

**MODELAMIENTO Y SIMULACIÓN DEL PROCESO DE
EXTRACCIÓN DE CANNABINOIDES CON CO₂
SUPERCRÍTICO COMO SOLVENTE Y ETANOL COMO CO-
SOLVENTE MEDIANTE EL USO HERRAMIENTAS DE
CÓMPUTO**

**CAMILA ALEJANDRA PAIPA NAUSA
NAZLY SOFÍA RUDA HERNÁNDEZ**

**Proyecto Integral de Grado para optar por el título de
INGENIERO QUÍMICO**

Director

**César Augusto Sánchez Correa
PhD. Ingeniero Químico**

Codirector

**Jaime Eduardo Arturo Calvache
MsC. Ingeniero Químico**

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

NOTA DE ACEPTACIÓN

Nombre
Firma del Director

Nombre
Firma del Presidente Jurado

Nombre
Firma del Codirector

Nombre
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 y de investigaciones

Dra. Alexandra Mejía Guzmán

Vicerrector Administrativo y Financiero

Dr. Ricardo Alfonso Peñaranda Castro

Secretario general

Dr. José Luis Macías Rodríguez

Decano Facultad de Ingeniería

Dr. Naliny Patricia Guerra Prieto

Director de Programa de Ingeniería Química

Dr. Nubia Liliana Becerra Ospina

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

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por llegar a este punto y cosechar uno de los frutos más importantes de mi vida profesional y personal, pero esto no hubiese sido posible sin el apoyo incondicional de mis padres, Carmenza y Oswaldo, mis hermanas, Liliana y Diana, mis sobrinos Matías e Isabella, mi querido novio, Santiago y de manera especial a mi compañera Sofía Ruda, todos ellos son parte fundamental de este proceso.

~Camila Paipa

Doy gracias a Dios, a mis padres Orlando y Nury, a mis hermanos y sobrinos quienes siempre estuvieron para ayudarme a levantar después de cada tropiezo, con quienes compartí mis pequeños triunfos, frustraciones y fallos. Gracias a Camila por ser tan excelente compañera, amiga y fuente de perseverancia.

~Sofía Ruda

Agradecemos a nuestro director César Sánchez quien con sus conocimientos y apoyo nos guió durante nuestra investigación y siempre nos dio palabras de aliento.

A nuestro profesor Jaime Arturo quien con sus ideas nos permitió también llegar a este punto, nos motivó y apoyó en todo momento, siempre pendiente de nuestros avances e inconvenientes.

Finalmente queremos agradecer a la Fundación Universidad de América, por haber sido nuestro segundo hogar durante este tiempo, un lugar donde adquirimos todos los conocimientos que hoy planteamos en este documento y que nos aportaran en nuestro pronto futuro profesional.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN	14
OBJETIVOS	16
1. GENERALIDADES	17
1.1. Cannabis sativa L.	17
1.1.1. Botánica	17
1.1.2. Composición química	18
1.1.3. Uso del cannabis	25
1.2. Normatividad colombiana	26
1.3. Métodos de extracción	28
1.3.1. Métodos clásicos	29
1.3.2. Métodos emergentes	29
1.4. Fluidos supercríticos	35
1.4.1. Cosolventes	40
1.5. Simulación de procesos químicos	43
2. MODELOS TERMODINÁMICOS	44
2.1. Modelos termodinámicos del sistema	45
2.1.1. Modelo SRK-MHV2-UNIFAC	48
2.1.2. Modelo PR-VDW	64
3. MODELO DE TRANSFERENCIA DE MASA	85
3.1. Connotaciones generales	85
3.2. Modelo de células rotas e intactas, Sovová 1994	86
3.2.1. Esquema del modelo de Sovová	87
3.2.2. Etapas del modelo de Sovová	90

3.2.3. <i>Ecuaciones del modelo de Sovová</i>	91
4. SIMULACIÓN	130
4.1. Simulación equipo de extracción	130
4.1.1. <i>Simulación de extracción de cannabinoides</i>	133
4.1.2. <i>Análisis energético del proceso</i>	146
CONCLUSIONES	150
RECOMENDACIONES	152
BIBLIOGRAFÍA	153
GLOSARIO	163

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Identificación de tricomas en planta Cannabis Sativa L	18
Figura 2. Familias químicas presentes en Cannabis Sativa L	19
Figura 3. División química de los fitocannabinoides	20
Figura 4. Molécula de Δ^9 -THC, forma general	22
Figura 5. Molécula de CBD, forma general	23
Figura 6. Molécula de CBN, forma general	24
Figura 7. Molécula de CBG, forma general	25
Figura 8. Regulación acerca de la producción y uso de cannabis medicinal en Colombia	28
Figura 9. Diagrama de fases de una sustancia	36
Figura 10. Propiedades únicas de los fluidos supercríticos	37
Figura 11. Diagrama de fases P-x-y. Sistema CO ₂ +EtOH	48
Figura 12. Identificación de subgrupos UNIFAC en las moléculas de cannabinoides	50
Figura 13. Matriz resumen de disponibilidad de parámetros binarios UNIFAC Do	53
Figura 14. Diagrama de decisión para el planteamiento de una ecuación cuadrática en un lenguaje de programación tal como GNU Octave	56
Figura 15. Diagrama de decisión para la solución de la ecuación cúbica de estado en un código de programación	57
Figura 16. Datos modelo PR-EoS Vs Datos experimentales: Solubilidad molar Δ^9 -THC a 315 K	68
Figura 17. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar Δ^9 -THC a 327 K	69
Figura 18. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar Δ^9 -THC a 335 K	70
Figura 19. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar Δ^9 -THC a 345 K	71
Figura 20. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBD a 315 K	73
Figura 21. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBD a 326K	73
Figura 22. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBD a 334 K	75
Figura 23. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBN a 315 K	76
Figura 24. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBN a 326 K	77
Figura 25. Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBN a 334 K	78
Figura 26. Solubilidad molar Δ^9 -THC experimental en función de la temperatura y presión	82
Figura 27. Solubilidad molar CBD experimental en función de la temperatura y presión	83
Figura 28. Solubilidad molar CBN experimental en función de la temperatura y presión	84

Figura 29. Representación gráfica extractor supercrítico empacado con partículas esféricas	87
Figura 30. Esquema de variables y partes de la partícula en medio supercrítico	88
Figura 31. Interacción solvente-soluto (célula rota)	89
Figura 32. Esquema de los periodos de extracción	91
Figura 33. Esquema de balance de masa en la fase sólida	94
Figura 34. Esquema de partículas sólidas en el lecho del extractor	96
Figura 35. Capa límite en partículas esféricas de cannabis inmersas en scCO ₂	99
Figura 36. Volumen de control extractor: balance de masa en fase fluida	100
Figura 37. Algoritmo de solución Modelo de Sovová	111
Figura 38. Datos experimentales extracción supercrítica de cannabinoides con CO ₂ y EtOH	112
Figura 39. Curva de extracción global de cannabinoides- Modelo Sovová (50°C,24MPa)	114
Figura 40. Superficie de minimización función objetivo (50°C y 24 MPa)	116
Figura 41. Ajuste de modelo Sovová con datos experimentales (50°C y 24MPa)	117
Figura 42. Curva de extracción global de cannabinoides- Modelo Sovová (20°C,24MPa)	119
Figura 43. Superficie de minimización función objetivo (20°C y 24 MPa)	120
Figura 44. Ajuste de modelo Sovová con datos experimentales (20°C y 24MPa)	121
Figura 45. Curva de extracción global de cannabinoides- Modelo Sovová (70°C,24MPa)	122
Figura 46. Superficie de minimización función objetivo (70°C y 24 MPa)	123
Figura 47. Ajuste de modelo Sovová con datos experimentales (70°C y 24MPa)	124
Figura 48. Perfil de concentración de soluto en fase fluida a lo largo de la posición del extractor	127
Figura 49. Opción 1- Esquema de extracción supercrítica	131
Figura 50. Opción 2- Esquema de extracción supercrítica	132
Figura 51. Opción 3- Esquema de extracción supercrítica	133
Figura 52. Fracción másica de Δ^9 -THC en función de P y T (FLASH-101).	139
Figura 53. Fracción másica de CBD en función de P y T (FLASH-101)	140
Figura 54. Diagrama de flujo del proceso de extracción de cannabinoides usando CO ₂ y etanol en condiciones supercríticas	144
Figura 55. Aumento de temperatura en función del aumento de presión de CO ₂ alimentado	147

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Cannabinoides presentes en Cannabis Sativa L	21
Tabla 2. Principales ventajas y desventajas de métodos clásicos y emergentes de extracción de cannabinoides	31
Tabla 3. Propiedades físicas típicas de fase líquida, gaseosa y fluidos supercríticos	37
Tabla 4. Propiedades físicas típicas de distintos fluidos supercríticos	38
Tabla 5. Solventes orgánicos populares de baja masa molecular	40
Tabla 6. Clasificación de disolventes residuales y sus evaluaciones	41
Tabla 7. Polaridad de los compuestos principales del sistema	46
Tabla 8. Conteo de subgrupos identificados en cada molécula	51
Tabla 9. Valores de R y Q de las moléculas. Resumen de información	52
Tabla 10. Presión de sublimación diferentes temperaturas	61
Tabla 11. Volumen molar de sólido, Δ^9 -THC, CBD y CBN	61
Tabla 12. Cálculo de propiedades de los cannabinoides	62
Tabla 13. Datos de solubilidad- sistema binario CO ₂ (i) Δ^9 -THC (j) a 315 K y presión variable	68
Tabla 14. Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) Δ^9 -THC (j) a 327 K y presión variable	69
Tabla 15. Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) Δ^9 -THC (j) a 335 K y presión variable	70
Tabla 16. Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) Δ^9 -THC (j) a 345 K y presión variable	71
Tabla 17 . Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) CBD (j) a 315 K y presión variable	72
Tabla 18. Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) CBD (j) a 326 K y presión variable	73
Tabla 19. Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) CBD (j) a 334 K y presión variable	74
Tabla 20. Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) CBN (j) a 315 K y presión variable	76
Tabla 21. Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) CBN (j) a 326 K y presión variable	77
Tabla 22. Datos de solubilidad sistema binario CO ₂ (i) CBN (j) a 334 K y presión variable	78
Tabla 23. Incertidumbre asociada a valores estimados de solubilidad PR-EoS – VdW	80
Tabla 24. Condiciones de temperatura y presión correspondientes a solubilidad máxima de cannabinoides en scCO ₂ determinada teórica-experimentalmente.	81

Tabla 25. Convenciones de parámetros y variables involucrados en el modelo de Sovová	109
Tabla 26. Datos de entrada al modelo de Sovová a diferentes condiciones operativas	115
Tabla 27. Resultados de coeficiente de transferencia de masa (50°C y 24 MPa)	117
Tabla 28. Resultados de coeficiente de transferencia de masa (20°C y 24 MPa)	121
Tabla 29. Resultados de coeficiente de transferencia de masa (70°C y 24 MPa)	124
Tabla 30. Constantes de integración de la ecuación de balance de masa en la fase fluida	127
Tabla 31. Desviación estándar de la variación operativa de datos	128
Tabla 32. Condiciones de operación sugeridas por la literatura	136
Tabla 33. Capacidad de producción Clever Leaves	136
Tabla 34. Ajuste de flujos del proceso de extracción (24 MPa y 50°C)	137
Tabla 35. Métodos de manejo de los residuos sólidos de cannabis	145
Tabla 36. Trabajo neto requerido del proceso y energía requerida para procesar 1 kg de cannabis	146
Tabla 37. Requerimiento energético equipos de enfriamiento	148
Tabla 38. Requerimiento energético equipos de calentamiento	149

LISTA DE ABREVIATURAS

Fig	Figura
CO₂	Dióxido de carbono
scCO₂	Dióxido de carbono supercrítico
Δ⁹-THC	Delta-9- Trans- Tetrahidrocannabinol
CBD	Cannabidiol
CBN	Cannabinol
CBG	Cannabigerol
EtOH	Etanol
UNIFAC (Do)	Modelo de actividad UNIFAC Dortmund
SRK	Soave-Redlich-Kwong
MHV2	Reglas de mezcla de Huron y Vidal (2da modificación)
VTPR	Volume translated Peng Robinson (volumen “traducido” Peng Robinson)
PR	Peng Robinson
VdW	Van der Waals
PSRK	Soave-Redlich-Kwong Predictivo
EoS	Equation of State (Ecuación de Estado)
G^E	Energía de Gibbs en exceso
VLE	Equilibrio Líquido-Vapor
LLE	Equilibrio Líquido-Líquido
GLE	Equilibrio Gas-Líquido
SAFT	Statistical associating fluid theory (teoría estadística de fluidos asociados)
PPC	Polar perturbed chain (cadena polar perturbada)
SCF	Supercritical Fluid (Fluido supercrítico)
EFS	Extracción con fluidos supercríticos
DSTD	Desviación estándar
BIC	Modelo de células rotas e intactas
SC	Modelo de núcleo en contracción

RESUMEN

El cannabis es una planta que ha tomado relevancia durante los últimos años gracias a su potencial uso en el ámbito medicinal, sin embargo, surge la cuestión desde la ingeniería del poder establecer las formas de extracción de los solutos (cannabinoides) requeridos para su empleo contra enfermedades como el Alzheimer o el síndrome de Tourette.

Tecnologías de extracción como el uso de solventes orgánicos, Soxhlet, ultrasonido, entre otras, son empleadas para la obtención de cannabinoides, no obstante, el uso de fluidos supercríticos como el CO₂ en compañía de un mínimo porcentaje de un solvente orgánico como el etanol, hace del proceso de extracción una acción amigable con el medio ambiente y así mismo eficiente en sí misma. Para el desarrollo del proceso de forma teórica, fueron revisados los modelos termodinámicos Soave-Redlich-Kwong + Huron Vidal 2da Modificación + Unifac Dortmund (*SRK-MHV2-UNIFAC (Do)*) así como también Peng Robinson + Van der Waals (*PR-VdW*) en donde se evaluaron los valores de solubilidad de los cannabinoides: Δ⁹-THC (delta-9-tetrahidrocannabinol), CBD (cannabidiol) y CBN (cannabinol) en scCO₂ a 315 K, 327 K, 335 K y diferentes presiones supercríticas. Así mismo, fue empleado el modelo de transferencia de masa BIC con el cual el porcentaje de desviación del error de las curvas de extracción calculadas a presión constante de 24 MPa y variación de temperatura en 20°C, 50°C y 70°C es menor al 10%. Finalmente se ejemplifica el proceso de extracción mediante el uso del simulador ASPEN PLUS V9 para determinar los equipos de adecuación de corrientes de proceso necesarios para la extracción, así como la separación del extracto de cannabis con respecto a la mezcla de solvente (scCO₂+EtOH).

Palabras Clave: Extracción CO₂ supercrítico, co-solvente, modelos termodinámicos, transferencia de masa, Cannabis sativa L., cannabinoides.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el uso del cannabis con fines medicinales y terapéuticos está creciendo debido a la presencia de los cannabinoides que presentan una gran variedad de beneficios sobre la salud al ser empleados en la formulación y fabricación de medicamentos para los tratamientos de síndrome de Tourette, diabetes, Alzheimer, entre otros [1]; bajo esta premisa y las ventajas geográficas de Colombia, se busca el desarrollo de tecnologías de extracción de cannabinoides ya que la comercialización de la materia prima ha sido el único enfoque y oportunidad contemplada principalmente [2].

Ahora bien, para alcanzar el objetivo anterior se debe tener en cuenta que el cannabis se compone de más de 400 sustancias químicas diferentes [3], dentro de las cuales se tiene una amplia gama de cannabinoides (104) y de estos se destacan únicamente: Δ^9 -THC (delta-9-tetrahidrocannabinol), CBG (cannabigerol), CBD (cannabidiol) y CBN (cannabinol) [4], ya que corresponden a los compuestos de principal interés medicinal y que se encuentran en una mayor proporción en la planta respecto al total disponible de esta rama de terpenofenoles.

Así pues, dentro de las posibilidades de obtención de extractos de cannabis de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada se destaca el uso de fluidos supercríticos debido a las ventajas que presenta principalmente en cuanto a la eficiencia de la operación y reducción de impacto ambiental respecto a las técnicas convencionales que usan solventes orgánicos los cuales por lo general requieren una amplia cantidad de etapas de purificación, gran volumen requerido, tiempos prolongados y liberación de toxinas por el uso de los solventes [5].

No obstante, la extracción con fluidos supercríticos involucra una inversión significativa debido a la especificidad en condiciones operativas que han de manejar los equipos [6]; por lo que con el fin de minimizarla se debe implementar una metodología de diseño de ingeniería basada en el modelamiento teórico del proceso que involucra el análisis termodinámico y de fenómenos de transferencia de masa que permitan describir el proceso de una forma adecuada y que conlleve a obtener resultados concisos y por lo tanto acordes con la realidad del proceso así como también facilitar la ampliación de conocimiento respecto al mismo y poder establecer mejoras en la parte técnica.

De acuerdo con lo anterior, en este proyecto se pretende evaluar respecto a los datos experimentales disponibles de la extracción de cannabinoides con CO₂ en condiciones

supercríticas, el ajuste del modelo termodinámico SRK-MHV2 que se basa en la ecuación de estado de Soave Redlich Kwong (SRK) junto con el modelo de actividad UNIFAC y las reglas de mezcla de Huron Vidal en su segunda modificación (MHV2). De la misma forma, se estudia el modelo de Peng Robinson con las reglas de mezcla de Van der Waals. Por otro lado, se evalúa el ajuste del modelo de células rotas intactas de Sovová et al, 1994, el cual involucra los fenómenos de transferencia de masa por difusión y convección asociados a la extracción de los cannabinoides de interés y que ha sido ampliamente usado en la industria de manera especial usando matrices vegetales.

Así mismo, se plantea un diagrama de procesos con el fin de determinar la disposición de equipos como bombas, mezcladores y compresores que acompañan la unidad principal de extracción para su futuro desarrollo en herramientas de simulación más avanzadas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar mediante el uso de herramientas de cómputo, el proceso de extracción de cannabinoides con CO₂ supercrítico como solvente y etanol como co-solvente.

Objetivos específicos

- Establecer el modelo termodinámico que describe apropiadamente el comportamiento e interacción química de las sustancias involucradas en el sistema de extracción.
- Establecer el modelo de transferencia de masa que estime de forma adecuada la cantidad de extracto de cannabis producido a lo largo del tiempo del proceso de extracción.
- Plantear la configuración de la unidad de extracción con CO₂ supercrítico, equipos de acondicionamiento requeridos y sus condiciones de operación mediante el uso de herramientas de cómputo que en comparación con el proceso sin co-solvente, mejoren el rendimiento del extracto enriquecido en cannabinoides.

1. GENERALIDADES

Se introducen los conceptos básicos tales como la identificación de las especies de cannabis que pueden emplearse, la materia prima seleccionada al igual que el trasfondo botánico y molecular de la misma con el fin de conducir al lector a conocer los métodos más comunes para procesos de extracción dentro de los cuales claramente se detalla con un poco más de profundidad aquella metodología citada en el título de este proyecto de investigación, por lo cual se resaltan las características clave de los fluidos supercríticos y su capacidad de mezclarse con otras sustancias denominadas co-solventes.

1.1. Cannabis sativa L

En Colombia se habla de la especie cannabis sativa por su variedad de aplicaciones, no obstante, se reconocen en total tres especies: sativa, indica y ruderalis.

En cuanto a la distinción de las subespecies de cannabis sativa, esta se basa en la anatomía de la planta, hábito de crecimiento, variación de hojas y tipo de semillas, sin embargo, la cantidad de híbridos entre los cultivadores es muy frecuente por lo que se pueden encontrar variedades híbridas con ciclos de vida cortos de dos o tres meses, adaptadas a condiciones de invernadero o al exterior [7].

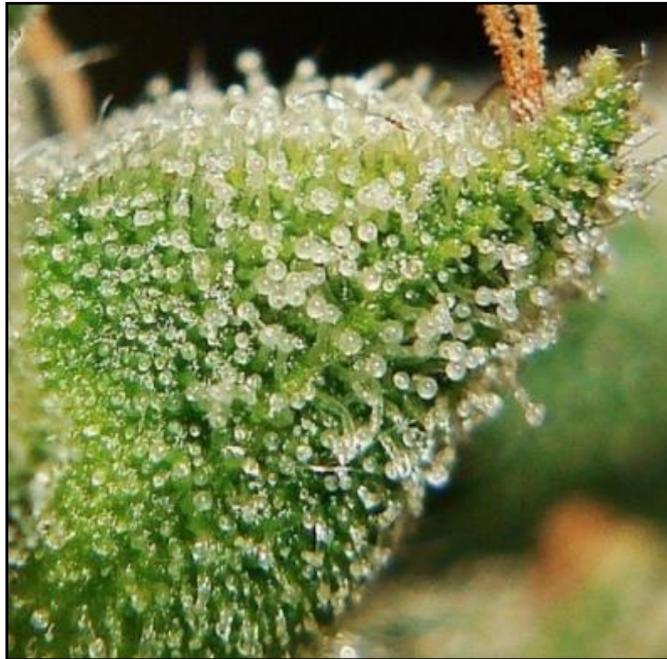
1.1.1. Botánica

C. sativa es una planta herbácea anual que pertenece a la familia Cannabaceae clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. De esta existen dos variedades (masculina y femenina) por lo que se considera una planta *dioica* y *anemófila* que puede crecer hasta los 4 metros de alto con un tallo erecto y hojas palmadas [8].

Los cannabinoides se distribuyen en varias partes de la planta, como las semillas, las raíces, los tallos, las hojas y las flores aunque se encuentran principalmente en la cavidad secretora de los tricomas glandulares (ver Fig. 1), que se encuentran principalmente en las flores femeninas y en la mayoría de las partes aéreas de las plantas, mientras que el contenido de cannabinoides en las demás partes de la planta es escaso y de hecho su concentración depende del tejido, la variedad, la edad, las condiciones de cultivación y de almacenamiento [3].

Figura 1.

Identificación de tricomas en planta Cannabis Sativa L.



Nota. En la figura se observa de forma aumentada los tricomas que posee el cannabis para su cosecha. Tomado de F. Quesada Moya, “Tricomas de la marihuana , ¿ Qué son ? función y color para saber el punto de maduración,” 2022. Disponible en : <https://pevgrow.com/blog/tricomas-el-marcador-natural-de-la-cosecha/>.

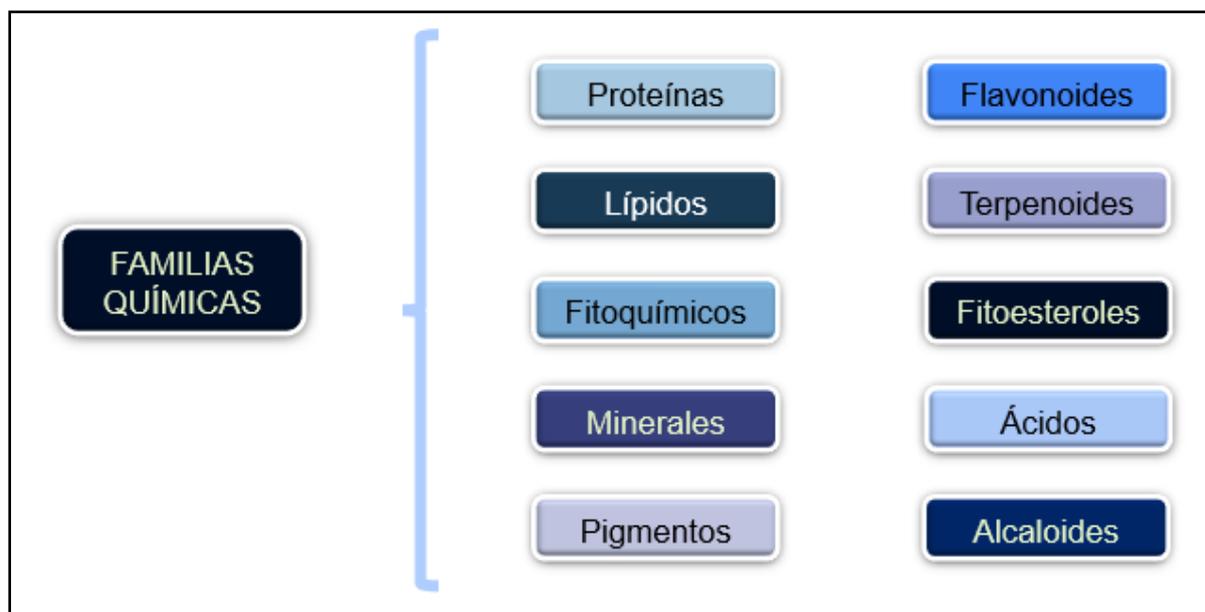
1.1.2. Composición química

Si bien los compuestos de la planta de cannabis con mayor importancia son los cannabinoides, esta herbácea también está constituida por otras familias químicas dentro de las cuales hacen parte más de 400 productos químicos, entre ellos: azúcares, hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados, aminoácidos, cannabinoides, etc [10].

A continuación, en la Fig.2 se muestra la clasificación de compuestos presentes en la planta de Cannabis Sativa L, según su naturaleza química:

Figura 2.

Familias químicas presentes en Cannabis Sativa L



Nota. La figura muestra las familias químicas que se encuentran disponibles en la planta de cannabis. Tomado de S. Qamar, Y. J. M. Torres, H. S. Parekh, and J. Robert Falconer, “Extraction of medicinal cannabinoids through supercritical carbon dioxide technologies: A review,” *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 1167, no. March, p. 122581, 2021, doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122581.

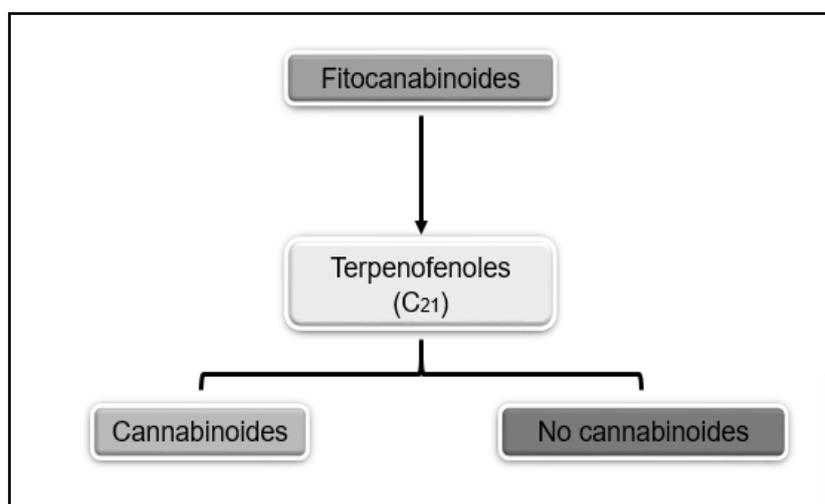
Dentro de las familias químicas anteriormente mencionadas, se identifican los fitoquímicos, dentro de los cuales se encuentran los siguientes compuestos:

- Esteroides.
- Fitocannabinoides
- Terpenos.
- Otros (en menor proporción).

Ahora bien, concentrando la atención específicamente en los fitocannabinoides, se encuentra la siguiente clasificación (ver Fig. 3), donde finalmente se contemplan los metabolitos de interés correspondientes a los cannabinoides.

Figura 3

División química de los fitocannabinoides



Nota. La figura muestra la clasificación de los fitocannabinoides en las subfamilias que componen el grupo. Tomado de S. Qamar, Y. J. M. Torres, H. S. Parekh, and J. Robert Falconer, “Extraction of medicinal cannabinoids through supercritical carbon dioxide technologies: A review,” *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 1167, no. March, p. 122581, 2021, doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122581.

1.1.2. a. Cannabinoides. Son terpenofenoles definidos como un grupo de compuestos inodoros (el olor característico del cannabis es debido a terpenos volátiles de la planta), que presentan generalmente un grupo carboxilo en su fórmula molecular, al cual se le atribuye en gran parte la actividad terapéutica [11] y se caracterizan por incluir en su estructura 21 átomos de carbono los cuales también son denominados fitocannabinoides, encontrándose un total de 104 posibles de aislar, clasificados en 11 tipos que incluyen (ver Tabla 1): delta-9-trans-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidiol (CBD), cannabiodiol (CBND), cannabielsoin (CBE), cannabiciolol (CBL), cannabinol (CBN), cannabitriol (CBT) y cannabinoides de tipo misceláneo [4].

Es importante tener en cuenta que la concentración de cannabinoides cambia entre variedades y entre plantas de la misma especie.

A continuación, se muestra la composición promedio de la especie *cannabis sativa* L, en la cual se destacan aquellos que se encuentran en mayor proporción, tales como: Δ^9 -THC, CBG, CBD y CBN.

