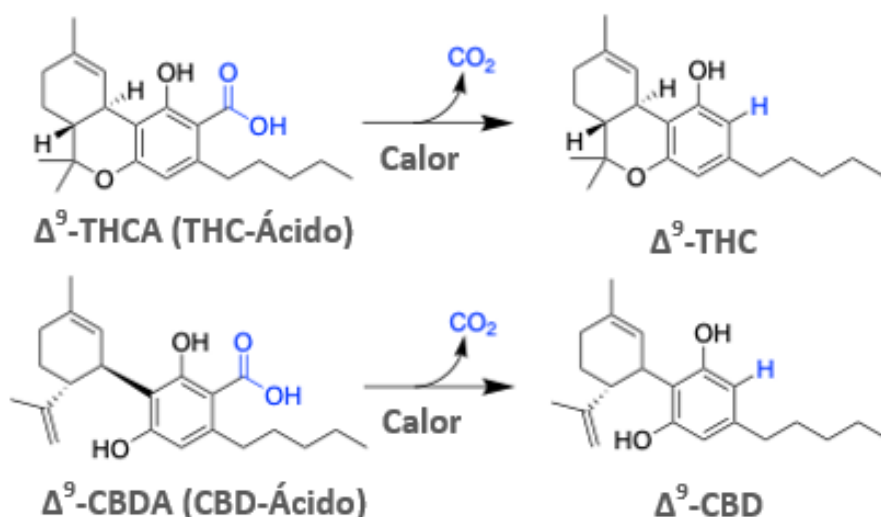


Nota. Ruta biosintética de los principales cannabinoide ácidos presentes en la planta *Cannabis sativa L.* Tomado de: P. Sandiego Villaverde, *Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoide a partir de la planta cannabis sativa L.*, Palma de Mallorca, España: Universidad de Illes Balears, 2019.

Finalmente, la reacción que conduce a la producción de cannabidiol (CBD) y Tetrahidrocannabinol (THC) es una descarboxilación no enzimática de sus precursores cannabinoides ácidos anteriormente mencionados. Esta reacción de descarboxilación (pérdida del grupo carboxilo) puede ser inducida tanto como por el tiempo de almacenamiento como por la exposición al calor, esta reacción es lenta a temperatura ambiente, pero puede verse acelerada a altas temperaturas inducidas por procesos de vaporización o combustión en las flores. En la *figura 4* se presenta la reacción de descarboxilación en cannabinoides. [26]

Figura 4

Reacción de descarboxilación en cannabinoides



Nota. Descarboxilación de cannabinoides en forma ácida, Tomado de: MEDISENOL. The science of decarboxylation & extraction, «medisenol.com,» [En línea]. Available: www.medisenol.com/science-of-extraction. [Último acceso: 3 junio 2020].

1.5.3 Cannabidiol (CBD)

El CBD es definido como el cannabidiol el cual es un compuesto químico generalmente encontrado en las plantas de cannabis, se obtiene gracias a la reacción de descarboxilación del cannabinoide en forma ácida (CBDA). El CBD tiene diferentes usos medicinales puesto que se encuentra en tratamientos para enfermedades que incluyen: trastornos mentales, patologías neuronales, cerebrales, dermatológicas, oncológicas y cardiovasculares.

Es importante resaltar la diferencia que existe entre el cannabis también conocido como cáñamo y la marihuana; ya que el cáñamo es la planta que contiene alto contenido de CBD a diferencia de la marihuana la cual tiene principalmente THC, este último es caracterizado principalmente por ser un compuesto psicoactivo [7].

1.5.4 Charlotte's Ángel

Realizando la búsqueda de esta especie de Cannabis sativa L se encontró que uno de los bancos de semillas más antiguos del mundo llamado Dutch Passion el cual está ubicado en la ciudad de Ámsterdam, combinó dos cepas ricas en CBD [27]. Las cepas seleccionadas fueron la Dutch Charlotte y la Red Ángel para obtener como resultado esta variedad híbrida de dominancia sativa L, feminizada foto periódica llamada CBD Charlotte's Ángel; la cual es una variedad medicinal con todos los beneficios del CBD y con sus efectos psicoactivos totalmente inhibidos.

La especie Charlotte's ángel es una variedad sativa L dominante con un 80%, esta especie fue creada selectivamente para tener niveles de CBD del entorno del 16% y niveles de THC de menos del 1%. La descripción física de esta planta resalta su estructura con una distancia inter nodal media y largas colas de cogollos resinosos. Esta especie tiene una floración típica de la marihuana de esta genética y tarda de nueve (9) a doce (12) semanas en finalizar su floración. En la *figura 5* se muestra la imagen representativa de la especie en estado de floración.

Figura 5

Imagen de la especie Cannabis Sativa L. Charlotte´s Angel



Nota. variedad de cannabis feminizada CBD Charlotte´s Angel de Dutch Passion. Tomado de: La huerta grow shop. [En línea]. Available: <https://www.lahuertagrowshop.com/cbd-charlottes-angel-dutch-passion.html> [Último acceso: 27 de septiembre de 2021]

1.5.5 Principio de extracción asistida por ultrasonido

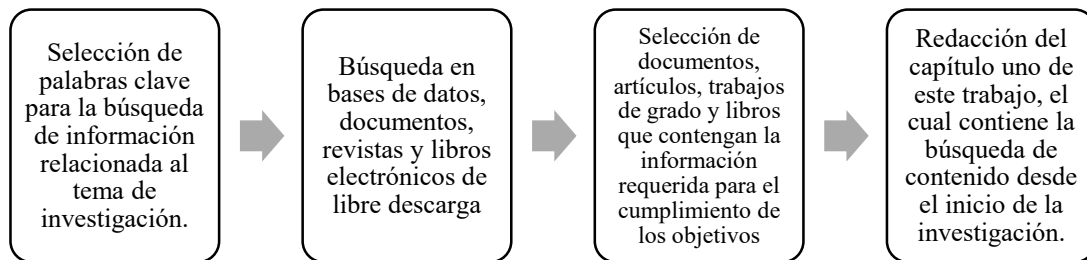
La extracción asistida por ultrasonido es un método utilizado para la obtención de compuestos bioactivos, se basa en el fenómeno de cavitación acústica, que se da por la formación, crecimiento y colapso de burbujas generadas por la acción de ondas de una frecuencia determinada. Estas burbujas de cavitación son producción por la irradiación ultrasónica del equipo y según la frecuencia generan macro turbulencias que permiten mejorar la transferencia de masa en el proceso de extracción [28].

Las ondas de presión acústica producidas por el fenómeno de cavitación, consiste en realizar compresiones alternativas y rarefacciones en el medio de transmisión durante el tiempo de propagación. Las fuerzas intermoleculares de Van der Waals son débiles para mantener la fuerza cohesión cuando se aplica una gran presión negativa al fluido, lo que genera microburbujas llenas de gas. Posteriormente estas burbujas no esféricas sufren deformaciones radiales y tangenciales antes de colapsarse; cuando estas burbujas estallan de manera adiabática, la energía producida se transfiere a las moléculas mejorando el proceso de extracción [29] [30].

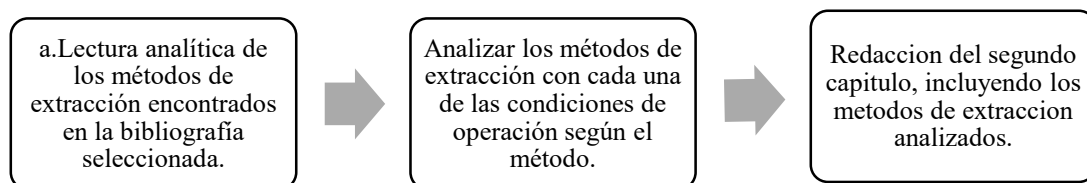
Gracias al desarrollo de tecnologías limpias, la extracción asistida por ultrasonido (EUA) es un complemento ideal para la extracción con disolventes. En el desarrollo del análisis de los métodos de extracción se tienen en cuenta aplicaciones de equipos ultrasónicos utilizados en extracciones. Este complemento fue clave a la hora de seleccionar el método de extracción de cannabinoides y posteriormente es incluido en la propuesta de ingeniería conceptual de este trabajo.

1.6 Metodología de investigación

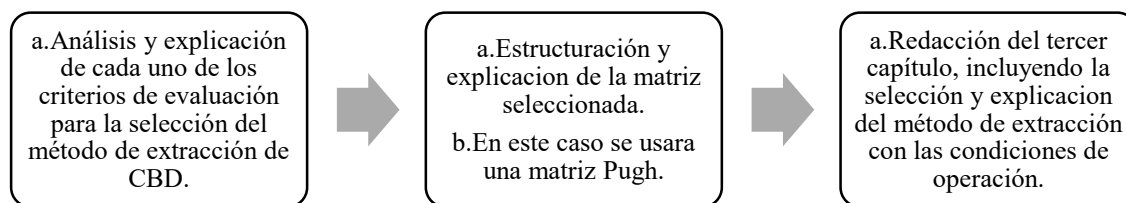
Este trabajo de grado “propuesta de diseño del proceso de obtención de CBD a partir de la planta de cannabis Charlotte’s Ángel” corresponde a un proyecto de investigación de tipo argumentativo. El cumplimiento del objetivo principal de este trabajo se llevará a cabo mediante actividades propuestas, evidenciadas en el siguiente diagrama, el cual explica el desarrollo para el cumplimiento de los objetivos específicos de este trabajo.



Objetivo 1.



Objetivo 2.

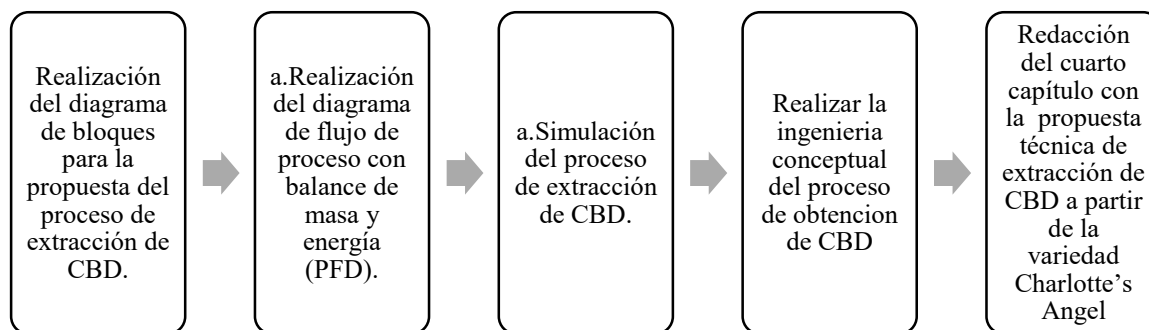


Matriz de selección Pugh

La Matriz Pugh es una técnica de selección de alternativas, propuesta por el británico Stuart Pugh, Pugh fue un reconocido ingeniero de diseño, responsable de acuñar el concepto de diseño total. La Matriz de Pugh es una herramienta cuantitativa que permite comparar opciones entre sí mediante un arreglo multidimensional (una matriz de decisiones) [31].

En general, se utiliza la Matriz de Pugh cuando se desea realizar una mejora a un producto existente y cuando se puede diferenciar los criterios que van a aportar más valor de una manera cuantitativa, es decir, una manera rápida de poder priorizar las características del producto que se pretende lanzar o mejorar. La ventaja de la Matriz Pugh es acercar una toma de decisiones subjetivas a una objetiva y cuantitativa [32].

Objetivo 3.



Ingeniería conceptual

La ingeniería conceptual sirve para identificar la viabilidad técnica y económica del proyecto y marcará la pauta para el desarrollo de la ingeniería básica y de detalle. Se basa en un estudio previo (estudio de viabilidad) y en la definición de los requerimientos del proyecto.

La Ingeniería Conceptual tiene por objetivo fundamental identificar la viabilidad técnica y económica de la/las alternativas visualizadas. Se desarrollan los elementos técnicos que permitan definir el alcance del proyecto (producto). Es por lo anterior que la ingeniería conceptual que se llevará a cabo en este trabajo de investigación incluirá los siguientes apartados:

- Productos y capacidad de producción: insumos
- Normativa y regulación

- Descripción del proceso de fabricación y requerimientos de usuario
- Plan, diagramas de bloques, diagrama de flujo con balance de masa
- Lista de equipos
- Valoración económica de la inversión $\pm 30\%$

2. ANALISIS DE LOS METODOS DE EXTRACCION DE CANNABINOIDES

En el siguiente capítulo se realiza la revisión bibliográfica en la cual se utilizaron diferentes bases de datos tales como Science Direct, Knovel, el repositorio académico de la Universidad de América (Lumieres), entre otras bases de datos académicas encontradas en las páginas institucionales de la Universidad de los Andes (American Chemical Society ACS), Universidad Nacional de Colombia (Sistema Nacional de Bibliotecas, SINAB y portal de revistas biblioteca digital), Universidad del Rosario (Base de datos de las Naciones Unidas), en estas bases de datos se encuentran diferentes tipos de documentos tales como trabajos de grado, revistas, investigaciones, presentaciones, artículos científicos. También se encontró información útil y de gran ayuda para la elaboración de esta investigación en bases de datos de universidades extranjeras, esta información ha contribuido al desarrollo y al avance intelectual que comprende el cannabis, así como los métodos de extracción de sus compuestos de interés.

La metodología para realizar la búsqueda bibliográfica tuvo en cuenta el uso de filtros en las bases de datos anteriormente mencionadas considerando que el periodo de tiempo de realización de estos documentos no fuera mayor a 15 años, es decir desde el 2007 a la fecha; de igual manera fue decisivo el uso de palabras clave para obtener resultados asertivos tales como: Extracción de CBD con fluidos supercríticos, extracción de cannabinoides con ultrasonidos, extracción con disolventes, disolventes eutécticos, cromatografía de Cannabis, ingeniería conceptual, cannabinoids extraction, olive oil cannabinoids extractions, entre otras.

En la búsqueda y selección de la información se encontraron aproximadamente 60 trabajos que incluían algunas de las palabras claves utilizadas tales como: extracción de CBD, extracción con disolventes de cannabinoides, extracción con fluidos supercríticos, hemp analysis content, cannabinoid acid analysis.

En las investigaciones encontradas había información relacionada no solo al proceso de extracción y sus condiciones de operación sino también a la composición química del cannabis; por lo tanto, en la bibliografía encontrada de estos trabajos se analizó y se utilizó la información de 22 de ellos, como se muestra en la *tabla 1* ya que han aportado tanto a nivel teórico como en el diseño

conceptual de este proyecto con varias de sus investigaciones que también han sido citadas en varios trabajos de investigación. La selección de la información tuvo en cuenta condiciones de operación, autores relevantes e información requerida para el logro de los objetivos de este trabajo.

Tabla 1.

Registro bibliográfico de los métodos de extracción

MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE CANNABINOIDES			
Extracción con disolventes	Extracción con fluidos supercríticos	Extracción con aceites vegetales	Extracción por arrastre de vapor
<p>[13] López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, <i>Diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética</i>, Valencia: Escuela técnica superior ingeniería industrial valencia, 2021.</p>	<p>[14] P. Sandiego Villaverde, <i>Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a partir de la planta cannabis sativa L.</i>, Palma de Mallorca, España: Universidad de Illes Balears, 2019.</p>	<p>[17] L. L. Romano y A. Hazekamp, «Cannbis Oil: Chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine,» <i>Cannabinoids</i>, vol. 1, nº 1, pp. 1-11, 2013.</p>	<p>S. Jiménez Abella, M. Pieschacón y J. Niño Abella, «Química verde en la agroindustria del cannabis,» <i>Canna world congreso - Observatorio Colombiano de Investigación en Cannabis Medicinal</i>, vol. 1, nº 1, pp. 79-93, 2018.</p>
<p>[17] L. L. Romano y A. Hazekamp, «Cannbis Oil: Chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine,» <i>Cannabinoids</i>, vol. 1, nº 1, pp. 1-11, 2013.</p>	<p>[33]H. Perrotin-Brunel, <i>Sustainable production of cannabinoids with supercritical carbon dioxide technologies</i>, Netherlands: Technische Universiteit Delft, 2011.</p>	<p>[10] J. D. Castillo Cruz y J. S. Rico Nieto, <i>Desarrollo de una propuesta para la obtención de un aceite de THC y/o CBD por el método de extracción con solvente</i>, Bogotá: Fundación Universidad de América, 2020.</p>	<p>[13] López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, <i>Diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética</i>, Valencia: Escuela técnica superior ingeniería industrial valencia, 2021.</p>
<p>[1] C. Changyong, Y. Wang, W. Chaoyun, L. Lianglei, L. Fenfang y T. Zhijian, «Green extraction of cannabidiols from industrial hemp (cannabis sativa L.) using deep eutectic solvents</p>	<p>[13] López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, <i>Diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética</i>, Valencia: Escuela</p>	<p>[34] K. Leiman, L. Colomo, S. Armenta, M. De La Guardia y F. A. Esteve Turrillas, «Fast extraction of cannabinoids in marijuana samples by using hard-cap espresso machines,»</p>	

<p>coupled with further enrichment and recovery by macroporous resin,» <i>Journal of Molecular Liquids</i>, vol. 287, n° 110957, pp. 1-10, 2019.</p>	<p>técnica superior ingeniería industrial valencia, 2021.</p>	<p>Talanta, vol. 190, n° 218, pp. 321-326, 2018.</p>	
<p>[14] P. Sandiego Villaverde, Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a partir de la planta cannabis sativa L., Palma de Mallorca, España: Universidad de Illes Balears, 2019.</p>	<p>[5] G. C. Nogueira, R. Vardagena y A. Meireles, «Cannabis extraction by supercritical CO₂: state of art and future prespectives,» LASEFI- Departmen of food Engineering, 2018.</p>	<p>[35] S. J. Dunham, P. D. Hooker y R. M. Hyde, «Indentification, extraction and quantification of the synthetic cannabinoid JWH-018 from commercially available herbal marijuana alternatives,» <i>Forensic siece international</i>, vol. 223, n° 2012, pp. 241-244, 2012.</p>	
<p>[36] J. D. Seader, E. J. Henley y D. K. Roper, Separation process principles chemical and biochemical operations, Third Edition ed., New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010.</p>	<p>[10] J. D. Castillo Cruz y J. S. Rico Nieto, Desarrollo de una propuesta para la obtención de un aceite de THC y/o CBD por el método de extracción con solvente, Bogotá: Fundación Universidad de América, 2020.</p>	<p>[13] López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, <i>Diseño de un sistema de extraccion de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética</i>, Valencia: Escuela tecnica superior ingenieria industrial valencia, 2021.</p>	
	<p>[23] J. V. Pastrana Cotrina, Diseño de una planta para la fabricación de derivados de cannabis en el mercado emergente colombiano y evaluación de eficiencia del layout propuesto, Bogota: Universidad Militar Nueva Granada, 2020.</p>	<p>[16] A. Casiraghi, G. Roda, E. Casagni, C. Cristina, U. María Musazzi, S. Franzè, P. Rocco, C. Giuliani, G. Fico, P. Minghetti y V. Gambaro, «Extraction method and analysis of cannabinoids in cannabis olive oil preparations,» <i>Planta Med.</i></p>	

		Università degli Studi di Milano, Milano, Italy, 2017.	
	[37]K. Aladic, K. Jarni, T. Barbir, S. Vidovic y J. Vladic, «Supercritical CO2 extraction of hemp (Cannabis sativa L.) seed oil,» <i>Industrial crops and products</i> , vol. 76, n° 2015, pp. 472-478, 2015.	[38] S. Jiménez Abella, M. Pieschacón y J. Niño Abella, «Química verde en la agroindustria del cannabis,» Canna world conrgress - Observatorio Colombiano de Investigación en Cannabis Medicinal, vol. 1, n° 1, pp. 79-93, 2018.	
	[39] C. D. Porto, D. Decorti y F. Tubarco, «Fatty acid composition and oxidation stability of hemp (Cannabis sativa L.) seed oil extracted by supercritical carbon dioxide,» <i>Industrial Crops and Products</i> , vol. 36, n° 2012, pp. 401-404, 2012.		
	[40] C. D. Porto, D. Voinovich, D. Decorti y A. Natolino, «Response surface optimization of hemp seed (Cannabis sativa L.) oil yield and oxidation stability by supercritical carbon dioxide extraction,» <i>The journal of supercritical fluids</i> , vol. 68, n° 2012, pp. 45-51, 2012.		
	[41] Rovetto, L. J., Aieta, N. V. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from		

	Cannabis sativa L. J. Supercrit. Fluids. 2017, 129, 16-27.		
	[42] Moreno, T., Montanes, F., Tallon, S. J., Fenton, T., King, J. W. Extraction of cannabinoids from hemp (Cannabis sativa L.) using high pressure solvents: An overview of different processing options. J. Supercrit. Fluids. 2020, 161, 104850.		
	[43] Whittle, B., Hill, C. A., Flockhart, I. R., Downs, D. V., Gibson, P., Wheatley, G. W., US 7344736B2 Patent, 2008.		
	[44] Brighenti, V., Pellati, F., Steinbach, M., Maran, D., Benvenuti, S. Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type Cannabis sativa L. (hemp). J. Pharm. Biomed. Anal. 2017, 143, 228-236.		

Nota. En la tabla se presentan los recursos bibliográficos utilizados para realizar el análisis de los métodos de extracción de cannabinoides.

2.1 Extracción de cannabinoides

2.1.1 Principios de la extracción

El proceso de extracción química se define como la separación de un componente de una mezcla por medio de un disolvente [13]. En algunos procesos químicos es común encontrar que se producen subproductos no deseados, por ello la separación y la purificación son procesos de igual o incluso mayor importancia que los procesos de optimización de la síntesis. Para extraer un aceite de una muestra vegetal es indispensable tener en cuenta que extracto queremos obtener y que método es el más apropiado para cumplir el objetivo de la extracción [13].

Esta operación unitaria puede ser variada según los diferentes métodos de extracción existentes, la selección de este método juega un papel importante a la hora de obtener el compuesto que se quiere extraer de la especie vegetal. Generalmente el tipo de extracción que se lleva a cabo para una muestra de materia vegetal es una extracción solido-liquido, la cual tiene como objetivo concentrar el principio activo, obtener sustancias fácilmente digeribles y eliminar sustancias no deseables [13].

En el trabajo de grado realizado por Pablo Sandiego [14] se resalta que los estudios que se han realizado del Cannabis Sativa L corresponden en su mayoría a las propiedades fisicoquímicas de la planta, sin embargo, actualmente se ha dado importancia a las técnicas analíticas para la extracción e identificación de los constituyentes más importantes presentes en la planta, es por esto que el objetivo principal de este capítulo es analizar los métodos de extracción de CBD definiendo parámetros y condiciones de operación para cada uno de los métodos, con el fin de establecer criterios de evaluación que serán tenidos en cuenta en la realización de la matriz de selección elaborada en el siguiente capítulo.

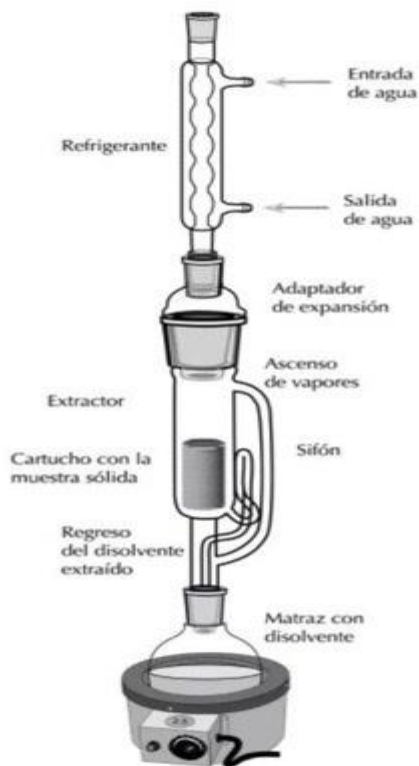
2.1.2 Extracción con disolventes

La extracción con disolventes es uno de los métodos más utilizados por su costo y facilidad en la obtención de aceites extraídos de la planta [13]. Este método de extracción varía según el uso de disolventes puesto que los parámetros de operación del proceso son dependientes de las características fisicoquímicas del disolvente. Una de las maneras para realizar este método de extracción es utilizando un equipo Soxhlet, debido a la practicidad y bajo costo es una de las opciones preferidas al momento de seleccionar entre una variedad de disolventes [13]; sin embargo, este practica no es una de las preferidas por la dificultad de ser escalada a nivel industrial.

Este proceso se caracteriza por ser un método de extracción continua donde se utiliza un disolvente, el cual se evapora y se condensa recirculándose en el mismo equipo. El sólido que se va a extraer se introduce en un cartucho de papel de filtro, que se coloca dentro de una columna de extracción, posteriormente, se llena el matraz con disolvente hasta la mitad y se le aplica calor, al calentarse, este se evapora, y asciende hasta la zona refrigerante, donde se enfría y condensa, cayendo gota a gota sobre el cartucho extrayendo el principio activo del sólido, en este caso CBD. En la *figura 6* se presenta el montaje de un equipo de extracción Soxhlet.

Figura 6

Equipo de extracción



Nota. Descripción del equipo de extracción por sachet con identificación de sus respectivas partes. Tomado de: J. López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, *Diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética*, Valencia: Escuela técnica superior ingeniería industrial valencia, 2021.

Otra forma para llevar a cabo este método de extracción, es mediante el método de inmersión en disolvente o método de Simpson [17], este método utiliza principalmente la polaridad de los disolventes para lograr la separación, algunos de los disolventes utilizados para lograr la extracción son compuestos orgánicos como: el isopropanol, metanol, heptano, hexano, propano, butano, acetonitrilo, éter dietílico, ácido acético y algunas naftas [9], [36].

Este método de extracción se lleva a cabo con la inmersión de la muestra vegetal en un recipiente donde se encuentra el disolvente, esto se realiza durante un tiempo determinado según la cantidad de la muestra y el volumen del recipiente donde se encuentre el disolvente [14], [17]. Una vez culminado este tiempo se realiza la separación de la muestra mediante una filtración sencilla, en

este caso la mezcla disolvente y el extracto se calienta para elevar su temperatura y aprovechar la volatilidad del disolvente, finalizado el proceso de evaporación obtenemos el aceite de cannabinoide concentrado y con bajas trazas del disolvente [9].

En el trabajo realizado por López e Ibarra se propone que unas condiciones óptimas de operación podrían ser dadas basándose en la selección del hexano como disolvente, esto debido a que en la actualidad es uno de los más usados ya que tiene un bajo coste y su manejo es fácil, además su punto de ebullición es bajo lo cual causa que los costos energéticos disminuyan, sin embargo, estas condiciones propuestas por este autor no son las más óptimas al llevar a cabo la extracción con disolventes. [13]

En el trabajo realizado por Luigi Romano y Arno Hazekamp [17] se llevó a cabo un estudio analítico en donde extrajeron el aceite de cannabis con varios disolventes no polares como el éter de petróleo, la nafta y alcohol seguido por una etapa de evaporación del disolvente para separar los cannabinoides y otros componentes de forma altamente concentrada. Para este análisis la planta que utilizaron fue de especie “Debrocan” la cual se caracteriza por tener un 19% de TCH p/p cultivada bajo condiciones estandarizadas y en donde solo se utilizó las flores femeninas (‘Cannabis Flos’) [17].

El material herbal fue secado al aire en oscuridad bajo condiciones de temperatura y humedad constante bajo una semana, las flores secas fueron limpiadas cuidadosamente para eliminar hojas y tallos, y finalmente fueron troceadas en fragmentos más pequeños. El material vegetal se homogeneizó por trituración y se almacenó a -20°C hasta su uso [17]; de acuerdo a lo anterior en este trabajo se destaca el pretratamiento del material herbal con el fin de evaluar el efecto en la concentración y los compuestos del aceite full septum.

La investigación anteriormente descrita fue realizada siguiendo el método de Rick Simpson quien favorece el uso de la nafta como disolvente para la extracción de cannabinoides, es importante mencionar que el método llevado a cabo no evaluó parámetros de calidad y seguridad del producto, puesto que el mismo Simpson acepta que la nafta y otros disolventes utilizados son de carácter

tóxico pero así mismo afirma que debido a la concentración de los residuos no hay de qué preocuparse y que incluso algunos de estos disolventes tienen propiedades medicinales [17].

En conclusión evaluar la calidad y seguridad del producto cannabinoide extraído es uno de los criterios importantes al llevar a cabo la selección de un método de extracción y una propuesta de ingeniería conceptual, sin embargo una de las ventajas de este método es la facilidad de separar el disolvente del extracto, aunque la toxicidad y el peligro que representa para el medio ambiente hace que sea un método cada vez menos contemplado para llevar a cabo este proceso de obtención de cannabinoides. [13]

En la última década se ha realizado un avance investigativo en el uso de disolventes con un menor impacto ambiental, estos son clasificados como disolventes verdes. En el año 2003 Abbott clasificó estos disolventes como sostenibles [12], últimamente estos han abarcado un espacio importante en los diferentes campos de la ciencia debido a sus ventajas respecto frente a los disolventes orgánicos, ya que presentan una baja toxicidad, no son inflamables, no son costosos y son biodegradables. Es relevante mencionar que la información encontrada de los procesos de extracción de cannabinoides con uso de estos disolventes sostenibles es escasa, abriendo la puerta a una investigación en un futuro próximo. [12]

El trabajo de investigación realizado por Changonga Cai [1] evalúa el uso disolventes biodegradables o también conocidos (disolventes eutécticos profundos) Deep Eutectic Solvents (DESs). Este tipo de disolventes están compuestos por una mezcla de dos componentes generalmente de dos metabolitos de carácter orgánico, estos funcionan debido a que la mezcla eutéctica tiene un punto de ebullición más bajo que un solvente de carácter polar y por lo tanto sea más fácil realizar la extracción [46] [3], otra característica es la naturaleza iónica de la mezcla lo que hace que la extracción de CBD de la flor de cannabis sea más eficiente, este trabajo es de gran importancia pues abre las puertas a la idea de optimizar el método de extracción con disolventes utilizando esta clase de disolventes sostenibles.

En la actualidad se han encontrados bastantes aplicaciones de estas mezclas eutécticas o disolventes biodegradables para procesos industriales, en este caso esta es una alternativa para la aplicación en producción a gran escala de CBD, el estudio realizado por Changonga Cai [1] indica que se puede obtener un aceite de calidad con un pureza y una rendimiento del 81,46% y un 28,93% respectivamente definiendo como condición optima de operación 48°C de temperatura, 55 minutos de tiempo de extracción, 68% en peso de concentración de disolvente y una relación solido liquido de 1:24. El disolvente que en este caso se seleccionó luego de compararlo con otros y concluir que era el que mejores resultados de rendimiento arrojaba en la extracción fue una mezcla de cloruro de colina–dietil tartrato (ChCl-DT) [1].

La investigación analizada anteriormente indica la posibilidad de mantener la base teórica del método de extracción, la cual consiste en preparar una mezcla del material vegetal con el disolvente y llevar a cabo la extracción usando un equipo de extracción ultrasónico [1]. Por esta razón, la selección del disolvente sigue siendo un factor importante a la hora de plantear las condiciones de operación del método, puesto que algunos disolventes son de naturaleza polar, lo cual genera que se extraigan además de cannabinoides algunos compuestos indeseados como grasas, ceras y clorofila [36].

Estos disolventes orgánicos pueden presentar ventajas como su costo y facilidad de trabajar, sin embargo, como anteriormente se menciona estos pueden tener características inflamables o de alta toxicidad, esto podría causar riesgos en la salud e impactos ambientales [13]. Es por esta razón, que para esta investigación se tendrá en cuenta el uso de disolventes biodegradables, analizados en la investigación de Changonga Cai [1] y que según Abbott [12] este tipo de disolventes son los más óptimos por las ventajas que presentan frente a los disolventes orgánicos.

2.1.3 Extracción con fluidos supercríticos

Los fluidos supercríticos son caracterizados por presentar valores tanto de temperatura como de presión superiores a su punto crítico, esto le otorga una densidad similar a un fluido ordinario, siendo capaces de disolver un amplio espectro de compuestos, manteniendo las propiedades características de un gas [13].

En la década de los 70's se documentan las primeras extracciones con la aplicación de los fluidos supercríticos [13], estos fueron utilizados para realizar el proceso de descafeinado del café [15]. La extracción supercrítica es una operación unitaria de transferencia de masa que se efectúa por encima del punto crítico del agente de extracción, permite controlar y manipular propiedades como la viscosidad, densidad, difusividad del fluido mediante pequeños cambios de presión y temperatura [5], [13].

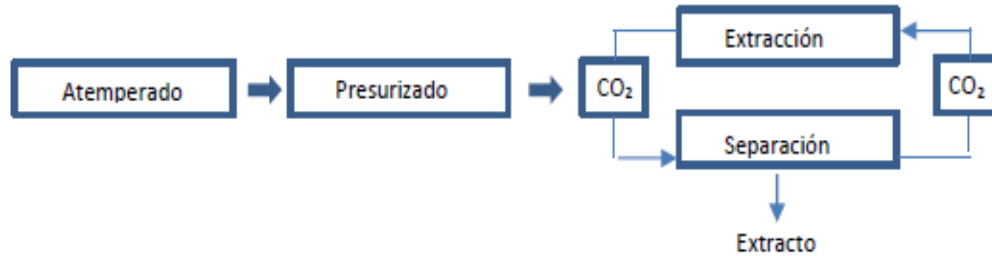
Este método es una alternativa verde, sostenible, amigable con el medio ambiente [14], [5], es caracterizado por tener altos flujos de transferencia de masa y por la alta selectividad de los diferentes cannabinoides; adicionalmente alterando los parámetros de temperatura y presión se obtienen los productos de interés libres de residuos de disolvente. El dióxido de carbono (CO₂), agente de extracción utilizado en este método, es de naturaleza apolar al igual que los cannabinoides, esta es otra ventaja que se presenta ya que se facilita la extracción de los compuestos de interés [5], [37].

El proceso consiste en bombear una corriente CO₂ supercrítico la cual atraviesa por una cámara de presión donde se contiene el material vegetal sólido; los cannabinoides son extraídos de forma sencilla de esta muestra, se disuelven formando una solución la cual pasa a una cámara de asentamiento, donde se separan los sólidos y se despresuriza el CO₂ pasando de estado supercrítico a gaseoso, a continuación el CO₂ es extraído y comprimido para poder recircularlo luego de un proceso de filtración que elimina residuos del soluto [13]. Este proceso tarda 8 horas para procesar 60 kg de material vegetal [37].

Este método de extracción cuenta con cuatro etapas como se puede observar en la *figura 7*. La primera atemperado del CO₂, aquí el fluido comprimido debe alcanzar la temperatura crítica necesaria a través de un intercambiador de calor; la segunda es la presurización, en el cual se debe alcanzar la presión crítica necesaria del solvente mediante una bomba o un compresor; la tercera es la extracción en donde se encuentra la materia vegetal en un extractor a alta presión para que el fluido y la materia vegetal entren en contacto y se arrastre el soluto deseado y por último, la separación en donde la sustancia es separada del solvente [13].

Figura 7

Diagrama de bloques de extracción con CO₂



Nota. Diagrama de bloques del proceso de extracción con fluido supercrítico, CO₂ como disolvente. Tomado: J. López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, *Diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética*, Valencia: Escuela técnica superior ingeniería industrial valencia, 2021.

Como se ha explicado, este método de extracción con fluidos supercríticos tiene numerables ventajas; sin embargo, este método requiere una gran inversión en equipos, personal especializado y un coste operativo y de mantenimiento mayor [13]; aunque en experimentos se ha tendido en cuenta que este método requiere una mayor inversión inicial en equipos, el coste operativo de la extracción con fluidos supercríticos es menor que en otras [15], lo que puede indicar a nivel industrial o de empresa sería uno de los más rentables métodos a largo plazo. En la *figura 8* se puede apreciar el sistema de extracción de aceite de cáñamo utilizando un equipo de extracción con fluido supercrítico.

El trabajo de López Jaime [13] sugiere un presupuesto económico para el diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo por fluidos supercríticos, allí determina y desglosa cada uno de los costos. En la *tabla 2* se presenta de forma resumida el detalle de cada uno de los costos y su valor.

Tabla 2.

Presupuesto económico sugerido - Extracción con fluidos supercríticos

Coste	Valor
Coste de equipos e instalación	568.360 €
Mano de obra	22.340 €
Otros gastos (gastos generales, beneficio e IVA)	266.996,4 €
Total	886.543,4 €

El total del costo de este método de extracción es de 886.543,4 €; lo que quiere decir, que en pesos colombianos el coste total sería de \$3.942.899.992,5 (Cálculo realizado con la tasa representativa del mercado -TRM - del 11 de noviembre 2021 \$4.447,50)

Figura 8

Sistema de extracción de aceite de cáñamo



Nota. Este es un equipo de extracción con fluido supercrítico, como se observa es de grandes dimensiones. Fuente: López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, *Diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética*, Valencia: Escuela técnica superior ingeniería industrial Valencia, 2021.

Varios estudios que han incluido la extracción del aceite de cannabis con fluidos supercríticos, reportan estabilidad oxidativa del aceite, capacidad antioxidante, recuperación de compuestos volátiles y determinación de parámetros de solubilidad [5], [13], [14], [9]; aunque como se ha mencionado, varios factores del proceso, así como la variedad de especies de cannabis se podrían modificar para optimizar los parámetros específicos del proceso y lograr un mejor rendimiento teniendo en cuenta los objetivos específicos que se deseen desarrollar o estudiar. Otro factor a tener en cuenta en la optimización de este proceso, es el pretratamiento del cannabis en cual incluye un precalentamiento y una posible trituración, con el fin de generar condiciones más óptimas para la extracción del CBD [5], [9].

En el trabajo de grado presentado por Juan David Castillo y Juan Sebastián Rico [9], se exponen algunos métodos de extracción de CBD, entre ellos el método de extracción con fluidos supercríticos, el cual se caracteriza por tener altos flujos de transferencia de masa y una alta selectividad en la obtención de cannabinoides. Adicionalmente se menciona que la principal ventaja del método es obtener productos libres de residuos de disolvente [13].

Se hace hincapié en que este método de extracción ha sido catalogado por la FDA (Food and Drug's Administration) como seguro para las extracciones industriales [9], resalta el bajo costo en cuanto a gastos energéticos y riesgo de comprometer componentes volátiles en el cannabis debido a que la temperatura disminuye considerablemente [13]; por otro lado, se exponen la desventajas en relación a los elevados costos de los equipos especializados para obtener altas presiones, indispensables para la operación de este método. [23]

En su estudio, Pablo Sandiego, describe la extracción basada en el uso de fluidos súper críticos, como la mayoría de trabajos, resalta que este es un método innovador y respetuoso con el medio ambiente [14], [5], [9], [13], menciona algunos estudios que se han llevado a cabo para comprobar la efectividad de este método en donde se determinan rangos de presión y temperatura y se concluye que este proceso depende principalmente de la presión. Se resalta la importancia del uso de CO₂ como fluido súper crítico; ya que es abundante, no inflamable y relativamente inerte. Adicionalmente, en estos estudios se observó la importancia de la descarboxilación previa a la

extracción; ya que resulta un mayor rendimiento en los cannabinoides extraídos y se presenta una mayor solubilidad en los disolventes no polares [5].

Aunque en varios estudios se presentan similares ventajas de este método de extracción en comparación a los métodos de extracción convencionales; todavía hay varios desafíos que superar frente al desarrollo de procesos con fluidos supercríticos a nivel industrial hace falta y se necesita más estudio de su escalado [37], evaluación económica y ambiental que permitan demostrar efectivamente las tecnologías con fluidos comprimidos [23].

Las estructuras de estas plantas, normalmente, poseen espesores de equipos elevados para manejar las altas presiones, deben manejar un sistema que controle la estanqueidad para asegurar las condiciones de operación con sus respectivos sistemas de seguridad que incluyen válvulas, discos de ruptura y un sistema informático para automatizar el enclavamiento y alarma los cuales garantizan la seguridad [13].

No solo el método de extracción influye en la obtención de la sustancia; sino que las condiciones de operación como presión, temperatura y tiempo, se deben conjugar para obtener la forma más eficiente de estas variables. Varios estudios de extracción de CBD con fluidos supercríticos CO₂ [5], [23] han reportado que al optimizar las variables del proceso (presión y temperatura) han obtenido un mayor rendimiento de aceite cercano al 22%, correspondiente a una recuperación del 72% a 80°C y 300 bar [39].