Tabla 1.*Cannabinoides presentes en Cannabis Sativa L*

CLASE QUÍMICA	CANTIDAD
Tipo Δ^9 -THC	18
Tipo Δ^8 -THC	2
Tipo CBG	17
Tipo CBC	8
Tipo CBD	8
Tipo CBND	2
Tipo CBE	5
Tipo CBL	3
Tipo CBN	10
Tipo CBT	9
Tipo Misceláneo	22
Total de cannabinoides	104
Total de no cannabinoides	441
Total	545

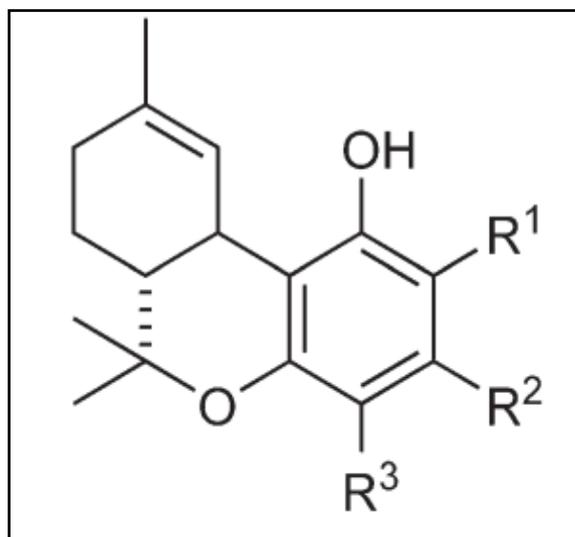
Nota. La figura muestra la cantidad de cannabinoides y otras moléculas presentes en Cannabis Sativa L. Tomado de R.G.Pertwee, “Handbook of Cannabis,” vol. 4, no. 1, pp. 1–23, 2016, doi: 10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001

- **Delta- 9 -Trans- Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)**

Es el compuesto farmacológico y toxicológicamente más relevante que se puede encontrar en las plantas de cannabis (ver Fig. 4). Se caracteriza por producir una gran variedad de efectos tanto en animales como en humanos; se puede diferenciar del Δ^8 -THC porque este segundo no posee una característica altamente psicoactiva como el Δ^9 -THC cuyos efectos pueden dividirse en cuatro grupos: afectivo, sensorial, somático y de comportamiento, sin embargo, a pesar de las afectaciones que puede causar esta molécula debido a su consumo descontrolado y consecuentemente en altas dosis, puede llegar a ser percibido como un anticonvulsivante, relajante muscular y protector cerebral en dosis pequeñas [12].

Figura 4.

Molécula de Δ^9 -THC, forma general



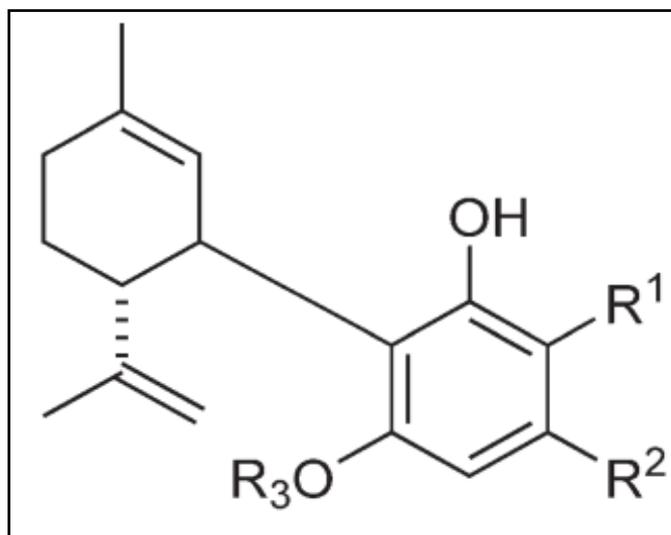
Nota. La figura representa la estructura química de la molécula de THC teniendo en cuenta que la letra R hace referencia a que puede haber variación en los radicales en estos puntos. Tomado de A. Hazekamp, J. T. Fishedick, M. D. Llano, A. Lubbe, and R. L. Ruhaak, “Chemistry of Cannabis,” *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.*, vol. 3, pp. 1033–1084, 2010, doi: 10.1016/b978-008045382-8.00091-5.

• Cannabidiol (CBD)

El CBD (ver Fig.5) también es considerado como uno de los componentes no psicoactivos que se encuentran en mayor cantidad en la planta de cannabis. Esta molécula es la principal del cannabis tipo fibra y así mismo aquella a la que se tiene fácil acceso para realizar investigaciones en comparación con otros componentes de la planta. Desde el campo de la farmacología, se considera que el CBD tiene propiedades antioxidantes incluso más potentes que el ascorbato, así mismo es un antiinflamatorio, antiepiléptico y anti distónico [12].

Figura 5

Molécula de CBD, forma general



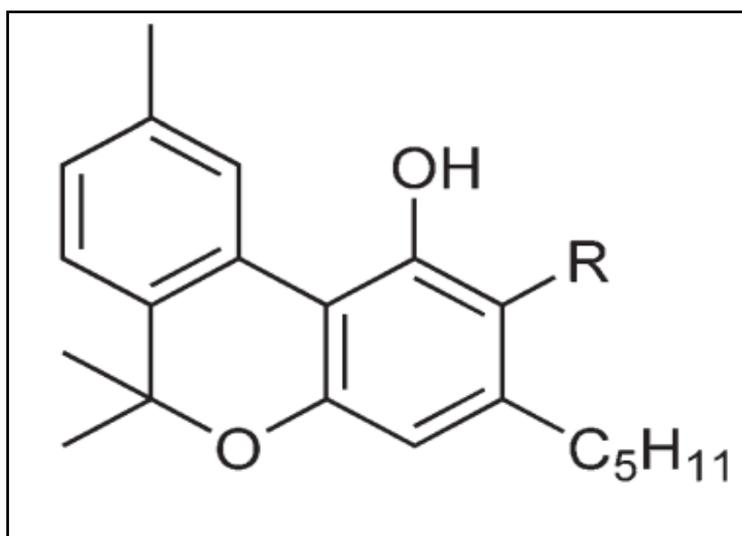
Nota. La figura representa la estructura química de la molécula de CBD teniendo en cuenta que la letra R hace referencia a que puede haber variación en los radicales en estos puntos. Tomado de A. Hazekamp, J. T. Fishedick, M. D. Llano, A. Lubbe, and R. L. Ruhaak, “Chemistry of Cannabis,” *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.*, vol. 3, pp. 1033–1084, 2010, doi: 10.1016/b978-008045382-8.00091-5.

- **Cannabinol (CBN)**

Es un cannabinoide ligeramente psicoactivo y se percibe como sedante o estupefaciente. Es el principal producto de Δ^9 -THC y su cantidad es limitada en una planta fresca. El contenido de CBN (Fig.6) aumenta a medida que el Δ^9 -THC se degrada bajo exposición a la luz y el aire [5].

Figura 6.

Molécula de CBN, forma general



Nota. La figura representa la estructura química de la molécula de CBN teniendo en cuenta que la letra R hace referencia a que puede haber variación en los radicales en estos puntos. Tomado de A. Hazekamp, J. T. Fishedick, M. D. Llano, A. Lubbe, and R. L. Ruhaak, “Chemistry of Cannabis,” *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.*, vol. 3, pp. 1033–1084, 2010, doi: 10.1016/b978-008045382-8.00091-5.

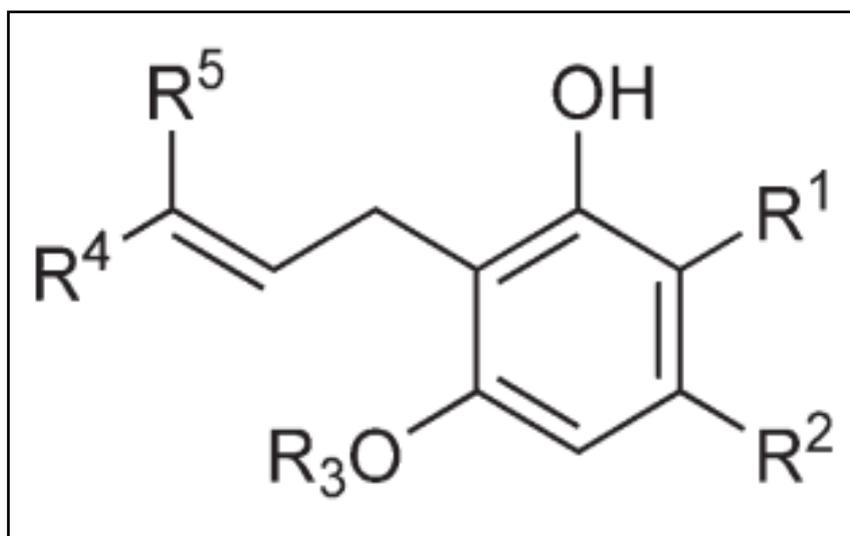
• Cannabigerol (CBG)

El cannabigerol se considera uno de los constituyentes no psicoactivos en mayor proporción de algunas variedades de cannabis. Se ha demostrado que tiene efectos antibióticos y además puede ser empleado para disminuir la presión ocular.

Normalmente a este cannabinoide (ver Fig. 7) se le clasifica como inactivo al ser comparado con el THC debido a su afinidad con los receptores del organismo humano principalmente [12], aunque diversos autores indican que de esta molécula se deriva el THC, CBD y CBC siendo los dos primeros los de interés en este proyecto. De esta forma, el CBG es considerado como la molécula madre de los metabolitos del cannabis [13].

Figura 7.

Molécula de CBG, forma general



Nota. La figura representa la estructura química de la molécula de CBG teniendo en cuenta que la letra R hace referencia a que puede haber variación en los radicales en estos puntos. Tomado de A. Hazekamp, J. T. Fishedick, M. D. Llano, A. Lubbe, and R. L. Ruhaak, “Chemistry of Cannabis,” *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.*, vol. 3, pp. 1033–1084, 2010, doi: 10.1016/b978-008045382-8.00091-5

1.1.3. Uso del cannabis

En el año 1990 se descubrió que en el sistema nervioso central existen ciertos receptores cannabinoides caracterizados como CB1 y CB2 según Pertwee RG [4], esto fomentó los estudios relacionados con los efectos del cannabis. En este caso, se hace referencia al sistema de neurotransmisión, conocido como sistema endocannabinoide que se encarga de regular las funciones esenciales, tales como la presión sanguínea, la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria y los niveles de glucosa, mediante señales intracelulares [14].

Por lo anterior, se reconoce la actividad medicinal que presentan los distintos cannabinoides presentes en la matriz vegetal de cannabis. El consumo del extracto de estos metabolitos activos se ha asociado comúnmente al tratamiento de deficiencia de habilidades motoras, problemas de salud respiratoria y cardiovascular; se destaca su potencial terapéutico de controlar el dolor crónico, aliviar las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia, tratar el glaucoma y el síndrome de emaciación asociado con el SIDA y controlar los espasmos musculares debidos a la esclerosis múltiple y el síndrome de Tourette [15].

Como se ha mencionado en el enfoque medicinal, así como en parte de la descripción de cada uno de los cannabinoides estudiados, estos metabolitos son empleados en la formulación de medicamentos presentes en territorio estadounidense aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU, uno de estos conocido como *Sativex* compuesto principalmente por Δ^9 -THC y CBD, cuyo producto está aprobado para el tratamiento de esclerosis múltiple [15] o *Epidiolex* que incluye CBD y es utilizado para el tratamiento de convulsiones relacionadas con dos tipos poco comunes y severos de epilepsia. Cabe destacar que, desde el punto de vista medicinal e industrial, el CBD se considera actualmente como el cannabinoide más valioso, debido a que posee una extensa gama de propiedades terapéuticas vinculadas a la actividad anticonvulsiva, ansiolítica, neuroprotectora, antibiótica, antiinflamatoria y antioxidante. Mientras que el CBN y CBG han mostrado propiedades antifúngicas, antibacterianas, antiinflamatorias y analgésicas. Es importante resaltar que las aplicaciones médicas y terapéuticas requieren que los productos sean ultra puros, es decir que tengan una pureza mayor al 99% [15].

Por otro lado, en la línea dermocosmética se contemplan productos con alto contenido de CBD que permitan la regulación y el rejuvenecimiento de la piel gracias a la reducción de la inflamación y la estimulación de la producción de colágeno. También es posible encontrar en la industria cosmética productos de maquillaje y de uso cotidiano como labiales o pomadas que combaten la resequedad.

1.2. Normatividad colombiana

Las propiedades psicoactivas que posee el cannabis independientemente de la especie, permiten la inclusión de la planta en la Lista del Convenio de Sustancias Sicotrópicas desde el año 1971, tratado que cimenta las bases para la creación de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) así como el Sistema de Previsión de Necesidades, entidades que controlan y regulan tanto la producción como el comercio de sustancias psicoactivas en el mundo a quienes los países productores de cannabis deben presentar las previsiones anuales en cuanto a producción y consumo para que sirvan como mecanismos de control y soporte para la Organización Mundial de la Salud (OMS)[16].

Ahora bien, aunque antes del año 2000, el uso regulado de cannabis era enfocado a fines científicos, no obstante, gracias a los avances y modificaciones de las legislaciones

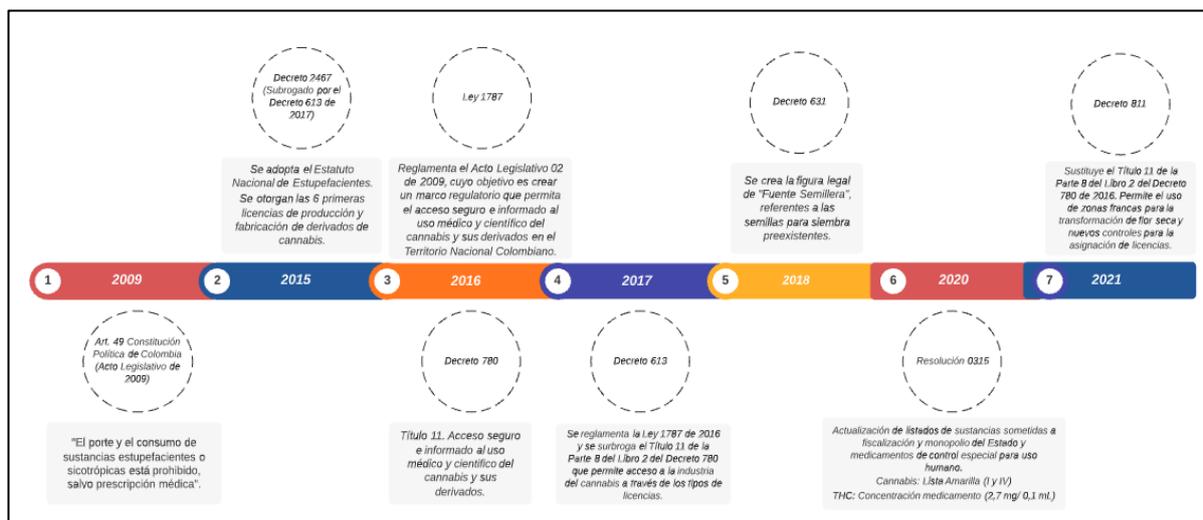
alrededor del mundo han permitido que se incremente su uso expandiendo a su vez los campos de cultivo y fabricación de derivados con fines medicinales y terapéuticos [16].

Así pues, en Colombia, se establece dentro del Marco Regulatorio Nacional Industria del cannabis medicinal las siguientes normatividades también descritas a la mayor brevedad en la Fig. 8:

- Artículo 49 de la Constitución Política de Colombia (Acto legislativo 002 de 2009) establece que “el porte y el consumo de sustancias estupefacientes o sicotrópicas está prohibido, salvo prescripción médica” [16].
- Artículo 3 de la Ley 30 de 1986 indica que la producción, fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión de sustancias psicoactivas se limitará a los fines médicos y científicos [16].
- Decreto 613 de 2017 por el cual se reglamenta la Ley 1787 de 2016 la cual tiene como fin regular y permitir el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano. Asimismo se contemplan algunas modificaciones propuestas por parte del gobierno nacional en el ámbito legislativo dentro del marco regulatorio de esta cadena productiva de cannabis [16].
- Más adelante se estableció el Decreto 811 de 2021 mediante el cual se creó la modalidad de exportación de flor seca con fines comerciales, se permitió el ingreso de plantas, sus partes y derivados a zonas francas, se estableció una nueva licencia de fabricación de derivados no psicoactivos generando mayores controles sobre el cannabis no psicoactivo. Además este decreto se reglamentó mediante la Resolución 227 de 2022, a través de la cual se establecen los mecanismos y procedimientos para el uso industrial del cannabis en la fabricación de fibras, bebidas, alimentos, biocombustibles y suplementos dietarios, que podrían ser producidos en el país. [17].

Figura 8.

Regulación acerca de la producción y uso de cannabis medicinal en Colombia.



Nota. La figura muestra la línea de tiempo de como se ha venido desarrollando la normatividad en Colombia respecto a la industria del cannabis. Tomado de M. Ramírez, "La Industria del Cannabis Medicinal en Colombia," *Fedesarrollo*, pp. 1–61, 2019, [En línea]. Disponible en: https://www.fedesarrollo.org.co/sites/default/files/20190919_asocolcanna_fedesarrollo_1.pdf.

1.3. Métodos de extracción

Actualmente continua la investigación científica acerca de la selección, identificación y caracterización de los cannabinoides considerados como compuestos bioactivos, pero para esto es imperativo la selección de una técnica de extracción adecuada, ya que de esta depende la calidad y composición del extracto según el procedimiento además de las sustancias utilizadas [18].

El proceso de extracción de forma específica se define como la separación selectiva de una mezcla de sustancias, en este caso los cannabinoides de interés principal por lo que se busca aumentar la concentración de estos compuestos objetivo.

Las técnicas de extracción de cannabinoides actualmente usadas se pueden clasificar como clásicas las cuales hacen uso de solventes orgánicos y se destaca la extracción soxhlet y la maceración-inmersión. También se consideran metodologías emergentes tales como extracción asistida con microondas o ultrasonido, que hacen uso de solventes, pero en menor proporción y la extracción con fluidos supercríticos donde se cataloga como una tecnología verde al emplear en su gran mayoría CO₂ como solvente.

A continuación, se detallan cada una de las generalidades asociadas a las técnicas anteriormente mencionadas:

1.3.1. Métodos clásicos

Son aquellas técnicas de extracción que requieren poca destreza, baja tecnología y que cuentan con limitada investigación, dado que presentan algunas desventajas como la elevada cantidad de muestra necesaria para poder obtener extractos, al igual que el riesgo que exhiben de degradar parte de material susceptible a las condiciones de operación, específicamente a las altas temperaturas empleadas en las etapas de calentamiento. En este caso, se destacan los siguientes métodos [19]:

1.2.1. a. Extracción Soxhlet. Método fácilmente reproducible a escala de laboratorio para entender su funcionamiento; fue propuesta por el químico alemán Franz Ritter Von Soxhlet y consiste en ubicar en un cartucho poroso una pequeña de muestra seca del material del cual se realizará la extracción de componentes, a través de este cartucho fluye un solvente hasta que se alcanza un nivel de desbordamiento arrastrando así los compuestos de interés obtenidos por efecto del solvente y siendo estos descargados en un recipiente para el destilado. Lastimosamente la técnica de Ritter Von Soxhlet requiere de un largo tiempo de extracción debido a las múltiples veces que se ha de repetir la operación para conseguir una cantidad de extracto significativa, además de necesitar grandes cantidades de solvente que eleva los costos de operación e incrementa las complicaciones ambientales [18].

1.2.1. b. Extracción con solventes orgánicos. Es considerada una de las metodologías más ampliamente usadas en la industria, debido a los costos y rendimientos asociados por lo que es llamada por diversos autores como método convencional, en el cual se requiere la maceración de los compuestos activos en la muestra vegetal empleando la inmersión en solventes orgánicos tales como etanol, metanol, éteres y cloroformo. Si bien en la composición del extracto se logran cantidades significativas de los compuestos de interés [20], también existen otras sustancias disueltas con los cannabinoides que repercuten en la necesidad de etapas de purificación cuya cantidad depende de la composición del extracto.

1.3.2. Métodos emergentes

Son alternativas a las técnicas anteriormente descritas debido a que presentan algunas ventajas como la posibilidad de concentrar los analitos que se encuentran en un fluido (líquido

o gas) o en un sólido y requieren una menor cantidad de muestra para la extracción, pero con la desventaja de que algunas son difíciles de escalar [19].

1.2.2. a. Extracción asistida con microondas. Técnica de hace aproximadamente dos décadas. En esta, el proceso ocurre debido a los cambios en la estructura de la célula generados por ondas electromagnéticas las cuales tienen como principio de funcionamiento el calentamiento volumétrico en contraposición a la transferencia de calor desde la superficie hacia el interior [20].

1.2.2. b. Extracción asistida con ultrasonido. Consiste en permitir el paso de energía ultrasónica, es decir, ondas de sonido a través de un disolvente en fase líquida que a su vez contiene partículas sólidas. Así pues, cuando las ondas alcanzan la superficie en este caso del material vegetal, la energía sónica se transforma en energía mecánica siguiendo el principio de conservación de la energía y varias de las ondas derivadas del choque con el material en conjunto con las condiciones de presión y temperatura, provocan en conjunto el rompimiento de la membrana celular vegetal para así permitir el paso del disolvente al interior de la célula y consecuentemente la extracción de los compuestos de interés [21].

1.2.2. c. Extracción con fluidos supercríticos. Este método cuyo nombre es derivado del uso de solventes a temperatura y presión por encima del punto crítico en donde el compuesto tiene características tanto de su fase gaseosa como de su fase líquida. Normalmente para esta extracción, el fluido más empleado es el dióxido de carbono (CO₂) ya que no es tóxico ni inflamable y puede adquirirse, así como eliminarse fácilmente. Otra de las ventajas del CO₂ es la posibilidad de realizar la extracción en ausencia de luz y oxígeno lo cual implica una disminución significativa del proceso de oxidación de los fitocannabinoides [18].

Aunque se obtienen altos rendimientos de los componentes de interés que son los cannabinoides al emplear únicamente dióxido de carbono como solvente, también existen diversos autores que señalan que al hacer uso de un porcentaje pequeño de un solvente orgánico como el etanol, la composición de cannabinoides en el extracto de cannabis es mayor y además es posible obtener no solamente Δ^9 -THC y CBD sino también CBG y CBN, moléculas que también se encuentran en cantidades importantes y que han tomado auge en la composición de distintos compuestos farmacéuticos [1].

A continuación, en la Tabla 2, se consolida de forma concreta cada una de las principales ventajas y desventajas que caracterizan a los métodos de extracción de cannabinoides considerados previamente:

Tabla 2.

Principales ventajas y desventajas de métodos clásicos y emergentes de extracción de cannabinoides

Método de extracción	Ventajas	Desventajas
<i>Extracción Soxhlet</i>	- Técnica sencilla, pero no efectiva.	- Consumo masivo de solventes orgánicos tóxicos.
<i>Maceración-inmersión en solvente</i>	- Operación asequible y con amplia información. - Facilidad de optimización del sistema puede resultar en un alto rendimiento.	- Tiempos prolongados de extracción. - Múltiples etapas de purificación. - Las condiciones de operación prolongadas y temperaturas altas pueden degradar algunos de los compuestos bioactivos. - Requiere una cantidad significativa de energía para mantener en funcionamiento los ciclos de destilación-evaporación, lo que plantea inconvenientes para llevarlo a escala industrial.

Tabla 2.*Continuación*

Método de extracción	- Ventajas	- Desventajas
<i>Extracción asistida por microondas</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Montaje sencillo consistente en un horno de microondas conectado a un aparato de vidrio apropiado con matraz de fondo redondo y condensador. - Evita la necesidad de secar la matriz vegetal. - Tiempo de procesamiento corto. - Transferencia de masa eficiente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de solvente orgánico. - Requiere mayor investigación para optimizar el proceso, en variables como la elección del solvente, tiempo de extracción, poder de irradiación, temperatura y área de superficie de contacto. - Reporta mayor rendimiento para la extracción de ácidos grasos de la semilla de cannabis. - A escala industrial es restringido. - Opera con frecuencias entre 300 MHz y 300 GHz.
<i>Extracción asistida por ultrasonido</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere una configuración instrumental simple y fácil. - Tiempo de tratamiento corto. - Transferencia de masa eficiente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de solvente orgánico. - Compuestos objetivo: cannabinoides, flavonoides y polifenoles. - A escala industrial es restringido debido a la necesidad de un gran capital para instalar unidades de alta potencia/amplitud. - Falta de conocimientos técnicos y no se conocen condiciones de operación óptimas.

Tabla 2.*Continuación*

Método de extracción	- Ventajas	- Desventajas
<i>Extracción con CO₂ supercrítico</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Técnica idónea para la extracción de compuestos termolábiles (cannabinoides) dado que temperatura supercrítica de CO₂ es cercana a la temperatura ambiente. - Tecnología eficiente ya que con simples cambios de presión permite ajustar la capacidad disolvente. - Las condiciones supercríticas le atribuyen propiedades únicas al CO₂, tales como baja viscosidad y tensión superficial y una alta difusividad. - El CO₂ abandona la matriz vegetal fácilmente por lo que no quedan residuos de este en el extracto y se recupera en alrededor de un 95%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Altos costos de capital asociados a la especificidad de condiciones de operación de los equipos. - Requiere una mayor seguridad dadas las altas presiones de operación.

Nota. La tabla muestra las ventajas y desventajas asociadas a las principales técnicas convencionales y emergentes de extracción de compuestos bioactivos de la matriz vegetal de cannabis.

Teniendo en cuenta cada uno de los principios de las técnicas de extracción de cannabinoides disponibles, se considera conveniente enfocar el estudio de esta investigación en la técnica que hace uso de CO₂ como solvente en condiciones supercríticas debido a que de acuerdo con la revisión bibliográfica frente a las demás metodologías se considera como un proceso más selectivo y por ende, más eficiente frente a los demás métodos expuestos en la Tabla 2 debido a la facilidad de ajuste que presenta para realizar convenientemente la extracción selectiva de cannabinoides a través de cambios sutiles de presión y temperatura manipulando la densidad del fluido supercrítico y por tanto, la solubilidad de los compuestos de interés.

Esta técnica también le permite al solvente atravesar de forma eficaz la materia vegetal de la muestra de cannabis debido a sus propiedades únicas (de transición entre gas y líquido), lo cual se traduce en velocidades superiores de difusión de transferencia de masa [22]. Además, es un proceso con tiempo de procesamiento corto que proporciona un producto libre de solventes por lo que tiene un bajo impacto en el medio ambiente [5] catalogándose como una tecnología emergente "verde" lo que da respuesta a una de las necesidades actuales de los procesos químicos enfocados al cumplimiento de políticas de mitigación del impacto ambiental al evitar el uso de solvente tóxicos y disminuir la generación de residuos.

Por otro lado, el CO₂ supercrítico como solvente presenta varias ventajas debido a que es más económico que los solventes orgánicos usados, así mismo se destaca por no ser tóxico ni inflamable, es relativamente inerte químicamente y su temperatura en condiciones supercríticas es cercana a la temperatura ambiente por lo que es apropiado para la extracción de compuestos bioactivos termolábiles, tales como los cannabinoides [11], lo cual asegura que no se degraden por efecto de la temperatura.

Además, a diferencia de los disolventes orgánicos, el CO₂ supercrítico abandona la matriz vegetal de forma completa y sin esfuerzo, con un consumo energético nulo al final de los ciclos con un fácil ajuste de temperatura y / o presión y dado que el CO₂ recuperado permanece puro es posible recircularlo durante el proceso [22], lo cual compensa los altos costos asociados que en el caso de las técnicas clásicas equivalen a un gran consumo masivo de solventes orgánicos tóxicos con un mayor precio frente a la adquisición del CO₂, además requieren largas horas de funcionamiento para alcanzar buenos rendimientos, lo que consume mucha energía [23]. Asimismo, se necesitan pasos de purificación adicionales para eliminar el solvente y purificar el producto final con el fin de garantizar que sea seguro para el consumo lo cual también tiene asociado un consumo energético particular. Más aún, las condiciones de operación prolongadas pueden degradar algunos de los compuestos bioactivos afectando negativamente la calidad del aceite extraído por lo que tendrá un menor valor comercial.

A pesar de sus altos costos asociados por el manejo de altas presiones esencialmente, de acuerdo con la literatura se han procesado miles de especies de biomasa por medio de este método para la extracción de diferentes compuestos químicos [22] , dado que estos costos se pueden llegar a compensar con la alta calidad del extracto obtenido al cual se le asocia un valor elevado en el mercado enfocado a industrias farmacéuticas principalmente. Así mismo, al ser una tecnología más selectiva y eficiente, con menor número de etapas de purificación y usando

un solvente económico y asequible como el CO₂ con lleva a cubrir de alguna manera parte también del costo energético principalmente de la unidad de extracción.

Por otro lado, si bien se puede llegar a considerar que en Colombia en donde aún este tipo de tecnología de extracción de cannabinoides con fluidos supercríticos se encuentra en una etapa de inicio, desarrollo y puesta en marcha, teniendo presente las múltiples ventajas en eficiencia, bajo impacto ambiental, compensación energética y demás factores expuestos anteriormente, se supone conveniente adoptar este tipo de metodologías frente a procesos convencionales, de hecho en el país ya existen empresas que la han implementado a escala industrial como lo es el caso de Clever Leaves que se destaca en ser el máximo exponente de cultivo y extracción de cannabinoides en Colombia a través del uso de CO₂ supercrítico [24]; también GreenLab ubicada en Tuta-Boyacá, realiza la extracción y procesamiento de cannabis con CO₂ supercrítico [25].

De igual manera, la empresa Didacontrol S.A.S. (Cali, Valle del Cauca) y Tech industries (Bogotá, D.C) son compañías de ingeniería enfocadas en construcción de equipos y plantas industriales para el procesamiento, extracción y refinamiento de cannabis, haciendo uso de tecnologías como fluidos supercríticos [26] lo cual facilita la adquisición de los equipos en el país y, por ende, disminuye costos relacionados a la importación de equipos.