En otro de los estudios, se utilizó la metodología de superficie de respuesta (RSM), para optimizar las condiciones de operación como temperatura, presión y diámetro de partícula con respecto a la extracción y estabilidad del aceite. En este caso, el mayor rendimiento de aceite fue de un 21,5% cuando la extracción por fluidos supercríticos se realizó a 40°C, 300 bar y 0,71 mm de tamaño de partícula, mientras que la máxima estabilidad a la oxidación del aceite se obtuvo a 60°C 250 bar y 0,83 mm [5], [40].

Aunque para esta investigación solo sea objeto de estudio el extracto de CBD; basados en los parámetros de solubilidad, el estudio del THC como cannabinoide aporta información en esta investigación; es por esto, que el estudio realizado por Perrotin-Brunel indica que el rendimiento de THC (98%) se obtuvo a 40 ° C y 230 bar utilizando un caudal de CO₂ de 100 g/min y una relación de disolvente a alimentación de 1:400 [33]. Los autores también sugirieron un proceso de dos pasos para extraer selectivamente cannabinoides menores (CBN, CBD y CBG) en un primer paso a baja presión (~150 bar) y THC en un segundo paso a mayor presión (~200 bar) [33].

Varias investigaciones [33], [42] aportan información clave para definir las condiciones de operación; establecen, que para obtener un aceite con un 97,8% de CBD obtenido luego de la descarboxilación, es necesario definir dos etapas de separación, la primera realizada a una presión baja de 110 bar y la segunda realizada a 300 bar de presión, y una temperatura 50 °C.

Teniendo en cuenta estos estudios, es posible concluir que las mejores condiciones de operación de este método para extraer CBD se deben realizar en dos etapas de extracción, la primera realizada a 50°C y 110 bar de presión y la segunda etapa llevada a cabo a 60 ° C y 250 bar de presión, incluyendo como parámetro el tamaño de partícula que luego de procesos de trituración previos será de 0,83 mm; ya que con estas condiciones de operación se logran los mejores resultados para este método, reportando un 97,8% de pureza y un 21,5% de rendimiento, además se logra la máxima estabilidad a la oxidación del aceite [13].

2.1.4 Extracción con aceites vegetales

La extracción con el uso de aceites vegetales también es comúnmente utilizada para extraer los cannabinoides encontrados en la planta. Este proceso a diferencia de los demás es un poco más elemental y rudimentario a la hora de separar el CBD de la planta de cáñamo. Este método es llevado a cabo realizando una etapa de precalentamiento de la planta para que se lleve a cabo la reacción de descarboxilación [9], [17], [26], luego se mezcla con el aceite de oliva en un recipiente, seguido de esto la mezcla se vuelve a calentar para poder dar lugar a la extracción, los cannabinoides son liposolubles por lo tanto son disueltos en el aceite de oliva. Finalmente se lleva a cabo un proceso de filtración o decantación para eliminar los sólidos.

Una de las ventajas de este método de extracción es la seguridad que se brinda en el producto pues al ser utilizados aceites vegetales como solventes el grado de toxicidad es nulo y por lo tanto se puede obtener un producto que ofrezca calidad y seguridad [34]. Al ser un método de extracción antiguo y rudimentario, este método no requiere el uso de equipos especializados, el uso de un tanque resistente al calor para llevar a cabo la extracción puede ser suficiente [35].

Anteriormente, se evidenció que este método tiene ventajas frente a otros; sin embargo, cabe destacar que el método puede dar como resultado un aceite con bajo grado de concentración de CBD y su caracterización puede ser más complicada, debido a que el aceite utilizado como disolvente es más difícil de evaporar o separar en comparación con otro tipo de disolventes.

Otra de las desventajas se presenta en su preservación, ya que la oxidación es mucho más rápida al ser una mezcla inestable y se necesitan condiciones de luz y temperatura específicas para conservar el aceite más tiempo. Este método de extracción se considera fácil, seguro, económico y de baja toxicidad, lo que lo hace idóneo para extracciones caseras con fines de auto medicación.

Es en esta misma línea, que Luigi Romano en su trabajo en donde evalúa el método Simpson [17], concluye que aunque la a extracción de aceite de CBD es posible llevarse a cabo por medio de aceite de oliva como disolvente, el producto final será de baja concentración al estar mezclado con un aceite vegetal [13].

La investigación realizada por Antonella Casiraghi [16] y otros autores, analiza diferentes preparaciones de aceite vegetal para obtener THC, los autores concluyen que es obligatorio realizar la descarboxilación del material herbal antes de la inmersión en el aceite vegetal. En el análisis realizado se preparan varias muestras para llevar a cabo la reacción de descarboxilación; es así como se concluye que la temperatura más óptima para llevar a cabo la reacción es de 115° C durante 40 minutos logrando el porcentaje más elevado de THC en este caso el reportado fue de 16% con un rendimiento de un 14% [16] y [26]. En la *figura 9* se presenta el producto de la extracción utilizando aceites vegetales.

Figura 9

Extracto cannabinoides



Nota. Producto del proceso de extracción de cannabinoides con aceites vegetales. Tomado de: <https://www.enclave-labs.com/cannabis-extraction-methods-the-basics>. 11 de junio de 2022.

Es importante mencionar que el aceite vegetal que se utilizó para realizar el estudio anteriormente mencionado es aceite de oliva, por lo tanto, las condiciones de operación pueden variar según la elección del aceite vegetal. En la investigación también se prepararon muestras comparativas llevando a diferente temperatura el aceite y haciendo variaciones al tiempo de inmersión, de esta forma se concluye que la temperatura debe ser de 100° C y el tiempo de operación es 40 min, según los resultados estas son las condiciones más óptimas para realizar este método de extracción [16]

2.1.5 Extracción por arrastre de vapor

La extracción por arrastre de vapor ha sido históricamente utilizada para obtener diferentes aceites esenciales empleados en perfumería; consiste básicamente en un método de separación provocado por la acción del vapor de agua [13]. Este método es utilizado para obtener un aceite rico en terpenos, moléculas caracterizadas por su alta volatilidad, siendo de gran importancia recuperarlas en la extracción inicial [38].

Este proceso requiere un equipo de extracción por arrastre con vapor como se observa en la *figura 9*. El equipo tiene una entrada del suministro de agua y una salida en la que se aloja la materia vegetal; la entrada se conecta a otro recipiente debajo del primero con agua en ebullición, mientras que la salida se conecta a un condensador. El vapor de agua se dirige hacia el tanque donde se encuentra la materia vegetal separando los aceites de la planta, los cuales se condensan. Una vez recogida la mezcla, insoluble en agua, es recogida en estado líquido formando dos fases en el tanque de recepción [38].

El método de arrastre con vapor es considerado un proceso poco eficiente, teniendo en cuenta que los gastos operativos pueden ser altos debido a la cantidad de energía que se requiere para llevar el proceso a cabo; en este caso, evaporar el agua. No obstante, el extracto podría verse afectado en sus propiedades químicas del insumo, a causa de las altas temperaturas cuando el vapor se calienta excesivamente. Debido a lo anterior este proceso no será tenido en cuenta en la selección del método de extracción óptimo para desarrollar la ingeniería conceptual del proceso. La *figura 10* muestra el montaje de un sistema de extracción por arrastre de vapor.

Figura 10

Sistema de arrastre de vapor



Nota. Proceso de extracción de cannabis por arrastre de vapor. Fuente: S. Jiménez Abella, M. Pieschacón y J. Niño Abella, «Química verde en la agroindustria del cannabis,» Canna world congress - Observatorio Colombiano de Investigación en Cannabis Medicinal, vol. 1, n° 1, pp. 79-93, 2018.

2.2 Condiciones de operación

En la *tabla 3*, se presenta las condiciones de operación establecidas para cada uno de los métodos de extracción de acuerdo con la información encontrada en la revisión bibliográfica de este modo se definen los resultados de calidad y rendimiento.

Tabla 3.

Condiciones de operación por cada método de extracción

Condiciones de operación			
Extracción con disolventes	Extracción con fluidos supercríticos	Extracción con aceites vegetales	Extracción por arrastre de vapor
Temperatura: 48° C	Temperatura: 60° C	Temperatura: 115 ° C	Temperatura: 100 ° C
Disolvente: (Des) ChCl-DT	Disolvente: CO2	Disolvente: Aceite de oliva	Disolvente: Agua
Presión: 1 atm	Presión: 250 Bar	Presión: 1atm	Presión: definida por el equipo de extracción, no se considera atmosférica
Tiempo de extracción: 55 min	Tiempo de extracción: 8 horas	Tiempo: 40 minutos	Tiempo: 4 horas
Condiciones de operación adicionales			
70% en peso de concentración de disolvente	Implementación opcional de una etapa de extracción adicional	Según la bibliografía se aconsejan diferentes temperaturas y tiempos de inmersión	-
Relación sólido líquido 1:10	Relación sólido líquido 1:400	-	-

Nota. Condiciones de operación de acuerdo con el análisis bibliográfico [1], [13], [16], [41].

2.3 Criterios de evaluación

En la *tabla 4* se presentan los principales criterios para evaluar cada método de extracción. Estos criterios fueron definidos según el análisis de los métodos de extracción y teniendo en cuenta los principales factores de decisión que pueden ser considerados a la hora de evaluar las alternativas.

Tabla 4.

Criterios de evaluación de los métodos de extracción

Criterios de evaluación	Parámetros	Métodos de extracción		
		Extracción con disolventes	Extracción con fluidos supercríticos	Extracción con aceites vegetales
Calidad	Pureza	81,46% [1]	97,80% [13]	56% [16]
Rendimiento	Porcentaje	28,93% [1]	21,50% [13]	14% [16]
Medio Ambiente	Insumos y sustancias utilizadas	Disolvente biodegradable y baja contaminación ambiental	Disolvente nocivo para el medio ambiente, contaminación ambiental media	Disolvente biodegradable y baja contaminación ambiental
	Residuos Generados	Contenido de residuos vegetales medio	Contenido de residuos vegetales medio	Contenido de residuos vegetales alto
	Consumo energético	Consumo de energía bajo	Consumo de energía alto	Consumo de energía medio
Económico	Costo de insumos y equipos	Inversión requerida aproximada de \$700.000.000	Inversión requerida aproximada de \$3.500.000.000	Inversión requerida aproximada de \$600.000.000
	Facilidad de acceso a los equipos	Disponibilidad de equipos media	Disponibilidad de equipos baja	Disponibilidad de equipos alta

Nota: Resultados de los criterios de evaluación de acuerdo con el análisis bibliográfico [1], [13], [16], [41].

3. SELECCIÓN DEL MÉTODO DE EXTRACCIÓN

En el siguiente capítulo se selecciona el método de extracción de CBD con base en la información analizada en el capítulo anterior y usando como herramienta de selección una matriz de comparación que evaluará los métodos escogidos para realizar la comparación bibliográfica.

El desarrollo de este capítulo incluye actividades como la selección y elaboración de la matriz de comparación, para esto se tienen en cuenta los criterios de evaluación tales como calidad, rendimiento, medio ambiente y economía, en cada uno de los métodos de extracción los cuales son las alternativas para esta matriz. Posteriormente se realiza la selección del método de extracción más apropiado, se revisa el método según la bibliografía analizada en el capítulo anterior, lo que permite dar inicio a la fase de ingeniería conceptual.

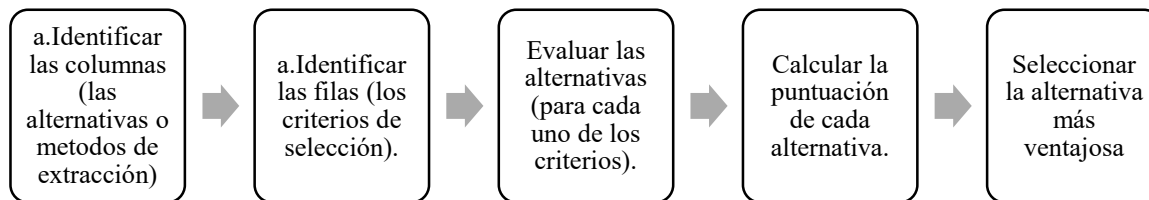
3.1 Selección y explicación de la matriz de comparación

En el capítulo anterior se establecieron los tres métodos que serían evaluados por medio de la matriz de comparación. Cada uno de estos métodos ha sido descrito y analizado según los recursos bibliográficos reportados. Para llevar a cabo la selección del método, se escogió una técnica de selección de alternativas, denominada Matriz Pugh, la cual es una herramienta que permite comparar opciones entre sí mediante un arreglo multidimensional [31].

La aplicación más habitual de la matriz Pugh es durante la fase de diseño de un producto o proyecto, ya sea completamente nuevo o una actualización de uno existente, para esto es necesario identificar los criterios que serán evaluados en esta matriz de comparación. En la *figura 11* se evidencia el proceso de elaboración de la matriz Pugh.

Figura 11

Proceso de elaboración de la matriz Pugh



3.2 Elaboración de la matriz de Pugh.

3.2.1 Identificación de las alternativas

La elaboración de esta matriz de comparación indica que las alternativas que se tendrán en cuenta son los métodos de extracción presentados y analizados en el capítulo anterior; allí previamente se han definido las condiciones de operación óptimas para cada método, de esta manera, todas las alternativas tienen en consideración los mejores resultados para lograr la imparcialidad en la evaluación y posterior selección del método de extracción. A continuación, se mencionan los métodos de extracción que serán tenidos en cuenta en este arreglo multidimensional.

- Extracción con disolventes
- Extracción con fluidos supercríticos
- Extracción con aceites vegetales

3.2.2 Identificación de los criterios de selección.

La selección de los criterios que permitió escoger el método de extracción más apropiado, se realizó de acuerdo con la información recopilada en la bibliografía, analizando la información de cada uno de estos métodos y según el propio criterio del autor de este estudio. A continuación, se presentan los parámetros que permitieron evaluar cada uno de estos criterios en cada una de las alternativas de esta propuesta.

- a) Calidad el CBD: Los aceites de CBD categorizados de alta calidad son aquellos que cumplen ciertos parámetros que afianzan que el producto es seguro para el consumo humano. Los mejores aceites de CBD poseen un contenido mínimo de disolventes residuales,

independientemente del método de extracción este es uno de los parámetros más importantes para evaluar la calidad del CBD.

Un aceite de CBD de alta calidad debe tener un contenido nulo de impurezas, tales como, grasas, ceras y clorofila; estas deben ser extraídas con los compuestos indeseadas por medio de procesos de pretratamiento previo a la extracción. Según la bibliografía la pureza es reportada de acuerdo con los resultados de las investigaciones. Este nivel de pureza será medido en una escala porcentual de 0 a 100 como se presenta en la *tabla 5*.

Tabla 5.

Criterio de evaluación: Calidad

Calidad	Pureza del CBD baja (0%-30%)	Pureza del CBD media (31%-60%)	Pureza del CBD alta (60%-100%)
Pureza del CBD	0%-30%	31%-60%	61%-100%
Valores	-1	0	1

Nota. La tabla presenta los valores establecidos para el criterio de calidad.

Este trabajo se enfoca en la extracción de CBD, pero es relevante mencionar que el aceite extraído de la especie cannabis *Sativa L* puede ser aceite de aislado de CBD es decir un aceite que no contiene ningún otro cannabinoides o un aceite de cáñamo de espectro completo que contiene todos los compuestos beneficiosos que existen en la planta. Algunos de estos compuestos, son las diferentes variedades de cannabinoides, terpenos y flavonoides [45], [46].

Los compuestos anteriormente mencionados, brindan muchos beneficios; ya que estos interactúan con nuestro sistema endocannabinoide y por lo tanto ayuda a regular procesos dentro del cuerpo, como el dolor, estado de ánimo, estrés, sueño y apetito. Es por esto que la preferencia entre un aceite de aislado de CBD y un aceite de espectro completo depende esencialmente de la elección del consumidor.

La calidad de un aceite de cáñamo puede ser evaluada según la condición de selección del tipo de aceite que se quiera obtener, ya sea un aceite de espectro completo o aislado de CBD, para este estudio no se tendrá en cuenta esta selección porque en los trabajos analizados no hay resultados de los diferentes compuestos que se obtienen en cada una de las extracciones.

- b) Rendimiento del proceso: El rendimiento del proceso se ha definido anteriormente con la ayuda de los trabajos analizados y la bibliografía reportada en el capítulo anterior. Según las investigaciones realizadas los parámetros que afectan este criterio son las condiciones de operación definidas para cada método, de esta manera el rendimiento del proceso es evaluado porcentualmente; en este caso, se toma los mejores resultados para los tres métodos que serán evaluados como se presentan en la *tabla 6*.

Tabla 6.

Criterio de evaluación: Rendimiento

Rendimiento del método	Rendimiento bajo	Rendimiento medio	Rendimiento alto
Porcentaje	7%-14%	14.1%-21%	21.1%-29%
Valores	-1	0	1

Nota. La tabla presenta los valores establecidos para el criterio de rendimiento.

- c) Medio ambiente: Las alternativas que se han seleccionado en esta matriz de comparación, considerarán el criterio ambiental, debido a que uno de los objetivos que actualmente tiene la sociedad es crear y optimizar procesos industriales para contribuir con el cuidado del medio ambiente.

Este criterio será evaluado considerando algunos de los parámetros definidos en evaluaciones ambientales de proyectos industriales existentes [47], [48], [49]. Los siguientes parámetros seleccionados son los que pueden aplicar a los procesos de los métodos de extracción.

- Insumos y sustancias utilizadas: Se refiere a el nivel de toxicidad, la posibilidad de sufrir reacciones químicas violentas y el nivel de emisiones tóxicas al medio ambiente.

- Residuos generados: Se refiere a la naturaleza, condiciones de peligrosidad, volúmenes generados y sistemas de gestión de residuos.
- Consumo energético: Se refiere al consumo de energía, el uso de combustibles fósiles y la duración de las fuentes energéticas requeridas.

En este criterio, cada parámetro será evaluado de acuerdo con su tipo de impacto; negativo, positivo o neutro. A continuación, se presenta la *tabla 7* con los valores correspondientes a cada uno de los impactos.

Tabla 7.

Criterio de evaluación: Impacto ambiental

Parámetros	Impacto negativo	Impacto neutro	Impacto positivo
Insumos y sustancias utilizadas	Sustancias tóxicas y peligrosas y contaminación ambiental	Algunas sustancias tóxicas, reacciones químicas violentas y contaminación ambiental media	Sustancias biodegradables y con contaminación ambiental baja
Residuos generados	Alto contenido de residuos contaminantes	Medio contenido de residuos contaminantes	Bajo contenido de residuos contaminantes
Consumo energético	Alto consumo de energía	Medio consumo de energía	Bajo consumo de energía
Valores	-1	0	1

Nota. La tabla presenta los valores establecidos para el criterio de impacto ambiental.

- d) Economía: El criterio económico es relevante para seleccionar el método de extracción, permite determinar la viabilidad y conocer de ante mano los primordiales requerimientos que se deben tener en cuenta en un determinado proyecto. Para llevar a cabo esta evaluación económica, se tendrá en cuenta el coste de cada método de extracción con los parámetros reportados en la revisión bibliográfica.

En la *tabla 8* se representa como se evaluará el impacto económico para cada uno de los métodos de extracción, allí se presentan los valores respectivos para cada puntaje indicado.

Tabla 8.

Criterio de evaluación: Económica

Parámetros	Nivel bajo	Nivel medio	Nivel alto
Costo de insumos y equipos	Inversión alta >\$3.000.000.000	Inversión media >\$1.500.000.000	Inversión baja <\$1.000.000.000
Facilidad de acceso a los equipos	Disponibilidad baja	Disponibilidad media	Disponibilidad alta
Valores	-1	0	1

Nota. La tabla presenta los valores establecidos para el criterio económico.

Los productos a base de cannabis, están teniendo un éxito en diferentes campos, desde medicinales hasta comerciales, lo que hace que cada vez se quiera mejorar su productividad o evitar pérdidas, incluso si la extracción es solo una parte de toda la producción. A pesar de esto, aún queda trabajo por hacer para mejorar la productividad de los procesos para conseguir mejores logros industriales y por ello este trabajo quiere contribuir a mejorar los procesos para futuros proyectos que incluyan la extracción de CBD.

3.2.3 *Evaluación de las alternativas*

La matriz Pugh indica que para evaluar las alternativas existen valores predeterminados que se asignaran respectivamente a los criterios determinados por el investigador. El valor predeterminado se asignó según los niveles que tiene cada criterio como se muestra en las *tablas 5, 6, 7 y 8*. En la *tabla 9* se explica los niveles de evaluación definidos y el valor asignado para cada uno de ellos.

Tabla 9.

Niveles de evaluación – Matriz Pugh

Valor asignado según matriz Pugh	Niveles de evaluación definidos por el investigador
-1	Nivel bajo
0	Nivel medio
1	Nivel alto

Nota. La tabla presenta los niveles de evaluación según los criterios previamente establecidos.

3.2.4 Cálculo de puntuación de cada alternativa.

Una vez definidas las partes de la matriz se procede a realizar el esquema completo, utilizando las alternativas representadas en las columnas, los criterios representados en las filas y los valores asignados para cada criterio en las filas correspondientes.

Para realizar la evaluación de cada criterio, es necesario tener en cuenta el número de parámetros que fueron evaluados; es decir, para el criterio de calidad se asignó un parámetro de pureza, para el criterio de rendimiento un parámetro de porcentaje, para el criterio ambiental tres parámetros: insumos, residuos y consumo energético y por último para el criterio de economía dos parámetros costo y facilidad de acceso a insumos y equipos. De esta manera se obtienen los valores totales para cada uno de los criterios y así mismo para cada una de las alternativas como se presenta en la *tabla 10*.

Tabla 10.

Evaluación total de los métodos de extracción

Criterios de evaluación	Parámetros	Métodos de extracción		
		Extracción con disolventes	Extracción con fluidos supercríticos	Extracción con aceites vegetales
Calidad	Pureza	1	1	0
Rendimiento	Porcentaje	1	1	0
Medio Ambiente	Insumos y sustancias utilizadas	1	0	1
	Residuos Generados	0	0	-1
	Consumo energético	1	-1	0
Economía	Costo de insumos y equipos	1	-1	1
	Facilidad de acceso a los equipos	0	-1	1
Resultados		5	-1	2

Nota. En la tabla se presenta la matriz Pugh.

3.2.5 Selección de la mejor alternativa

Finalmente, luego de haber realizado la evaluación a través de la matriz de selección, se procede a escoger la alternativa más ventajosa. De acuerdo con los resultados, la extracción con disolventes fue el método de extracción que obtuvo el mayor puntaje al sumar cada uno de los parámetros evaluados. Como se puede observar en la *tabla 11*, uno de los parámetros que marcó la diferencia fue el consumo energético, siendo más amigable con el medio ambiente y a su vez siendo más económico con respecto a los otros. La decisión de evaluar este método utilizando los resultados obtenidos del análisis del uso de los disolventes biodegradables hace que se promueva la investigación en esta área puesto que se evidencia que aún es posible mejorar los métodos convencionales y obtener unos mejores resultados.

En el siguiente capítulo, se presentará la propuesta de ingeniería conceptual del método escogido, para establecer las condiciones y parámetros de operación necesarios para llevar a cabo este proceso a mediana escala y generar una propuesta de valor empresarial.

4. INGENIERÍA CONCEPTUAL DEL PROCESO DE EXTRACCIÓN DE CBD DE LA PLANTA CHARLOTTE'S ANGEL

En este último capítulo se presenta la propuesta de ingeniería conceptual del proceso de obtención de CBD a partir de la planta de cannabis Charlotte's Angel. A partir de la ingeniería conceptual del proceso se identifica la viabilidad técnica y económica del proyecto, además que marca la pauta para el desarrollo de la ingeniería básica y de detalle.

El planteamiento de la ingeniería conceptual para este trabajo de investigación incluye los siguientes parámetros: normativa y regulación del proyecto, descripción del proceso de fabricación y requerimientos, diagramas de bloques y flujo con balances de masa, listado de equipos y estimación económica del proyecto.

Esta propuesta de ingeniería conceptual se llevó a cabo teniendo en cuenta el método de extracción seleccionado en el capítulo anterior y de acuerdo con los resultados obtenidos de la matriz Pugh. En este caso, el método escogido es el método de extracción con disolventes y se tienen en cuenta las condiciones de operación previamente establecidas en la revisión bibliográfica.

4.1 Normativa y regulación en Colombia

Colombia ha pasado por un largo camino para poder legalizar el cannabis con fines medicinales y científicos; sin embargo, sus potenciales usos han demostrado servir de ayuda a la economía del país [2], [23]. Es por esto que la legislación colombiana con la ley 1787 de 2016 [10] establece las condiciones necesarias que se deben cumplir para adquirir las licencias que permiten la importación, exportación y fabricación del cannabis y sus derivados. Pero es hasta el 10 de abril de 2017 con el decreto número 613 que permitió a personas naturales y jurídicas el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio colombiano [10].

En la *tabla 11* se encuentra como el ministerio de justicia clasificó cuatro tipos de licencia de uso de cannabis con fines medicinales y científicos en Colombia con las siguientes descripciones.

Tabla 10.*Tipos de licencia de uso de cannabis*

Tipos de licencia	Modalidades	Autoridad competente
Licencia de fabricación de derivados del cannabis	Fabricación de derivados para uso nacional	Ministerio de Salud Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA
	Fabricación de derivados para investigación científica	
	Fabricación de derivados para exportación	
Licencia de uso de semilla para siembra	Para comercialización o entrega	Ministerio de justicia
	Para fines científicos	
Licencia de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo	Para producción de semillas para siembra	Ministerio de Justicia
	Para producción de grano	
	Para fabricación de derivados	
	Para fines científicos	
	Para almacenamiento*	
	Para disposición final*	
Licencia de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo	Para producción de grano y semillas para siembra	Ministerio de Justicia
	Para fabricación de derivados	
	Para fines industriales	
	Para fines científicos	
	Para almacenamiento*	
	Para disposición final*	

Nota. En la tabla se presenta las licencias requeridas según la normatividad en colombiana para la industria del cannabis.

Las licencias son un acto administrativo que autoriza a los colombianos a la realización de las actividades relacionadas con el manejo de las semillas según el objetivo de la persona o la empresa; estas actividades incluyen uso de semillas, el cultivo, la fabricación de derivados y/o comercialización del cannabis psicoactivo y no psicoactivo con fines medicinales y científicos.

Este trabajo contempla únicamente el uso de la licencia de fabricación de derivados del cannabis para llevar a cabo la extracción del aceite de CBD. La materia prima que se requiere para la evaluación del proyecto es previamente suministrada por una persona o empresa que posee la licencia del uso de semillas y cultivo de cannabis no psicoactivo. La licencia de fabricación de derivados del cannabis tiene las siguientes modalidades: uso nacional, investigación científica y exportación.

Según el ministerio de salud la licencia puede ser solicitada por una persona natural o una persona jurídica, de igual manera se pueden incluir varias modalidades según la licencia requerida por el solicitante

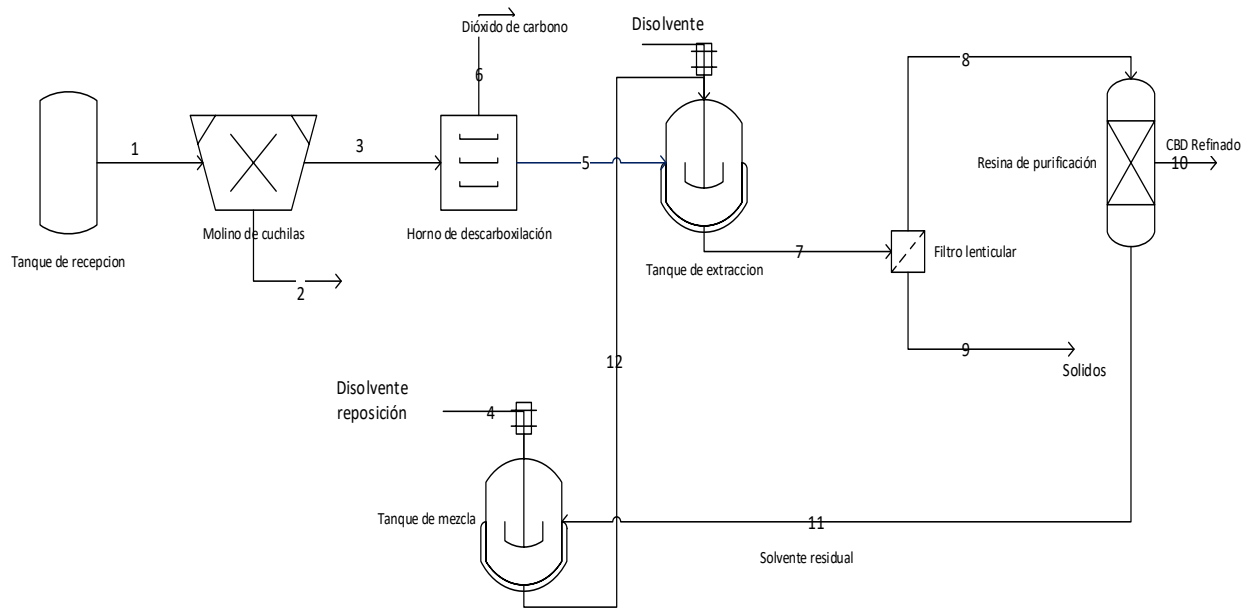
4.2 Descripción del proceso

El proceso de extracción de CBD presentado a continuación se define como un proceso batch o también conocido como proceso por lotes. En este tipo de procesos, la cantidad total de materia prima se establece al comienzo al igual que el tiempo que tardará el procesamiento para obtener la cantidad de producto establecida para el lote. Para este caso, este proceso se lleva a cabo en un lapso de tiempo de 9. La propuesta se realizó de acuerdo con la disponibilidad del disolvente y los tiempos requeridos para llevar a cabo la extracción del CBD y la separación del disolvente de la mezcla.

En la *figura 12*, se presenta el diagrama preliminar del proceso de extracción de CBD con la información básica de los equipos utilizados en cada etapa y posteriormente se describe cada una de las etapas; desde la recepción de la materia prima, hasta la obtención del producto final, en este caso; el aceite de CBD de espectro completo.

Figura 12

Diagrama del proceso de extracción de CBD



Nota. En la figura se presenta el diagrama del proceso de extracción de CBD.

4.2.1 Pretratamiento de la materia prima.

Una vez la planta de *Cannabis* llega a su punto de cosecha, los cultivadores envían el material vegetal primero a una limpieza general en la cual se eliminan hojas y partes de la flor que no contiene tricomas. Posteriormente, se realiza un proceso de secado; puesto que la planta contiene aproximadamente un 80% de humedad. Para una correcta conservación del producto y despacho del mismo, la humedad se reduce hasta llegar al 11% en peso [50].

El secado puede realizarse empleando aire caliente con temperaturas entre 18 y 21°C durante 4 a 5 días, también se puede emplear un horno a no más de 37°C durante 24 horas para prevenir la descarboxilación [50]. Generalmente el secado se hace a temperatura ambiente con recirculación de aire fresco durante aproximadamente 2 semanas.

De esta manera, se debe tener presente que el material vegetal suministrado por el proveedor, puede contener un porcentaje de humedad entre 8 y 15% según el proceso de secado empleado por

los cultivadores. Después de realizar el proceso de secado, es posible que la flor contenga cannabinoides descarboxilados, por lo que se considera necesario realizar un perfilado manual para separarlos del material vegetal de partida.

4.2.2 *Recepción de la materia prima*

La recepción de la materia prima es la primera etapa contemplada en el proceso. Aquí se recibe la cantidad necesaria de flor seca según la capacidad estimada de producción diaria. Como se observa en la *figura 12*, el equipo utilizado en esta etapa es un tanque de recepción que almacenará la cantidad de Cannabis recibida para posteriormente ser procesada. Para llevar a cabo la simulación de este proceso, se considera un flujo de 1 kg/h de flor seca. Después de la recepción de la materia prima, la flor seca se transporta por la corriente 1 a un molino de cuchillas para realizar la operación unitaria de molienda y así disminuir el tamaño de partícula.

4.2.3 *Molienda*

La etapa de molienda comienza posterior a la recepción y almacenamiento de la materia prima. El objetivo de esta etapa es llevar a cabo una disminución considerable en el tamaño de partícula para mejorar la transferencia de masa en la etapa de extracción. La flor seca se reduce hasta un tamaño aproximado de 1 a 2 mm, evitando ocasionar un daño térmico en sus componentes o la pérdida de masa por volatilización. Para esta operación se prefiere el uso de un molino de cuchillas y se estableció un margen de pérdidas del 3%, parte de la masa de esta materia prima se pierde durante la molienda, por adhesión a las aspas del molino, como se muestra en la corriente 2. Se asume una perfecta homogeneidad del material triturado y ausencia de segregación.

4.2.4 *Secado*

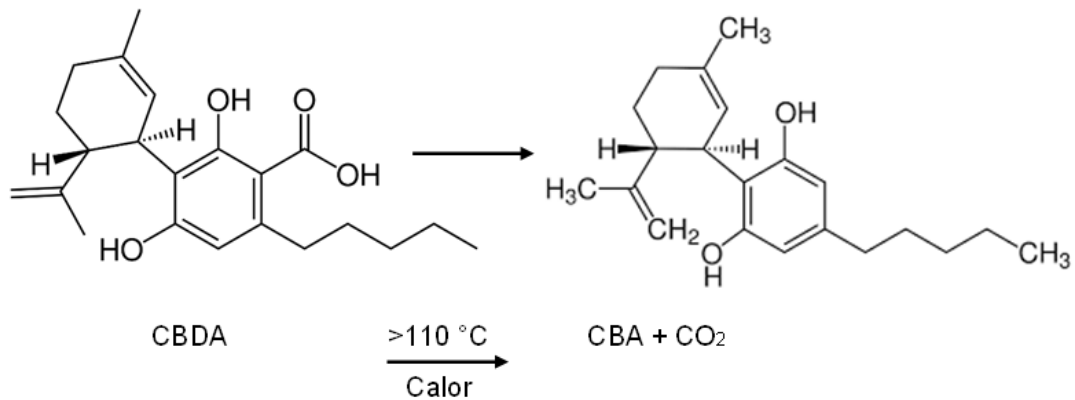
Después de la operación de molienda, continua la etapa de secado; en esta etapa el material herbal obtenido se transporta por la corriente 3 a un horno de flujo de aire forzado con el fin de llevar a cabo la reacción de descarboxilación y disminuir el contenido de humedad. La descarboxilación es la reacción para obtener los cannabinoides en su forma básica, eliminando el grupo carboxilo y liberando CO₂. Esta etapa se realiza en un horno de marca *Separeco*, según la bibliografía las condiciones de operación más óptimas son una temperatura de 120 °C durante 40 minutos.

Después de realizar esta operación, la flor con cannabinoides descarboxilados se transporta por la corriente 5 a la etapa de extracción. En la *figura 13* se muestra la reacción de descarboxilación llevada a cabo en esta etapa del proceso.

Para este trabajo, el proveedor ha realizado previamente el respectivo pretratamiento a la flor seleccionada. El material vegetal que llega a la línea de producción ya ha pasado por las etapas de curación y secado; por lo tanto, se establece que el porcentaje de humedad debe ser menos al 13% en las flores.

Figura 13

Reacción de descarboxilación de ácido cannabínico



Nota. reacción de descarboxilación de ácido cannabínico Fuente: MEDISENOL. The Science of Decarboxylation & Extraction. [En línea]; [Consultado en: 02 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.medisenol.com/science-of-extraction>

4.2.5 Extracción

El proceso de extracción se realiza en un equipo de extracción ultrasónico; la flor de cannabis ingresa por la corriente 5 y el disolvente eutéctico ingresa por la corriente 12, aquí la extracción asistida con ultrasonido se logra cuando se acoplan ondas de ultrasonido de alta potencia y baja frecuencia en la mezcla de material herbal y disolvente. Este proceso, también es llamado cavitación acústica y principalmente tiene como finalidad generar efectos de colisión interparticular y de disrupción celular; las burbujas de cavitación producidas por la irradiación

ultrasónica del equipo generan macro turbulencias que permiten mejorar el proceso de transferencia de masa.

La etapa de extracción de CBD se efectúa en un medio acuoso, incluyendo el uso de disolventes eutécticos profundos (DES); estos disolventes son formados por una mezcla entre una sal de haluro que actúa como aceptor de enlaces de hidrogeno (HBA) en este caso el cloruro de colina y un donador de enlaces de hidrogeno (HBD) dietil L-tartrato. Según la bibliografía seleccionada, esta etapa se realiza luego de recibir el material previamente tratado para realizar la extracción. Las condiciones de operación para esta etapa indican que la temperatura establecida es 48 ° C y 1 atm de presión con un tiempo óptimo de extracción de 180 minutos, un porcentaje de 70% en solución acuosa y una proporción 1:1 en base molar para el disolvente [8]. Se hace relevante mencionar el uso de disolventes (DES); puesto que son biodegradables, ecológicos, no son tóxicos y presentan un punto de fusión más bajo que los disolventes convencionales.

4.2.6 Filtración

En esta etapa se lleva a cabo un proceso de filtración profunda, ideal cuando la carga de materiales pesados y solidos es elevada. El extracto obtenido se transporta por la corriente 7 hacia el filtro lenticular seleccionado; este filtro tiene como propósito obtener un extracto limpio que se transporta por la corriente 8 al destilador de método corto con la finalidad de separar el disolvente. Los sólidos filtrados en esta operación se transportan por la corriente 9 para luego ser dispuestos como residuos del proceso; cabe resaltar que estos residuos pueden ser utilizados para otros tipos de procesos industriales de alto valor.

La etapa de filtración es fundamental para garantizar la seguridad y calidad en la producción de aceite de CBD. En esta industria, los productores de aceite de cáñamo y extractos de cannabis optan por utilizar equipos de precisión para obtener un aceite con la mejor calidad. Esta etapa tiene como propósito separar aquellos componentes solidos que no fueron extraídos en la matriz de disolución; generalmente, en este tipo de procesos se remueven la mayor parte de compuestos de alto peso molecular; como en este caso: la celulosa, azucares, lignina, ceras y algunas impurezas del material vegetal.

Según la investigación realizada por Cai y colaboradores [8], el proceso de obtención de CBD que plantean no contempla una etapa de filtración, únicamente de recuperación del disolvente; sin embargo, es necesario realizar esta modificación y añadir esta etapa para poder optimizar el proceso de forma industrial. El filtro lenticular Celulosa, *Celpure* de la casa fabricante *Gesfilter* es un excelente medio para poder realizar una filtración profunda.

4.2.7 Separación del disolvente

Luego de filtrar el extracto que se transporta por la corriente 8, se debe recuperar el disolvente; en este caso, la etapa de recuperación del disolvente es realizada mediante el uso de un destilador de método corto [8]. El CBD refinado resultante se transporta por la corriente 10 y el disolvente residual es transportado por la corriente 11 a un tanque de almacenamiento donde se recuperará la cantidad de disolvente requerida para comenzar un nuevo lote.

4.2.8 Disposición de residuos del proceso

Uno de los residuos generados en el proceso es el dióxido de carbono que resulta de la descarboxilación de los cannabinoides, el volumen producido de este gas en un año de trabajo es de $1,03 \text{ kg/m}^3$. Esta cantidad de CO_2 podría ser liberada a la atmosfera sin repercutir en problemas ambientales serios.

Si se considera incrementar la cantidad de CBD extraído es necesario aumentar el flujo de material vegetal tratado; lo que significaría que el volumen de CO_2 aumentaría. Una opción para aprovechar este residuo, sería recuperar el gas en la salida del horno para su posterior uso en la industria de las bebidas carbonatadas.

El principal residuo sólido corresponde al material vegetal agotado obtenido en la etapa de extracción, este material es pobre en resina y fitoquímicos, pero es rico en otros compuestos y fibra. Este residuo podría ser dispuesto en la fabricación de materiales textiles, en compostaje empleando microorganismos y/o hongos descomponedores generando productos de valor agregado como abonos orgánicos y/o alimentos como setas capaces de degradar lignina y celulosa.

4.3 Caracterización de la flor de cannabis Charlotte`s Angel

El Cannabis es una planta que tiene gran variedad de especies, como ya se ha mencionado para este trabajo la especie seleccionada fue Charlotte´s Angel por su alto contenido de CBD y casi nulo de THC. Actualmente, en la literatura hay muy poca información con respecto a la composición de esta planta, es por esta razón que fue necesario realizar una caracterización de la flor por medio de herramientas de química analítica para tener datos más específicos y fiables al momento de realizar la simulación del proceso de extracción de CBD.