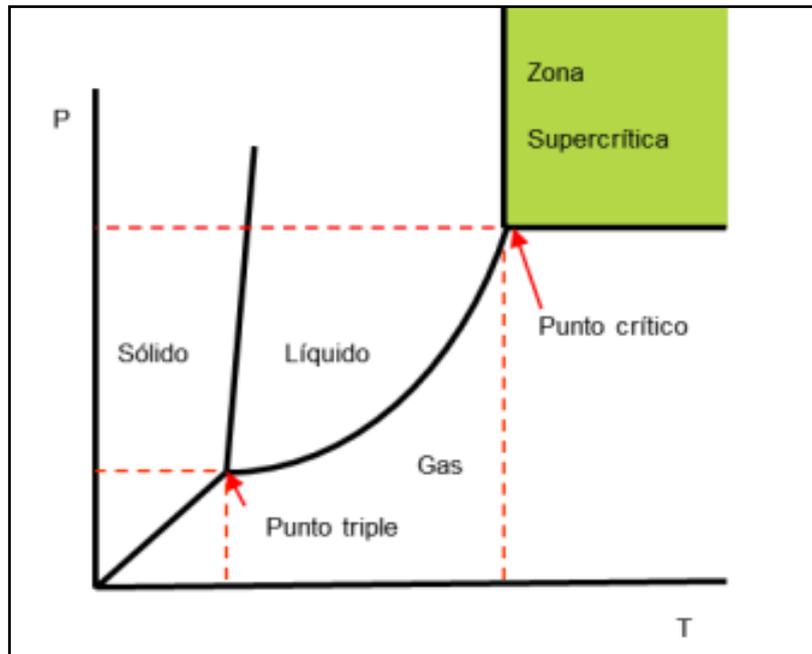
Una vez determinada la técnica de obtención de extracto de cannabinoides se procede a realizar una revisión teórica acerca de las condiciones supercríticas y posibles solventes además de co-solventes que se pueden usar en esta metodología.

1.4. Fluidos supercríticos

Se define como fluido supercrítico al estado de agregación en el que se supera la presión crítica (P_c) y la temperatura crítica (T_c) para una sustancia. En el diagrama de fases que se muestra en la Fig.9, el equilibrio entre las fases líquida y gaseosa se extiende desde el punto triple hasta el punto crítico. Por encima de las condiciones de P_c y T_c se encuentra la zona supercrítica, donde la distinción entre la fase gaseosa y fase líquida es inexistente y la sustancia sólo se puede describir como un fluido.

Figura 9.

Diagrama de fases de una sustancia



Nota. La figura muestra el diagrama de fases que presentaría una sustancia para tu entendimiento y conocimiento de las temperaturas críticas. Tomado de J. A. Bourdon García, “Diseño y construcción de un equipo para extracción con fluidos supercríticos (EFS) en flujo continuo, a nivel de laboratorio, destinado a la obtención de extractos con actividad antioxidante procedentes de residuos agroindustriales,” p. 96, 2017.

Es por esta razón que en el punto supercrítico se presentan propiedades intermedias entre líquido y gas tal como se muestra de forma cuantitativa en la Tabla 3, donde se destaca que la densidad de la fase supercrítica es similar a la de los líquidos, lo que le atribuye un gran poder de solvatación, mientras que la viscosidad es similar a la de los gases y la difusividad es superior a la de los líquidos, lo que favorece la capacidad de penetración en los poros de la muestra vegetal de cannabis [27].

Tabla 3.

Propiedades físicas típicas de fase líquida, gaseosa y fluidos supercríticos

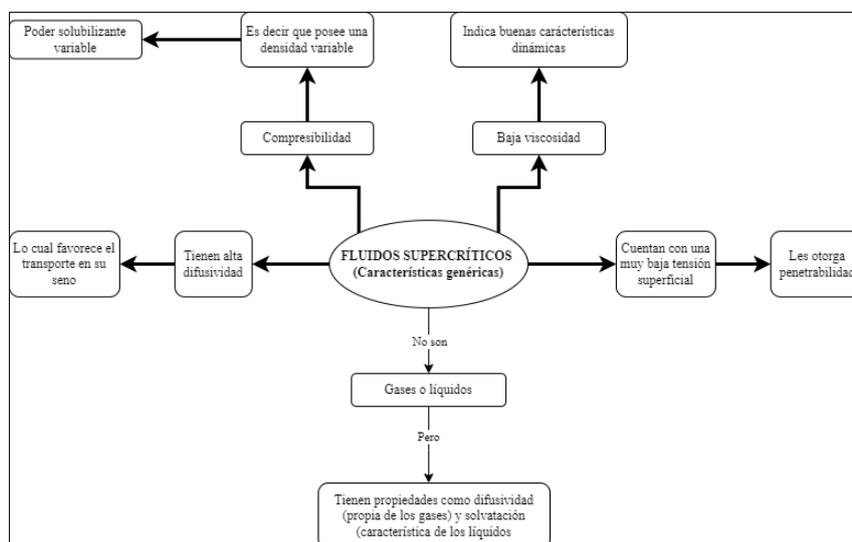
Estado de la materia	Densidad (kg/m ³)	Difusión (mm ² /s)	Viscosidad (μPa.s)
Fase líquida	~1000	~0.001	~ (500-1000)
Fase supercrítica	~100 a1000	~0.01 a 0.1	~ (50-100)
Fase gaseosa	~1	~ (1-10)	~10

Nota. La figura muestra el valor de las propiedades fisicoquímicas de los fluidos supercríticos y su comparación frente a la fase líquida y gaseosa. Tomado de M. Valizadehderakhshan, A. Shahbazi, M. Kazem-Rostami, M. S. Todd, A. Bhowmik, and L. Wang, “Extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. (hemp)-review,” *Agric.*, vol. 11, no. 5, 2021, doi: 10.3390/agriculture11050384.

Las condiciones supercríticas le atribuyen al solvente enormes ventajas que se detallan en la Fig. 10 asociadas a la densidad variable, baja tensión superficial y viscosidad y alta difusividad, cuyos factores son determinantes en el rendimiento y selectividad del proceso [19].de extracción.

Figura 10.

Propiedades únicas de los fluidos supercríticos



Nota. La figura muestra propiedades fisicoquímicas de los fluidos supercríticos. Tomado de Y. R. Cotera and F. A. Yauri, “Influencia de la presión y temperatura en la extracción de aceite esencial inka muña (Satureja inkana) por CO2 supercrítico,” 2018. [En línea] Disponible en: <https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/4784/Cotera%20Curi%20%20Yauri%20Cantorin.pdf?sequence=1>

En la extracción en condiciones supercríticas varios fluidos han sido utilizados tales como, dióxido de carbono, nitrógeno, agua, etanol, n-propano, entre otros que se encuentran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4.

Propiedades físicas típicas de distintos fluidos supercríticos

Fluido supercrítico	Peso molecular (g/mol)	Temperatura crítica (°C)	Presión crítica bar	Densidad en punto crítico (kg/m³)	Nota
Aire	n/a	-140,6	37,7	319,9	Fluidos de tecnología verde y densidades en el punto crítico relativamente altas.
Amoniac (NH ₃)	17,03	132,2	113,3	225	
Nitrógeno (N ₂)	28,01	-147	34	313,3	
Agua (H ₂ O)	18,02	373,9	220,6	322	
Dióxido de carbono (CO ₂)	44,01	30,9	73,7	467,6	Tecnología más verde y con alta densidad en el punto crítico
Clorotrifluorometano (CClF ₃)	104,5	28,8	38,8	582,9	Mayores densidades en el punto crítico, pero peligrosos para el medio ambiente.
Diclorofluorometano (CHCl ₂ F)	102,9	178,3	51,8	526,1	
Octafluorometano (C ₃ F ₈)	188	71,9	26,8	629	

Tabla 4.*Continuación*

Fluido supercrítico	Peso molecular (g/mol)	Temperatura crítica (°C)	Presión crítica bar	Densidad en punto crítico (kg/m ³)	Nota
Acetona (C ₃ H ₆ O)	58,08	235,1	46,4	278	
Benceno (C ₆ H ₆)	78,11	289	49	30,9	
Dimetiléter (CH ₃) ₂ O	46,1	127,1	53,7	277	Densidades más bajas y peligrosos para el medio ambiente
Etano (C ₂ H ₆)	30,07	32,2	48,7	206,2	
Etanol (C ₂ H ₅ OH)	46,07	240,9	60,6	276	
Etileno (C ₂ H ₄)	28,05	9,2	50,4	214,2	
Metano (CH ₄)	16,04	-82,6	45,9	162,7	
Metanol (CH ₃ OH)	32,04	239,4	81	275,5	
n-Propano (C ₃ H ₈)	44,1	96,7	42,5	220,5	
Propileno (C ₃ H ₆)	42,08	91,9	45,5	230,1	

Nota. La figura muestra el valor de las propiedades fisicoquímicas de diferentes fluidos supercríticos junto con sus ventajas y limitaciones. Tomado K. Y. Khaw, M. O. Parat, P. N. Shaw, and J. R. Falconer, “Solvent supercritical fluid technologies to extract bioactive compounds from natural sources: A review,” *Molecules*, vol. 22, no. 7, 2017, doi: 10.3390/molecules22071186..

Sin embargo el CO₂ es el solvente supercrítico más común en la industria debido a la practicidad de su uso, dado que de acuerdo con la Tabla 4, no es tóxico, su temperatura crítica es cercana a la temperatura ambiente (30,9°C) y su presión no es tan alta (73,7 bar), en comparación con otro tipo de solventes que pueden usarse en condiciones supercríticas, lo cual implica que los equipos diseñados para el manejo de este tipo de condiciones de operación pueden llegar a reducir los costos en cierta medida dado que por ejemplo, el grosor de las paredes de estos no deben soportar relativamente tan altas presiones. Además, presenta una alta densidad en el punto crítico, lo cual le atribuye un gran poder disolvente.

Así mismo, se tiene en cuenta la facilidad que representa el manejo del dióxido de carbono registrado por la FDS (Food and Drugs Administration) como solvente seguro para

extracciones industriales [30]. Algunos autores como Khaw, Parat, Shaw & Falconner [29], resaltan que esta sustancia además de encontrarse disponible fácilmente como ya se mencionó, es de carácter reusable, y tiene una baja temperatura crítica y relativamente baja presión crítica

A pesar de la gran variedad de ventajas que posee este solvente y por las cuales será usado en este estudio como solvente; es importante tener en cuenta una limitación y es que es útil únicamente para pequeñas moléculas no polares; positivamente este obstáculo puede ser superado con la adición de un cosolvente [29].

1.4.1. Cosolventes

Los cosolventes normalmente son sustancias orgánicas polares que permiten no solamente modificar la selectividad del solvente principal (scCO₂) mejorando de esta forma los rendimientos de extracción, sino que también de acuerdo con la bibliografía, se ha demostrado que la adición de modificadores o cosolventes ayuda a la solubilidad del compuesto objetivo al proporcionar una interacción química específica con el soluto deseado, en este caso con los cannabinoides.

Se han informado varios cosolventes para la extracción con scCO₂, incluidos ácidos, alcoholes de bajo peso molecular, aldehídos, ésteres y cetonas [22], tal como se muestra en la Tabla 5. Algunos otros estudios, reportan un mayor uso para la extracción supercrítica con n-hexano, etanol, metanol y agua, de los cuales el segundo y el tercero pueden variar su concentración [31].

Tabla 5.

Solventes orgánicos populares de baja masa molecular

Nombre	Polaridad	Masa molar (g/mol)	Punto de ebullición
Etanol (C ₂ H ₅ OH)	Polar	46,07	78,4
Butano (C ₄ H ₁₀)	No polar	58,12	-1,0
Hexano (C ₆ H ₁₄)	No polar	86,18	68,0
Metanol (CH ₃ OH)	Polar	32,04	64,7
Acetona (C ₃ H ₆ O)	Polar	58,08	56,0

Nota. La figura muestra las propiedades fisicoquímicas de los solventes orgánicos populares de baja masa molecular empleados como modificadores en extracciones supercríticas. Tomado de M. P. Lazarjani, O. Young, L. Kebede, and A. Seyfoddin, “Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review,” *J. Cannabis Res.*, vol. 3, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s42238-021-00087-9.

De manera general, el etanol se ha utilizado principalmente debido a que presenta una baja masa molar, tiene un punto de ebullición relativamente bajo y alta volatilidad, lo que indica su capacidad para separarse fácilmente del extracto a bajas temperaturas después del proceso de extracción. También es un cosolvente polar por lo que permite ampliar el rango de extracción junto con el scCO₂ (apolar) ya que de acuerdo con la literatura se ha informado que una mezcla de solventes polares y no polares ha logrado un rendimiento más alto para todos los compuestos en la planta de cannabis [18]. Así mismo se reporta en otros artículos científicos el uso del etanol como cosolvente en extracciones de cannabinoides con scCO₂ [15][32].

De acuerdo con los anteriores factores, en el presente estudio se ha optado por elegir el etanol como cosolvente, siendo este también el que es mayormente implementado en la industria, de fácil acceso y que según la farmacopea USP que rige en Colombia, esta sustancia está catalogada como -clase 3- dentro del apartado de *solventes residuales con baja toxicidad y riesgo para la salud humana* [30] por lo que no hay realmente un límite de exposición basado en el riesgo para la salud, sin embargo, se acepta un valor de 5000 ppm en productos fármacos, cuyo valor es superior frente a los disolventes residuales de clase 1 que deben evitarse y los de clase 2 que deben limitarse. Esta información se encuentra en la Tabla 6 que se muestra a continuación:

Tabla 6.

Clasificación de disolventes residuales y sus evaluaciones

Clase de disolventes residuales	Evaluación	Compuestos	Límite de concentración en fármacos (ppm)
Clase 1	Carcinógenos para los seres humanos y son disolventes conocidos especialmente por tener propiedades de destrucción de la capa de ozono.	Benceno	2
		Tetracloruro de carbono	4
		1,2-Dicloroetano	5
		1,1-Dicloroetano	8
		1,1,1-Tricloroetano	1500
Clase 2	Sustancias carcinógenas y no genotóxicas, posibles agentes causantes de otras toxicidades irreversibles tales como neurotoxicidad o teratogenicidad.	Acetonitrilo	410
		Clorobenceno	360
		Cloroformo	60
		Cumeno	70
		Ciclohexano	3880
		Etilenglicol	620
		Hexano	290
		Metanol	3000
Tolueno	890		

Tabla 6.*Continuación*

Clase de disolventes residuales	Evaluación	Compuestos	Límite de concentración en fármacos (ppm)
Clase 3	Disolventes con bajo potencial tóxico para los seres humanos; no es necesario un límite de exposición basado en el riesgo para la salud.	Ácido acético Acetona Etanol Heptano Pentano Éter etílico	~5000 (aceptable pero no hay un valor establecido)

Nota. La figura muestra la clasificación de disolventes residuales, sus evaluaciones, ejemplos de compuestos y el límite de concentración en fármacos de acuerdo a la Farmacopea USP. Tomado de World Health Organization *et al.*, “U.S. Pharmacopeia National Formulary,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 7, no. 2, pp. 587–592, 2017, [En línea]. Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/generalChapter467Current.pdf

Ahora bien, naturalmente podría suponerse que para la extracción se debe manejar siempre una alta pureza de etanol con el fin de favorecer la selectividad del proceso y alcanzar un mayor rendimiento teniendo presente cada una de las ventajas que posee el uso de un co-solvente durante el proceso de extracción, sin embargo, resaltando los enlaces fenólicos de los cannabinoides, los grupos hidroxilos de un co-solvente 50% o 70% etanol-agua por ejemplo, favorecen la formación de enlaces de hidrógeno con los solutos derivándose de esto una extracción eficaz gracias a la polaridad y cadena corta principalmente del agua [31].

Es decir que, no necesariamente se debe manejar una alta pureza (96-99%) para el cosolvente en cuestión, porque los rendimientos llegan a ser mayores si se presenta el caso de etanol diluido a los porcentajes ejemplificados ya que la adición del agua mejora la solubilidad de los fenoles debilitando los enlaces de hidrógeno y así mismo, mejora la cualidad permeable del tejido de la matriz vegetal obteniendo como resultado un mejor transporte masa en una etapa difusiva [31].

No obstante, aunque el agua también pueda registrarse como un posible co-solvente, esta no favorece la extracción de compuestos fenólicos, en este caso terpenofenólicos como lo son los cannabinoides si se llega a encontrar en mayor proporción que una sustancia orgánica

debido a que presenta una tensión superficial y viscosidad elevados que dificultaría la absorción del solvente, es decir el fluido supercrítico en los sitios activos [31] (*intersticios*, ver Capítulo de Modelo de Transferencia de Masa) de la matriz vegetal.

1.5. Simulación de procesos químicos

Es una técnica que permite evaluar de forma rápida un proceso y genera un mayor conocimiento del comportamiento de este debido a que representa las transformaciones químicas o físicas a través de un modelo matemático que implica balances de masa y energía acoplados con el equilibrio de fases y con la cinética de las ecuaciones.

Lo anterior con el fin de establecer y/o predecir el comportamiento de un proceso determinado, en el que algunos datos de los equipos utilizados son de conocimiento general. En cuanto a los modelos matemáticos utilizados en la simulación, incluyen ecuaciones lineales, no lineales y diferenciales, que representan a los equipos, operaciones del proceso, sus especificaciones y las propiedades fisicoquímicas [33].

Un aspecto muy importante en los simuladores de procesos es la disponibilidad de propiedades termodinámicas y de transporte de las corrientes del proceso, estos requerimientos son fundamentales al igual que los datos experimentales para obtener correlaciones apropiadas de las propiedades y asegurar resultados altamente confiables.

La estrategia general del diseño de procesos químicos puede considerarse constituida por tres etapas: síntesis de procesos, simulación de procesos y optimización [33].

2. MODELOS TERMODINÁMICOS

Los fluidos supercríticos (SCF) son catalogados como solventes poderosos debido a sus múltiples propiedades únicas por lo que se les atribuye un gran potencial en procesos de extracción. No obstante, se requieren modelos matemáticos fiables y versátiles enfocados a la termodinámica de equilibrio de fases que permitan realizar de forma adecuada el diseño y evaluación de este tipo de procesos de separación [34].

Dentro de los aspectos del comportamiento de los fluidos supercríticos que los hace especialmente difíciles de modelar se destaca su naturaleza matemáticamente singular, así como la gran asimetría de la mayoría de los sistemas de interés, teniendo en cuenta que este parámetro hace referencia a sistemas con grandes diferencias tanto en tamaño como en las fuerzas atractivas de las moléculas involucradas [34].

El modelamiento termodinámico de equilibrio de fases en la región supercrítica se puede realizar mediante dos enfoques principales:

El método más común trata la fase SCF como un gas denso y hace uso de ecuaciones de estado. En este caso, los resultados suelen ser muy sensibles a las energías de interacción y los factores de tamaño, por lo que de acuerdo con la literatura este enfoque brinda una buena predicción del equilibrio de fases solo para mezclas de hidrocarburos, gases inorgánicos y algunas otras pocas sustancias en una amplia gama de temperaturas y presiones, incluso cerca de la región crítica [35]. Es por esto que es necesario incluir reglas de mezcla mejoradas para realizar una mejor estimación de las propiedades termodinámicas del sistema [34], por lo que se ha estudiado activamente y se han aplicado con éxito algunas reglas de mezcla utilizando ecuaciones de estado con modelos de exceso de energía libre de Gibbs en sistemas muy complejos de naturaleza diversificada que cubren amplios rangos de temperatura y presión [36].

El segundo enfoque trata la fase supercrítica como un líquido extendido y hace uso de modelos de coeficientes de actividad, los cuales proporcionan una buena predicción del equilibrio de fases para mezclas líquidas de todas las especies fuera de la región crítica de las mismas [35], por lo que este método de modelamiento se destaca por permitir tener mejores resultados.

Por otro lado, es necesario tener en cuenta una consideración importante en los procesos de separación con fluidos supercríticos respecto a abordarse el efecto de las interacciones soluto/soluto. En la mayoría de los modelos de solubilidades supercríticas, los investigadores asumen una dilución infinita de todos los solutos, es decir, no se consideran interacciones soluto/soluto debido a que las fracciones molares generalmente están por debajo de 10^{-2} o 10^{-3} . Es por esta razón que, en este estudio todas las interacciones que se consideraran en el modelamiento termodinámico corresponden a solvente (CO_2)-solute (cannabinoides) [34] pues dado el bajo porcentaje de cosolvente este no es considerado.

Así mismo, es relevante destacar que el tipo de equilibrio de fases que se considera en procesos de extracción de solutos presentes en matrices sólidas, como en este caso, las flores de cannabis, haciendo uso de fluidos supercríticos corresponde a un equilibrio denominado *sólido-fluido* [34].

2.1. Modelos termodinámicos del sistema

Ahora bien, la termodinámica asociada al sistema además de las condiciones de operación también depende de la polaridad de las moléculas involucradas (Tabla 7); de forma general el CO_2 considerado como un solvente no polar y los cannabinoides correspondientes a los solutos de interés que se definen como poco polares, no obstante, de acuerdo con la literatura los cannabinoides son solubles tanto en disolventes polares como no polares [37], es por esta razón que el uso de un cosolvente polar como el etanol puede llegar a ampliar el rango de extracción. Cabe aclarar que, este compuesto no será considerado de forma relevante en el modelamiento termodinámico debido a que, al ser empleado en pequeñas proporciones siendo estas aproximadamente del 5 al 10% mol de EtOH [29] durante la extracción, si bien tiene la capacidad de alterar la polaridad del scCO_2 además de otras de sus propiedades, se puede asumir que no participa directamente y con mayor relevancia en el equilibrio establecido en la mezcla. [32]

Tabla 7.

Polaridad de los compuestos principales del sistema

COMPONENTE	POLARIDAD
scCO ₂	No polar
Cannabinoides	Poco polar

Nota. La tabla señala la polaridad de los solutos y el solvente principal.

Adicionalmente se requiere considerar el aspecto supercrítico, dado que no todos los modelos termodinámicos tienen el ajuste adecuado para predecir el comportamiento de una mezcla por encima del punto crítico.

Así pues, en primera instancia se tiene en consideración un modelo de actividad sencillo como lo es NRTL ya que además puede ayudar a representar la no idealidad del fluido supercrítico. No obstante, a pesar de que este modelo requiere únicamente tres parámetros de interacción binaria definidos originalmente por los autores del mismo como a_{12} , a_{21} y α_{12} [38] apoyándose a su vez en otros parámetros dependientes de la temperatura con los cuales se realiza una regresión basada en el equilibrio líquido-vapor [39] presente en el fluido supercrítico sin considerar hasta el momento el soluto existente en la fase sólida, se atiende al hecho de que en la mayoría de los casos la densidad es variable (ver Fig. 10) como consecuencia de los cambios en la presión y la temperatura por lo que normalmente resulta más sencillo tratar del fluido supercrítico como un gas de alta presión derivándose de esto el requisito de usar también ecuaciones empíricas o de estado [40].

Ahora bien, si se comprende el sistema como el equilibrio sólido-fluido estipulado al inicio de este capítulo es de vital importancia tener acceso a los parámetros de interacción binaria del modelo NRTL para el sistema compuesto entre el solvente (scCO₂) y los solutos (cannabinoides) los cuales aún no han sido reportados en la literatura; esto indica que no se ha realizado un proceso de experimentación con enfoque en este algoritmo y de acuerdo a Ismadji y Chun [40] todo modelo o correlación que tenga por objetivo lograr describir el equilibrio sólido o líquido con un fluido supercrítico requiere parámetros de ajuste que se obtienen únicamente mediante información experimental.

De esta manera, el empleo de NTRL como modelo de actividad no es viable por el momento, dada las limitaciones para el sistema en cuestión respecto a parámetros requeridos y de datos experimentales para estimar otros.

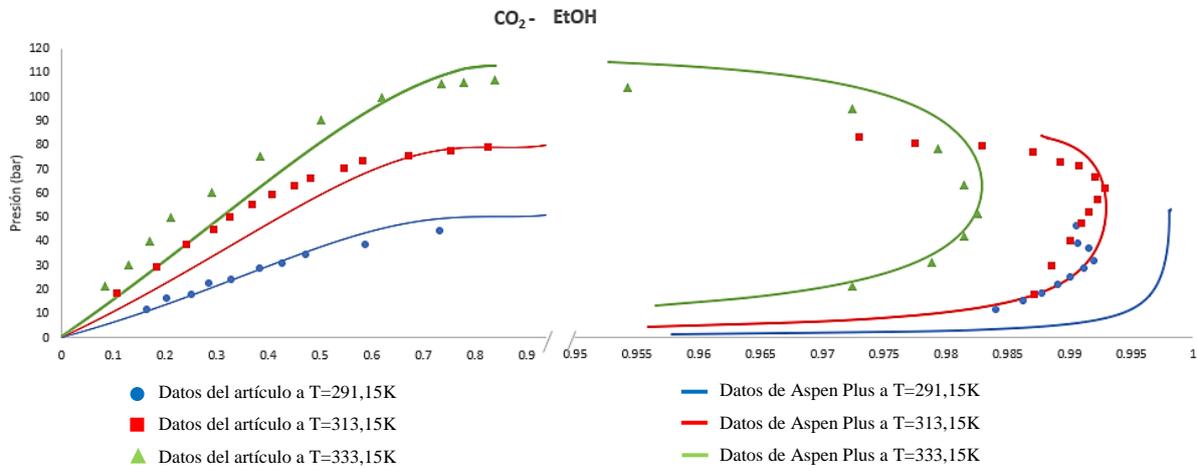
De acuerdo con lo anterior, se revisa el otro enfoque termodinámico inicialmente reproduciendo los resultados del artículo de Ravetti [41], el cual presenta un análisis amplio acerca de los modelos termodinámicos que más se adecuan a las condiciones supercríticas en la mezcla ternaria: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{Etanol}$; pues si bien no es el sistema de interés del proyecto, es relevante realizar los cálculos de los resultados presentados en el artículo, puesto que los mismos están vinculados al uso de simuladores de procesos comerciales (Software PRO/II y ProSim), el cual difiere del que se utilizará para el desarrollo del proyecto, pero operan bajo el mismo principio y además este análisis proporciona datos experimentales junto con el ajuste haciendo uso de distintos modelos.

Conforme a lo anterior, algunos de los modelos termodinámicos estudiados son VTPR, PR-MHV2-UNIFAC, SRK-MHV2-UNIFAC y también se seleccionó para la investigación de dichos autores, la EoS de SAFT de cadena perturbada polar que se deriva de la teoría de los fluidos asociados estadísticos (PPC-SAFT). Así pues, para el sistema binario $\text{scCO}_2 + \text{Etanol}$ analizado a tres temperaturas diferentes mediante el modelo de SRK-MHV2-UNIFAC catalogado por los autores como aquel que presenta el mejor ajuste, se obtuvieron los resultados apreciables en la Fig. 11 donde se puede observar que se obtuvo la misma tendencia de los datos hallados por medio del modelo SRK-MHV2-UNIFAC respecto a los datos experimentales.

Incluso, las desviaciones respecto a los datos experimentales del artículo y los datos obtenidos teóricamente con el simulador Aspen Plus V9 para la fase líquida (parte izquierda de Fig. 11) a una temperatura de 291,15K, no superan tan siquiera el 1% de error para el sistema binario de $\text{CO}_2 - \text{EtOH}$. No obstante, a temperaturas mayores de 313,15 K y 333,15 K, la fase gaseosa presenta mayores desviaciones que coinciden con las reportadas en el artículo de referencia.

Figura 11.

Diagrama de fases P-x-y. Sistema CO₂ + EtOH



Nota. La figura muestra el comportamiento del sistema binario tanto en la fase líquida (izquierda) como en la fase gaseosa (derecha) contrastando los valores indicados en el artículo de estudio y el simulador de procesos Aspen Plus. Datos tomados de R. Ravetti Duran, P. Escudero Falsetti, L. Muhr, R. Privat, and D. Barth, “Phase Equilibrium Study of the Ternary System CO₂ + H₂O + Ethanol At Elevated Pressure: Thermodynamic Model Selection. Application to Supercritical Extraction of Polar Compounds,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 138, no. December 2017, pp. 17–28, 2018, doi: 10.1016/j.supflu.2018.03.016

De acuerdo con la revisión realizada anteriormente donde se evaluaron 4 modelos termodinámicos distintos reproduciendo los resultados del autor [41] pero ahora haciendo uso del simulador de Aspen Plus y mediante la realización de cálculos complementarios debido al equilibrio de fases particularmente en cuestión, se decide tomar como punto de partida el modelo termodinámico correspondiente a SRK-MHV2-UNIFAC, puesto que presentó el mejor ajuste observado de forma gráfica aun tratándose de un sistema diferente al del presente proyecto pero que involucra CO₂ y etanol y lo más relevante en condiciones de operación supercríticas.

2.1.1. Modelo SRK-MHV2-UNIFAC

Este modelo termodinámico incluye la ecuación de estado de Soave-Redlich- Kwong (SRK) gracias a que permite la extrapolación de datos por encima de los límites que puede suponer trabajar a condiciones supercríticas. Así mismo, involucra la segunda modificación de las reglas de mezcla de Huron Vidal (MHV2) que son ampliamente usadas para acompañar

sistemas que operan a altas presiones, de igual manera se utiliza en sistemas asimétricos no ideales donde las moléculas son diferentes en tamaño [24], como en este caso, el peso molecular del fluido CO₂: 44,01 g/mol y cannabinoides; Δ⁹-THC: 314,45 g/mol, CBD: 314,47 g/mol y CBN: 310,43 g/mol.

Los autores de esta regla de mezcla fueron los primeros en combinar una EoS con un modelo G^E para representar disoluciones altamente no ideales, de esta forma combinaron un modelo exitoso para G^E o de contribuciones de grupo con ecuaciones de estado capaces de describir el equilibrio líquido-vapor a altas presiones y temperaturas, incluyendo sistemas que contienen componentes supercríticos, considerando las moléculas de gas como nuevos grupos en las tablas de parámetros de UNIFAC y determinando los valores numéricos correspondientes para los parámetros de interacción de grupo [42].