A continuación, se presenta el perfil de cannabinoides (*tabla 13*) obtenido a partir de la cromatografía líquida (HPLC) y el perfil de terpenos (*tabla 12*) establecido en la espectrometría de masas (GC-MSD) ambos análisis realizados con la ayuda de la compañía Lab3-Khymos SAS. La cromatografía líquida (HPLC) y la espectrometría de masas (GC-MSD) también permitieron estimar la composición restante de la flor, la cual en este caso se establece como una composición de sólidos (*tabla 15*). En el anexo (a) se presentan los análisis de caracterización realizados por la compañía Lab3-Khymos SAS.

Tabla 11.*Perfil de composición de terpenos*

TERPENOS		
COMPUESTO	CONCENTRACIÓN (ug/mL)	CONCENTRACIÓN (ug/g)
Alfa-Pineno	5,0931	495,63
Campeno	0,0827	8,05
Sabineno	3,2286	314,18
Berta-Mirceno	4,115	400,44
Beta-Pineno	0,9196	89,49
Alfa-Felandreno	1,884	183,34
3-Careno	0,1053	10,24
D-Limoneno	1,433	139,45
Eucalyptol	0,1245	12,11
Gamma-Terpineno	0,0605	5,89
Linalool	4,525	440,34
Fenchol	1,7742	172,65
Borneol	0,8678	84,45
Alfa-Terpineol	3,9985	389,1
Trans-Cariofileno	14,4189	1403,14
Alfa-Humeleno	2,5893	251,97
Alfa-Bisabolol	7,7808	757,16

Nota. En la tabla se presenta el perfil de terpenos obtenido del análisis por espectrometría de masas.

Tabla 12.*Perfil de composición de cannabinoides*

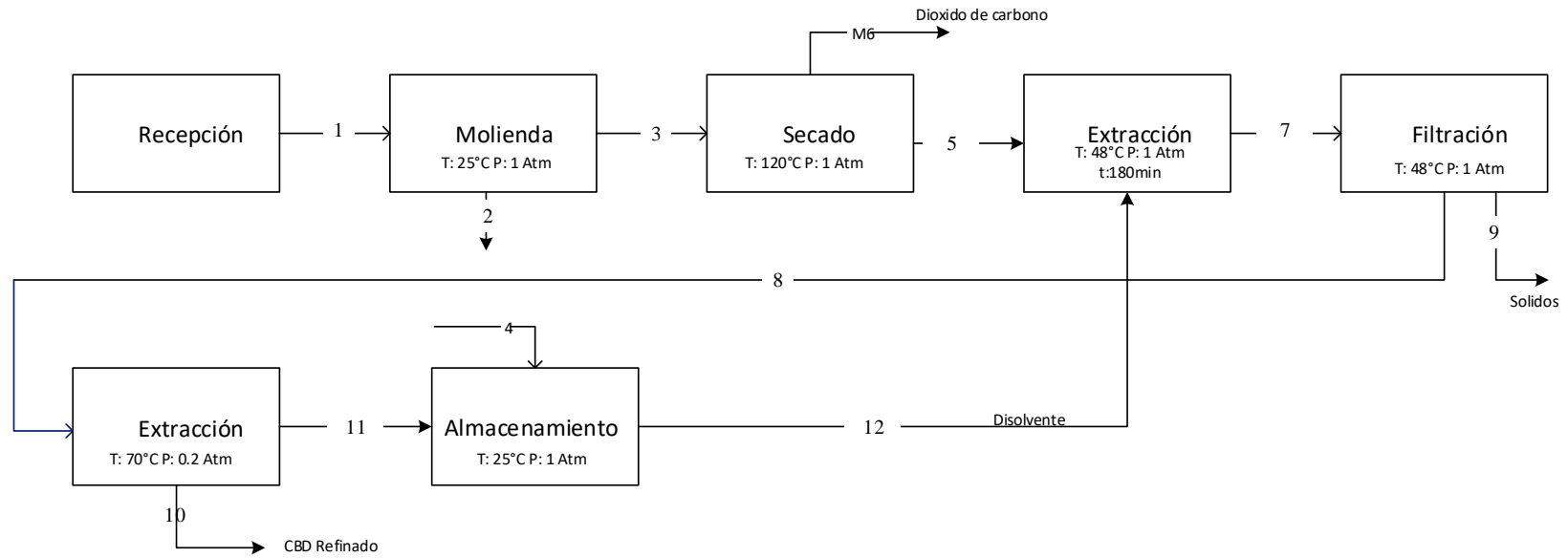
CANNABINOIDES	
COMPUESTO	CONCENTRACIÓN (mg/g)
CBD	61,7
CBDA	65,9

Nota. En la tabla se presenta el perfil de cannabinoides obtenido del análisis por cromatografía HPLC.

4.4 Diagrama de bloques del proceso

Figura 14

Diagrama de bloques del proceso



Nota. En la figura se presenta el diagrama de bloques del proceso.

4.5 Simulación del proceso de extracción de CBD

Las etapas de operación pueden ser simuladas en programas especializados o en programas comerciales como *Excel* en el que se hace necesario insertar de manera manual las ecuaciones que gobiernan cada etapa para poder obtener información de base que permita la ejecución de proyectos. Para este trabajo se desiste de una simulación en el ambiente de Aspen Plus debido a que el programa no cuenta con bases de datos de los componentes reportados en la flor los cuales comprenden los cannabinoides y terpenos principalmente, además no se encuentra información sobre los disolventes eutécticos empleados.

En el ambiente de este simulador se permite la creación de compuestos definidos por el usuario, aun así, no se logra proveer la suficiente información para el desarrollo de cálculos termodinámicos y fisicoquímicos de las materias primas empleadas en este trabajo. Por tal razón se decide recopilar información de literatura que permitiese evaluar las diferentes operaciones unitarias a través de modelos ajustados para las etapas de proceso que se llevan a cabo en este trabajo.

De acuerdo a lo anterior, el ambiente de simulación que se decide utilizar es el programa *Excel* junto con un editor del programa *Visual Basic*. A continuación, se describen cada una de las etapas donde se desarrolla y se realiza la simulación y el balance de masa del proceso, el cual se modela como un proceso por lotes, de acuerdo a la programación de tiempo presentada en la *tabla 14*.

Tabla 13.

Programación

Operación	Duración (h)
Recepción de materia prima	0,5
Molienda	0,5
Secado	0,66
Extracción	3
Filtración	0,5
Refinamiento	4

Nota. En la tabla se presenta la duración de cada etapa del proceso de extracción de CBD.

De esta manera se puede realizar un lote al día con una duración total de 8,9 horas; compuesto por las siguientes operaciones unitarias:

4.5.1 Recepción de la materia prima

La simulación de este proceso tiene como fin verificar los datos obtenidos de rendimiento y concentración del extracto de CBD. Para llevar a cabo esta simulación es necesario indicar parámetros iniciales como condiciones de operación del proceso y la composición de la materia prima (Cannabis Charlotte's Ángel).

Para la primera etapa se establecen como condiciones de operación un flujo másico de 5 kg de flor seca, una temperatura ambiente de 20°C y una presión de 1 atm como se indica en la tabla 16. Gracias a los datos obtenidos de la caracterización de la flor es posible identificar la composición de cannabinoides que equivale a un 12.76% y de terpenos que es de 0.51% y con esta información calcular la composición restante de sólidos equivalente a un 86.72% así se presenta en la *tabla 15*.

Tabla 14.

Composición de la flor

COMPUESTO	COMPOSICION
CBD	12,76
Terpenos	0,51
Sólidos (mg)	86,72
Total ext. (mg)	13,27
Total flor (g)	100

Nota. En la tabla se presenta la composición de la flor establecida para la simulación del proceso.

4.5.2 Molienda

Como se explicó en la descripción del proceso, el objetivo de esta etapa es reducir el tamaño de partícula para mejorar la transferencia de masa en la etapa de extracción. Se establece un margen de pérdidas del 3% de la materia prima debido a la masa que se adhiere a las cuchillas del molino. En la *tabla 16* se muestra las condiciones iniciales de operación y la composición de la flor. Debido al margen de pérdidas en la operación se calcula que la carga de salida que se transporta a la etapa de extracción es de 4,85 kg. El flujo de material vegetal fue escogido según la disposición del proveedor sobre la flor tratada.

Tabla 15.

Balance de masa etapa de recepción y molienda

Condiciones de operación	
Flujo entrada (kg)	5
Presión (atm)	1
Temperatura (°C)	20
Composición másica	
CBD	6,1700
CBDA	6,5900
Alfa-Pineno	0,0496
Campeno	0,0008
Sabineno	0,0314
Berta-Mirceno	0,0400
Beta-Pineno	0,0089
Alfa-Felandreno	0,0183
3-Careno	0,0010
D-Limoneno	0,0139
Eucalyptol	0,0012
Gamma-Terpineno	0,0006
Linalool	0,0440
Fenchol	0,0173
Borneol	0,0084
Alfa-Terpineol	0,0389
Trans-Cariofileno	0,1403
Alfa-Humeleno	0,0252
Alfa-Bisabolol	0,0757
Sólidos	86,7242

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa para la etapa de molienda.

4.5.3 Secado

Después de llevarse a cabo la etapa de molienda, la flor seca molida se transporta por la corriente 3 al horno donde se lleva a cabo la etapa de secado. La carga de material a este equipo es de 4,85 kg, a una temperatura y presión de 20°C y 1 atm. En la *tabla 17*, se presenta el balance de masa. En esta etapa se lleva a cabo el proceso unitario de descarboxilación; esta reacción química permite que el ácido Cannabidiólico se transforme en Cannabidiol, el cual es el compuesto activo de interés.

Tabla 16.

Balance de masa- etapa de secado

CONDICIONES DE OPERACION	
Flujo entrada (kg)	4,85
Presión (atm)	1
Temperatura (°C)	120
Composición másica	
CBD	12,6750
CBDA	0,0850
Alfa-Pineno	0,0496
Campeno	0,0008
Sabineno	0,0314
Berta-Mirceno	0,0400
Beta-Pineno	0,0089
Alfa-Felandreno	0,0183
3-Careno	0,0010
D-Limoneno	0,0139
Eucalyptol	0,0012
Gamma-Terpineno	0,0006
Linalool	0,0440
Fenchol	0,0173
Borneol	0,0084
Alfa-Terpineol	0,0389
Trans-Cariofileno	0,1403
Alfa-Humeleno	0,0252
Alfa-Bisabolol	0,0757
Sólidos	86,7242
CO2	0,0425

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa para la etapa de secado.

De acuerdo al modelo evaluado, se requiere aproximadamente 10 minutos a una temperatura de 120°C para alcanzar una conversión aproximada de 100% de CBDA en CBD. Según la literatura la reacción de descarboxilación puede ser evaluada con el sistema de ecuaciones diferenciales presentado a continuación. Los valores de k_1 y k_2 son 566 y 15 s⁻¹ respectivamente.

Ecuación 1

Sistema de ecuaciones cinéticas de descarboxilación

$$\begin{aligned}\frac{d[CBDA]}{dt} &= -k_1[CBDA] \\ \frac{d[CBD]}{dt} &= k_1[CBDA] - k_2[CBD] \\ \frac{d[CO_2]}{dt} &= k_1[CBDA]\end{aligned}$$

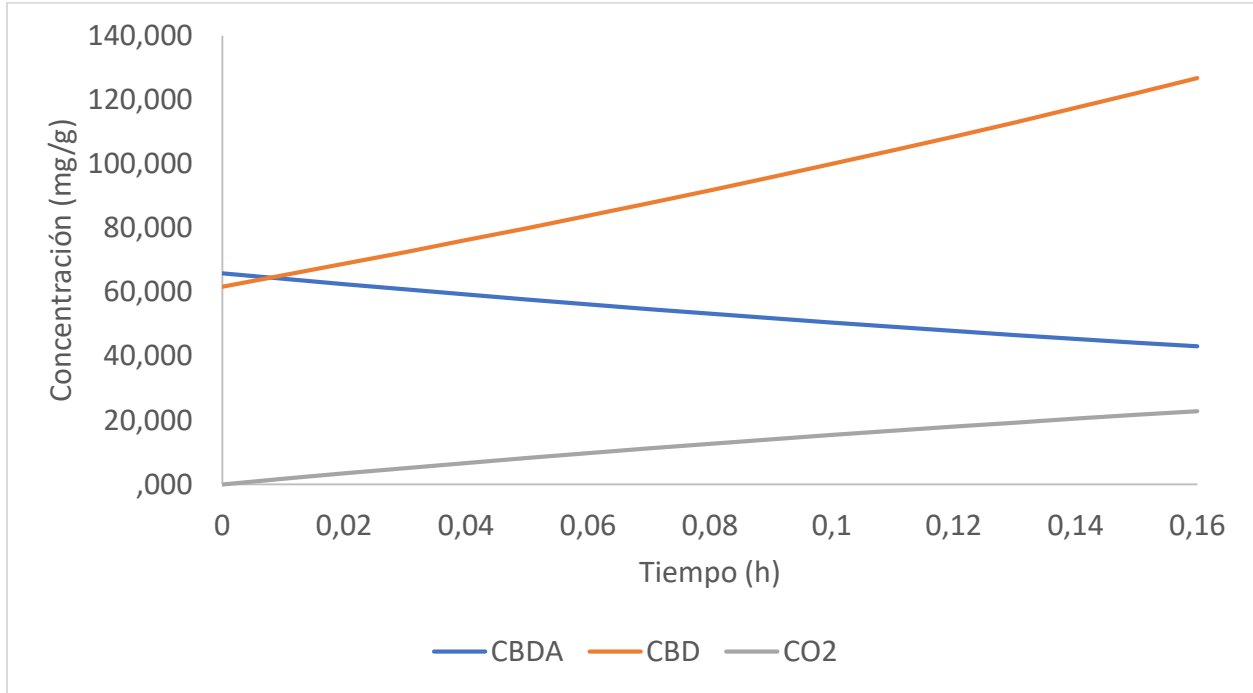
Nota: ecuaciones diferenciales de orden elemental de aparición de CBD, desaparición de CBDA y aparición de CO₂. Fuente: T. Moreno, P. Dyer y S. Tallon, «Cannabinoid Decarboxylation: A comparative Kinetic Study,» *Industrial & Engineering Chemistry Research I&EC*, pp. A-I, 2020.

El sistema de ecuaciones fue desarrollado con el programa *Excel* y el editor de *Visual Basic* aquí se programó el método numérico de Runge Kutta de cuarto orden, el cual permite la solución de las ecuaciones diferenciales postuladas (*Anexo b*). Las condiciones iniciales del método se definen con los datos obtenidos de la caracterización de la flor; la concentración inicial de CBD es de 61,7mg/g, de CBDA de 65,9mg/g y la de CO₂ es cero.

Con los resultados obtenidos del método numérico, se realizó la gráfica que se presenta en la figura 14; aquí se observa que la concentración de CBD y CO₂ aumenta con respecto al tiempo a diferencia de la concentración de CBDA; la cual disminuye en el periodo de tiempo en que se lleva a cabo la reacción de descarboxilación. Estos resultados demuestran que las ecuaciones cinéticas de descarboxilación que gobiernan la etapa cumplen con lo establecido por la reacción de descarboxilación; es decir, que gracias al calor el CBDA se convierte en CBD liberando CO₂. Para la construcción de esta grafica el tiempo fue medido en horas, con un paso de 0.01h.

Figura 15

Grafica reacción de descarboxilación



Nota. La grafica indica la concentración de CBDA, CBD Y CO2 Vs. Tiempo

4.5.4 Extracción

La extracción del CBD se lleva a cabo en esta etapa siguiendo las condiciones de operación propuestas en la investigación realizada por Cai y colaboradores [1]; sin embargo, se realiza la escalación para contemplar el proceso a nivel industrial. Después de llevar a cabo el secado de la flor y realizar la descarboxilación, la flor se transporta al equipo de extracción ultrasónico por la corriente 5.

La carga de material vegetal a este equipo es de 4,85 kg con una temperatura de 48°C y una presión de 1 atm. El disolvente eutéctico previamente preparado entra por la corriente 12 con una masa de 116,4 kg a una temperatura de 20°C y una presión de 1 atm. En la *tabla 18* se presenta el balance de masa para esta etapa y en la *tabla 19* se presenta las condiciones de entrada del disolvente eutéctico.

Tabla 17.*Balace de masa- extracción*

CONDICIONES DE OPERACIÓN	
Flujo entrada (kg)	4,85
Presión (atm)	1
Temperatura (°C)	48
Composición másica	
CBD	0,122948
CBDA	0,000825
Alfa-Pineno	0,000481
Campeno	7,81E-06
Sabineno	0,000305
Berta-Mirceno	0,000388
Beta-Pineno	8,68E-05
Alfa-Felandreno	0,000178
3-Careno	9,93E-06
D-Limoneno	0,000135
Eucalyptol	1,17E-05
Gamma-Terpineno	5,71E-06
Linalool	0,000427
Fenchol	0,000167
Borneol	8,19E-05
Alfa-Terpineol	0,000377
Trans-Cariofileno	0,001361
Alfa-Humeleno	0,000244
Alfa-Bisabolol	0,000734
Sólidos	0,841225
CO2	0,000412

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa para la etapa de extracción.

Tabla 18.*Condiciones de entrada – Disolvente eutéctico*

Disolvente eutéctico	
Flujo entrada (kg)	116,4
Presión (atm)	1
Temperatura (°C)	20
COMPOSICIÓN MÁSICA	
Cloruro de Colina	0,34
L-Dietil L-Tartrato	0,34
Agua	0,32

La investigación realizada por Cai y colaboradores establece que la relación entre el soluto y el disolvente es de 1:24; en este caso, la carga de entrada de la flor a la etapa de extracción es de 4,85 kg, por consiguiente, el flujo de entrada del disolvente es de 116,4 kg [1].

La investigación realizada por Cai y colaboradores expone los datos de rendimiento de extracción de cannabinoides que se obtienen de la experimentación realizada y son presentados en la tabla 20. A partir de estos datos fue posible construir la gráfica de rendimiento de extracción con respecto al tiempo (figura 15).

Tabla 19.*Datos obtenidos rendimiento de extracción y tiempo*

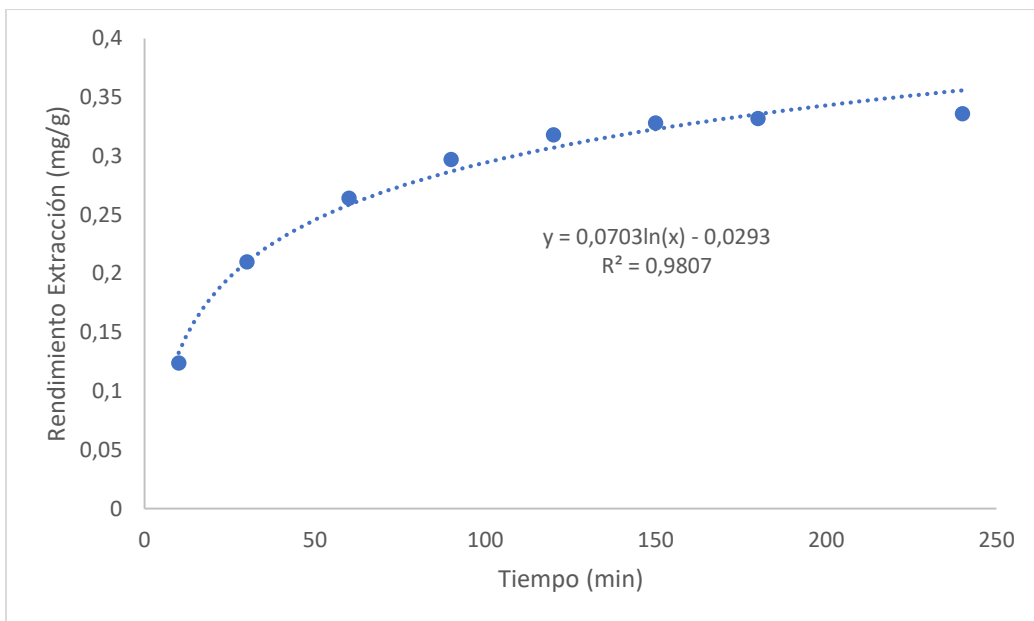
Rendimiento extracción (mg/g)	Tiempo (min)
0,124	10
0,210	30
0,264	60
0,297	90
0,318	120
0,328	150
0,332	180
0,336	240

Nota. Datos obtenidos de la experimentación realizada por Cai y colaboradores. Tomado de: C. Changyong, Y. Wang, W. Chaoyun, L. Lianglei, L. Fenfang y T. Zhijian, «Green extraction of

cannabidiol from industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) using deep eutectic solvents coupled with further enrichment and recovery by macroporous resin,» *Journal of Molecular Liquids*, vol. 287, n° 110957, pp. 1-10, 2019.