Asimismo, el uso de modelos EoS/G^E tiene dos objetivos principales, en primer lugar, mejorar el rango de aplicabilidad de EoS para incluir los equilibrios VLE, GLE y LLE de alta presión para mezclas de componentes de gran complejidad y asimetría en tamaño y energías; y segundo, reproducir a bajas presiones los modelos de coeficientes de actividad incorporados, permitiendo el uso de los parámetros de interacción existentes de los modelos de coeficientes de actividad [43].

Esta regla de mezcla se ha combinado también con modelos de Wilson o NRTL y ha resultado muy satisfactoria en la descripción de algunos sistemas altamente no ideales [42].

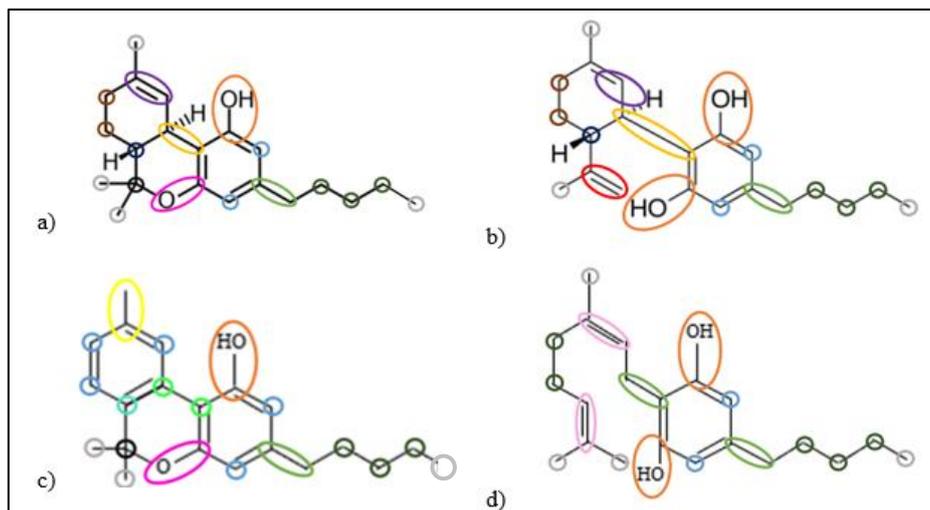
No obstante debido a la disponibilidad de datos como anteriormente se indicó, se involucra el modelo de coeficientes de actividad UNIFAC modificado, en este caso se ha elegido la versión de Dortmund puesto que este permite analizar moléculas que presentan información muy limitada respecto a distintas propiedades requeridas para su modelamiento termodinámico, como es el caso de los cannabinoides, por lo que se hace necesario realizar el análisis por contribución de grupos con el fin de realizar la estimación de la interacción entre las moléculas involucradas en el sistema ya que como fue mencionado previamente, otros modelos de actividad como NRTL requieren de la experimentación para obtener los parámetros de interacción binaria por medio del método de regresión de datos.

Ahora bien, para la aplicación de este modelo, se inicia por la clasificación de los grupos que componen cada una de las moléculas; esto, con el fin de dar inicio a la aplicación del modelo de actividad citado que viene dado por la contribución de grupos.

Es este punto, es relevante destacar que la estructura química de los cannabinoides en general se define como una disposición carbocíclica con 21 carbonos, formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno [37].

Figura 12.

Identificación de subgrupos UNIFAC en las moléculas de cannabinoides



Nota. La figura muestra: a) Molécula de Δ^9 -THC, b) Molécula de CBD, c) Molécula de CBN, d) Molécula de CBG. El dióxido de carbono se encuentra como un solo grupo, por lo tanto, no se considera dentro de la clasificación.

Cabe aclarar que, así como existen grupos, también estos se encuentran divididos en subgrupos que hacen referencia a una mayor especificación del tipo de enlace que se puede estar presentando en la molécula, destacándose entre estos, subgrupos tales como AcOH, CH₃, CH₂, c-CH=C apreciables en los cannabinoides estudiados. En la Fig.12 se encuentran los subgrupos identificados de cada molécula mientras que en la Tabla 8 se especifica la cantidad de estos presentes en las mismas.

Tabla 8.

Conteo de subgrupos identificados en cada molécula.

Color	Subgrupo	N°
Orange	AcOH	1
Blue	AcH	2
Green	AcCH2	1
Yellow	AcCH	1
Brown	c-CH2 (en ciclo)	2
Purple	c-CH=C (en ciclo)	1
Dark Blue	c-CH (en ciclo)	1
Black	c-C (en ciclo)	1
Pink	CHO	1
Grey	CH3	4
Dark Green	CH2	3

a)

Color	Subgrupo	N°
Orange	AcOH	2
Blue	AcH	2
Green	AcCH2	1
Yellow	AcCH	1
Brown	c-CH2 (en ciclo)	2
Purple	c-CH=C (en ciclo)	1
Dark Blue	c-CH (en ciclo)	1
Red	CH2=C	1
Grey	CH3	3
Dark Green	CH2	3

b)

Color	Subgrupo	N°
Orange	AcOH	1
Blue	AcH	5
Green	AcCH2	1
Light Green	AC (unido a otro carbono alifático)	2
Cyan	ACC (unido a un carbono normal)	1
Black	c-C (en ciclo)	1
Pink	CHO	1
Yellow	AcCH3	1
Grey	CH3	3
Dark Green	CH2	3

c)

Color	Subgrupo	N°
Orange	AcOH	2
Blue	AcH	2
Green	AcCH2	2
Pink	CH=C	2
Grey	CH3	4
Dark Green	CH2	5

d)

Nota. La figura muestra: a) Molécula de Δ^9 -THC, b) Molécula de CBD, c) Molécula de CBN, d) Molécula de CBG. El dióxido de carbono se encuentra como un solo grupo, por lo tanto, no se considera dentro de la clasificación.

Una vez realizado el procedimiento anterior, se continúa con la recopilación de datos para la aplicación del modelo estos son normalmente el volumen (R_k) y el área de superficie (Q_k) además de los parámetros de interacción de los grupos para los cuales se emplean bases de datos como la que se encuentra disponible en la página web del consorcio UNIFAC Dortmund o como la del NIST que también emplea las ecuaciones de UNIFAC Dortmund para la resolución de sistemas por contribución de grupos.

Cabe resaltar que lo ideal siempre será que en la base de datos que se emplee, se encuentren todos los grupos a analizar, pues no es posible realizar una combinación de parámetros de interacción binaria entre bases de datos, ya que el algoritmo con el que estos fueron hallados suele ser diferente entre una matriz de información y otra.

En la Tabla 9, se encuentra un resumen en conjunto de lo presentado en la Fig. 12 y Tabla 8 así como también los valores ya mencionados de R y Q, adicionalmente se expresan

las especies como $\nu_k^{(i)}$ donde i hace referencia a cada molécula presente siendo el orden: 1) Δ^9 -THC, 2) CBD, 3) CBN, 4) CBG y 5) CO₂.

Tabla 9.

Valores de R y Q de las moléculas. Resumen de información.

GRUPO PRINCIPAL	SUBGRUPO	k	Rk	Qk	$\nu_k^{(1)}$	$\nu_k^{(2)}$	$\nu_k^{(3)}$	$\nu_k^{(4)}$	$\nu_k^{(5)}$
1	CH ₃	1	0,6325	1,0608	4	3	3	4	0
	CH ₂	2	0,6325	0,7081	3	3	3	5	0
2	CH ₂ =C	7	1,2832	1,2489	0	1	0	0	0
	CH=C	8	1,2832	0,8962	0	0	0	2	0
3	ACH	9	0,3763	0,4321	2	2	5	2	0
	AC	10	0,3763	0,2113	0	0	3	0	0
4	ACCH ₃	11	0,9100	0,9490	0	0	1	0	0
	ACCH ₂	12	0,9100	0,7962	1	1	1	2	0
	ACCH	13	0,9100	0,3769	1	1	0	0	0
	ACC	195	0,5847	0,1200	0	0	1	0	0
8	ACOH	17	1,0800	0,9750	1	2	1	2	0
10	CHO	20	0,7173	0,7710	1	0	1	0	0
42	c-CH ₂	78	0,7136	0,8635	2	2	0	0	0
	c-CH	79	0,3479	0,1071	1	1	0	0	0
	c-C	80	0,3470	0,0000	1	0	1	0	0
95	c-CH=C	202	0,8616	0,6440	1	1	0	0	0
26	CO ₂	26	2,5920	2,5220	0	0	0	0	1

Nota. La tabla muestra los subgrupos presentes en las moléculas de los cannabinoides y el solvente principal, con los valores de R y Q para uso en el modelo de actividad. Tomado de T. Group-group, “List of Supplementary Material Table 1 . Main groups , sub groups and pure component parameters for NIST-Modified,” pp. 1–43

Los parámetros de interacción binaria disponibles están de acuerdo a la Fig.13, donde aquellos que corresponden al CO₂ se pueden encontrar en otras bases de datos como lo es la de Lingby, sin embargo, como ya se mencionó, no es posible mezclar la información que presentan las bases de datos.

Figura 13.

Matriz resumen de disponibilidad de parámetros binarios UNIFAC Do

Grupo principal	"NOMBRE" DEL GRUPO									
	1 (CH2)	2 (C=C)	3 (ACH)	4 (ACCH2)	8 (ACOH)	10 (CHO)	42 (c-CH2)	95 (c-C=C)	26 (CO2)	
1 (CH2)	0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2 (C=C)	✓	0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3 (ACH)	✓	✓	0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4 (ACCH2)	✓	✓	✓	0	✓	✓	✓	✓	✓	X
8 (ACOH)	✓	✓	✓	✓	0	X	✓	X	X	X
10 (CHO)	✓	✓	✓	✓	X	0	✓	X	X	X
42 (c-CH2)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	0	✓	X	X
95 (c-C=C)	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	0	X	X
26 (CO2)	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	0	0

Nota. La figura muestra la verificación de la información disponible sobre los parámetros de interacción entre grupos. Los parámetros verificados para el CO₂ corresponden a su disponibilidad en la base de datos de Lingby, no obstante, no es posible la combinación de bases de datos de este modo por diferencias en la regresión para la obtención de los valores de interacción.

Luego de haber recopilado la información requerida, se procede a calcular el valor del logaritmo natural del coeficiente de actividad de la especie (γ -gamma) mediante UNIFAC (Do) para lo cual se emplean las siguientes ecuaciones:

$$r_i = \sum_k v_k^{(i)} R_k \quad (2-1)$$

$$q_i = \sum_k v_k^{(i)} Q_k \quad (2-2)$$

Continuando con las ecuaciones del modelo.

$$e_{mi} = \frac{v_k^{(i)} Q_k}{q_i} \quad (2-3)$$

$$\tau_{mk} = \exp\left(\frac{-A_{nm} + B_{nm}T + C_{nm}T^2}{T}\right) \quad (2-4)$$

$$\beta_{ik} = \sum_m e_{mi} \tau_{mk} \quad (2-5)$$

Para la ecuación (2-5) se reemplazan los valores de e_{mi} y τ_{mk} obtenidos de las ecuaciones (2-3) y (2-4) respectivamente, de las cuales la segunda mencionada se encuentra en el desarrollo del modelo UNIFAC Do por Weidlich y Gmehling [45].

$$\theta_k = \frac{\sum_i x_i q_i e_{mi}}{\sum_j x_j q_j} \quad (2-6)$$

Igualmente, para la ecuación (2-6) se reemplazan los valores de q_i y e_{mi} obtenidos de las ecuaciones (2-2) y (2-3) respectivamente; adicionalmente el valor de x_i es ingresado y corresponde a la composición de las especies.

$$s_k = \sum_m \theta_k \tau_{mk} \quad (2-7)$$

Para la ecuación (2-7) se reemplazan los valores obtenidos en la ecuación (2-5) y (2-6). Luego de ello se procede a calcular el coeficiente de actividad combinatoria (ecu.2-8) y residual (ecu.2-9) [45].

$$\ln \gamma_i^C = 1 - V'_i + \ln V'_i - 5q_i \left(1 - \frac{V_i}{F_i} + \ln \frac{V_i}{F_i}\right) \quad (2-8)$$

Con

$$V_i = \frac{r_i}{\sum_j x_j r_j} \quad (2-8.1)$$

$$V'_i = \frac{r_i^{3/4}}{\sum_j x_j r_j^{3/4}} \quad (2-8.2)$$

$$F_i = \frac{q_i}{\sum_j x_j q_j} \quad (2-8.3)$$

$$\ln \gamma_i^R = q_i \left[1 - \sum_k \left(\theta_k \frac{\beta_{ik}}{s_k} - e_{ki} \ln \frac{\beta_{ik}}{s_k}\right)\right] \quad (2-9)$$

Finalmente se calcula el logaritmo natural del coeficiente de actividad con la ecuación (2-10).

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (2-10)$$

Se procede a calcular la energía de Gibbs, donde el valor de R corresponde a la constante de los gases [8.314 J·mol⁻¹·K⁻¹] y T es la temperatura del sistema [K].

$$g^E = RT \sum_i x_i \ln \gamma_i \quad (2-11)$$

Posterior al cálculo de la ecuación (2-11) se hace uso de la regla de mezcla, la cual sirve como puente entre el modelo de actividad y la ecuación de estado. Para ello, se tiene la ecuación (2-12) que al ser desarrollada para encontrar el valor de *alpha* (α) resulta en una ecuación cuadrática, lo que quiere decir que existen dos posibles soluciones para la expresión [46].

$$q_1 \left(\alpha - \sum x_i a_i \right) + q_2 \left(\alpha^2 - \sum x_i a_i^2 \right) = \frac{g^E}{RT} + \sum x_i \ln \frac{b}{b_i} \quad (2-12)$$

Ahora bien, para tener todos los valores de la ecuación (2-12) se conoce que q_1 y q_2 equivalen a -0,4783 y -0,0047 respectivamente, además de las ecuaciones a continuación [46]:

$$\alpha_i = \frac{a_i}{b_i RT} \quad (2-13)$$

$$a_i = 0,42748 \left(\frac{RT_{C(i)}}{P_{C(i)}} \right) \left[1 + m_{(i)} \left(1 - \sqrt{\frac{T}{T_{C(i)}}} \right) \right]^2 \quad (2-13.1)$$

**Los valores de Tc y Pc son la temperatura y presión crítica respectivamente

$$m_i = 0,480 + 1,574\omega - 0,176\omega^2 \quad (2-13.2)$$

**El valor de ω es el factor acéntrico

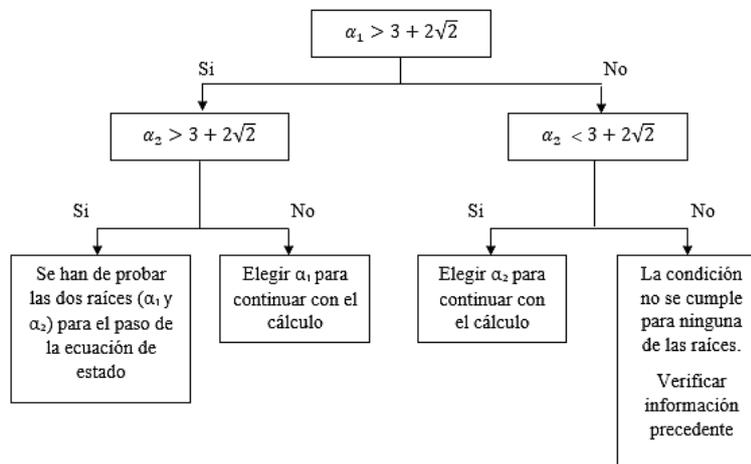
$$b_m = \sum_i x_i b_i \quad (2-14)$$

$$b_i = 0,08664 \left(\frac{RT_{C(i)}}{P_{C(i)}} \right) \quad (2-14.1)$$

Aclarado el punto anterior, se plantea el código con la restricción de que Alpha debe ser mayor a $3 + 2\sqrt{2} \approx 5,83$ y por lo tanto debe ser positivo [47]. Así pues, al ser una ecuación cuadrática se contemplan cuatro escenarios posibles: **1)** que la ecuación pueda ser lineal porque el primer término equivale a 0, **2)** que todas las raíces sean números complejos, **3)** que sólo exista una raíz, **4)** que las raíces sean números reales. Obsérvese entonces la Fig.14 en la que se incluye un diagrama de decisión para la formulación de la ecuación cuadrática en un código de programación.

Figura 14.

Diagrama de decisión para el planteamiento de una ecuación cuadrática en un lenguaje de programación tal como GNU Octave



Nota. El esquema sugiere al lector la forma en que puede realizar el planteamiento de un código de programación para la solución de una expresión matemática de segundo grado

Luego se procede a realizar el cálculo del parámetro a de la ecuación de estado, partiendo del valor de Alpha seleccionado, con las ecuaciones (2-15) y (2-16).

$$a_{m(T)} = aRT \quad (2-15)$$

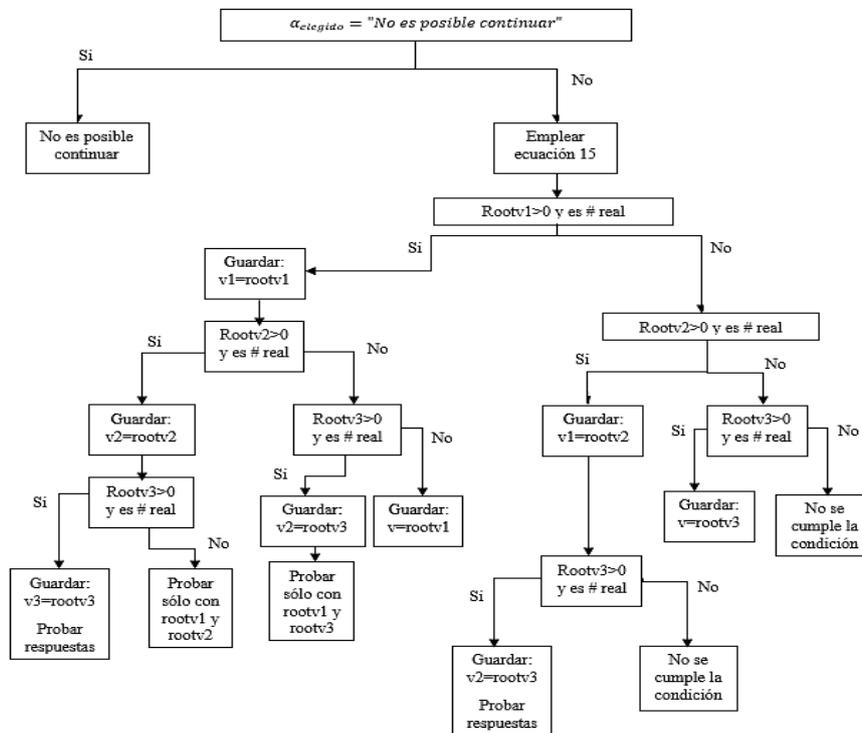
$$P = \frac{RT}{V_m - b_m} - \frac{a_{m(T)}}{V_m(V_m - b_m)} \quad (2-16)$$

Con la ecuación (2-16) se busca calcular el valor del volumen molar de la ecuación de estado, para lo cual, así como en la regla de mezcla, se ha de tener en cuenta en caso tal de generar un código de programación, que existen diferentes escenarios posibles para la

obtención del valor del volumen, teniendo en cuenta el criterio de que este debe ser positivo para que tenga un sentido físico (ver Fig. 15).

Figura 15.

Diagrama de decisión para la solución de la ecuación cúbica de estado en un código de programación



Nota. Las variables rootv1, rootv2 y rootv3 corresponden a las tres raíces que se obtienen de la ecuación. El esquema sugiere al lector la forma en que puede realizar el planteamiento de un código de programación para la solución de una expresión matemática de segundo grado

- **Solubilidad de cannabinoides en CO₂ supercrítico**

En un sistema con fluidos supercríticos, la solubilidad se puede definir como la composición o fracción molar de una sustancia, en este caso en fase sólida, que se encuentra en equilibrio con la fase supercrítica. Es por esta razón que se considera que tener conocimiento del valor de la solubilidad puede llegar a acelerar las etapas iniciales del proceso de extracción y por ende, reducir el tiempo del proceso [48] ya que permite tener claridad acerca de la capacidad de extraer los solutos en diferentes condiciones de temperatura y presión, y por lo tanto permite seleccionar los valores adecuados de T y P de operación que estén acordes con los mejores valores de solubilidad.

Por otro lado, para determinar la solubilidad de varias sustancias en fluidos supercríticos utilizando métodos experimentales, es necesario utilizar equipos avanzados que pueden llegar a ser extremadamente costosos. Además, en estos métodos es de gran importancia contar con expertos capacitados para el muestreo y extracción de datos experimentales. Así mismo, vale la pena señalar que, debido a las limitaciones operativas, es difícil obtener datos experimentales en un amplio rango de temperatura y presión. Esta dificultad se relaciona con el hecho de que en sistemas con fluidos supercríticos se presenta el fenómeno de solubilidad exponencial, que consiste en que cambios de presión muy pequeños tienen efectos enormes en la solubilidad [34] lo que hace que la adquisición de datos de alta calidad y en un rango amplio de condiciones de operación sea más exigente.

Es por esta razón que la determinación de la solubilidad haciendo uso de modelos termodinámicos toma mayor relevancia, dado que, en comparación con los métodos experimentales, solo se requiere una computadora para la simulación y dada la velocidad del procesamiento de datos, se ahorra mucho dinero y tiempo. Adicionalmente con el modelamiento propuesto también es posible estudiar el sistema en condiciones arbitrarias sin ninguna restricción [48].

Con el fin de determinar la solubilidad mediante el modelamiento termodinámico con ecuaciones de estado teniendo presente las razones expuestas para el uso de este tipo de fórmulas matemáticas, se parte de la igualdad de las fugacidades de las especies en cada fase, donde el superíndice *SCF* hace referencia a la fase de fluido supercrítico y el superíndice *C* se refiere al sólido puro. Por lo que se representa de la siguiente forma:

$$f_i^S(T, P) = \hat{f}_i^{SCF}(T, P, y_i) \quad (2-17)$$

Por otra parte, la fugacidad de la especie *i* en la fase de fluido supercrítico viene dada por [49]:

$$\hat{f}_i^{SCF} = \hat{\varphi}_i^{SCF} y_i P \quad (2-18)$$

Donde y_i hace referencia a la fracción molar de sólido en el fluido supercrítico, es decir, la solubilidad del soluto en el solvente, $\hat{\varphi}_i^{SCF}$ es el coeficiente de fugacidad en la fase fluida.

En cuanto a la fugacidad del sólido en casos donde este se considera completamente puro es decir que $x_i=1$ se define una situación estándar de una solución hipotética que se rige bajo la ley de Henry de manera que la fugacidad equivale al producto entre la constante de Henry y la concentración del soluto que como se ha mencionado es igual a la unidad, este término puede a su vez presentarse como el valor en el cual se divide la fugacidad de un componente en una solución para obtener como resultado la actividad (a_i) de manera que cuando se obedece a la ley de Henry se da que $x_i = a_i$. sin embargo, en las situaciones en las que la igualdad anterior no se cumple y debe seguirse entendiendo el sistema desde a_i se incluye el valor del coeficiente de actividad multiplicado por la composición [50].

Siguiendo el enfoque de la ley de Henry para la termodinámica de las mezclas especialmente si este trata una solución infinitamente diluida la constante de Henry de la ecuación (2-19) puede expresarse como lo plantean H.Behjati et al, (2019) [48], en la ecuación (2-20), donde β es $1/k_B T$, k_B y T es la constante de Boltzmann y la temperatura absoluta respectivamente, ρ_f es la densidad del solvente puro y ΔG^{solv} es la energía libre de solvatación.

$$f_i^S = H_2 y_2 \quad (2-19)$$

$$H_2 = \rho_f k_B T \exp(\beta \Delta G^{solv}) \quad (2-20)$$

De manera que con base en el criterio de equilibrio sólido-fluido en el que la fugacidad del soluto debe ser igual en ambas fases, la solubilidad se puede plantear como la ecuación (2-z) donde V_i es el volumen del soluto:

$$y_2 = \frac{P_i^{sub} \exp[\beta V_i (P - P_i^{sub})]}{\rho_f k_B T \exp(\beta \Delta G^{solv})} \quad (2-21)$$

Sin embargo, J.Mendez y A.Teja señalan que el planteamiento anterior para obtener el valor de la constante de Henry no es realmente sencillo puesto que se fija un valor diferente de cero por la presencia del sólido como puro, así pues, se puede manejar la ecuación (2-19) con una constante de Henry *efectiva* para que de esta forma el producto de la expresión equivalente a la fugacidad así mismo ser igual a la ecuación (2-22) [51] también empleada por los autores H. Baseri et al, (2013) [52]:

$$f_i^S = P_i^{sub} \varphi_i^{sub} \exp \left[\int_{P_i^{sub}}^P \left(\frac{V_i^S}{RT} \right) dP \right] \quad (2-22)$$

Donde P_i^{sub} corresponde a la presión de sublimación del sólido, φ_i^{sub} se refiere al coeficiente de fugacidad en la fase de sublimación y V_i^S identifica al volumen molar del sólido. Ahora bien, al reemplazar las ecuaciones (2-18) y (2-22) en la igualdad establecida en la (2-17) y despejar el término correspondiente a la solubilidad del sólido en la fase fluida en el equilibrio, se obtiene la siguiente expresión:

$$y_i = \frac{P_i^{sub} \varphi_i^{sub} \exp \left[\int_{P_i^{sub}}^P \left(\frac{V_i^S}{RT} \right) dP \right]}{\hat{\varphi}_i^{SCF} * P} \quad (2-23)$$

En este caso, es necesario considerar las siguientes suposiciones para obtener la expresión requerida simplificada que permita realizar los cálculos de solubilidad [53].

- Se desprecia la solubilidad del fluido supercrítico (considerado como un gas denso), en la fase sólida, dado que el fluido supercrítico no está presente en el sólido o contiene una cantidad despreciable, por lo que $\gamma_i = 1$ [54].
- La fugacidad del sólido puro se considera igual a la fugacidad del soluto i (cannabinoides) en la mezcla.
- El volumen molar de la fase sólida es constante, es decir que se asume independiente de la presión.
- El coeficiente de fugacidad de la fase sólida en condiciones de sublimación se considera la unidad

Teniendo en cuenta las anteriores suposiciones, se puede obtener la siguiente ecuación simplificada:

$$y_i = \frac{P_i^{sub} \exp \left[\frac{V_i^S (P - P_i^{sub})}{RT} \right]}{\hat{\varphi}_i^{SCF} * P} \quad (2-24)$$

Con el fin de emplear la ecuación (2-24), es necesario conocer el valor del volumen molar del sólido puro para cada uno de los cannabinoides y de igual forma su presión de sublimación. Estos datos no se encuentran fácilmente disponibles, sin embargo, fue posible

encontrarlos después de una revisión exhaustiva. A continuación, en la Tabla 10 y Tabla 11 se muestran los valores reportados en dos estudios diferentes:

Tabla 10.

Presión de sublimación diferentes temperaturas

Temperatura (K)	$P_{\Delta^9\text{-THC}}^{\text{sub}} (\text{Pa})$	$P_{\text{CBD}}^{\text{sub}} (\text{Pa})$
298	2,57 E-05	2,73E-06
303	4,87E-05	6,16E-05
313	1,15E-04	2,90E-05
323	5,15E-04	1,24E-04
334	1,93E-03	5,18E-03
354	8,53E-03	5,65E-03

Nota. La tabla detalla la recopilación de los valores de presión de sublimación de los cannabinoides estudiados a diferentes temperaturas. Tomado de T. M. Lovestead and T. J. Bruno, “Determination of cannabinoid vapor pressures to aid in vapor phase detection of intoxication,” *Forensic Chem.*, vol. 5, pp. 79–85, 2017, doi: 10.1016/j.forc.2017.06.003.

Tabla 11.

Volumen molar de sólido, Δ^9 -THC, CBD y CBN

$V_{\Delta^9\text{-THC}}^{\text{sub}} \left(\frac{\text{cm}^3}{\text{mol}} \right)$	$V_{\text{CBD}}^{\text{sub}} \left(\frac{\text{cm}^3}{\text{mol}} \right)$	$V_{\text{CBN}}^{\text{sub}} \left(\frac{\text{cm}^3}{\text{mol}} \right)$
222,7	284,6	172,9

Nota. La tabla detalla la recopilación de los valores de volumen molar de los sólidos (cannabinoides). Tomado de D. Ribeiro Grijó, “Extração de Bioativos Derivados de Cannabis via Fluidos Pressurizados,” 2018. [En línea]. Disponible en: http://repositorio.uem.br:8080/jspui/bitstream/1/5862/1/Daniel%20Ribeiro%20Grijo_2018.pdf

Por otro lado, el valor de la presión de sublimación debe ser calculado mediante la ecuación de Clausius Clapeyron (ecu. 2-25) además de otras correlaciones o estimaciones a través de Aspen.

$$\ln \left(\frac{P_2^{\text{sub}}}{P^{\text{triple}}} \right) = - \frac{\Delta H^{\text{sub}}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_f} \right) \quad (2-25)$$

Dichos cálculos incluyen la estimación de la presión y temperatura del punto triple, así como la entalpía de sublimación, que actualmente fue tomado de fuentes bibliográficas y estimado por Aspen (ver Tabla 12).

Tabla 12.

Cálculo de propiedades de los cannabinoides

	PERROTIN				ASPEN			
	Δ^9 -THC	CBD	CBN	CBG	Δ^9 -THC	CBD	CBN	CBG
PM [g/mol]	314,46	314,46	310,44	316,48	314,47	314,47	310,44	316,48
Teb [K]	430	453	458	378	679,2	697,8	709,6	691,4
Tc [K]	987,85	931,8	919,85	1098,85	987,85	875	913	872
Pc [MPa]	1,95	1,6	1,65	1,68	1,47	1,35	1,61	1,27
w	0,882	0,497	0,431	1,172	0,8434	0,9851	0,8679	0,8739
Tf(triple) [K]	298	340	350	420	298	340	350	420
Tr	0,30	0,36	0,38	0,38	0,30	0,39	0,38	0,48
τ^*	0,70	0,64	0,62	0,62	0,70	0,61	0,62	0,52
A*	-9,14	-7,48	-7,19	-10,35	-8,98	-9,58	-9,08	-9,11
B*	-5,49	-2,22	-1,72	-8,35	-5,13	-6,47	-5,36	-5,41
C*	-6,13	-4,27	-4,01	-7,91	-5,92	-6,73	-6,06	-6,09
Pt [MPa]*	1,5E-14	9,2E-8	8,3E-7	1,9E-11	3,0E-14	6,0E-10	2,2E-9	4,8E-6
ΔH [J/mol]	21000	49100	49400	53100	0,02	0,02	0,02	0,02
Psub [MPa]**	3,8E-14	6,7E-8	3,6E-7	3,9E-13	3,0E-14	6,0E-10	2,2E-9	4,8E-6

Nota. En la tabla se detalla: *parámetros calculados mediante las ecuaciones de la (2-26) a la (2-30). **Parámetro calculado mediante la ecuación (2-25).

No obstante, para el cálculo de la presión de sublimación, si bien es posible encontrar el valor de este parámetro para el Δ^9 -THC y CBD, no lo es para el caso de CBN y CBG, de manera que se optó por realizar el mismo cálculo mediante las ecuaciones que se presentan a continuación [56]:

$$p^{triple} = P_t = P_c * \exp\left(\frac{A\tau^{0,9729} + B\tau^3 + C\tau^4}{1 - \tau^{0,9979}}\right) \quad (2-26)$$

$$A = 0,2311\omega^2 - 4,6419\omega - 5,2298 \quad (2-27)$$

$$B = -2,0552\omega^2 - 5,6464\omega + 1,1013 \quad (2-28)$$

$$C = -1,9227\omega^2 - 2,1789\omega - 2,7157 \quad (2-29)$$

$$\tau = 1 - T_r \quad (2-30)$$

Donde T_r hace referencia a la temperatura reducida que, para efectos prácticos del cálculo de la presión de sublimación, se calcula como T/T_c , es decir, el cociente entre la temperatura en el punto triple y la temperatura crítica.

La comparación realizada entre la bibliografía citada y el simulador de procesos Aspen Plus, se realizó con el fin de analizar las diferencias presentadas entre los valores de las propiedades físicas estimadas mediante el método de Gani así como también mediante el algoritmo de utilizado por el simulador para así lograr determinar un rango de oscilación de las propiedades y de la misma manera establecer que los cálculos realizados manualmente son congruentes con los obtenidos mediante una herramienta robusta como lo es Aspen Plus.

Debido a que el modelo termodinámico inicialmente elegido correspondiente a la ecuación de estado de Soave Redlich Kwong combinada con las reglas de mezclas de Huron y Vidal de segundo orden soportadas en UNIFAC-Dortmund para la estimación de los coeficientes de actividad, no permitió realizar de forma adecuada la descripción del sistema de cannabinoides con el dióxido de carbono en condiciones supercríticas puesto que la información requerida respecto a los parámetros de interacción (a_{nm}) no se encuentra disponible actualmente para todos los subgrupos de las moléculas involucradas y adicionalmente aun realizando la combinación de bases, los resultados en el cálculo del valor de *alpha* en la regla de mezcla no fueron satisfactorios pues otorgaban resultados sin sentido físico o que no cumplían con la restricción mostrada en la Fig.15 confirmando de esta manera lo concluido por N.Spiliotis et al, (1994) [57] respecto a la poca precisión de las reglas de mezcla MHV2 para sistemas que tratan un sólido en un fluido supercrítico, por lo que se hace necesario evaluar otro modelo termodinámico, teniendo presente que debe seguir siendo una ecuación de estado con el fin de que se adecue a las condiciones de operación, específicamente los valores de presión elevados.

2.1.2. Modelo PR-VdW

2.1.2. a. Uso de Peng Robinson. De acuerdo con la revisión realizada se evidencia que la autora Hélène Perrotin-Brunel [5] determinó de forma experimental la solubilidad molar de Δ^9 -THC, CBN, CBG y CBD en dióxido de carbono supercrítico mediante un método analítico con un aparato de cuasi-flujo en un rango amplio de condiciones de operación supercríticas y de esta forma realizó la correlación de los datos obtenidos utilizando la ecuación de estado de Peng Robinson en combinación con reglas de mezcla cuadráticas con el fin de determinar los parámetros de interacción binaria (k_{ij}). Cabe destacar que las desviaciones entre los resultados calculados y los datos experimentales oscilaron entre el 4,1 y el 13,3 % de desviación relativa media absoluta (AARD) por lo que estos valores serán tomados como referencia en este estudio.

Teniendo en cuenta el referente bibliográfico anterior, se decide también emplear la ecuación de estado de Peng Robinson combinada con las reglas de mezcla cuadráticas, dado que de acuerdo con la revisión de la literatura corresponde al único modelo termodinámico del cual se conoce el valor de los parámetros de interacción binaria, teniendo presente que no es posible realizar una regresión de los mismos debido a que no se cuenta con datos experimentales asociados al sistema de interés en condiciones supercríticas vinculado al equilibrio sólido-fluido de los tres sistemas; CO_2 - Δ^9 -THC, CO_2 - CBD y CO_2 -CBN.

Por esta razón se hace necesario revisar de forma detallada las ecuaciones que describen este modelo termodinámico y una vez empleadas se procede a determinar el ajuste que presenta, es decir, se pretende evaluar que tan acertada es la elección de este modelo para describir las interacciones de los cannabinoides con el fluido supercrítico. Para esto, se resalta que hay una limitada disponibilidad de datos experimentales por lo que se destaca que la única propiedad termodinámica reportada de forma experimental para el sistema en cuestión corresponde a la solubilidad molar y, por ende, se selecciona para estimar su valor por medio del uso del modelo de PR-EoS.

Ahora bien, detallando cada una de las ecuaciones del modelo, se parte de la forma estándar de la Ecuación de Estado de Peng-Robinson (PR-EoS) [58] mostrada en la ecuación (2-31) con el propósito de realizar la predicción del equilibrio sólido-fluido para mezclas binarias de CO_2 -cannabinoides:

$$P = \frac{RT}{V_m - b_m} - \frac{a_m}{V_m(V_m + b_m) + b_m(V_m - b_m)} \quad (2-31)$$

Donde:

a_m, b_m : Parámetros determinados por reglas de mezcla VdW

P : Presión del sistema

R : Constante universal de los gases ideales

T : Temperatura absoluta del sistema

V_m : Volumen del sistema

En vista de que Peng-Robinson EoS hace parte de la familia de las ecuaciones llamadas cúbicas, considera el factor de compresibilidad que representa la desviación de un gas real respecto a un gas ideal, teniendo este último un valor de Z_c correspondiente a 1, mientras que para gases reales como es el caso del sistema binario en estudio, Z_c es una función de estado definida como [59]:

$$Z_c = \frac{PV}{RT} \quad (2-32)$$

Por lo tanto, el factor de compresibilidad está vinculado a una solución de la ecuación cúbica, por lo que la Ec. 2-31 se puede escribir de la siguiente forma [58]:

$$Z_c^3 + (B - 1)Z_c^2 + (A - 3B^2 - 2B)Z_c - (AB - B^2 - B^3) = 0 \quad (2-33)$$

Es importante tener en cuenta que los términos A y B de la Ec. 2-33 se definen a través de la relación de los parámetros anteriormente mencionados [58]:

$$A = \frac{a_m * P}{R^2 T^2} \quad (2-34)$$

$$B = \frac{b_m * P}{RT} \quad (2-35)$$

2.1.2. b. Reglas de mezcla cuadráticas. Los valores de \mathbf{y} presentes en la Ec.(2-31) se determinan haciendo uso de las reglas de mezcla cuadráticas, las cuales se definen como [58]:

$$a_m = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n z_i z_j (a_i a_j)^{1/2} (1 - k_{ij}) \quad (2-36)$$

$$b_m = \sum_{i=1}^n z_i b_i \quad (2-37)$$

Donde:

z : Fracción molar del componente	componentes puros
a, b : Parámetros constantes de los	k_{ij} : Parámetro de interacción binaria

Las reglas de mezcla de Van der Waals implican dos subíndices (i y j), donde i identifica a cada especie y j es un subíndice ficticio que recorre todas las sustancias presentes en la mezcla, es decir, que se emplea para expresar la variación de la especie con la que i interactúa.

- **Determinación de parámetros de los componentes puros**

Para determinar el valor los parámetros a y b requeridos en las ecuaciones (2-36) y (2-37), es necesario conocer el valor de algunas propiedades termodinámicas específicas de los componentes de la mezcla en su estado puro, tales como la temperatura crítica (T_c), presión crítica (P_c), temperatura reducida (T_r) y el factor acéntrico (ω) de cada sustancia (i) con el fin de reemplazar estos valores en las siguientes ecuaciones:

$$a_i = 0,45724 \left(\frac{R^2 T_{c(i)}^2}{P_{c(i)}} \right) [1 + m(\omega_i)(1 - \sqrt{T_{r,i}})]^2 \quad (2-38)$$

$$m(\omega_i) = 0,37464 + 1,5422\omega_i - 0,27992\omega_i^2 \quad (2-39)$$

$$b_i = 0,07780 \left(\frac{RT_{c(i)}}{P_{c(i)}} \right) \quad (2-40)$$

Nota. Las propiedades termodinámicas requeridas para el caso de los cannabinoides aún no se encuentran reportadas de forma experimental en la literatura, por lo tanto, es necesario realizar la estimación de estas a través de correlaciones basadas en los subgrupos de cada una de las estructuras químicas que definen las especies.

- **Coefficiente de fugacidad**

El coeficiente de fugacidad de un componente en la mezcla se puede calcular utilizando PR-EoS mediante la siguiente ecuación [58]:

$$\varphi_i = \exp \left[(Z_c - 1) \frac{b_i}{b_m} - \ln(Z_c - B) - \frac{A}{2\sqrt{2}B} \left(\frac{2\sum_j z_j a_{ij}}{a_m} - \frac{b_i}{b_m} \right) \ln \left(\frac{Z_c + (1+\sqrt{2})B}{Z_c + (1-\sqrt{2})B} \right) \right] \quad (2-41)$$

Una vez determinado el valor del coeficiente de fugacidad $\hat{\varphi}_i^{SCF}$ en un rango amplio de condiciones supercríticas que coincide con los datos experimentales reportados por Perrotin [5] tanto para el CO₂ como de cada cannabinoide, se procede a estimar el valor de la solubilidad haciendo uso de las mismas ecuaciones anteriormente mostradas para el primer modelo termodinámico analizado, es decir se implementa la ecuación (2-24) finalmente establecida en el apartado del modelo termodinámico SRK-MHV2-UNIFAC.

Así mismo, se utilizan los valores reportados por la literatura en las Tablas 10 y 11 para la presión de sublimación P_i^{sub} a diferentes temperaturas y el volumen molar V_i^s de los cannabinoides en fase sólida.

- **Determinación de solubilidad molar de cannabinoides en scCO₂ (PR-EoS)**

En este caso, empleando PR-EoS, se determinó el valor de la solubilidad molar de Δ^9 -THC, CBD y CBN en scCO₂ manteniendo el mismo valor de las condiciones de temperatura y presión fijadas de forma experimental con el fin de realizar la comparación de los valores bajo los mismos parámetros.

A continuación, se muestra al detalle cada uno de los tres sistemas binarios contemplados, donde además se contrasta de forma gráfica (Fig.16-25) los datos estimados por medio del modelo vs experimentos. Cada punto observado en las gráficas (cada cual a una temperatura fija), corresponde a un valor de presión diferente que permite básicamente tener una variación en el valor de la propiedad termodinámica evaluada, es decir de la solubilidad, dado que, al mantener la temperatura en un valor constante, es imperativo manipular la presión de lo contrario no habría cambio alguno en la propiedad estudiada.

- **Análisis sistema binario scCO₂ (i) Δ^9 -THC (j)**

Con el fin de visualizar de una mejor forma el ajuste que presenta el modelo termodinámico PR-VdW cuyos resultados están consignados en las Tablas 13, 14, 15 y 16 para esta molécula, se realizan la Fig.16, 17, 18 y 19 como comparativa entre los valores

experimentales de la solubilidad y los datos teóricos estimados por medio del uso de la ecuación de estado de Peng Robinson con VdW.

Tabla 13.

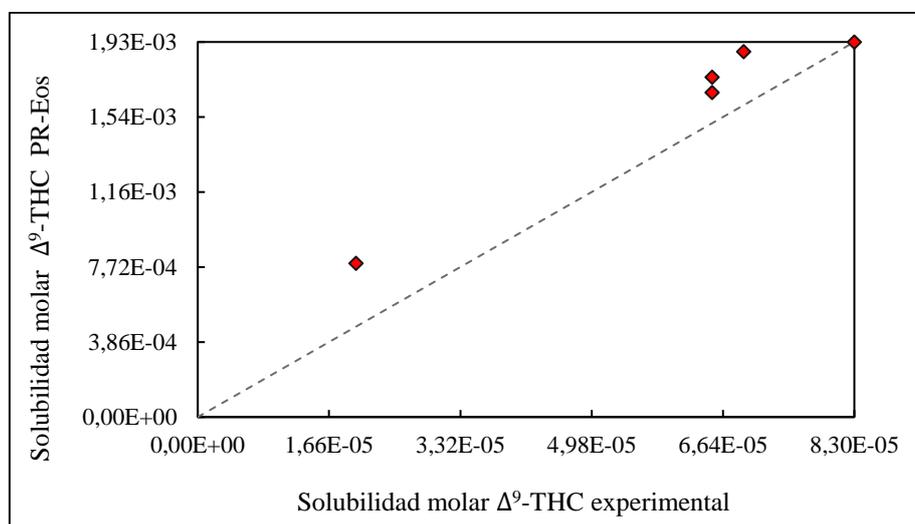
Datos de solubilidad- sistema binario CO₂ (i) Δ⁹-THC (j) a 315 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	Kij	a _m	b _m	φ_{Δ^9-THC}	φ_{CO_2}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
13,2	315	0,137	0,387	2,67E-05	3,45E-08	0,476	7,91E-04	0,20E-04
19,4					1,89E-08	0,271	1,67E-03	0,65E-04
20,3					1,88E-08	0,362	1,75E-03	0,65E-04
23,0					1,95E-08	0,337	1,88E-03	0,69E-04
25,1					2,09E-08	0,322	1,93E-03	0,83E-04

Nota. La tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de Δ⁹-THC y CO₂ y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros kij y los datos de solubilidad fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies, no. april. 2011.

Figura 16.

Datos modelo PR-EoS Vs Datos experimentales: Solubilidad molar Δ⁹-THC a 315 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide Δ⁹-THC.

Tabla 14.

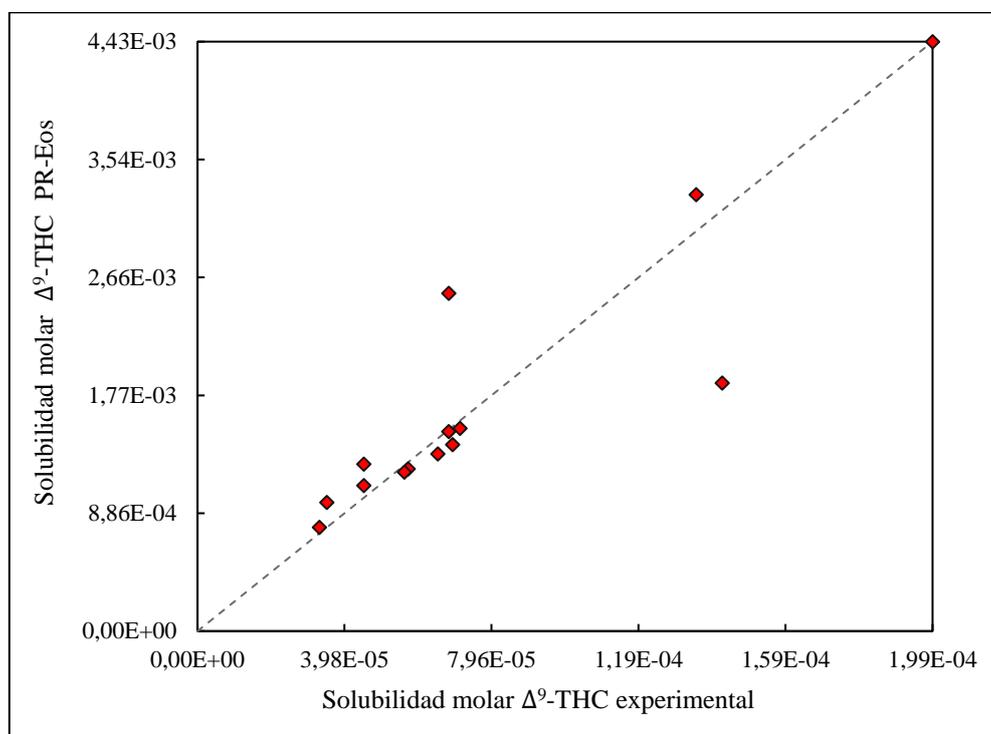
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) Δ⁹-THC (j) a 327 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	Kij	a _m	b _m	φ _{Δ⁹-THC}	φ _{CO₂}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
14,0	327	0,112	0,377	2,67E-05	3,55E-08	0,373	7,80E-04	0,33E-04
15,1			0,377	2,67E-05	9,85E-08	0,497	1,22E-03	0,57E-04
18,2			0,377	2,67E-05	5,08E-08	0,444	2,54E-03	0,68E-04
20,0			0,377	2,67E-05	4,16E-08	0,421	3,28E-03	1,35E-04
23,5			0,378	2,67E-05	3,52E-08	0,386	4,43E-03	1,99E-04

Nota. La tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de Δ⁹-THC y CO₂ y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros de interacción binaria (kij) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011.

Figura 17.

Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar Δ⁹-THC a 327 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide Δ⁹-THC.

Tabla 15.

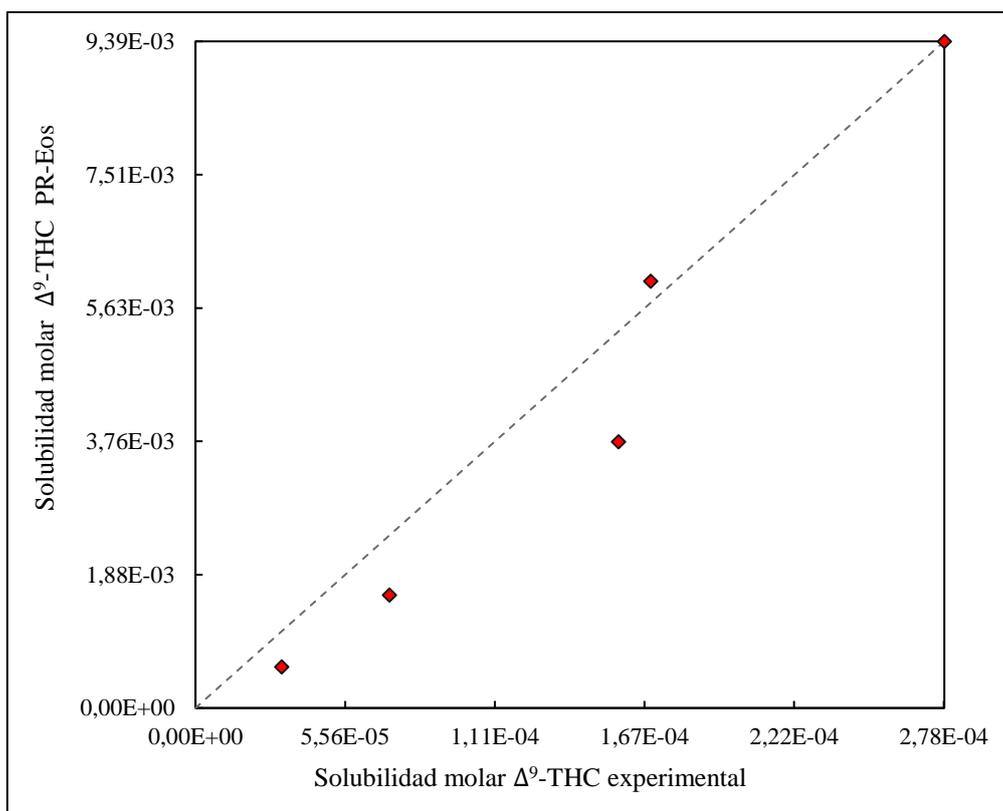
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) Δ⁹-THC (j) a 335 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	Kij *	a _m	b _m	φ _{Δ⁹-THC}	φ _{CO₂}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
13,7			0,369		7,44E-07	0,565	5,78E-04	0,32E-04
15,4			0,370		2,76E-07	0,529	1,59E-03	0,72E-04
17,8	335	0,095	0,371	2,67E-05	1,23E-07	0,487	3,75E-03	1,57E-04
20,0			0,371		8,19E-08	0,457	6,01E-03	1,69 E-4
23,3			0,371		5,88E-08	0,422	9,39E-03	2,78E-04

Nota. La tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de Δ⁹-THC y CO₂ y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros de interacción binaria (kij) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011

Figura 18.

Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar Δ⁹-THC a 335 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide Δ⁹-THC.

Tabla 16.

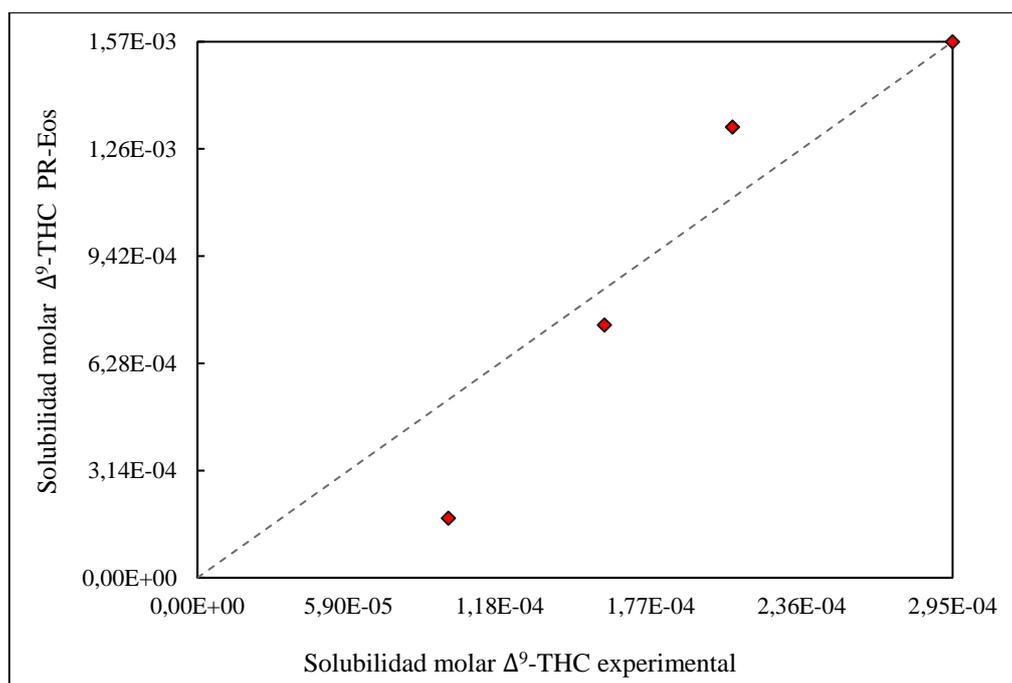
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) Δ⁹-THC (j) a 345 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	K _{ij} *	a _m	b _m	φ _{Δ⁹-THC}	φ _{CO₂}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
14,6	345	0,076	0,362	2,67E-05	2,18E-06	0,588	1,74E-04	0,98E-04
17,9					4,19E-07	0,530	7,40E-04	1,59E-04
20,7					2,03E-07	0,492	1,32E-03	2,09E-04
22,0					1,61E-07	0,478	1,57E-03	2,95E-04

Nota. La tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de Δ⁹-THC y CO₂ y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros de interacción binaria (k_{ij}) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011.

Figura 19.

Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar Δ⁹-THC a 345 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide Δ⁹-THC.

En cuanto a la interpretación de cada uno de los gráficos de ajuste de los datos estimados por el modelo de PR-EoS con los datos experimentales para la molécula de Δ⁹-THC (Fig.16- Fig.19) , se debe tener en cuenta que entre mejor ajuste se tenga, los datos se encontrarán a lo

largo de la línea de 45°. En el rango de condiciones de temperatura y presión evaluadas, se destaca que la mejor correlación se obtiene a 327 K entre 14 MPa-23,5 MPa que de hecho corresponde a la temperatura donde se determinó un mayor número de datos experimentales (14) respecto a las demás (4-5 datos). No obstante a 327 K y presiones de 17,6 MPa, 20,0 MPa y 22,0 MPa se observan 3 puntos fuera de la línea de 45°, pues la solubilidad experimental disminuye respecto a las presiones inmediatamente anteriores y luego vuelve a aumentar por encima de estos valores lo cual no corresponde a la teoría y se puede catalogar como un error experimental. Respecto a las temperaturas de 335 K y 345 K se tiene un menor ajuste que a 327 K especialmente a las presiones inferiores, pero entre 20 MPa-23 MPa se obtiene una buena correlación, destacándose entre estos dos la primera temperatura. Por otro lado, a la temperatura inferior evaluada de 315 K se tiene el peor ajuste respecto a las demás.

- Análisis sistema binario scCO₂ (i) - CBD (j)

De manera similar a lo realizado para el tetrahidrocannabinol, en las Tablas 17,18 y 19 se encuentra n consignados los valores de solubilidad reportados por Perrotin y los resultados de los cálculos realizados, igualmente en las Fig. 20, 21 y 22.

Tabla 17 .

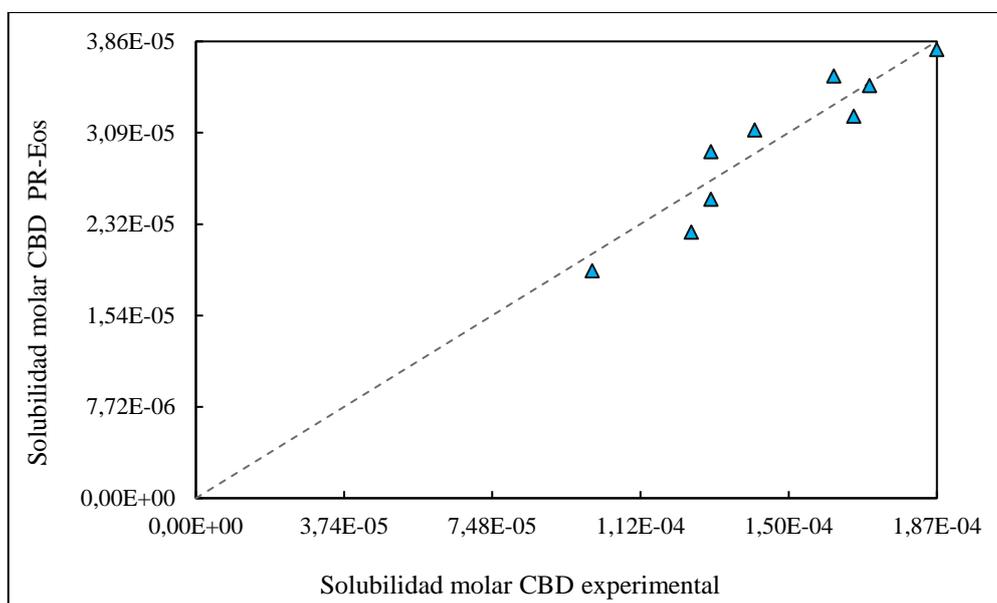
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) CBD (j) a 315 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	K _{ij}	a _m	b _m	$\varphi_{\Delta^{\circ}-CBD}$	φ_{CO_2}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
11,3					4,56E-07	0,529	0,19E-04	1,00E-04
13,2					3,15E-07	0,476	0,23E-04	1,30E-04
14,3	315	0,166	0,388	2,67E-05	2,90E-07	0,451	0,33E-04	1,66E-04
15,4					2,83E-07	0,430	0,35E-04	1,70E-04
16,8					2,88E-07	0,406	0,37E-04	1,85E-04

Nota. Esta tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de CO₂ y CBD y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros de interacción binaria (k_{ij}) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011.

Figura 20.

Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBD a 315 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide CBD.

Tabla 18.