Figura 16

Rendimiento de extracción



Nota. En la figura se muestra la pendiente del rendimiento de extracción.

En la *figura 16* se presenta la gráfica de rendimiento de extracción vs tiempo; podemos determinar que los puntos se acercan a un comportamiento de tipo logarítmico, en donde a partir del minuto 150 ya no se aprecia un cambio en la pendiente por lo que tiempos más prolongados de extracción no se justificarían para este proceso.

Los autores también brindan un modelo que describe el comportamiento de la concentración de aceite de Cannabis en el solvente de extracción en función del tiempo, el cual está dado por las siguientes *ecuaciones 2 y 3*:

Ecuación 2

Modelo matemático – ecuación cinética de extracción

$$\ln \left[\frac{C_{\infty}}{C_{\infty} - C} \right] = kt + A$$

El modelo anterior depende de la temperatura, según los autores, la temperatura óptima de extracción es de 323K, por lo tanto, el modelo se ajusta a las condiciones dadas, obteniendo la siguiente ecuación

Ecuación 3

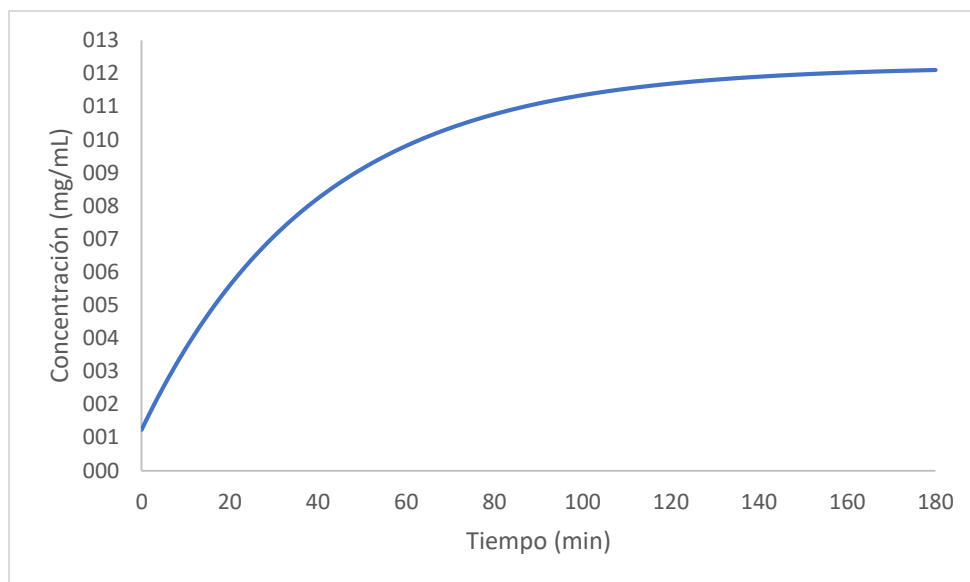
Modelo matemático resultante con temperatura óptima

$$\ln \left[\frac{C_{\infty}}{C_{\infty} - C} \right] = 0.0284t + 0.3963$$

Una vez determinado el tiempo de extracción, se procede a desarrollar el modelo matemático anteriormente presentado con el fin de calcular la concentración de CBD en el extracto. En la *figura 17* se presenta la gráfica que describe el comportamiento de la concentración en el extracto con respecto al tiempo.

Figura 17

Concentración de CBD en el extracto



Nota. En la figura se muestra la concentración obtenida de CBD a lo largo del proceso de extracción.

Como se puede observar, el uso de solventes alternativos, como los eutécticos, ofrecen porcentajes de rendimiento equiparables a los que se logran mediante procesos convencionales como solventes, métodos mecánicos o fluidos supercríticos [51]. Los solventes eutécticos son de fácil preparación, de bajo costo y fácil acceso en el mercado, no son sensibles al agua, no son inflamables ni tóxicos y son estables térmicamente. Junto con estas propiedades fisicoquímicas, se destacan su biodegradabilidad, biocompatibilidad y su capacidad de regeneración para usos posteriores [52], demostrando ser una excelente opción para el desarrollo de procesos amigables con el ambiente, sustentables y sostenibles. Al finalizar el proceso de extracción, se procede a una etapa de purificación mediante una destilación por método corto.

4.5.5 Filtración

El propósito de realizar la filtración en este proceso, es remover todos los sólidos residuales que permanecen luego de la etapa de extracción; por la corriente 7 se transporta la mezcla disolvente-extracto, con una carga de material de 121,25 kg y temperatura de 48°C. El filtro logra remover

los sólidos que se transportan por la corriente 9 que podrían ser dispuestos para futuros usos; en la *tabla 21* y *22* se presenta el balance de masa para esta etapa.

Tabla 20.

Balance de masa - filtración

CONDICIONES DE OPERACIÓN	
Flujo entrada (kg)	121,25
Presión (atm)	1
Temperatura (°C)	48
COMPOSICIÓN MÁSCICA	
CBD	0,5070
CBDA	0,0034
Alfa-Pineno	0,0020
Campeno	0,0000
Sabineno	0,0013
Berta-Mirceno	0,0016
Beta-Pineno	0,0004
Alfa-Felandreno	0,0007
3-Careno	0,0000
D-Limoneno	0,0006
Eucalyptol	0,0000
Gamma-Terpineno	0,0000
Linalool	0,0018
Fenchol	0,0007
Borneol	0,0003
Alfa-Terpineol	0,0016
Trans-Cariofileno	0,0056
Alfa-Humeleno	0,0010
Alfa-Bisabolol	0,0030
Sólidos	3,4690
Cloruro de Colina	32,64
L-Dietil L-Tartrato	32,64
Agua	30,72

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa para la etapa de filtración.

Tabla 21.*Balace de masa filtrado*

CONDICIONES DE OPERACIÓN	
Flujo entrada (kg)	8,7289
Presión (atm)	1
Temperatura (°C)	48
COMPOSICIÓN MÁSIKA	
CBD	0,0704
CBDA	0,0005
Alfa-Pineno	0,0003
Campeno	0,0000
Sabineno	0,0002
Berta-Mirceno	0,0002
Beta-Pineno	0,0000
Alfa-Felandreno	0,0001
3-Careno	0,0000
D-Limoneno	0,0001
Eucalyptol	0,0000
Gamma-Terpineno	0,0000
Linalool	0,0002
Fenchol	0,0001
Borneol	0,0000
Alfa-Terpineol	0,0002
Trans-Cariofileno	0,0008
Alfa-Humeleno	0,0001
Alfa-Bisabolol	0,0004
Sólidos	48,1863
Cloruro de Colina	4,5339
L-Dietil L-Tartrato	4,5339
Agua	42,6721

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa para el filtrado.

4.5.6 Refinamiento

En la etapa de refinamiento se obtiene el CBD refinado extraído del disolvente eutéctico, esta operación se lleva a cabo empleando un equipo de destilación por método corto; en el cual se cargan 112,52 kg de material, llevando a cabo la destilación a una temperatura de 70°C y 0,2 atm de presión. En la *tabla 23*, se presenta el balance de masa a la entrada del destilador; en la *tabla 25* se presenta el balance de masa para el CBD refinado y en *tabla 24* se presenta el balance de masa del disolvente residual.

Tabla 22.

Balance de masa - columna

CONDICIONES DE OPERACIÓN	
Flujo entrada (kg)	112,52
Presión (atm)	0,2
Temperatura (°C)	70
COMPOSICIÓN MÁSCICA	
CBD	0,5409
CBDA	0,0036
Alfa-Pineno	0,0021
Campeno	0,0000
Sabineno	0,0013
Berta-Mirceno	0,0017
Beta-Pineno	0,0004
Alfa-Felandreno	0,0008
3-Careno	0,0000
D-Limoneno	0,0006
Eucalyptol	0,0001
Gamma-Terpineno	0,0000
Linalool	0,0019
Fenchol	0,0007
Borneol	0,0004
Alfa-Terpineol	0,0017
Trans-Cariofileno	0,0060
Alfa-Humeleno	0,0011
Alfa-Bisabolol	0,0032
Sólidos	0,0000
Cloruro de Colina	34,8203
L-Dietil L-Tartrato	34,8203
Agua	29,7928

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa para la etapa de extracción del disolvente.

Tabla 23.*Balance de masa – disolvente residual*

CONDICIONES DE OPERACIÓN	
Flujo entrada (kg)	111,8837
Presión (atm)	1
Temperatura (°c)	50
COMPOSICIÓN MÁSICA	
CBD	0,0000
CBDA	0,0000
Alfa-Pineno	0,0000
Campeno	0,0000
Sabineno	0,0000
Berta-Mirceno	0,0000
Beta-Pineno	0,0000
Alfa-Felandreno	0,0000
3-Careno	0,0000
D-Limoneno	0,0000
Eucalyptol	0,0000
Gamma-Terpineno	0,0000
Linalool	0,0000
Fenchol	0,0000
Borneol	0,0000
Alfa-Terpineol	0,0000
Trans-Cariofileno	0,0000
Alfa-Humeleno	0,0000
Alfa-Bisabolol	0,0000
Sólidos	0,0000
Cloruro de Colina	35,0187
L-Dietil L-Tartrato	35,0187
Agua	29,9625

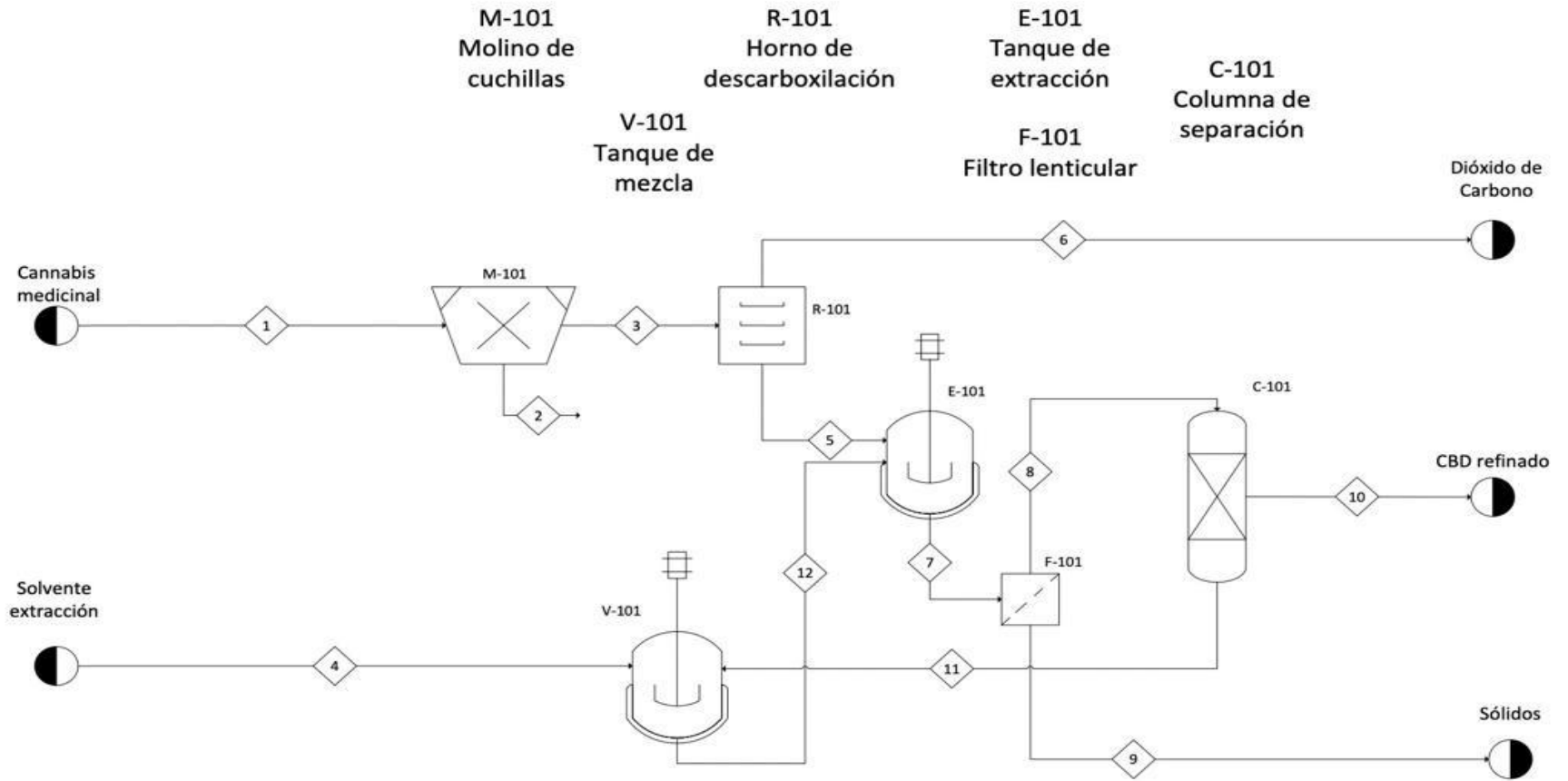
Nota. En la tabla se presenta el balance de masa del disolvente residual.

Tabla 24.*Balance de masa – CBD refinado*

CONDICIONES DE OPERACION	
FLUJO ENTRADA (kg)	0,637
PRESIÓN (atm)	1
TEMPERATURA (°C)	50
COMPOSICIÓN MÁSCICA	
CBD	95,4747
CBDA	0,6403
Alfa-Pineno	0,3733
Campeno	0,0061
Sabineno	0,2367
Berta-Mirceno	0,3016
Beta-Pineno	0,0674
Alfa-Felandreno	0,1381
3-Careno	0,0077
D-Limoneno	0,1050
Eucalyptol	0,0091
Gamma-Terpineno	0,0044
Linalool	0,3317
Fenchol	0,1300
Borneol	0,0636
Alfa-Terpineol	0,2931
Trans-Cariofileno	1,0569
Alfa-Humeleno	0,1898
Alfa-Bisabolol	0,5703
Sólidos	0,0000
Cloruro de Colina	0,0000
L-Dietil L-Tartrato	0,0000
Agua	0,0000

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa para el CBD refinado.

4.6 Diagrama de flujo del proceso



Nota. En la figura se muestra el diagrama de flujo del proceso.

4.7 Balance de masa del proceso

En la *tabla 26* y en la *tabla 27* se presenta el balance de masa final, con las condiciones de operación definidas en cada una de las corrientes del proceso.

Tabla 25.

Balance de masa final

CORRIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
FLUJO ENTRADA (kg/h)	5,00	0,15	4,85	4,52	4,85	0,002	121,25	112,52	8,73	0,64	111,88	116,4
PRESIÓN (atm)	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1
TEMPERATURA (°C)	20	20	20	20	48	120	48	48	48	50	50	20

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa con las corrientes descritas con sus condiciones de operación.

Tabla 26.

Balace de masa

CORRIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
FLUJO ENTRADA (kg/h)	5,00	0,15	4,85	4,52	4,85	0,002	121,25	112,52	8,73	0,64	111,88	116,4
PRESIÓN (atm)	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1
TEMPERATURA (°C)	20	20	20	20	48	120	48	48	48	50	50	20
COMPOSICIÓN MÁSCA												
CBD	6,1700	0,0000	6,1700	0,0000	12,6750	0,0000	0,5070	0,5409	0,0704	95,4747	0,0000	0,0000
CBDA	6,5900	0,0000	6,5900	0,0000	0,0850	0,0000	0,0034	0,0036	0,0005	0,6403	0,0000	0,0000
Alfa-Pineno	0,0496	0,0000	0,0496	0,0000	0,0496	0,0000	0,0020	0,0021	0,0003	0,3733	0,0000	0,0000
Campeno	0,0008	0,0000	0,0008	0,0000	0,0008	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0061	0,0000	0,0000
Sabineno	0,0314	0,0000	0,0314	0,0000	0,0314	0,0000	0,0013	0,0013	0,0002	0,2367	0,0000	0,0000
Berta-Mirceno	0,0400	0,0000	0,0400	0,0000	0,0400	0,0000	0,0016	0,0017	0,0002	0,3016	0,0000	0,0000
Beta-Pineno	0,0089	0,0000	0,0089	0,0000	0,0089	0,0000	0,0004	0,0004	0,0000	0,0674	0,0000	0,0000
Alfa-Felandreno	0,0183	0,0000	0,0183	0,0000	0,0183	0,0000	0,0007	0,0008	0,0001	0,1381	0,0000	0,0000
3-Careno	0,0010	0,0000	0,0010	0,0000	0,0010	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0077	0,0000	0,0000
D-Limoneno	0,0139	0,0000	0,0139	0,0000	0,0139	0,0000	0,0006	0,0006	0,0001	0,1050	0,0000	0,0000
Eucalyptol	0,0012	0,0000	0,0012	0,0000	0,0012	0,0000	0,0000	0,0001	0,0000	0,0091	0,0000	0,0000
Gamma-Terpineno	0,0006	0,0000	0,0006	0,0000	0,0006	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0044	0,0000	0,0000
Linalool	0,0440	0,0000	0,0440	0,0000	0,0440	0,0000	0,0018	0,0019	0,0002	0,3317	0,0000	0,0000
Fenchol	0,0173	0,0000	0,0173	0,0000	0,0173	0,0000	0,0007	0,0007	0,0001	0,1300	0,0000	0,0000
Borneol	0,0084	0,0000	0,0084	0,0000	0,0084	0,0000	0,0003	0,0004	0,0000	0,0636	0,0000	0,0000
Alfa-Terpineol	0,0389	0,0000	0,0389	0,0000	0,0389	0,0000	0,0016	0,0017	0,0002	0,2931	0,0000	0,0000
Trans-Cariofileno	0,1403	0,0000	0,1403	0,0000	0,1403	0,0000	0,0056	0,0060	0,0008	1,0569	0,0000	0,0000
Alfa-Bisabolol	0,0757	0,0000	0,0757	0,0000	0,0757	0,0000	0,0030	0,0032	0,0004	0,5703	0,0000	0,0000
Sólidos	86,7242	0,0000	86,7242	0,0000	86,7242	0,0000	3,4690	0,0000	48,1863	0,0000	0,0000	0,0000
CO2	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	100,000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Cloruro de Colina	0,0000	34,0000	0,0000	8,7629	0,0000	0,0000	32,6400	34,8203	4,5339	0,0000	35,0187	34,000
L-Dietil L-Tartrato	0,0000	34,0000	0,0000	8,7629	0,0000	0,0000	32,6400	34,8203	4,5339	0,0000	35,0187	34,000
Agua	0,0000	32,0000	0,0000	82,4742	0,0000	0,0000	30,7200	29,7928	42,6721	0,0000	29,9625	32,000

Nota. En la tabla se presenta el balance de masa global del proceso.

4.8 Equipos y materiales

A partir del balance de masa realizado para el proceso de extracción de aceite de cannabis, se realizó el dimensionamiento y/o selección de los equipos e insumos (materias primas) necesarios para el mismo. Se tomó como base de cálculo el tratamiento de 1 kg/h de hoja seca lo que permite obtener un rendimiento aproximado de 290g de aceite de cannabis, asumiendo un año operacional de 2800 horas, se obtendrían 812 kg anuales de aceite crudo, que puede ser refinado posteriormente para la obtención de diversos productos.

4.8.1 Materias primas e insumos

En este proceso se necesitan principalmente dos materias primas: el disolvente y la flor seca de cannabis. Para este proyecto, el proceso se llevará a cabo por lotes; cada lote tendrá una duración de 9 horas donde se procesarán 5 kg de cannabis. La cantidad de disolvente requerida para cada lote según la relación establecida es de 116,4 kg por lote; gracias a la recirculación del disolvente únicamente se necesitará reponer 4,5 kg de disolvente para cada lote realizado después del primero.

En la tabla 27 se muestra la cantidad total de disolvente requerido para llevar a cabo el proceso durante un año de producción, tomando en cuenta que al inicio se cargaría el total necesario y para los lotes siguientes se toma en cuenta la cantidad de disolvente a reponer anteriormente descrita. La planta operara de lunes a viernes realizando un lote de producción diario, para un total de 20 lotes al mes y al año un total de 220 lotes debido a que se define un mes como periodo de mantenimiento y vacaciones de los trabajadores.