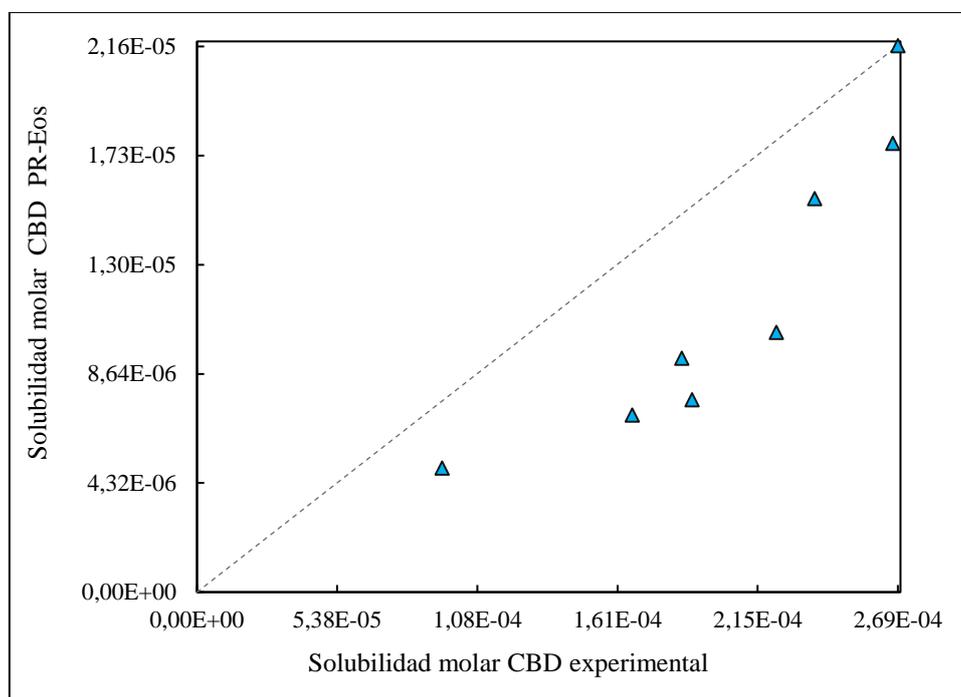
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) CBD (j) a 326 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	K _{ij}	a _m	b _m	φ_{Δ^9-CBD}	φ_{CO_2}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
11,8					7,52E-06	0,573	0,49E-05	0,94E-04
12,4					5,24E-06	0,555	0,70E-05	1,67E-04
13,6	326	0,188	0,379	2,68E-05	3,40E-06	0,525	0,11E-04	2,22E-04
15,5					2,51E-06	0,484	0,16E-04	2,37E-04
16,5					2,35E-06	0,466	0,18E-04	2,67E-04

Nota. La tabla muestra los parámetros a_m y b_m, así como la solubilidad, los parámetros de interacción binaria (k_{ij}) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011.

Figura 21.

Datos modelo vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBD a 326K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide CBD.

Tabla 19.

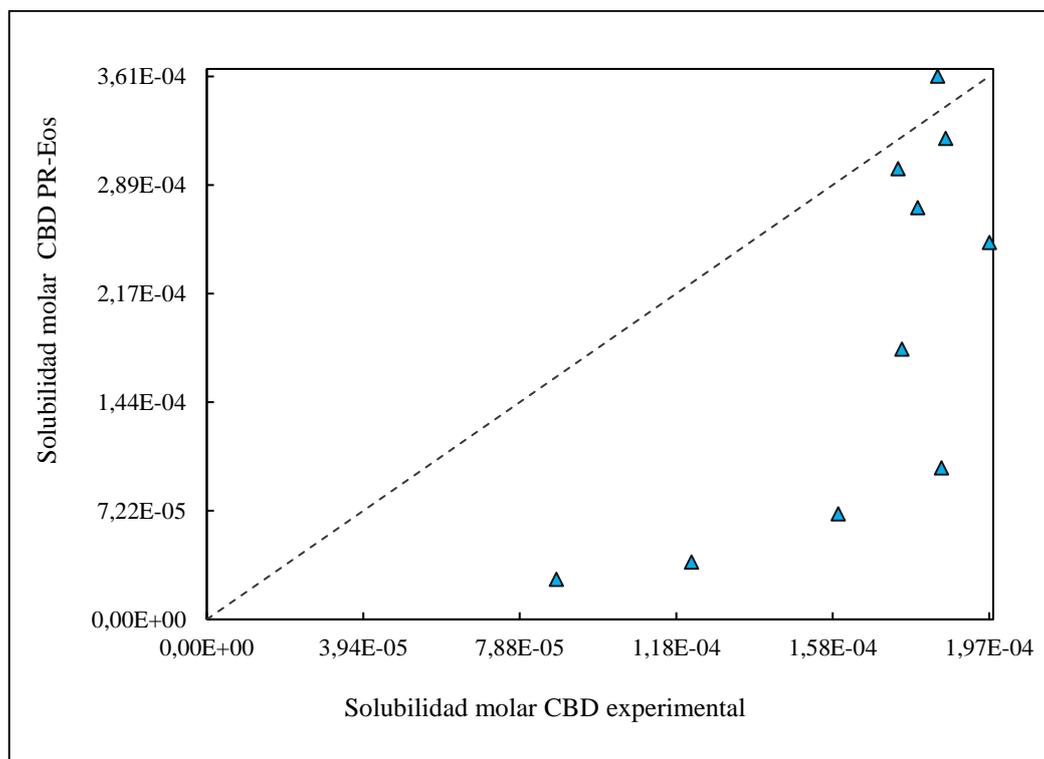
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) CBD (j) a 334 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	Kij	a _m	b _m	$\varphi_{\Delta^{\circ}-CBD}$	φ_{CO_2}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
11,4	334	0,187	0,372	2,67E-05	5,49E-05	0,619	0,15E-04	0,88E-04
12,6					2,13E-05	0,587	0,70E-04	1,59E-04
14,6					8,82E-06	0,540	1,79E-04	1,75E-04
15,9					6,63E-06	0,515	2,50E-04	1,97E-04
16,4					6,19E-06	0,505	2,74E-04	1,79E-04

Nota. La tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de CO₂ y CBD y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros de interacción binaria (kij) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011.

Figura 22.

Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBD a 334 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide CBD.

Con los datos estimados por el modelo de PR-EoS representados en cada uno de los gráficos; en el rango de condiciones de temperatura y presión evaluadas, se destaca una buena correlación obtenida a 315 K y a presiones entre 11,3 MPa-17,3 MPa. Por otro lado, a 327 K se observan varios puntos fuera de la línea de 45°, especialmente a las presiones menores, pues como se evidencia no existe una tendencia de aumentar el valor de solubilidad con el incremento de la presión, lo cual no corresponde a la teoría y se puede catalogar como un error experimental que no permite una buena correlación. Este desajuste se hace aún más relevante a 334 K.

- Análisis sistema binario scCO₂ (i) - CBN (j)

Aplicando la misma metodología comparativa del método termodinámico a diferentes condiciones de temperatura se presentan las solubilidades de forma textual de este sistema en

las Tablas 20, 21 y 22 las cuales a su vez son representadas gráficamente en las Fig. 23, 24 y 25 con el respectivo análisis posterior.

Tabla 20.

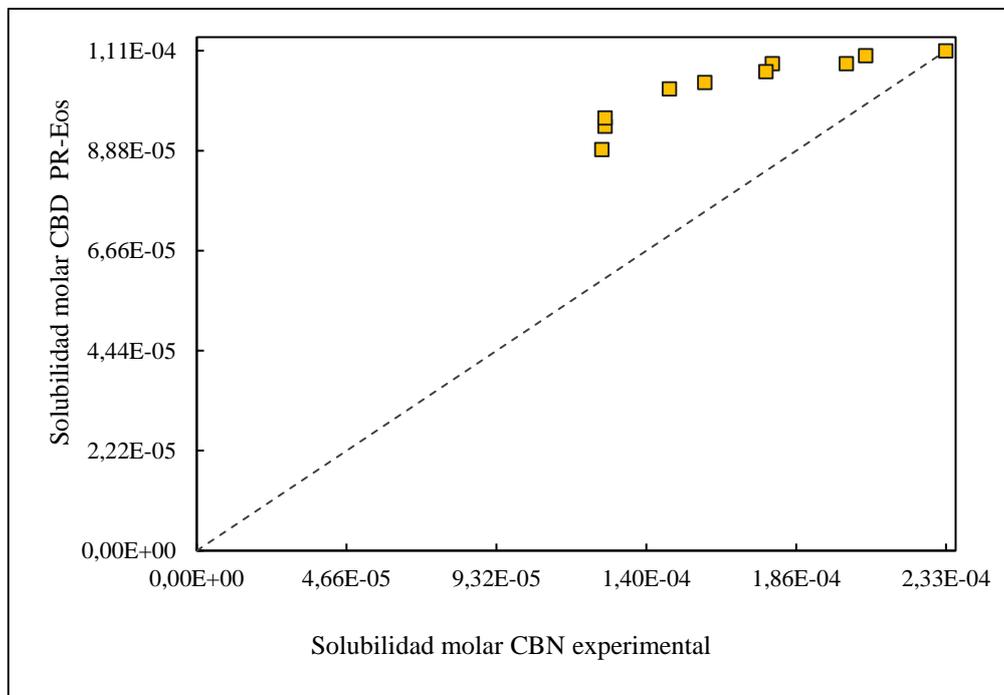
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) CBN (j) a 315 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	K _{ij}	a _m	b _m	φ_{Δ^9-CBN}	φ_{CO_2}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
13,8					3,48E-08	0,462	5,95E-04	1,26E-04
14,5					3,18E-08	0,447	6,49E-04	1,27E-04
15,5	315	0,099	0,388	2,67E-05	2,90E-08	0,427	7,11E-04	1,58E-04
16,3					2,77E-08	0,414	7,47E-04	1,79E-04
20,2					2,73E-08	0,368	7,92E-04	2,33E-04

Nota. La tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de CO₂ y CBN y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros de interacción binaria (k_{ij}) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011.

Figura 23.

Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBN a 315 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide CBN.

Tabla 21.

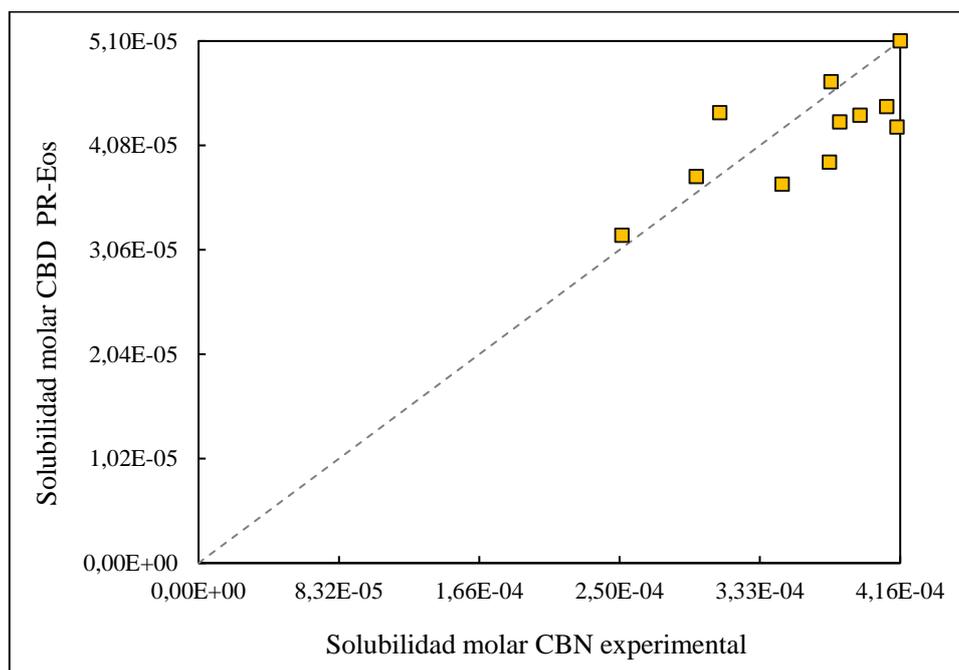
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) CBN (j) a 326 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	Kij	a _m	b _m	φ_{Δ^9-CBN}	φ_{CO_2}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
13,7					2,84E-06	0,522	0,32E-04	2,51E-04
14,4					2,39E-06	0,506	0,37E-04	3,46E-04
15,6	326	0,173	0,378	2,67E-05	2,02E-06	0,482	0,44E-04	3,09E-04
16,2					1,89E-06	0,471	0,47E-04	3,75E-04
17,8					1,75E-06	0,445	0,51E-04	4,16E-04

Nota. La tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de CO₂ y CBN y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros de interacción binaria (kij) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. abril. 2011.

Figura 24.

Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBN a 326 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide CBN.

Tabla 22.

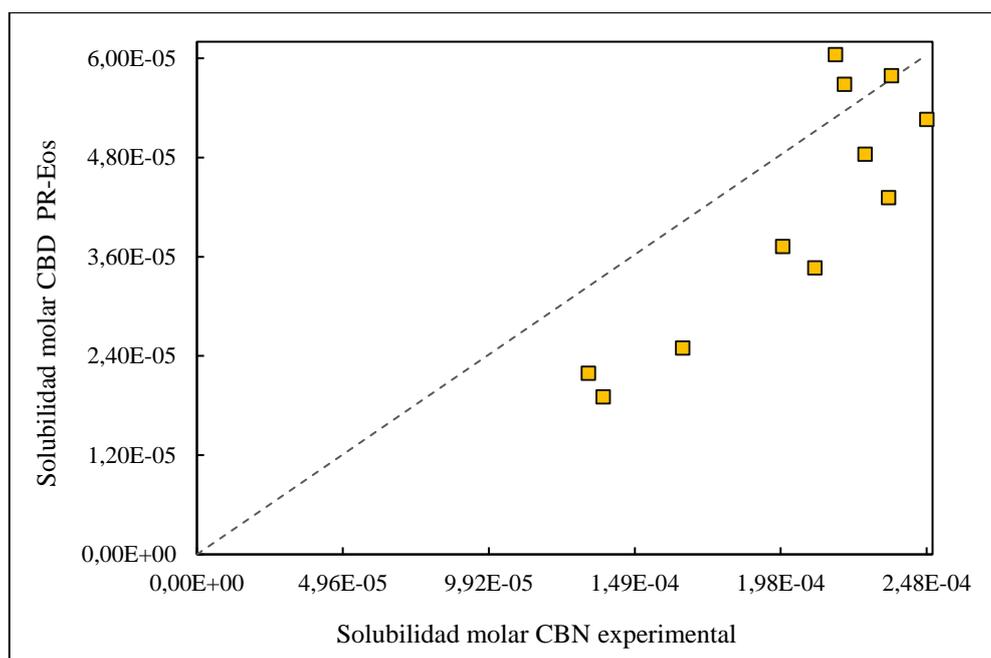
Datos de solubilidad sistema binario CO₂ (i) CBN (j) a 334 K y presión variable

Presión (MPa)	Temperatura (K)	K _{ij}	a _m	b _m	φ_{Δ^9-CBN}	φ_{CO_2}	Solubilidad molar PR	Solubilidad molar exp.
13,0					4,699E-05	0,577	0,190E-04	1,38E-04
14,6					2,542E-05	0,541	0,350E-04	2,10E-04
15,6	334	0,212	0,372	2,67E-05	2,034E-05	0,520	0,431E-04	2,35E-04
17,1					1,671E-05	0,435	0,526E-04	2,48E-04
19,9					1,487E-05	0,454	0,604E-04	2,17E-04

Nota. La tabla muestra los valores determinados de los parámetros a_m y b_m de la mezcla, los coeficientes de fugacidad de CO₂ y CBN y el valor de la solubilidad de este cannabinoide. Los parámetros de interacción binaria (k_{ij}) y los datos de solubilidad molar determinados de forma experimental fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011.

Figura 25.

Datos modelo Vs Datos experimentales: Solubilidad molar CBN a 334 K



Nota. El gráfico representa el ajuste que presenta el modelo Peng Robinson respecto a los datos experimentales de la solubilidad molar del cannabinoide CBN.

Se puede interpretar según cada uno de los gráficos de ajuste de los datos estimados por el modelo de PR-EoS, que en el rango de condiciones de temperatura y presión evaluadas, se destaca una buena correlación obtenida a 326 K y en el rango de presiones entre 13,0 MPa-

17,8 MPa. Por otro lado, a 327 K y 334 K se observan varios puntos fuera de la línea de 45°, como consecuencia de la inexistente tendencia de aumentar su valor de solubilidad con el incremento de la presión. Igualmente, cabe resaltar que el valor de presión de sublimación del CBN no se encuentra reportado en la literatura por lo que se mantuvo en el mismo asignado para el CBD debido a que mantienen similitud en su estructura molecular.

- **Análisis sistema binario scCO₂ (i) CBG (j)**

Debido a la poca disponibilidad de información de parámetros de interacción, así como de volúmenes del cannabigerol ya que es un cannabinoide poco estudiado y tratado por la comunidad científica no fue posible incluir esta molécula dentro de los análisis termodinámicos.

• **Incertidumbre estimaciones solubilidad molar PR-EoS**

Con el fin de evaluar el criterio de incertidumbre asociado a cada una de las estimaciones realizadas de la solubilidad molar de los tres cannabinoides de interés haciendo uso del modelo PR-EoS, se aplica la incertidumbre estándar tipo A debido a que está se enfoca en la precisión del método utilizado para llevar a cabo las mediciones.

$$\mu_A = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (2-42)$$

Donde:

σ : Desviación estándar

n : Número de datos

Aplicando la ecuación 2-42 se obtienen los siguientes valores de incertidumbre (Tabla 23) a cada temperatura ya que en cada una de estas se evaluó un número diferente de datos de solubilidad de acuerdo a los experimentos.

Tabla 23.*Incertidumbre asociada a valores estimados de solubilidad PR-EoS - VdW*

Cannabinoide	Temperatura (K)	Incertidumbre
Δ^9 -THC	315	1,98E-04
	327	2,6E-04
	335	1,54E-03
	345	2,72E-04
CBD	315	7,09E-06
	326	3,88E-05
	335	1,50E-05
CBN	315	9,87E-06
	326	1,56E-05
	335	8,35E-06

Nota. La tabla muestra los valores de incertidumbre asociados a la estimación de la solubilidad molar de Δ^9 -THC, CBD y CBN en scCO₂, determinada por medio del modelo PR-EoS-VdW.

- Resumen de datos de solubilidad obtenidos

De acuerdo con los resultados obtenidos se evidencia que se tiene la misma tendencia en cada uno de los sistemas binarios, es decir, que al aumentar el valor de la presión y mantener la temperatura constante se obtiene un aumento en la solubilidad de los cannabinoides en el fluido supercrítico, cuya comportamiento se mantiene para todo el rango de presión y temperaturas evaluadas. Este fenómeno se produce como resultado de un aumento de la densidad del fluido supercrítico, especialmente cerca de su punto crítico. [48]

A continuación, en la Tabla 24 se muestra la consolidación de los valores máximos de solubilidad de Δ^9 -THC, CBD y CBN determinados tanto de forma experimental teóricamente mediante el modelo termodinámico de PR-EoS-VdW, identificando también los valores máximos de la propiedad tomando todo el rango de presión y temperatura evaluados, observándose que no en todos los casos se reporta el mismo valor de temperatura; específicamente para el caso del Δ^9 -THC, en los experimentos [5] se registra el valor máximo de solubilidad de esta cannabinoide a 345 K y no a 326 K como en los otros dos compuestos mientras que en los datos estimados por el modelo de PR-EoS-VdW, coincide la misma temperatura de 335 K que corresponden a los mayores valores de solubilidad registrados para los tres cannabinoides en scCO₂.

Por otro lado, al comparar los valores de presión y temperatura identificados en los experimentos y por medio del modelo PR-EoS-VdW teniendo en cuenta el criterio anterior, se destaca que los datos están muy cercanos y sugieren posibles rangos para ser establecidos como condiciones de operación en el proceso de extracción supercrítica de los cannabinoides presentes en la matriz vegetal de interés. Así mismo, se resalta de manera general que para alcanzar una máxima solubilidad del Δ^9 -THC se requiere un mayor valor de presión en comparación con los otros dos cannabinoides, por lo que podría operarse primero a una alta presión con el fin de extraer principalmente este cannabinoide y posteriormente disminuir la presión a un valor medio para concentrar CBN y finalmente disminuir aún más la presión respecto a los dos cannabinoides anteriores para concentrar ahora CBD, cuyo compuesto es el de principal interés.

Tabla 24.

Condiciones de temperatura y presión correspondientes a solubilidad máxima de cannabinoides en scCO₂ determinada teórica-experimentalmente.

Dato	Cannabinoide	Temperatura (K)	Presión (MPa)	Solubilidad molar
Modelo PR EoS VdW	Δ^9 -THC	335	23,3	9,39E-03
Experimental		345	22,0	2,78E-04
Modelo PR EoS VdW	CBD	335	18,8	3,61E-04
Experimental		326	19,4	2,69E-04
Modelo PR EoS VdW	CBN	335	19,9	6,04E-04
Experimental		326	17,1	4,51E-04

Nota. La tabla muestra los valores de presión y temperatura de operación en los que se identificó la máxima solubilidad molar de Δ^9 -THC, CBD y CBN en scCO₂, Los datos experimentales fueron tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011.

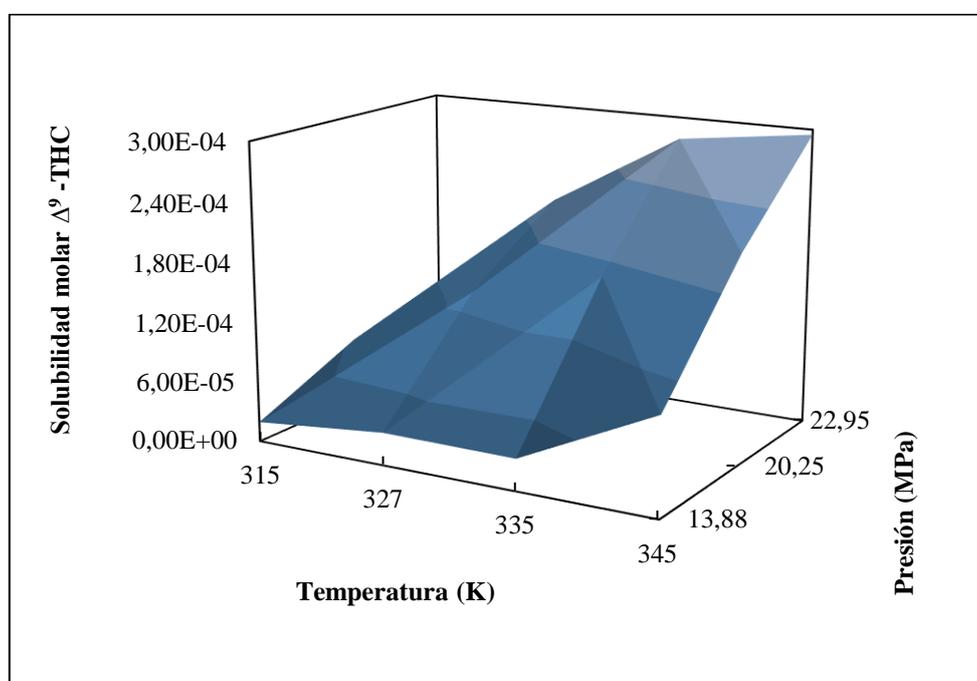
Es relevante tener en cuenta que al modelo de PR-EoS se le suministran valores de la presión y temperatura críticas así como el volumen molar de los cannabinoides evaluados que fueron determinados de forma teórica a través de correlaciones en función de los subgrupos de estas moléculas ya que hasta ahora no se reportan en la literatura estas propiedades halladas de forma experimental. Este último factor hace que las variables halladas con base a estas propiedades tengan un error asociado cuyo valor se desconoce ya que no se cuenta con los datos experimentales.

Por otro lado, es importante evaluar de forma más detallada la influencia de la presión y la temperatura sobre la solubilidad de los cannabinoides en scCO₂, para lo cual se realizan gráficas de superficie involucrando estas tres variables y tomando como referencia los datos experimentales de solubilidad reportados por la autora H. Perrotin-Brunel [5] con el fin de tener una mayor confiabilidad en la tendencia que se identifique.

A continuación se muestran cada uno de los gráficos que se tuvieron en cuenta para este análisis:

Figura 26.

Solubilidad molar Δ^9 -THC experimental en función de la temperatura y presión



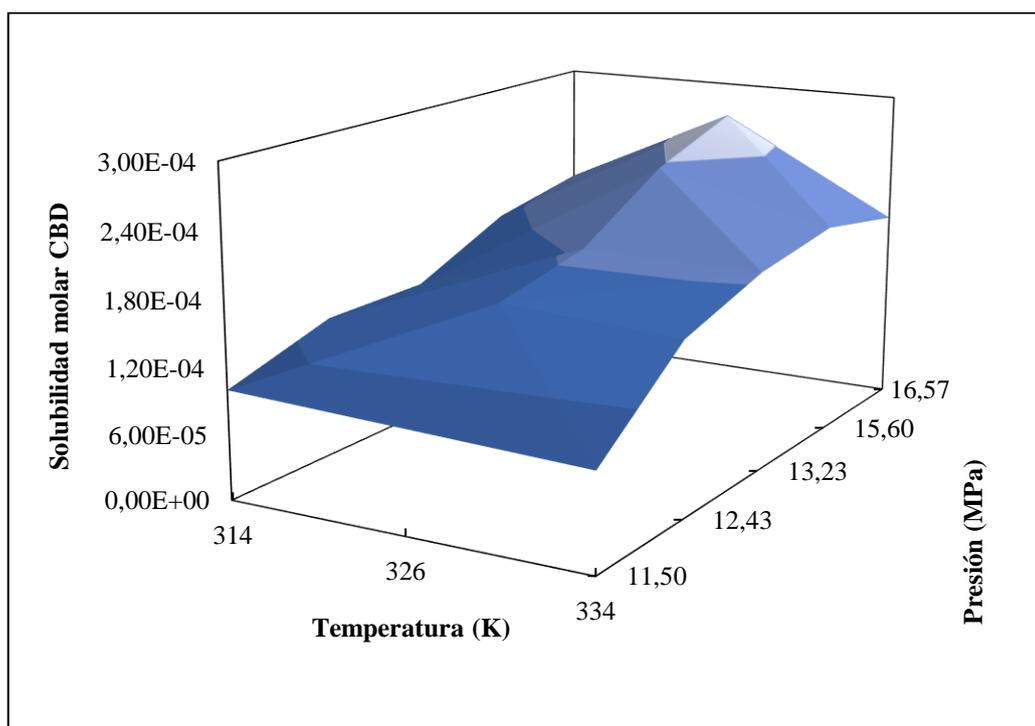
Nota. La gráfica muestra el comportamiento de la solubilidad molar experimental del Δ^9 -THC. Datos tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. abril. 2011.

De acuerdo con la Fig.26, se concluye que tanto la temperatura como la presión están correlacionadas e influyen en la solubilidad molar del Δ^9 -THC en scCO₂, identificándose que el incremento de estas dos variables favorece el valor de esta propiedad evaluada por lo que aumenta su valor.

No obstante, se destaca que la presión tiene un mayor predominio pero que no dista significativamente de la temperatura. Por esta razón, dentro del rango de condiciones de operación evaluadas, se deduce que aquellas que se catalogan como *idóneas*, dado que se presentan los mayores valores de solubilidad de este cannabinoide, corresponden a 22,95 MPa y una temperatura entre 335 K y 345 K.

Figura 27.

Solubilidad molar CBD experimental en función de la temperatura y presión

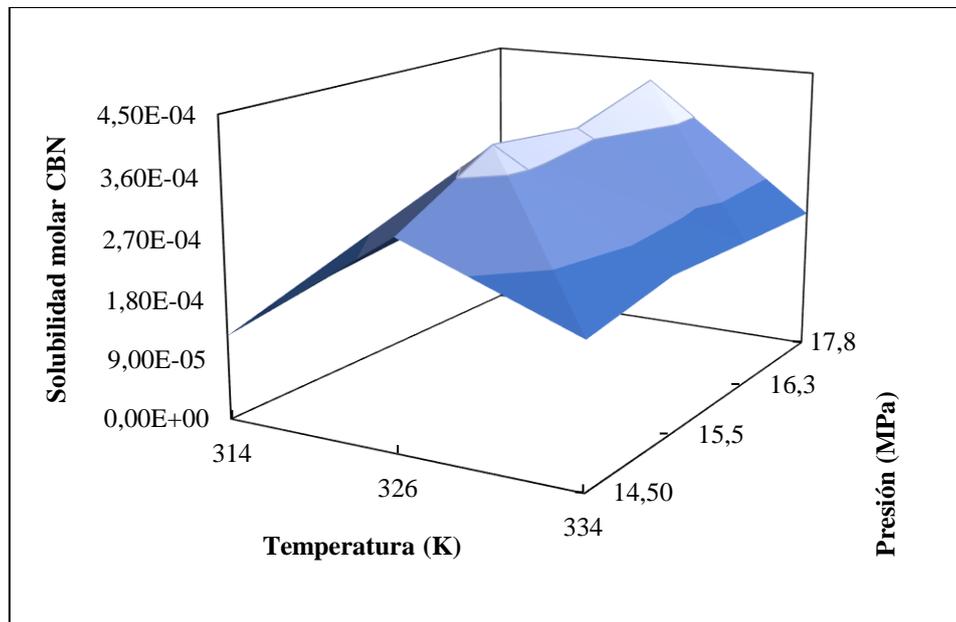


Nota. La gráfica muestra el comportamiento de la solubilidad molar experimental del CBD en función de la presión y la temperatura en condiciones supercríticas. Datos tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. abril. 2011.

Según la Fig.27, se deduce que nuevamente tanto la presión como la temperatura influyen de forma conjunta en la solubilidad molar del CBD en scCO₂, resaltando además que la presión tiene un mayor predominio dado que en todo el rango evaluado de esta variable al incrementar su valor se obtiene un mayor aumento en la solubilidad respecto al aumento de la temperatura; de hecho se cataloga como condición de operación adecuada la temperatura media evaluada correspondiente a 326 K y una presión entre 15,6 MPa y 16,6 MPa con el fin de alcanzar valores superiores de la solubilidad del CBD en el fluido supercrítico.

Figura 28.

Solubilidad molar CBN experimental en función de la temperatura y presión



Nota. La gráfica muestra el comportamiento de la solubilidad molar experimental del CBN, en función de la presión y temperatura en condiciones supercríticas. Datos tomados de H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. abril. 2011.

Obsérvese en la Fig.28 , que al igual que los dos casos anteriores, tanto la presión como la temperatura están vinculadas en la variabilidad de la solubilidad molar del CBN en scCO₂. Específicamente el incremento de la presión en todo el rango evaluado favorece el aumento del valor de esta propiedad del soluto, por lo que se destaca que la presión tiene un mayor predominio respecto a la temperatura.

Finalmente se cataloga como adecuada la temperatura media evaluada correspondiente a 326 K dado que al aumentar hasta 334 K disminuye la solubilidad de este cannabinoide y en cuanto a la presión se favorece entre 15,6 MPa y 16,6 MPa con el fin de alcanzar valores superiores de la solubilidad del CBN en el fluido supercrítico.

3. MODELO DE TRANSFERENCIA DE MASA

El presente capítulo tiene como finalidad establecer el modelo transferencia de masa que describe los fenómenos de transporte que se presentan durante el proceso de extracción basados en los valores de solubilidad determinados a partir del modelo termodinámico, así mismo, simula el extractor mediante la presentación de curvas de extracción en condiciones diferentes de temperatura con el fin de determinar el rendimiento probable del extracto de cannabis de acuerdo a los datos iniciales recopilados de la literatura y las masas extraídas cada cierto tiempo durante la extracción ubicadas en las etapas identificadas en las que se basa el modelo BIC.

3.1. Connotaciones generales

Hay que tener en cuenta que estos modelos pueden ser de dos clases:

- *Empíricos*: Son simples, tienen una viabilidad limitada ya que sus parámetros ajustables no tienen significados físicos y no son adecuados para ninguna predicción, aunque a veces pueden manejar muy bien las curvas de extracción de SFE.
- *Rigurosos*: Desarrollados a partir de ecuaciones de balance de masa diferencial para el lecho empacado de sustratos sólidos son los más valiosos, ya que pueden describir todos los aspectos del proceso de extracción cinética, como la resistencia a la transferencia de masa externa, la transferencia de masa interna, resistencia, interacciones soluto-sólido y dispersión axial. Entre estos modelos se encuentran el SC propuesto en 1996 y el BIC propuesto por Sovová (1994).

Como parte del proceso de selección del modelo de transferencia de masa, la revisión bibliográfica señala la alta capacidad de ajuste del modelo BIC con una desviación mínima de 2,68% respecto a otros modelos como el logístico (4,63%) desarrollado por Martínez en el que los extractos con SFE son múltiples mezclas en las que cada soluto tiene interacción con el solvente y el modelo de desorción (4,32%) propuesto por Tan Liou para el cual se considera que la extracción interfacial se puede describir mediante una cinética de primer orden cuya constante de desorción puede ser ajustada.[60]. Es por esta razón, que de acuerdo con la revisión de la literatura se evidencia que el algoritmo de Sovová para el estudio de la transferencia de masa ha sido hasta ahora el más empleado para la extracción en condiciones supercríticas a partir de matrices vegetales presentado buenos resultados y además que no

requiere una gran cantidad de información respecto a otros modelos [61], por lo que será el modelo empleado para el análisis de la extracción de cannabinoides con fluidos supercríticos teniendo en cuenta la información limitada acerca de este tipo de solutos.

3.2. Modelo de células rotas e intactas, Sovová 1994

Este modelo de transferencia de masa es aplicable a extractores cilíndricos de lecho fijo en los cuales el solvente presurizado fluye de manera continua, considerándose únicamente en dirección axial con una velocidad superficial (u) a través de un lecho de material vegetal molido.

Dentro de las consideraciones que se tienen cuenta, se asume un estado pseudoestacionario en el que el extractor se modela como flujo pistón por lo que la dispersión uniforme en dirección distinta a la axial a lo largo del mismo se desprecia. Adicionalmente, el solvente, en este caso el CO_2 no cambiará sus propiedades físicas durante la extracción y se supone que se encuentra libre de solutos, correspondientes a los cannabinoides de interés. Por otro lado, se considera que el sistema de extracción opera de forma isotérmica e isobárica. Respecto al lecho sólido de la matriz vegetal de cannabis se asume que es homogéneo tanto en el tamaño de partículas, que de hecho se consideran esféricas, como en la distribución inicial de los solutos presentes en la misma. [62]

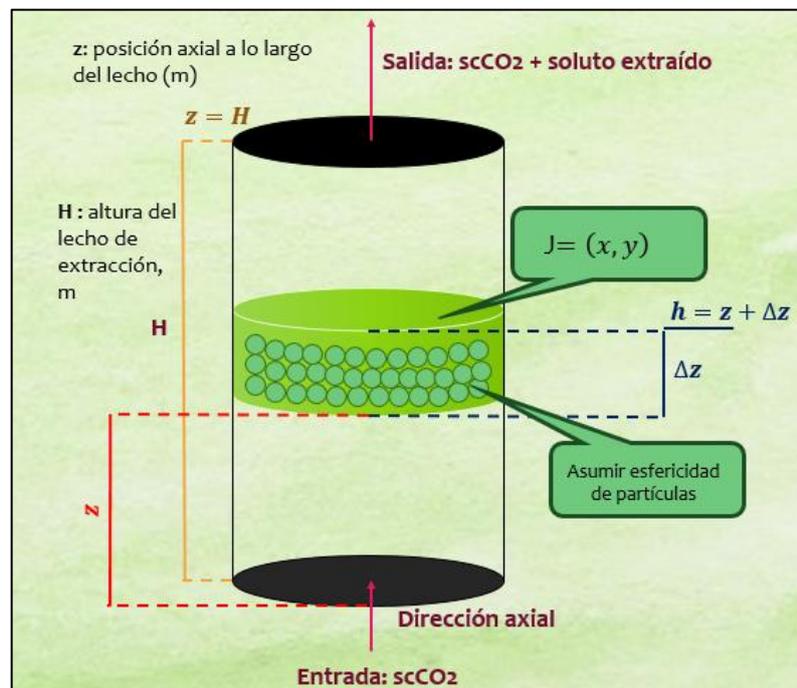
Cabe resaltar que como su nombre lo indica, este modelo se basa en la concepción de que el soluto disponible en la matriz vegetal se encuentra en la superficie exterior de las partículas por lo que se considera como una fracción fácilmente accesible denominada como “células rotas”, en cuyo caso el soluto se extrae de manera rápida. Así mismo se tiene en cuenta otra fracción consolidada como de difícil acceso en la que el soluto se halla en las “células intactas” de las partículas de la matriz vegetal. En este caso la extracción es mucho más lenta debido a que se empieza a dar la transferencia de masa por difusión. Esta suposición es razonable para la mayoría de procesos de extracción supercrítica, en los que usualmente las matrices vegetales se tratan previamente a través de procesos de molienda y/o trituración antes de ser cargadas al extractor. Es por esta razón que muchos investigadores han adoptado este modelo en múltiples procesos de extracción con scCO_2 particularmente para el caso de materiales vegetales. [63]

3.2.1. Esquema del modelo de Sovová

Considerando el extractor de forma cilíndrica como se muestra en la Fig. 29, se resaltan tres variables: la altura del lecho de partículas esféricas del material vegetal de cannabis (H), la porosidad o fracción vacía (ϵ) y la posición axial a lo largo del lecho (z). Esta unidad de extracción posee en todo su interior la matriz sólida, sin embargo, para el desarrollo del análisis, se toma un elemento diferencial correspondiente a una fracción del lecho empacado ($z + \Delta z$).

Figura 29.

Representación gráfica extractor supercrítico empacado con partículas esféricas



Nota. La figura muestra el volumen de control tomado para el análisis de la transferencia de masa dentro del extractor junto con las variables asociadas al mismo.

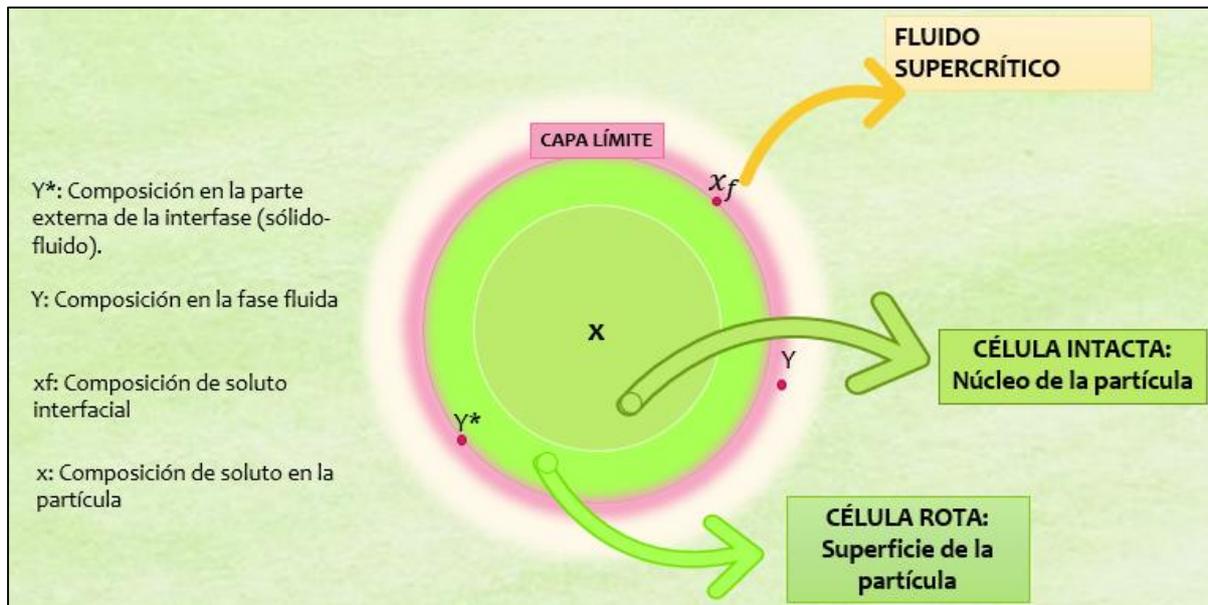
Como se observa en la Fig. 29, una de las suposiciones realizadas para el desarrollo del modelo de transferencia de masa corresponde a la esfericidad de las partículas pues esto simplifica el cálculo del área de las mismas al reducirse a la expresión matemática que viene dada para las esferas. Así mismo, se considera que el flux (J) será dependiente de las variables x y y en el sentido de las fases que estas indican, siendo x la fase sólida y y la fase fluida.

Una vez determinado el volumen de control, se procede a realizar un análisis sobre las partículas; para ello, la Fig. 30 señala los puntos clave que se estudian sobre estas durante el proceso de transferencia de masa dentro del extractor.

Es relevante tener en cuenta que el factor que usualmente controla la velocidad de extracción es normalmente la velocidad asociada al fenómeno de transferencia de masa por difusión a través de la capa límite en la interfase sólido tal como se muestra en la Fig.30.[64]

Figura 30.

Esquema de variables y partes de la partícula en medio supercrítico

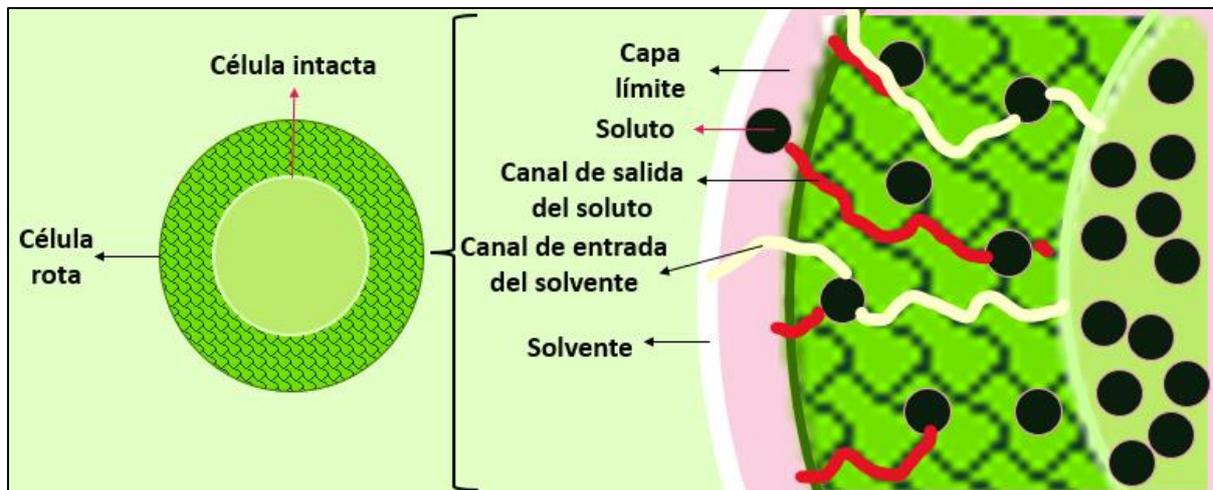


Nota. En la figura se observan cada una de las partes de las partículas esféricas así como su interacción con el fluido supercrítico, adicionalmente se ubican las variables que se emplearán en el modelo de transferencia de masa siendo Y^* la solubilidad (*composición*) de los cannabinoides en la parte externa de la interfase sólido-fluido, Y *composición* de soluto en la fase fluida, x_f soluto concentrado en la zona interfacial, es decir en la superficie del sólido que interactúa con el solvente; x composición de soluto en la célula intacta de acuerdo al modelo de Sovová.

Partiendo de lo anterior, es importante señalar que el modelo contempla una etapa de tratamiento previo dado por la molienda de la matriz vegetal definiéndose así el término de célula rota, puesto que la superficie de la partícula considerada esférica se encuentra fracturada (ver Fig.31) dejando expuestos canales intersticiales mayor tamaño con respecto a los naturales de la matriz vegetal por los cuales durante la extracción, el fluido supercrítico podrá penetrar con mayor facilidad el núcleo o célula intacta de la partícula gracias a que se ha elevado la temperatura del fluido y como consecuencia de ello la viscosidad ha disminuido favoreciendo la penetración [61] que se asocia en este punto a una etapa FER que será descrita más adelante.

Figura 31.

Interacción solvente-soluto (célula rota)



Nota. La figura muestra las partes básicas de la partícula consideradas en el modelo BIC, junto a lo que sería un aumento en el análisis de la misma para comprender la dinámica del ingreso y salida del solvente y soluto respectivamente mediante los canales señalados. Cabe resaltar que por los canales fluye en primera instancia solvente y posterior a ello algunos de estos serán ocupados con el fluido cargado en soluto.

- Pasos de la extracción

Ahora bien, es relevante conocer el mecanismo general del proceso de extracción de solutos presentes en matrices vegetales mediante el uso de fluido supercríticos, el cual comprende los siguientes pasos [65]:

- i. Transporte del CO₂ supercrítico a la superficie de las partículas de la matriz vegetal de cannabis y posteriormente desde esta última pasa a la zona interior de las partículas.
- ii. Disolución del soluto, es decir de los cannabinoides con el CO₂ supercrítico.
- iii. Transporte del CO₂ supercrítico con moléculas de soluto (cannabinoides) desde el interior de las partículas a la superficie de las mismas.
- iv. Transporte de CO₂ supercrítico y moléculas de soluto (cannabinoides) desde la superficie de las partículas hasta el CO₂ a granel.

3.2.2. *Etapas del modelo de Sovová*

Teniendo en cuenta que el proceso de extracción de los solutos de interés se representa de manera práctica por medio de la denominada curva de extracción global, cuyo gráfico permite visualizar el extracto acumulado o la cantidad de disolvente consumida en función del tiempo de extracción, se identifican tres periodos claramente definidos:

3.2.2. a. Tasa de extracción constante (CER). Hace referencia a la primera fracción de la trayectoria de extracción que de hecho tiene una tendencia lineal debido a que en este periodo tiene lugar la transferencia de masa desde la superficie de las partículas vegetales de cannabis, es decir desde las células consideradas como “rotas” y, por ende, fácilmente accesibles al CO₂ supercrítico. De acuerdo con la descripción de este periodo, se identifica que en este predomina el fenómeno de transferencia de masa por convección puesto que involucra la parte de la superficie de las partículas sólidas con el CO₂ considerado como la fase fluida [66].

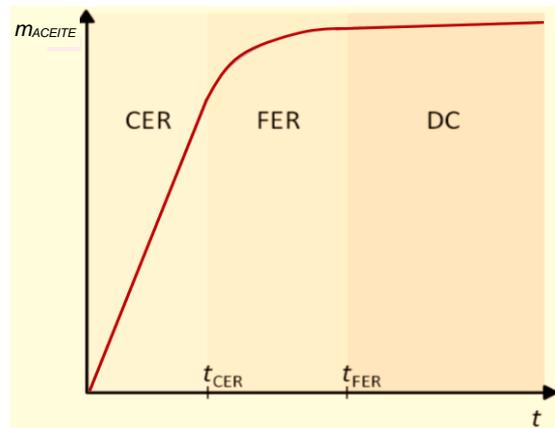
3.2.2. b. Tasa de extracción descendente (FER). Esta etapa concuerda con la parte intermedia de la curva de extracción y se caracteriza principalmente porque en este periodo comienza a tomar relevancia la resistencia a la transferencia de masa en la interfase sólido-fluido, por lo que se considera tanto la transferencia de masa por convección como por difusión, dado que el soluto presente en las células “intactas” que se encuentran en la parte interior de las partículas sólidas de cannabis comienza a extraerse mientras que el soluto de fácil acceso continúa extrayéndose pero a una velocidad de transferencia menor, por lo que la tasa de extracción desciende durante esta fase [66].

3.2.2. c. Tasa de extracción de difusión controlada (DC). Corresponde a la última parte de la curva de extracción en la cual el fenómeno de difusión en el sólido es el único que controla la transferencia de masa. Durante ese período, el soluto presente en la superficie de las partículas sólidas se agota de manera definitiva, por lo que solo se extrae lentamente el soluto menos accesible que se encuentra en las células intactas, es decir en el interior de las partículas [63]

A continuación, se visualizan de manera gráfica (Fig.32) los tres periodos definidos en el modelo de transferencia de masa de células rotas e intactas:

Figura 32.

Esquema de los periodos de extracción



Nota. La figura muestra la curva de extracción global de la masa extraída m_{ACEITE} en función del tiempo junto con los tres periodos clave de acuerdo al modelo BIC. Tomado de M. Morais Rodriguez de Melo, “Valorization of vegetal biomass through supercritical CO₂ extraction : from lab to exploitation,” 2017.

3.2.3. Ecuaciones del modelo de Sovová

Los modelos fenomenológicos del proceso de extracción, como en este caso, el modelo Sovová se basa en ecuaciones de balance de masa para el soluto de interés (cannabinoides) tanto en la fase sólida (matriz vegetal de cannabis) como en la fase fluida (CO₂ supercrítico). Es por esta razón que se debe proceder a realizar la integración de estas ecuaciones diferenciales con el fin de obtener los perfiles de concentración dependientes del tiempo en las fases previamente nombradas y así poder realizar la curva de extracción global del proceso. [68]

Para poder llevar a cabo el desarrollo de las ecuaciones del modelo se deben plantear desde su origen asociado a los fenómenos de transferencia de masa por convección como por difusión.

En primer lugar, se debe partir de la primera ley de Fick para describir el fenómeno de difusión involucrado en el proceso, teniendo presente que esta ley establece que el flujo de difusión de una sustancia (de forma particular el soluto correspondiente a los cannabinoides) a través de una unidad de área (en este caso a través de las partículas esféricas) es proporcional al gradiente de concentración, dado que se considera que el flujo de soluto va de regiones de alta concentración (interior de partículas de la matriz vegetal de cannabis) a regiones de baja concentración (superficie de partículas de la matriz vegetal de cannabis).

La expresión de la primera ley de Fick comprende el gradiente de concentración expresado como el cambio de concentración debido a un cambio de posición involucrando además el denominado coeficiente de difusión. A continuación, se muestra esta expresión en base molar, aplicable a un sistema unidimensional y binario [69]:

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (3-1)$$

Donde:

J : Flujo de difusión (cantidad de sustancia por unidad de área por unidad de tiempo)

D : Coeficiente de difusión (área por unidad de tiempo)

C : Concentración (cantidad de sustancia por unidad de volumen)

x : Posición (longitud)

Nota. El signo negativo de la ecuación (3-1) proviene del hecho de que la difusión ocurre en la dirección opuesta al gradiente de concentración creciente.

Así mismo, se debe considerar la segunda ley de Fick, la cual describe la tasa de acumulación de la concentración dentro del extractor equivalente al cambio de concentración en función de la posición e involucrando nuevamente el coeficiente de difusión [69]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (3-2)$$

Donde:

D : Coeficiente de difusión (área por unidad de tiempo)

C : Concentración (cantidad de sustancia por unidad de volumen)

x : Posición (longitud)

t : Tiempo

Es de resaltar que la primera ley de Fick es válida para la materia en todos los estados; sólido, líquido o gaseoso y se puede aplicar directamente solo en una condición de estado estacionario, como en este caso de estudio, dado que, con el tiempo, la concentración en el extracto de cannabis será la misma, por lo que el sistema alcanza este estado. Además se considera que no debe estar presente ninguna fuerza impulsora externa presente diferente al gradiente de concentración.

Ahora bien, teniendo presente lo referente a la teoría de la primera y segunda ley de Fick, se procede a la realización del balance de masa en la fase sólida apoyado en el artículo de S. Ferreira [70].

3.2.3. a. Balance de masa fase sólida. Para llevar a cabo el balance de masa en la fase sólida, es decir en las partículas sólidas, es necesario tener en cuenta el esquema presentado en la Fig. 30 y la Fig.31 donde se identifican las células rotas e intactas y las variables asociadas a las mismas.

$$\textit{Acumulación} = \textit{Entra} - \textit{Sale} + \textit{Genera o consume} \quad (3-3)$$

Dado que se asume que dentro del proceso de extracción no tiene lugar ninguna reacción química, el último término de la ecuación (3-3) correspondiente a la generación se elimina dentro del balance de masa, por lo que ahora se tiene:

$$\textit{Acumulación} = \textit{Entra} - \textit{Sale} \quad (3-4)$$

Describiendo la ecuación anterior (3-4) en términos de tasas de flujo de soluto que sale y entra de las partículas sólidas, se tiene la siguiente expresión general:

$$\begin{aligned} \textit{Tasa de masa de soluto acumulado} \\ = \textit{Tasa de masa de soluto que entra} - \textit{Tasa de masa de soluto que sale} \end{aligned} \quad (3-5)$$

Ahora, es necesario representar las tasas de masa de soluto de la ecuación (3-5) en términos de la Ley de Fick, es decir considerando el denominado Flux como el cambio de concentración de soluto en función de la posición junto con el coeficiente de difusión y el área a través del cual se da este gradiente.

En este caso, el área se toma como el de una esfera y la posición correspondería al radio dado que las partículas de cannabis se consideran esféricas, además se involucra un elemento diferencial (Δr) para representar la posición en la que se considera la tasa saliente de masa de soluto puesto que el fenómeno de difusión implica la transferencia de soluto desde la mayor concentración (células intactas) a la zona de menor concentración (células rotas). Así mismo, debido a que el diámetro de los poros de la partícula varía considerablemente, la difusión se describe en términos del coeficiente de difusión de poros efectivo y se supone que la distribución de soluto es radialmente simétrica [65].

Figura 33.

Esquema de balance de masa en la fase sólida



Nota. La figura representa la dirección de la tasa de masa de soluto entrante y saliente de las partículas esféricas sólidas de cannabis en función de la posición (radio). Tomado de N. Vaeli, B. Honarvar, N. Esfandiari, and Z. Arab Aboosadi, “A mathematical modelling to extract active ingredients from *Oliveria decumbens* by supercritical fluid extraction through using ultrasonic process,” *Math. Comput. Model. Dyn. Syst.*, vol. 25, no. 3, pp. 261–283, 2019, doi: 10.1080/13873954.2019.1620292.

Ahora bien, aplicando la Ley de Fick como anteriormente se describió al balance de masa (Ec. 3-5) planteado sobre cada partícula esférica sólida como elemento de volumen (Fig. 33), se obtiene la siguiente expresión:

$$-\frac{\partial}{\partial t} [C_p 4\pi r^2 \Delta r] \approx J_r 4\pi r^2|_{r+\Delta r} - J_r 4\pi r^2|_r \quad (3-6)$$

Donde:

C_p : Concentración de soluto en la partícula esférica

r : Radio de la partícula esférica

$-\frac{\partial}{\partial t} [C_p 4\pi r^2 \Delta r]$ Término de acumulación (representa el cambio de concentración de soluto en la partícula en función del tiempo)

J_r Flux en función del radio de la partícula esférica

De esta manera, con el fin de simplificar la ecuación (3-6), se procede a eliminar el término "4π" dado que es común a cada lado de la igualdad. Así mismo se reordenan algunos términos de la siguiente forma:

$$-\frac{\partial}{\partial t} [C_p] \approx \frac{1}{r^2} \frac{J_r r^2|_{r+\Delta r} - J_r r^2|_r}{\Delta r} \quad (3-7)$$

Posteriormente, se evalúa el límite de Δr cuando tiende a 0, con el fin de obtener la ecuación de balance de masa final en la fase sólida:

$$-\frac{\partial}{\partial t} [C_p] \approx \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (J_r r^2) \quad (3-8)$$

Es importante tener en cuenta que el término conocido como “Flux” tiene asociado un signo negativo dado que la difusión ocurre en la dirección opuesta al gradiente de concentración creciente y es denotado en las Ec. 3-6 a 3-8 como J_r que a su vez se define de la siguiente manera:

$$J_r = -D_e \frac{\partial C_p}{\partial r} \quad (3-9)$$

Por lo tanto, al reemplazar la Ec. 3-9 en la Ec.3-8 obtenida finalmente del balance de masa en la partícula esférica sólida, se obtiene la siguiente expresión:

$$-\frac{\partial}{\partial t} [C_p] \approx \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(-D_e \frac{\partial C_p}{\partial r} r^2 \right) \quad (3-10)$$

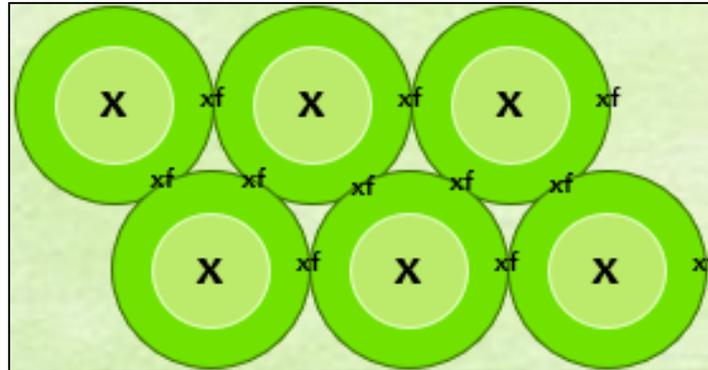
Ahora bien, operando los signos y reorganizando los términos de la Ec. 3-10, se obtiene la expresión:

$$\frac{\partial}{\partial t} [C_p] \approx \frac{D_e}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_p}{\partial r} \right) \quad (3-11)$$

Luego de haber realizado el balance de masa de una sola partícula esférica sólida representado en la Ec.3-11, se procede a realizar el balance de masa, pero ahora tomando como elemento de volumen una fracción del lecho empacado representado de forma general en la Fig. 29 y con más detalle en la Fig.34 mostrada a continuación:

Figura 34.

Esquema de partículas sólidas en el lecho del extractor



Nota. La figura representa la disposición de las partículas sólidas esféricas en el lecho del extractor. Así mismo, se identifican los términos denominados como “ x_f ” referente a la concentración de soluto en la interfase y “ x ” definido como la concentración de soluto en el sólido.

Por otra parte, considerando que las partículas sólidas permanecen sin ningún desplazamiento en el lecho empacado, no habría entrada de materia a las mismas sino únicamente salida de materia (soluto), cuyo término se representa en función de un coeficiente de transferencia de masa denotado como $k_x a_0$ y un término asociado a la acumulación. Así mismo, no se considera la generación de materia dado que no se ve involucrada ninguna reacción química. De acuerdo con lo anterior, el balance de masa partiendo de la ecuación general (Ec. 3-3) considerando una fracción del lecho empacado y el término de entrada y generación con un valor de 0, se obtiene la siguiente expresión:

$$\text{Sale} + \text{Acumulación} = 0 \quad (3-12)$$

Antes de reemplazar los términos asociados a la Ec. 3-12, es importante tener en cuenta que de acuerdo con la literatura [71] el flux que hace parte del término *Sale* de la Ec.3-12 y que se refiere a la transferencia de masa dada por la difusión en la fase sólida se puede expresar de forma diferente a la mencionada en la Ec.3-9:

$$J_r = k_s a_0 \rho_s (x - x_f) \quad (3-13)$$

Donde:

ρ_s : Densidad de las partículas sólidas

k_s : Coeficiente de transferencia de masa en la fase sólida del modelo

a_0 : Área superficial específica

x : Fracción másica de soluto en las partículas sólidas

x_f : Fracción másica de soluto en la interfase entre las partículas sólidas

Nota: Teniendo en cuenta que el término x_f hace referencia a la composición de soluto en la interfase y que por lo tanto se considera de baja proporción comparado con x que corresponde a la concentración másica de soluto en fase sólida [71], el término x_f puede despreciarse:

$$J_r = k_s a_0 \rho_s x \quad (3-14)$$

Ahora bien, el término *Sale* de la Ec.3-12 se denota como el producto entre el Flux (Ec.3-14) anteriormente mencionado y el diferencial de volumen (ΔV) correspondiente a una fracción del lecho empacado. Mientras que el término *Acumulación* se representa como el diferencial de la masa de soluto con respecto al tiempo de extracción. Es importante tener en cuenta que la masa de soluto se determina como el producto entre la masa del sólido y la fracción másica de soluto (x).