Tabla 27.

Insumos requeridos por año

Materia prima o insumo	Cantidad (kg/año)
DT	123 kg
Cloruro de colina	123 kg
Agua	816 kg
Material vegetal (Cannabis)	1.100 kg

Nota. En la tabla se presenta la cantidad de insumos requerida por año.

4.8.2 Molino o trituradora

Para la disminución del tamaño de partícula se ha seleccionado un molino universal de la casa fabricante Fritsch, específicamente la referencia Pulverisette 19, este molino tiene variador de velocidad y tiene una velocidad máxima de 0,5 kg/min, lo que otorgaría un rendimiento de 30 kg/h, por lo que alcanzaría para cumplir el requerimiento. Esta referencia está acoplada a un ciclón que permite la recuperación del producto final evitando calentamiento excesivo en el mismo y a su vez minimiza las pérdidas en el ambiente. Este molino tiene la capacidad de ajustar el tamaño de partícula al requerido, por tanto, puede llevarse la flor seca a 1-2 mm. En la *figura 18* se presenta la imagen del molino mencionado.

Figura 18

Molino universal Fritsch Pulverisette 19



Nota. En la figura se muestra el molino de cuchillas utilizado en la etapa de molienda. Tomado de Laval Lab. <https://lavallab.com/es/products/molinos/molino-de-cuchillas-para-cannabis/>

4.8.3 Horno

El horno usado en el proceso de descarboxilación usa un flujo de aire forzado con el objetivo eliminar los compuestos no deseados de los productos que no son sensibles a la temperatura, este sistema calienta a través de un flujo de aire horizontal la flor de cannabis, removiendo la humedad y a su vez aportando la energía necesaria para la conversión de cannabinoides de sus formas ácidas (ácidos carboxílicos) a su forma activa. Se usó la referencia OMS60 de la casa fabricante *Thermo Scientific*. Una de las características de este horno es que permite un perfil de temperatura homogéneo en el interior de la cámara y tiene un peso máximo cargable de 130 kg, y la temperatura es ajustable hasta en 250 °C por lo se ajusta a los requerimientos de esta operación. El horno de aire de flujo forzado seleccionado se muestra en la *figura 19*.

Figura 19

Horno para descarboxilación



Nota. En la figura se muestra el horno de flujo de aire forzado utilizado en la etapa de secado. Tomado de: Equipos y laboratorio de Colombia <https://www.equiposylaboratorio.com/portal/productos/horno-de-conveccion-forzada-protocol-thermo-scientific-51028121-oms60>

4.8.4 Extractor

Para la etapa de extracción se seleccionó un extractor del tipo ultrasónico, que permite una mejor extracción de los componentes activos o de interés de la flor de Cannabis, en este caso los cannabinoides, flavonoides, terpenos entre otros. Se seleccionó un equipo de referencia UIP2000hdT de la casa fabricante Hielscher el cual se presenta en la *figura 20*. Las características más relevantes de este equipo incluyen una operación continua 24/7 y una capacidad de 0,2 a 4 l/min, siendo el límite inferior de este intervalo, el flujo aproximado que se tendría, de acuerdo a balance de masa realizado.

Figura 20

Extractor de Cannabis por ultrasonido



Nota. Equipo de extracción utilizado en el proceso de extracción de CBD. Tomado de: Hielscher Ultrasonics <https://www.hielscher.com/es/uiip2000hdT-2000-watts-powerful-industrial-ultrasonicator-for-full-process-control.htm>

4.8.5 Filtro lenticular

El filtro lenticular fue el equipo seleccionado para llevar a cabo la filtración después de realizar la extracción; estos filtros han sido contruidos y diseñados con un sistema de cerramiento ergonómico y se utilizan en una amplia variedad de aplicaciones como la clarificación, la limpieza de producto y eliminación efectiva de partículas. El filtro lenticular a utilizar Celulosa, Celpure (Tierra diatomeas) de la casa fabricante Gesfilter. Este equipo está compuesto por un diámetro de 16” y 16 celdas para conseguir mejores resultados en la filtración. El filtro es acompañado de una carcasa que facilita la conexión entrada/salida del montaje directo con las demás etapas como se presenta en la *figura 21*.

Figura 21

Filtro lenticular con carcasa -Celulosa Celpure



Nota. Filtro lenticular utilizado en la etapa de filtración. Tomado de Gesfilter <https://www.gesfilter.com/product/carcasas-filtros-lenticulares/>

4.8.6 Destilador método corto

La recuperación del disolvente se lleva a cabo utilizando el equipo *20L Short path molecular distillation* el cual realiza una destilación por método corto; el equipo tiene en cuenta las características fisicoquímicas de la mezcla por lo tanto trabaja a una presión reducida para así disminuir la temperatura de ebullición de los componentes inestables; esto significa, que este equipo es adecuado para no afectar la naturaleza de los cannabinoides durante la separación del disolvente del extracto.

Figura 22

Destilador método corto



Nota. Destilador de método corto utilizado para la recuperación del disolvente Tomado de Lab1st <https://www.lab1st.com/short-path-distillation-kit>

4.9 Estimación económica

La propuesta de ingeniería conceptual del proyecto incluye la estimación económica de las etapas del proceso, contempla los costos de los equipos anteriormente explicados y el precio actual de las materias primas requeridas según los parámetros establecidos para cada etapa del proceso.

4.9.1 Costos de equipos

En el apartado anterior se especificaron los equipos requeridos para llevar a cabo el proceso de extracción de CBD, en la siguiente tabla se muestra el precio actual aproximado de cada equipo teniendo en cuenta que las casas ensambladoras o importadoras requieren de parámetros específicos para poder estimar el costo exacto de cada equipo. En la *tabla 28* se muestra, la etapa del proceso, la referencia de cada equipo, la casa importadora y el costo aproximado debido a que los valores son sujetos a la tasa representativa actual del dólar y las especificaciones solicitadas por las casas fabricantes de los equipos.

Tabla 28.

Estimación de costos de equipos

ETAPA	EQUIPO	MODELO	CASA MATRIZ	COSTO APROXIMADO
Molienda	Molino de cuchillas	Pulverisette 19	Fritsch	\$ 44.500.000
Descarboxilación	Horno	OMS60	Thermo Scientific	\$ 54.100.000
Extracción sólido – líquido	Extractor ultrasónico	UIP2000hdT	Hielscher Co.	\$ 250.000.000
Filtración	Filtro lenticular	Celpure 16”	Gesfilter	\$1.960.000
Extracción Líquido/líquido	Destilador método corto	Short Path Distillation Kit 20L	Lab1st	\$ 52.000.000

Nota. En la tabla se presenta el costo de los equipos utilizados en el proceso.

4.9.2 Costos de las materias primas e insumos

El costo de las materias primas e insumos se especifican en la siguiente tabla (18); allí se indica el costo de la flor seca de cannabis Sativa Charlotte Angel estipulado por el proveedor seleccionado.

Adicionalmente, se tienen en cuenta los precios de los reactivos utilizados para realizar la mezcla del disolvente eutéctico.

En este caso, el costo de la sal de haluro que actúa como aceptor de enlaces de hidrogeno (cloruro de colina) fue suministrado por la compañía Sigma-Aldrich con un valor de 73 USD/kg y se calcula con el valor de la TRM actual (\$3.959,67). El costo del ácido carboxílico que actúa como donador de enlaces de hidrogeno (dietil L-tartrato) fue suministrado por Thermo Fisher Scientific con un valor de 188.6 EUR/kg en este caso la TRM actual es de (\$4.170,6).

El costo del agua se debe tener en cuenta para este análisis de costos, el valor es estipulado por la Empresa de Acueducto y Alcantarillado de Bogotá, en este caso se tiene en cuenta el valor del metro cubico a nivel industrial. el cual es de \$3.944,5. A continuación en la *tabla 29* se presenta el total de los costos para las materias primas e insumos.

Tabla 29.

Costo de materias primas e insumos

Materia prima o Insumo	Valor por unidad (Pesos/kg)	Cantidad (kg/año)	Costo total
Cannabis (Charlotte Angel)	\$2.500	1.100	\$2.750.000
Cloruro de colina	\$ 290.000	123	\$35.670.000
Dietil L – Tartrato (DT)	\$786.587	123	\$96.750.000
Agua	\$3.944,5	816	\$3.218.712
Total			\$138.388.712

Nota. En la tabla se presenta el costo de las materias primas e insumos requeridos en el proceso.

4.9.3 Costos administrativos

Para realizar la estimación de la inversión es necesario tener en cuenta el costo de las licencias para poder llevar a cabo el proceso de extracción, como anteriormente se mencionó, la licencia requerida en este caso es aquella que permite la fabricación de derivados de cannabis para investigación y exportación, otorgada por el Ministerio de Salud y el INVIMA.

Para adquirir esta licencia se debe realizar un primer pago de gastos administrativos para que el solicitante pueda radicar los documentos requeridos por el Ministerio y que estos sean evaluados; la tarifa de esta etapa de evaluación equivale a 176.40 SMLDV y su duración es de cinco años.

El segundo pago corresponde al seguimiento y control durante los cinco años de duración de la licencia, el cual se puede realizar en un solo pago o por cuotas anuales durante los cinco años; si se realiza este pago en una sola cuota, la tarifa corresponde a 835.20 SMLDV; si el pago es realizado en cuotas anuales la tarifa corresponde a 167.04 SMLDV. En la *tabla 30* se presenta el total de los costos administrativos para obtener la licencia requerida.

Tabla 30.

Estimación costos de Licencia de fabricación de derivados del cannabis

Licencia	Costo
Gastos administrativos (etapa de evaluación)	\$5.879.941
Licencia de fabricación de derivados de cannabis para uso nacional, investigación y exportación	\$27.839.722
Total	\$33.719.633

Nota. En la tabla se presenta los costos administrativos de proceso.

4.9.4 Estimación económica de la inversión

El propósito de la ingeniería conceptual establece que en la estimación económica de la inversión, es necesario incluir un porcentaje variable que corresponda a $\pm 30\%$ de los costos totales de la inversión. Para determinar la estimación económica de la inversión del proyecto; a continuación, en la *tabla 31* se presenta el total de la inversión requerida y el porcentaje de variabilidad.

Tabla 31.

Costos totales

Descripción	Valor
Estimación de costos de equipos	\$402.560.000
Costo de materias primas e insumos	\$138.388.712
Costo de licencia	\$33.719.633
Total	\$574.668.345
Porcentaje variable $\pm 30\%$	$\pm \$ 40.226.784$

Nota. En la tabla se presenta el total de la estimación económica del proceso de extracción de CBD propuesto.

5. CONCLUSIONES

El análisis bibliográfico de tres métodos de extracción: extracción con disolventes, extracción con fluidos supercríticos y extracción con aceites vegetales; permitió establecer las condiciones más óptimas de operación y los criterios de evaluación para cada uno de estos métodos de extracción de cannabinoides (CBD).

Los parámetros de calidad, rendimiento, medio ambiente y económico fueron escogidos como los criterios de evaluación para poder estructurar la matriz de comparación. Para este trabajo se seleccionó la matriz Pugh, se evaluó las alternativas (métodos de extracción) y se calculó la puntuación de cada una de ellas con el fin de seleccionar la más favorable. El método de extracción con disolventes fue la alternativa que obtuvo mayor puntaje como resultado de este arreglo multidimensional.

Con la selección de este método de extracción se diseñó la propuesta de ingeniería conceptual que contribuye al desarrollo de proyectos industriales que quieren ser parte de esta economía. Para llevar a cabo este diseño fue necesario caracterizar la especie de cannabis seleccionada Cannabis sativa Charlotte's Ángel con una cromatografía líquida (HPLC) y una espectrometría de masas y así definir la composición de terpenos y cannabinoides en la flor.

Teniendo en cuenta que las condiciones de operación y operaciones unitarias que se presentan en este trabajo, son datos preestablecidos; se concluye que es necesario incluir la operación unitaria de filtración en la evaluación de la ingeniería conceptual para tener mejores resultados en la escalabilidad del proceso.

Con el perfil de terpenos y cannabinoides se estableció la composición de sólidos y la composición en el extracto, se simuló la etapa de descarboxilación utilizando las ecuaciones cinéticas de reacción. Se comprueba que es necesario realizar la etapa de descarboxilación en el proceso de extracción de cannabinoides; puesto que la composición definida en la cromatografía indica que aún se encuentran cannabinoides en su forma ácida.

BIBLIOGRAFIA

- [1] C. Changyong, Y. Wang, W. Chaoyun, L. Lianglei, L. Fenfang y T. Zhijian, «Green extraction of cannabidiols from industrial hemp (*cannabis sativa* L.) using deep eutectic solvents coupled with further enrichment and recovery by macroporous resin,» *Journal of Molecular Liquids*, vol. 287, n° 110957, pp. 1-10, 2019.
- [2] V. Brighenti, F. Pellati, M. Steinbach, D. Maran y S. Benvenuti, «Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type *Cannabis sativa* L. (hemp),» *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, vol. 143, pp. 228-236, 2017.
- [3] T. Krizek, M. Bursová, R. Horsley, M. Kuchar, P. Tuma, R. Cabala y T. Hlozek, «Menthol-based hydrophobic deep eutectic solvents: Towards greener and efficient extraction of phytocannabinoids,» *Journal of cleaner production*, vol. 193, pp. 391-396, 2018.
- [4] J. D. Mejía Acevedo y S. Escobar Delgadillo, *Plan de negocios: Producción sostenible de extractos de cannabis, destilación, purificación y aislamiento de cannabinoides para comercialización en el exterior*, Bogotá: Universidad de los Andes, 2020.
- [5] A. I. Fraguas-Sanchez, A. M. Fernandez-Carballido y A. I. Torres-Suárez, «Cannabinoides: Una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias,» *Facultad de Farmacia*, vol. 80, n° 3 (2014), pp. 555-577, 2014.
- [6] M. ElSohly y W. Gul, «Constituents of *cannabis sativa*,» de *Handbook of cannabis*, R. G. Pertwee, Ed., Oxford University press, Oxford, 2014, pp. 3-22.
- [7] G. C. Nogueira, R. Vardagena y A. Meireles, «Cannabis extraction by supercritical CO₂: state of art and future perspectives,» *LASEFI- Department of food Engineering*, 2018.
- [8] L. F. Machaca Gonzales, *Proceso de extracción del aceite de cannabis de la marihuana (*Cannabis sativa* L.) a nivel de laboratorio*, Callao, Perú: Universidad Nacional de Callao, 2021.
- [9] P. A. Zetta Andrew, *Grow maRijuana indoors: How to have personal cultivation and become an expert on horticulture, access the secrets to grow top-shelf buds, marijuana growing secrets, Cannabis, CBD AND THC*, 2020.
- [10] R. J. Hill, «Marijuana, *Cannabis sativa* L. Moraceae, Cannaboideae,» *Regulatory Horticulture*, vol. 9, n° 1-2, pp. 52-66, Octubre 1983.
- [11] J. D. Castillo Cruz y J. S. Rico Nieto, *Desarrollo de una propuesta para la obtención de un aceite de THC y/o CBD por el método de extracción con solvente*, Bogotá: Fundación Universidad de América, 2020.
- [12] M. d. S. y. P. Social, «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». Colombia Patente Decreto número 613 de 2017, 10 abril 2017.
- [13] J. A. Pastrana Isaza, *Cannabis Medicinal Oportunidad de Negocio en Colombia o Solo un Espejismo Medicinal Cannabis Business Opportunity in Colombia or Just a Mirage*, Bogota D. C.: Universidad del Rosario, 2020.
- [14] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed y V. Tambyrajah, «Novel solvent

- properties of choline chloride/urea mixtures,» *The royal society of chemistry*, pp. 70-71, 2003.
- [15] J. López Moncholí y M. I. Ibarra Clar, *Diseño de un sistema de extracción de aceite de cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética*, Valencia: Escuela técnica superior ingeniería industrial valencia, 2021.
- [16] P. Sandiego Villaverde, *Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a partir de la planta cannabis sativa L.*, Palma de Mallorca, España: Universidad de Illes Balears, 2019.
- [17] A. F. Ordoñez, N. Y. Rojas, F. Parada y I. Rodríguez, «Estudio comparativo de la extracción de cafeína con CO₂ supercrítico y acetato de etilo,» *Revista de Ingeniería*, n° 24, pp. 34-42, 2006.
- [18] A. Casiraghi, G. Roda, E. Casagni, C. Cristina, U. María Musazzi, S. Franzè, P. Rocco, C. Giuliani, G. Fico, P. Minghetti y V. Gambaro, «Extraction method and analysis of cannabinoids in cannabis olive oil preparations,» *Planta Med.* Università degli Studi di Milano, Milano, Italy, 2017.
- [19] L. L. Romano y A. Hazekamp, «Cannabis Oil: Chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine,» *Cannabinoids*, vol. 1, n° 1, pp. 1-11, 2013.
- [20] J. M. Ramírez, *La industria del cannabis medicinal en Colombia*, Bogotá: Fedesarrollo, 2019.
- [21] R. Plancarte Sánchez, A. Mansilla Olivares, V. A. De los Reyes Pacheco y F. Meneses Gonzalez, «Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides,» *Gaceta médica de México*, vol. 155, pp. 307-318, 2019.
- [22] Bedrocan, «Bedrocan.com,» [En línea]. Available: bedrocan.com/es/cannabis-medicinal/aplicaciones. [Último acceso: 15 01 2022].
- [23] G. E. Ángeles López, F. Brindis, S. Cristians Niizawa y R. Ventura Martínez, «Cannabis sativa L., una planta singular,» *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 45, n° 4, 2014.
- [24] U. O. d. I. N. U. c. I. D. y. e. Delito, «www.unodc.org,» 2010. [En línea]. Available: https://www.unodc.org/documents/scientific/Cannabis_manual-Sp.pdf. [Último acceso: 10 10 2021].
- [25] J. V. Pastrana Cotrina, *Diseño de una planta para la fabricación de derivados de cannabis en el mercado emergente colombiano y evaluación de eficiencia del layout propuesto*, Bogota: Universidad Militar Nueva Granada, 2020.
- [26] D. Sedan, C. Vaccarini, P. Demetrio, M. Morante, R. Montiel, A. Sauri y D. Andrinolo, «Caracterización del contenido de cannabinoides en inflorescencias y preparaciones herbarias artesanales de cannabis, utilizados terapéuticamente en Argentina,» *Phytotherapy Research*, pp. 1-27, 2020.
- [27] F. Taura, S. Tanaka, C. Taguchi, T. Fakamizu, H. Tanaka, Y. Shoyama y S. Morimoto, «Characterization of olivetol synthase, a polyketide synthase putatively involved in cannabinoid biosynthetic pathway,» *FEBS Letters*, vol. 583, n° 12, pp. 2061-2066, 2009.
- [28] MEDISENOL. The science of decarboxylation & extraction, «medisenol.com,» [En línea]. Available: www.medisenol.com/science-of-extraction. [Último acceso: 3 junio 2020].
- [29] Dutch Passion, «dutch-passion.com,» 09 05 2020. [En línea]. Available: [https://dutch-](https://dutch-passion.com)

- passion.com/es/. [Último acceso: 12 01 2022].
- [30] P. A. e. al, «Improving the recovery of phenolic compounds from spent coffee grounds by using hydrothermal delignification coupled with ultrasound assisted extraction,» *Biomass and Bioenergy*, vol. 118, nº 105616, 2020.
- [31] Y. Picó, «Ultrasound-assisted extraction for food and environmental samples,» *Trends in analytical chemistry*, vol. 43, pp. 84-99, 2013.
- [32] Z. Rodríguez-Riera, M. Robaina-Mesa, U. Jáuregui-Haza, A. Blanco González y J. E. Rodríguez Chanfrau, «Empleo de la radiación ultrasónica para la extracción de compuestos bioactivos provenientes de fuentes naturales. Estado actual y perspectivas.,» *Revista Científica de las ciencias químicas*, vol. 45, nº 1, pp. 139-147, 2014.
- [33] R. Sejzer, «calidadtotal.blogspot.com,» [En línea]. Available: <http://ctcalidad.blogspot.com/2016/10/la-matriz-de-pugh-para-la-toma-de.html>. [Último acceso: 16 10 2021].
- [34] J. Gomez, «Elaboratoriodelasti.com,» [En línea]. Available: <https://www.laboratorioti.com/2021/09/27/matriz-de-pugh-como-tomar-una-decision-de-forma-objetiva/>. [Último acceso: 16 10 2021].
- [35] H. Perrotin-Brunel, *Sustainable production of cannabinoids with supercritical carbon dioxide technologies*, Netherlands: Technische Universiteit Delft, 2011.
- [36] K. Leiman, L. Colomo, S. Armenta, M. De La Guardia y F. A. Esteve Turrillas, «Fast extraction of cannabinoids in marijuana samples by using hard-cap espresso machines,» *Talanta*, vol. 190, nº 218, pp. 321-326, 2018.
- [37] S. J. Dunham, P. D. Hooker y R. M. Hyde, «Identification, extraction and quantification of the synthetic cannabinoid JWH-018 from commercially available herbal marijuana alternatives,» *Forensic science international*, vol. 223, nº 2012, pp. 241-244, 2012.
- [38] J. D. Seader, E. J. Henley y D. K. Roper, *Separation process principles chemical and biochemical operations*, Third Edition ed., New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- [39] K. Aladic, K. Jarni, T. Barbir, S. Vidovic y J. Vladic, «Supercritical CO₂ extraction of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil,» *Industrial crops and products*, vol. 76, nº 2015, pp. 472-478, 2015.
- [40] S. Jiménez Abella, M. Pieschacón y J. Niño Abella, «Química verde en la agroindustria del cannabis,» *Canna world congress - Observatorio Colombiano de Investigación en Cannabis Medicinal*, vol. 1, nº 1, pp. 79-93, 2018.
- [41] C. D. Porto, D. Decorti y F. Tubarco, «Fatty acid composition and oxidation stability of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil extracted by supercritical carbon dioxide,» *Industrial Crops and Products*, vol. 36, nº 2012, pp. 401-404, 2012.
- [42] C. D. Porto, D. Voinovich, D. Decorti y A. Natolino, «Response surface optimization of hemp seed (*Cannabis sativa* L.) oil yield and oxidation stability by supercritical carbon dioxide extraction,» *The journal of supercritical fluids*, vol. 68, nº 2012, pp. 45-51, 2012.
- [43] L. J. Rovetto, «Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis,» *The journal of Supercritical Fluids*, vol. 129, pp. 16-27, 2017.
- [44] T. Moreno, F. Montanes, S. J. Tallon, T. Fenton y J. W. King, «Extraction of cannabinoids from hemp (*Cannabis sativa* L.) using highpressure solvents: An overview of different processing options,» *The Journal of Supercritical Fluids*, vol. 161, nº 104850, pp. 1-10,

2020.

- [45] B. Whittle, C. Hill, I. Flockhart, D. Downs, P. Gipson y G. Wheatley. Estados Unidos Patente 7344736B2, 2008.
- [46] V. Brighenti, F. Pellati, M. Steinbach, D. Maran y S. Benvenuti, «Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type Cannabis sativa L. (hemp),» *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 143, pp. 228-236, 2017.
- [47] C. Hernado Doldan, «tmhemp.com,» 11 mayo 2021. [En línea]. Available: <https://www.tomhemp.com/es/full-spectrum-vs-broad-spectrum-vs-cbd-isolate-explicacion-de-las-diferencias-2/>. [Último acceso: 7 noviembre 2021].
- [48] Essence Cannabis Dispensary, «essencevegas.com,» 13 mayo 2020. [En línea]. Available: <https://essencevegas.com/es/blog-es/que-es-el-aceite-de-canamo-de-espectro-completo-y-sus-beneficios/>. [Último acceso: 7 noviembre 2021].
- [49] M. I. Vilorio Villegas, L. Cadavid y G. Awad, «Metodología para evaluación de impacto ambiental de proyectos de infraestructura en Colombia,» *Ciencia e ingeniería neogranadina*, vol. 28, n° 2, pp. 121-156, 2018.
- [50] A. García Nieto, V. Blanco Acevedo, I. M. Morales y J. F. García García, «Evaluación del impacto ambiental de proyectos industriales: intervención desde salud pública,» *Sanidad Ambiental*, Vols. %1 de %260-65, 2021.
- [51] EXCMO Ayuntamiento de encinas de abajo, *Evaluación impacto ambiental PP sector industrial sur -21 de la Rev NN UU de encinas de abajo*, España.
- [52] H. M. Sabiah Al Ubeed, R. B. Wills y J. Chandrapala, «Post-Harvest Operations to Generate High-Quality Medicinal Cannabis Products: A Systemic Review,» *Molecules*, vol. 27, n° 1719, pp. 1-14, 2022.
- [53] J. Rozanc, P. Kotnik, M. Millojevic, L. Gradisnik, Z. Knez y U. Maver, «Different Cannabis sativa extraction methods result in different biological activities against a colon cancer cell line and healthy colon cells,» *Plants*, vol. 10, n° 566, pp. 1-16, 2021.
- [54] A. Dheyab, M. Abu, M. Alomar, S. Fatimah, A. Muhamad y A. Mohamad, «Deep eutectic solvents (DESs) as green extraction media of beneficial bioactive phytochemicals,» *Separations*, vol. 8, n° 176, pp. 1-24, 2021.
- [55] I. Farkas Herrera y J. R. Mariño Herrera, *Formulación y caracterización de goma masticable a partir de nanoemulsión diseñada para dispersar gotas de CBD (cannabidiol) con objetivos medicinales*, Bogotá: Universidad de los Andes, 2020.
- [56] F. A. Méndez Pérez, *Optimización de la obtención del extracto hidroalcohólico de las inflorescencias de cannabis sativa L. "marihuana"*, Ayacucho, Perú: Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga, 2018.
- [57] T. Moreno, P. Dyer y S. Tallon, «Cannabinoid Decarboxylation: A comparative Kinetic Study,» *Industrial & Engineering Chemistry Research I&EC*, pp. A-I, 2020.

ANEXOS

ANEXO 1
CERTIFICADO DE ANÁLISIS- PERFIL DE CANNABINOIDES
RESULTADO DE LA CROMATOGRAFÍA 1



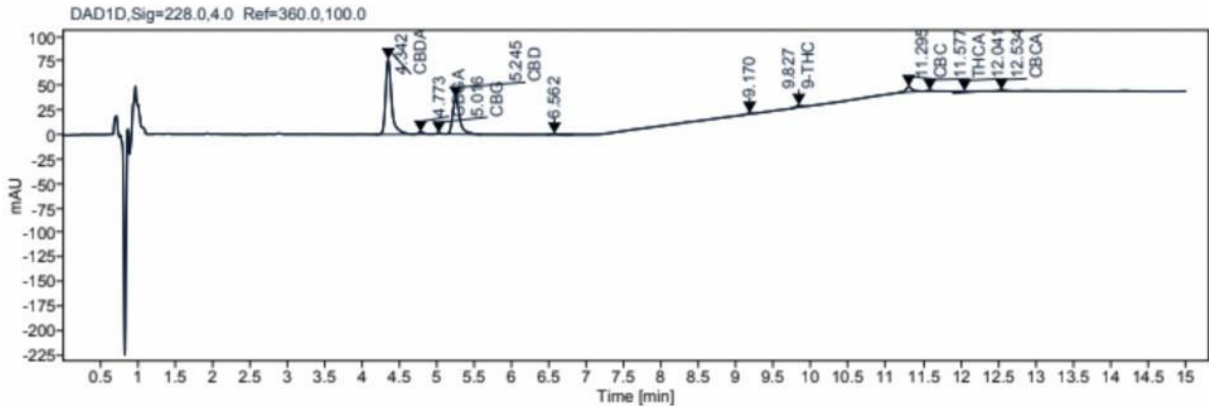
Determinación de Cannabinoides por HPLC



INFORMACION GENERAL

Tipo y Código del Instrumento:	HPLC / 0 - 01	Analista:	Laura Achury		
Metodo Data Analysis:	Cannabinoides-1290_20220404-Cerilliant.pmx	Ultimo Cambio:	2022-04-11 09:16:43-05:00		
Metodo de Adquisicion:	Cannabinoides Rev. 9.amx	Volumen de Inyeccion:	5	Vial:	P1-D7
Archivo del Dato:	d:\CDSProjects\LC-1290\Results\20220407.rsl\Charlotte AngelA.dx				
Nombre de la Muestra:	Charlotte Angel				
Fecha de la Inyeccion:	2022-04-07 17:54:50-05:00	Peso Muestra (mg):	103.8	Dilucion 1 (mL):	10
Humedad (%):	6.59	Dilucion 2 (uL):	1800	Alicuota (uL):	45
Material de Referencia:	Proveedor: Cerilliant Lote: FE10202001/FC04212005				

CROMATOGRAMA



RESULTADOS

Nombre del Compuesto	TR [min]	Area	Factor de Respuesta	% p/p	Conc. (mg/g)
CBDVA				N.D.	N.D.
CBDV				N.D.	N.D.
CBDA	4.34	426.5	26.21	6.71	67.13
CBGA	4.77	10.3	36.46	0.12	1.16
CBG	5.02	4.7	15.89	0.12	1.21
CBD	5.24	240.4	15.90	6.24	62.37
THCV				N.D.	N.D.
THCVA				N.D.	N.D.
CBN				N.D.	N.D.
9-THC	9.83	9.1	17.22	0.22	2.18
8-THC				N.D.	N.D.
CBC	11.30	29.9	52.71	0.23	2.34
THCA	11.58	2.8	-43.59	N.D.	N.D.

d:\CDSPProjects\LC-1290\Report
Templates\Individual-Cannabis-jeaa Base

Printed: 2022-04-11 09:19:37-05:00

Page 1 of 2



Determinación de Cannabinoides por HPLC



Nombre del Compuesto	TR [min]	Area	Factor de Respuesta	% p/p	Conc. (mg/g)
CBCA	12.53	7.0	14.29	0.20	2.03

RESULTADOS DE LA CROMATOGRAFÍA GASEOSA CON ESPECTOMETRÍA DE MASAS

Determinación de Terpenos por GC-MSD

Información General

Batch Data Path File Name	C:\20220412-Terpenos\QuantResults\Terpenos 20220418.batch.bin				
Nombre del Instrumento	GC-MSD	Operador		Certificado	2020002714
Cliente	David Soler	Nombre del Método	Terpenos-Liq Rev10	Fecha de Adquisición	4/18/2022 10:49:13 AM
Fecha de Recepción	5/04/2022	Fecha del Ensayo	18/04/2022	Peso de la Muestra (mg)	103.8
Nombre del Dato	Charlotte_Angel_A_Conc.D	Nombre de la Muestra	Charlotte Angel	Humedad (%)	1
Dilución 1 (mL)	10	Dilución 2 (uL)	1		
Alícuota 1 (uL)	1				

Cromatograma

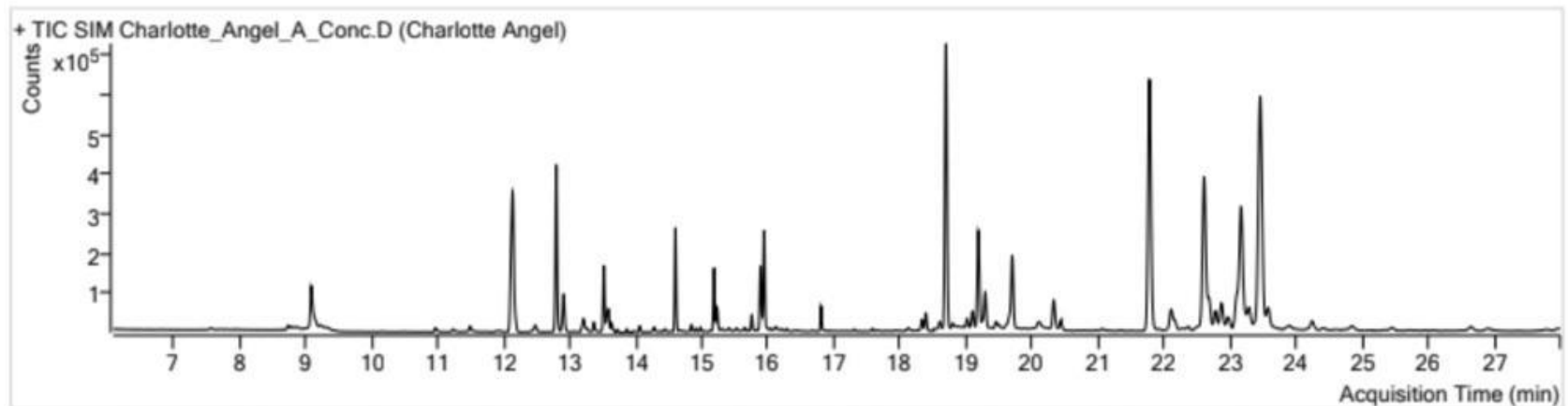


Tabla de Compuestos

Nombre del Compuesto	T.R. (min)	Área del Compuesto	Conc. (ug/mL)	% p/p	ug/g
alfa-Pineno	12.134	621563	5.0931	0.050	495.63
Campeno	12.479	15021	0.0827	0.001	8.05
Sabineno	12.796	229760	3.2286	0.031	314.18
beta-Mirceno	12.796	254820	4.1150	0.040	400.44
beta-Pineno	12.909	35488	0.9196	0.009	89.49
alfa-Felandreno	13.211	49375	1.8840	0.018	183.34
3-Careno	13.364	23367	0.1053	0.001	10.24
D-Limonene	13.516	119423	1.4330	0.014	139.45
trans-beta-Ocimeno	13.586	0	ND	0.000	0.00
beta-Ocimeno	13.519	0	ND	0.000	0.00
Eucalyptol	13.723	10424	0.1245	0.001	12.11
gamma-Terpineno	13.866	13652	0.0605	0.001	5.89
alfa-Terpineno	13.866	2760	0.0000	0.000	0.00
Terpinoleno			ND	0.000	0.00
dl-Mentol	14.444	2015	0.0000	0.000	0.00
Sabineno Hidratado	14.444	1564	0.0000	0.000	0.00
Linalool	14.602	245466	4.5250	0.044	440.34
Fenchone	14.843	6793	0.0000	0.000	0.00
Fenchol	15.187	122687	1.7742	0.017	172.65
Isopulegol	15.528	0	ND	0.000	0.00
Campor	15.764	3984	0.0000	0.000	0.00
Borneol	15.890	58168	0.8678	0.008	84.45
alpha-Terpineol	15.945	215255	3.9985	0.039	389.10
gamma-Terpineol	15.945	0	ND	0.000	0.00
Nerol	16.199	280	0.0000	0.000	0.00
Isoborneol			ND	0.000	0.00

Determinación de Terpenos por GC-MSD

Nombre del Compuesto	T.R. (min)	Área del Compuesto	Conc. (ug/mL)	% p/p	ug/g
Geraniol	16.433	0	ND	0.000	0.00
Pulegone	16.659	645	0.0000	0.000	0.00
alfa-Farneseno	17.307	1342	0.0000	0.000	0.00
Geranyl Acetato	17.561	135	0.0000	0.000	0.00
beta-Farneseno	18.335	0	ND	0.000	0.00
alfa-Cedreno	18.603	0	ND	0.000	0.00
trans-Cariofileno	18.699	540452	14.4189	0.140	1,403.14
alfa-Humeleno	19.188	351254	2.5893	0.025	251.97
Valenceno	19.615	0	ND	0.000	0.00
cis-Nerolidol	19.896	556	0.0000	0.000	0.00
trans-Nerolidol	20.331	0	ND	0.000	0.00
Caryophyllene oxide	21.120	0	ND	0.000	0.00
Guaiol	21.780	0	ND	0.000	0.00
Cedrol	22.608	0	ND	0.000	0.00
alpha-Bisabolol	23.170	583403	7.7808	0.076	757.16
			Suma =	0.52	5,157.63

Observaciones

1.- Muestra en optimo estado y empacada debidamente.



Gustavo García
Director de Laboratorio
Lab3

ANEXO 2

FORMULACIÓN MÉTODO DE RUNGE KUTTA EN EDITOR DE VISUAL BASIC

```
Function fCa(t As Double, Ca As Double, Cb As Double, Cc As Double) As Double
Dim k1 As Double
k1 = 0.566 * 10-3
fCa = -k1 * Ca
End Function
```

```
Function fCb(t As Double, Ca As Double, Cb As Double, Cc As Double) As Double
Dim k1, k2 As Double
k1 = 0.566 * 10-3
k2 = 0.015 * 10-3
fCb = k1 * Ca - k2 * Cb
End Function
```

```
Function fCc(t As Double, Ca As Double, Cb As Double, Cc As Double) As Double
Dim k1
k1 = 0.566 * 10-3
fCc = k1 * Ca
End Function
```

```
Function Ca_1(t As Double, Ca As Double, Cb As Double, Cc As Double, h As Double) As Double
Dim k11, k12, k13, k14 As Double
Dim k21, k22, k23, k24 As Double
Dim k31, k32, k33, k34 As Double
k11 = fCa(t, Ca, Cb, Cc)
k21 = fCb(t, Ca, Cb, Cc)
k31 = fCc(t, Ca, Cb, Cc)
k12 = fCa(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k22 = fCb(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k32 = fCc(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k13 = fCa(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k23 = fCb(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k33 = fCc(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k14 = fCa(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
k24 = fCb(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
k34 = fCc(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
Ca_1 = Ca + h / 6 * (k11 + 2 * k12 + 2 * k13 + k14)
End Function
```

```

Function Cb_1(t As Double, Ca As Double, Cb As Double, Cc As Double, h As Double) As Double
Dim k11, k12, k13, k14 As Double
Dim k21, k22, k23, k24 As Double
Dim k31, k32, k33, k34 As Double
k11 = fCa(t, Ca, Cb, Cc)
k21 = fCb(t, Ca, Cb, Cc)
k31 = fCc(t, Ca, Cb, Cc)
k12 = fCa(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k22 = fCb(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k32 = fCc(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k13 = fCa(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k23 = fCb(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k33 = fCc(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k14 = fCa(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
k24 = fCb(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
k34 = fCc(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
Cb_1 = Cb + h / 6 * (k21 + 2 * k22 + 2 * k23 + k24)
End Function

```

```

Function Cc_1(t As Double, Ca As Double, Cb As Double, Cc As Double, h As Double) As Double
Dim k11, k12, k13, k14 As Double
Dim k21, k22, k23, k24 As Double
Dim k31, k32, k33, k34 As Double
k11 = fCa(t, Ca, Cb, Cc)
k21 = fCb(t, Ca, Cb, Cc)
k31 = fCc(t, Ca, Cb, Cc)
k12 = fCa(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k22 = fCb(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k32 = fCc(t + h / 2, Ca + k11 * h / 2, Cb + k21 * h / 2, Cc + k31 * h / 2)
k13 = fCa(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k23 = fCb(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k33 = fCc(t + h / 2, Ca + k12 * h / 2, Cb + k22 * h / 2, Cc + k32 * h / 2)
k14 = fCa(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
k24 = fCb(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
k34 = fCc(t + h, Ca + k13 * h, Cb + k23 * h, Cc + k33 * h)
Cc_1 = Cc + h / 6 * (k31 + 2 * k32 + 2 * k33 + k34)
End Function

```

ANEXO 3

RECOMENDACIONES

Este trabajo contempló la evaluación teórica del método de extracción de cannabinoides con disolventes eutécticos; se recomienda llevar a cabo la etapa experimental del método de extracción, con el fin de comprobar si las condiciones de operación seleccionadas satisfacen los requerimientos establecidos por el investigador; es decir, que los datos obtenidos por la experimentación tengan un nivel de correlación alto con los resultados de la simulación.

Teniendo en cuenta que este trabajo desarrolla la propuesta de ingeniería conceptual del proceso de extracción de CBD, se sugiere que las etapas de ingeniería básica y de ingeniería de detalle se desarrollen en futuros trabajos o investigaciones; con el fin de establecer los porcentajes de utilización del disolvente y así definir cada cuanto es necesario reponer el disolvente inicial requerido

Este trabajo se realiza para evaluar una propuesta de extracción de CBD; sin embargo, se recomienda profundizar en los métodos de separación entre el extracto y el disolvente utilizado, con el fin de lograr mejores rendimientos y optimizar el proceso.

Nuestro país tiene un gran potencial siendo productor de cannabis; sin embargo, son pocas las propuestas a nivel industrial para el desarrollo de diferentes productos derivados del cannabis. Sería conveniente tomar este tipo de investigaciones como punto de partida para la creación de empresas que aporten a la economía y a la sociedad colombiana.