A su vez, la masa del sólido (m_s) es hallada como el producto entre el volumen del sólido (V_s) teniendo en cuenta la porosidad del lecho (Ec.3-15) y la densidad del sólido:

$$m_s = (1 - \varepsilon) \Delta V \rho_s \quad (3-15)$$

De acuerdo con lo anterior, el balance de masa de las partículas sólidas en el lecho correspondería a:

$$k_s a_0 \rho_s x \Delta V + \frac{\partial}{\partial t} [(1 - \varepsilon) \Delta V \rho_s x] = 0 \quad (3-16)$$

Donde:

ρ_s : Densidad de partículas sólidas

a_0 : Área superficial específica

k_s : Coeficiente de transferencia de masa en la fase sólida	x : Fracción másica de soluto en partículas sólidas
ε : Porosidad del lecho de partículas sólidas	t : Tiempo de extracción

Una vez se obtiene el balance de la Ec.3-16, se puede simplificar y reorganizar términos de la siguiente manera:

$$k_s a_o x + (1 - \varepsilon) \frac{\partial}{\partial t} (x) = 0 \quad (3-17)$$

Ahora bien, desarrollando la ecuación diferencial (Ec.3-17) teniendo en cuenta las condiciones de frontera, es posible obtener el perfil de concentración de soluto en la fase sólida (3-18):

Condiciones de frontera: $x(z, t=0) = x_o$

$$x = \exp\left(-\frac{K_s a_o}{(1-\varepsilon)} * t\right) + c_1 \quad (3-18)$$

3.2.3. b. Balance de masa en fase fluida. En primer lugar, es importante considerar la capa límite en el fluido (CO₂) que fluye sobre las partículas esféricas dispuestas en el lecho empacado.

- **Capa límite partículas esféricas inmersas en solvente**

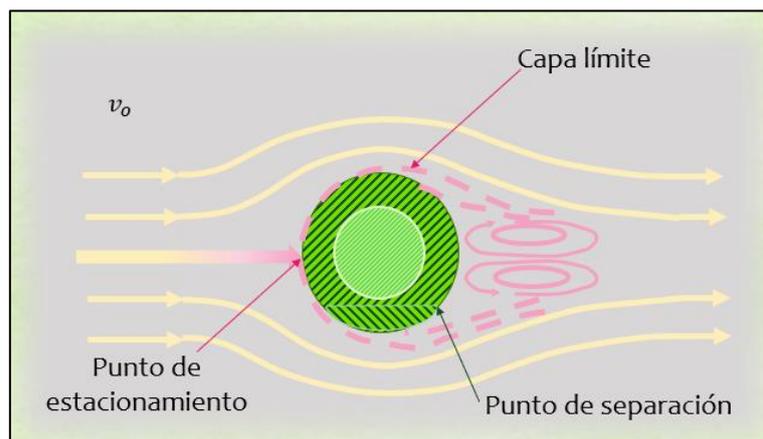
De acuerdo con la teoría, se considera que cuando un fluido, en este caso el CO₂ supercrítico entra en contacto con un sólido (partículas esféricas de cannabis), su movimiento se ve perturbado debido a su viscosidad, por lo que las moléculas de scCO₂ se ven ralentizadas por efecto de la fricción según se van acercando a la superficie del sólido hasta llegar a tener una velocidad nula [72]. Es por esto que tiene lugar aquella zona adyacente a la superficie de las partículas sólidas tal como se muestra en la Fig.35 y que se denominada capa límite dado que la fricción superficial existe para cualquier superficie que esté en contacto con un fluido en movimiento. De manera adicional, se debe tener presente que además de esta fricción superficial, si el fluido no fluye de forma paralela a la superficie de las partículas, sino que debe

cambiar de dirección para pasar alrededor de estas, se tendrán significativas pérdidas adicionales por fricción [73].

Así mismo, es relevante tener en cuenta que la facilidad de separación de la capa límite dependerá de varios factores, tales como la viscosidad dinámica del $scCO_2$ la cual en condiciones supercríticas se encuentra dentro del orden de magnitud de 10^{-2} - 10^{-1} cP [74], por lo que no se catalogan como valores altos e incluso están por debajo de la viscosidad dinámica del agua (1 cP a $20^\circ C$). Otro factor involucrado corresponde al tipo de flujo del $scCO_2$ dado por el número de Reynolds el cual se supone que entre más turbulento mejor será la separación de la capa límite. Finalmente se debe considerar la rugosidad de las partículas esféricas puesto que dependiendo de esta se pueden tener varios ángulos a la dirección de flujo del fluido [73].

Figura 35.

Capa límite en partículas esféricas de cannabis inmersas en $scCO_2$



Nota. El esquema muestra el comportamiento del fluido alrededor de la partícula esférica, formándose así la denominada “*capa límite*” además de los puntos de estancamiento (donde el flujo del fluido se ve interrumpido por la presencia de la partícula) y el punto de separación (donde el soluto finalmente es extraído por presencia del fluido). Tomado de G. C. John, *Procesos de Transporte y principios de procesos de separación*, 4th ed. 2006.

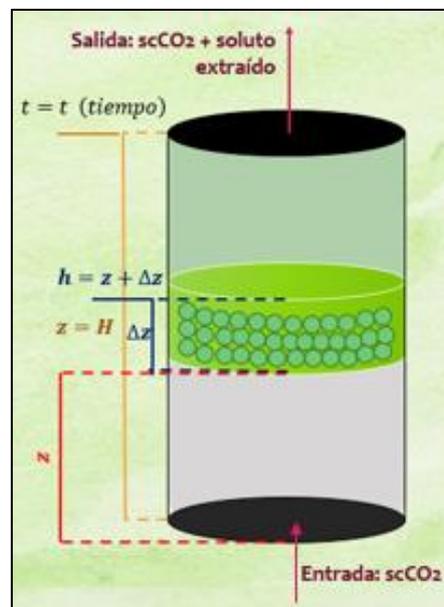
Una vez definido el concepto de la capa límite, se procede a plantear el balance de masa para la fase fluida del sistema. En un principio, se debe considerar el fenómeno de transferencia de masa desde la superficie de la partícula al solvente por convección teniendo en cuenta que la dirección del flujo de solvente a través del lecho empacado en el recipiente cilíndrico posicionado verticalmente debe ser tal que las corrientes de convección natural contribuyan en

lugar de restar valor a las corrientes de convección forzada (flujo descendente). Alternativamente, las velocidades del solvente intersticial deben establecerse en valores lo suficientemente altos como para que el efecto de la convección natural en las tasas de transferencia de masa sea insignificante [75].

Por otro lado, de acuerdo con el modelo de Sovová, se supone que solo el movimiento del scCO₂ en la dirección axial, es decir, en la dirección z, es significativo. Además, el balance de masa es aplicado en el volumen de control (Δz) tal como se muestra en la Fig.36. Adicionalmente el área de la sección transversal del extractor se representa con la letra A.

Figura 36.

Volumen de control extractor: balance de masa en fase fluida



Nota. La figura representa el modelo de extractor con lecho empacado de partículas esféricas de la matriz vegetal de cannabis. Así mismo, se destaca un volumen de control definido como; Δz , con su corriente de entrada y salida para llevar a cabo el balance de masa en la fase fluida.

Puesto que en el flujo de fluidos generalmente se trabaja con velocidades de flujo, el balance de masa se describe en términos de tasas de flujo de solvente que sale y entra al extractor empacado, considerando a su vez la entrada de materia proveniente de las partículas sólidas.

De forma general se considera nuevamente el balance de masa general presentado anteriormente en la Ec. 3-5 teniendo en cuenta que el término de generación no se considera dado que no se lleva a cabo ninguna reacción química:

$$\begin{aligned} & \textit{Tasa de masa de solvente acumulado} \\ & = \textit{Tasa de masa de solvente que entra} \\ & - \textit{Tasa de masa de solvente que sale} \end{aligned} \quad (3-5)$$

Por otro lado, cabe aclarar que la tasa de masa de solvente acumulado está dada por el diferencial de la masa de soluto en la fase fluida con respecto al tiempo mientras que la tasa de masa de solvente que entra al extractor en la posición z (Fig.36) está asociado por un lado al fenómeno de transferencia de masa por convección definido como el producto entre la velocidad del fluido, la concentración del soluto en el mismo y el área de la sección transversal del extractor. Así mismo esta tasa de masa entrante está asociada a la materia proveniente de las partículas establecida como el producto entre el flux (J_s , asociado ahora al flujo por convección) por el diferencial de volumen del lecho empacado.

Respecto a la tasa de masa de soluto que sale del extractor en la posición $z+\Delta z$ (Fig.36) se define como el producto entre la velocidad del fluido, la concentración del soluto en el mismo y el área de la sección transversal del extractor.

Sin embargo antes de reemplazar los términos asociados a la Ec. 3-5, es importante tener en cuenta que de acuerdo con la literatura [71] el flux asociado a la fase fluida que hace parte del término de tasa de masa a la entrada del extractor se expresa de la siguiente manera:

$$J_s = k_f a_0 \rho_f (y^* - y) \quad (3-19)$$

Donde:

- ρ_f : Densidad del solvente/fluido.
- k_f : Coeficiente de transferencia de masa en la fase fluida.
- a_0 : Área superficial específica.
- y^* : Solubilidad del soluto en la fase fluida.
- y : Fracción másica de soluto en la fase fluida.
- $(y^* - y)$: Fuerza motriz para la transferencia de masa en la parte externa (capa límite)

Por otro lado, la masa de soluto en el fluido (m_{sf}) se determina como el producto entre la concentración del soluto en la fase fluida y el volumen ocupado por el fluido determinado a

su vez como el producto entre el diferencial de volumen del lecho empacado, el área transversal del mismo y la porosidad, es decir, mediante la siguiente expresión:

$$m_{sf} = C_f \varepsilon \Delta z A \quad (3-20)$$

Donde:

C_f : Concentración del soluto en la fase fluida.

ε : Porosidad del lecho empacado.

Δz : Elemento de volumen de control.

A : Área de la sección transversal del extractor

Así pues, el balance de la fase fluida en el extractor de lecho empacado se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{\partial}{\partial t} (C_f \varepsilon \Delta z A) = [uAC_f|_z + J_s \Delta z A] - [uAC_f|_{z+\Delta z}] \quad (3-21)$$

Término de acumulación
Término convectorio (en la entrada)
Término entrada de materia de las partículas
Término convectorio (en la salida)

Donde:

C_f : Concentración del soluto en la fase fluida.

ε : Porosidad del lecho empacado.

Δz : Elemento de volumen de control.

A : Área de la sección transversal del extractor

u : Velocidad superficial del solvente.

J_s : Flux asociado a la convección.

Posteriormente, dividiendo la Ec. 3-21 en ∂z y evaluando el límite de Δz cuando tiende a 0, se obtiene la ecuación de balance de masa final en la fase fluida:

$$u \frac{\partial C_f}{\partial z} - J_s + \varepsilon \frac{\partial}{\partial t} (C_f) = 0 \quad (3-22)$$

Ahora, se debe tener en cuenta que la expresión (3-22) se encuentra en base molar, no obstante, el modelo de Sovová se analiza utilizando una base másica, por lo tanto, se cambia

de variables, pasando de concentración a involucrar la densidad del solvente y la fracción másica del soluto en el solvente, tal como se muestra a continuación:

$$\rho_f u \frac{\partial y}{\partial z} - J_s + \rho_f \varepsilon \frac{\partial}{\partial t} (y) = 0 \quad (3-23)$$

Posteriormente, se procede a reemplazar la Ec. 3-19, es decir la expresión del Flux en la Ec. 3-23:

$$\rho_f u \frac{dy}{dz} - [k_f * a_o * \rho_f (y^* - y)] + \rho_f \varepsilon \frac{\partial y}{\partial t} = 0 \quad (3-24)$$

Por otra parte, se debe tener en cuenta que el término $\frac{\partial y}{\partial t}$ del balance de masa en la fase fluida presentado en la ecuación (3-24) a menudo se desprecia ya que en el modelado del extractor se supone flujo pistón [71], por lo que se obtiene finalmente la expresión:

$$\rho_f u \frac{dy}{dz} = k_f * a_o * \rho_f (y^* - y) \quad (3-25)$$

Donde:

ρ_f : Densidad de fluido

u : Velocidad superficial del fluido

y : Fracción másica de soluto en la fase fluida

$\frac{\partial y}{\partial z}$: Cambio de la fracción másica de soluto en la fase fluida respecto a la posición en el extractor

k_f : Coeficiente de transferencia de masa en la fase fluida.

a_o : Área superficial específica.

y^* : Solubilidad del soluto en la fase fluida.

y : Fracción másica de soluto en la fase fluida.

$(y^* - y)$: Fuerza motriz para la transferencia de masa en la parte externa (capa límite)

Ahora bien, desarrollando la ecuación diferencial (Ec.3-25) y teniendo en cuenta las condiciones de frontera (Ec. 3-26), es posible obtener el perfil de concentración de soluto en la fase fluida (3-27):

$$y(z=0, t) = 0 \quad (3-26)$$

$$y = -e^{\frac{-k_f a_o z - C_1}{u}} + y^* \quad (3-27)$$

Una vez obtenidos los balances de masa del proceso de extracción de cannabinoides de la matriz vegetal tanto en la fase fluida como en la fase sólida y teniendo en cuenta que involucran variables que no se encuentran disponibles en la literatura ni es posible estimarlas dado que requieren conocer propiedades fisicoquímicas de los cannabinoides que no se encuentran reportadas en la actualidad, por lo que se requeriría un profundo estudio experimental al respecto con el fin de estandarizar algunos valores.

3.2.3. c. Ecuaciones solución analítica modelo BIC. Es por esta razón que las ecuaciones resultantes se deben desarrollar mediante la metodología de solución analítica por medio de la introducción de algunas variables adimensionales. El desarrollo de la solución analítica se encuentra en los artículos de H. Sovová [62] y de S. Ferreira y M.A Meireles [70].

Las variables adimensionales planteadas corresponden a:

$$y = 1 - \frac{Y}{Y^*} \quad (3-28) \quad r = \frac{x}{x_k} \quad (3-29)$$

$$z = \frac{k_f a_o}{u} h \quad (3-30) \quad \tau = \frac{k_f a_o \rho_f Y^*}{(1 - \varepsilon) \rho_s x_k} * t \quad (3-31)$$

Finalmente, la solución analítica del modelo de Sovová plantea el desarrollo de las siguientes ecuaciones [76] [77]:

Ecuaciones auxiliares: Son requeridas para hallar algunos parámetros que involucran datos que son conocidos y otros que deben suponerse y luego iterarse con la minimización función objetivo planteada más adelante.

$$m_{si} = m_{muestra} - m_{extracto} \quad (3-32)$$

$$x_0 = m_{extracto}/m_{si} \quad (3-33)$$

$$X_p = \frac{t_{CER} Y^* Z \dot{m}_{solv}}{m_{si}} \quad (3-34)$$

$$X_K = X_0 - X_P \quad (3-35)$$

$$\varepsilon = 1 - \frac{\left(4 m_{si} / h \pi D^2\right)}{\rho_s} \quad (3-36)$$

$$Z = \frac{k_y * m_{si} * \rho_f}{\dot{m}_{solv} * (1 - \varepsilon) * \rho_s} \quad (3-37)$$

$$W = \frac{m_{si} * k_x}{\dot{m}_{solv} * (1 - \varepsilon)} \quad (3-38)$$

$$Z_w(t) = \frac{Z Y^*}{W X_0} \ln \left\{ \frac{X_0 \exp \left[W \dot{m}_{solv} * \frac{t - t_{CER}}{m_{SI}} \right] - X_K}{X_0 - X_K} \right\} \quad (3-39)$$

Ecuaciones periodos de extracción: En este caso se obtienen tres ecuaciones correspondientes a los 3 periodos de extracción de acuerdo con el modelo de Sovová, en donde cada una de estas se definen como la masa de extracto extraída de la matriz vegetal de cannabis en función de un intervalo de tiempo de extracción diferente:

- i. Periodo de extracción constante. Comprende la masa de extracto de cannabis que se ha extraído desde el inicio del proceso, es decir en el tiempo 0 hasta el tiempo t_{CER} donde la trayectoria de la curva de extracción global mantiene una tendencia lineal.

$$Si \ 0 \leq t \leq t_{CER}$$

$$m(t) = \dot{m}_{solv} Y^* [1 - \exp(-Z)] t \quad (3-40)$$

- ii. Periodo de extracción decreciente. Hace referencia a la masa de extracto de cannabis que se ha extraído desde el tiempo t_{CER} donde la trayectoria de la curva de extracción global mantiene una tendencia lineal hasta el tiempo t_{FER} en el que el valor de la masa se mantiene sin ningún incremento considerable.

$$Si \ t_{CER} < t \leq t_{FER}$$

$$m(t) = \dot{m}_{solv} Y^* [t - t_{CER} * \exp(Z_w - Z)] \quad (3-41)$$

- iii. Periodo de difusión controlada. Corresponde al tiempo inmediatamente después del que fue identificado como aquel en que el valor de la masa se mantiene sin ningún incremento significativo, es decir, que en un tiempo superior a t_{FER} , la masa de extracto de cannabis se mantiene en un valor constante y por lo tanto se puede considerar como el fin del proceso de extracción.

$$Si \ t > t_{FER}$$

$$m(t) = m_{si} \left[X_0 - \frac{Y^*}{W} \ln \left\{ 1 + \left[\exp \left(\frac{W X_0}{Y^*} \right) - 1 \right] * \exp \frac{W \dot{m}_{solv}}{m_{si}} (t_{CER} - t) \left(\frac{X_k}{X_0} \right) \right\} \right] \quad (3-42)$$

Función objetivo: Teniendo en cuenta que el modelo de Sovová involucra finalmente dos variables correspondientes a los coeficientes de transferencia de masa tanto en la fase fluida como en la fase sólida (k_y, k_x), por lo que el valor de estos debe obtenerse lo más preciso posible para obtener un buen ajuste con los datos experimentales, se plantea la minimización de la siguiente función objetivo (3-43), la cual tiene una estructura estándar e involucra la masa de extracto de cannabis estimada de forma teórica por el modelo junto con aquella proveniente de la parte experimental y el número de datos proporcionado por esta última. Por otro lado, se hace necesario plantear la ecuación (3-43.1), la cual permite hallar la sumatoria del error en cada uno de los datos experimentales suministrados al modelo.

$$Función\ objetivo = \frac{(m_{Modelo} - m_{Exp})^2}{N_{datos}} \quad (3-43)$$

$$FO_{Error} = \sum_{i=1}^N \frac{(m_{Modelo} - m_{Exp})^2}{N_{datos}} \quad (3-43.1)$$

Restricciones del Modelo de Sovová: Estas restricciones son funciones definidas que se plantean con el fin de evitar soluciones matemáticas y/o fenomenológicamente imposibles, es decir que no estén de acuerdo con la realidad del proceso.

En primer lugar, dado que Z es un parámetro asociado al fenómeno de convección, por lo que en el caso Z=0 solo se considera si $t_{CER}=0$ y en este caso la extracción únicamente estaría gobernada por la difusión, es por esto que Z=0 y $t_{CER}>0$ es físicamente imposible [77].

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la fracción de soluto extraíble de las células rotas de la matriz vegetal de cannabis debe ser menor a la fracción total extraíble, es decir que $X_p \leq X_0$, por lo que de acuerdo con lo anterior se debe cumplir que [77]:

Tomando la ecuación (3-34) y planteando la restricción mencionada:

$$Z - \frac{m_{si} X_p}{t_{CER} Y^* \dot{m}_{solv}} \leq 0 \quad (3-44)$$

Ahora, bien, se toma la siguiente ecuación [59] que relaciona el valor del parámetro t_{FER} con el denominador "W":

$$t_{FER} = t_{CER} + \frac{m_{si}}{W \dot{m}_{solv}} \ln \left[\frac{X_K + X_p * \exp\left(\frac{W X_0}{Y^*}\right)}{X_0} \right] \quad (3-45)$$

Evaluando el límite de $W \rightarrow 0$ de la Ecuación.3-45:

$$\lim_{W \rightarrow 0} t_{FER} = t_{CER} + \frac{m_{si}}{W \dot{m}_{solv}} \ln \left[\frac{X_K + X_p * \exp\left(\frac{W X_0}{Y^*}\right)}{X_0} \right]$$

Se obtiene:

$$t_{CER} + \frac{m_{si} * X_p}{W \dot{m}_{solv}} - t_{FER} \leq 0 \quad (3-46)$$

Evaluando el límite de $W \rightarrow \infty$ de la ecuación (3-45):

$$\lim_{W \rightarrow \infty} t_{FER} = t_{CER} + \frac{m_{si}}{W \dot{m}_{solv}} \ln \left[\frac{X_K + X_P * \exp\left(\frac{W X_0}{Y^*}\right)}{X_0} \right]$$

Se obtiene:

$$t_{FER} - t_{CER} - \frac{m_{si} * X_0}{\dot{m}_{solv} Y^*} \leq 0 \quad (3-47)$$

- **Ecuaciones coeficientes de transferencia de masa**

Finalmente, con el fin de obtener el valor de los coeficientes de transferencia de masa en la fase fluida (k_f) y en la fase sólida (k_s), se plantean las siguientes ecuaciones:

Área superficial específica.

$$a_0 = \frac{6 * (1 - \varepsilon)}{d_p} \quad (3-48)$$

Coefficiente de transferencia de masa en la fase fluida.

$$k_f = \frac{k_y}{a_0} \quad (3-49)$$

Coefficiente de transferencia de masa por convección.

$$k_s = \frac{k_x}{a_0} \quad (3-50)$$

Como se ha podido observar, existen una gran cantidad de variables propuestas dentro del desarrollo de la solución analítica que propone la autora H. Sovová, (1994) [68] para la interpretación e ilustración de los balances de masa planteados en cada fase, razón por la cual cada una se especifica en la Tabla 25 e igualmente en la Fig.37 se especifica el algoritmo que emplea algunas de las ecuaciones hasta aquí descritas para la generación de las curvas de extracción que se muestran más adelante en este documento.

Tabla 25.*Convenciones de parámetros y variables involucrados en el modelo de Sovová*

Tipo de dato	Descripción	Símbolo	Unidad
Dato de entrada (conocido)	Flujo másico de solvente	\dot{m}_{solv}	g/min
Dato de entrada (conocido)	Masa de muestra vegetal de cannabis seca cargada al extractor	$m_{muestra}$	g
Dato de entrada experimental	Masa de extracto total obtenido al final de la extracción	$m_{extracto}$	g
Parámetro	Masa de soluto no extraíble	m_{si}	g
Parámetro	Composición inicial de soluto extraíble	X_0	g/g
Parámetro	Composición inicial de soluto extraíble en células intactas	X_k	g/g
Parámetro	Composición inicial de soluto extraíble en células rotas	X_p	g/g
Dato de entrada (Tomado de modelo termodinámico)	Solubilidad del extracto en el solvente	Y^*	g/g
-	Tiempo de extracción	t	g
Variable	Masa de extracto calculada con el modelo	m	g
Parámetro	Parámetro relacionado con el fenómeno de convección	Z	Adimensional
Parámetro	Parámetro del segundo periodo de extracción	Z_w	Adimensional
Parámetro	Parámetro relacionado con el fenómeno de difusión	W	Adimensional
Dato de entrada (Tomado de datos experimentales)	Fin del primer periodo de extracción	t_{CER}	min

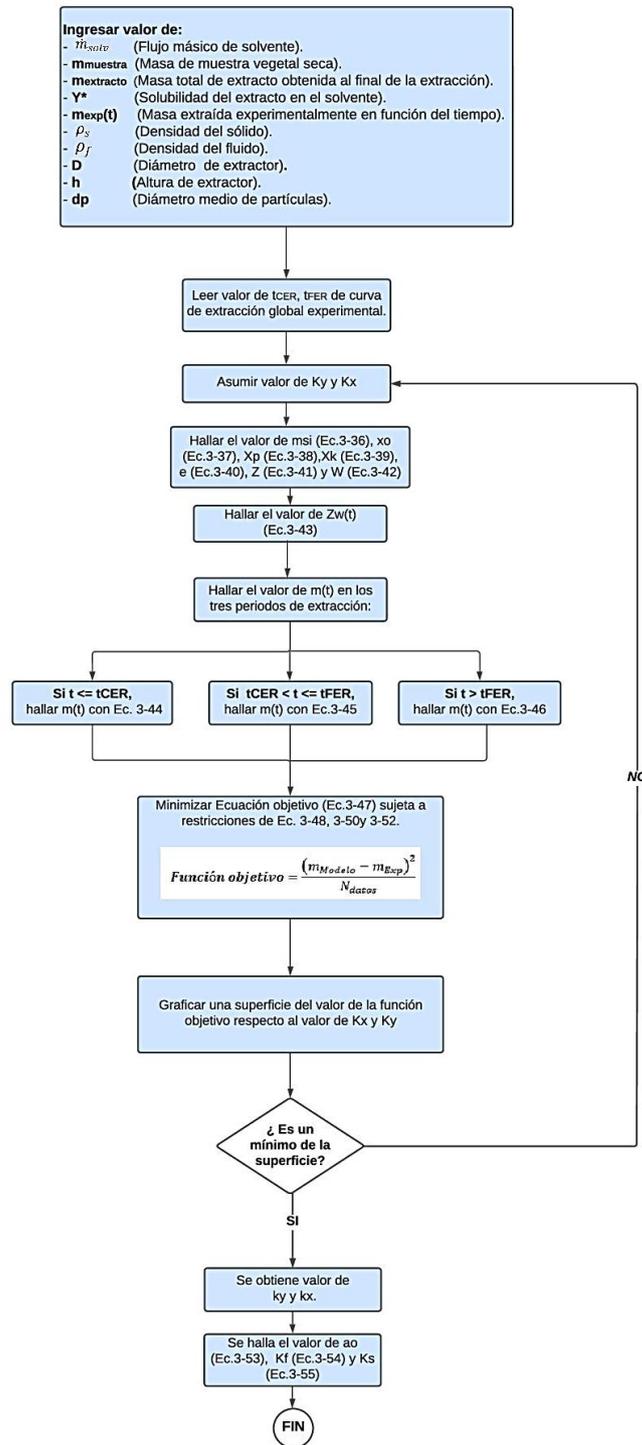
Tabla 25.*Continuación*

Tipo de dato	Descripción	Símbolo	Unidad
Dato de entrada (Tomado de datos experimentales)	Fin del segundo periodo de extracción	t_{FER}	min
Dato de entrada (Tomado de datos experimentales)	Masa de extracto en función del tiempo	$m_{exp}(t)$	g
Parámetro	Porosidad	ε	Adimensional
Dato de entrada (Conocido)	Altura de extractor	h	m
Dato de entrada (Conocido)	Diámetro de extractor	D	m
Dato de entrada (Conocido)	Densidad de sólido	ρ_s	g/m ³
Dato de entrada (Conocido)	Densidad del solvente	ρ_f	g/m ³
Dato de entrada (Conocido)	Diámetro medio de partículas	d_p	m
Parámetro	Coficiente volumétrico de transferencia de masa convectivo	k_y	min ⁻¹
Parámetro	Coficiente volumétrico de transferencia de masa difusivo	k_x	min ⁻¹
Parámetro	Área superficial específica	a_o	m ⁻¹
Variable	Coficiente de transferencia de masa convectivo	k_f	m/min
Variable	Coficiente de transferencia de masa difusivo	k_s	m/min

Nota. La tabla muestra todos los datos de entrada al modelo de Sovová, junto con los parámetros y variables que son requeridos para su completo desarrollo. Así mismo se incluye la descripción de los mismos con su simbología y unidades de medida trabajadas en este caso de estudio.

Figura 37.

Algoritmo de solución Modelo de Sovová



Nota. La figura muestra el paso a paso de los cálculos requeridos para la solución del modelo de Sovová. Es importante tener en cuenta que las ecuaciones están numeradas puesto que fueron presentadas previamente.

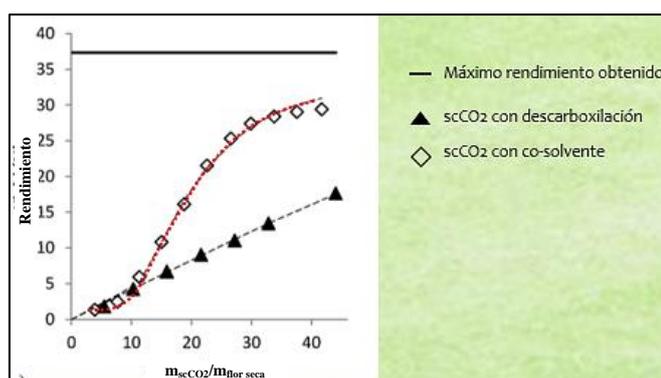
Ahora bien, para implementar el modelo de transferencia de masa de Sovová planteado anteriormente de forma detallada, es necesario contar con datos experimentales, los cuales fueron tomados del artículo de D. Grijó et al [32].

- Datos experimentales

Extracción de cannabinoides provenientes de flores de la variedad “Durga Mata II CBD” (DMII) la cual es una especie híbrida compuesta por 10% de Cannabis Sativa y 90% de Cannabis Indica, con una composición química estimada de 6,5% CBD y 7,5% Δ^9 -THC [32]. Estos experimentos fueron realizados en un extractor de 58 mL, (pequeña escala), empleando muestras vegetales de aproximadamente 6 g, a condiciones operativas de 50 °C y 24,0 MPa, CO₂ como solvente supercrítico y etanol como co-solvente en un 6% del flujo total de solvente

Figura 38.

Datos experimentales extracción supercrítica de cannabinoides con CO₂ y EtOH



Nota. La figura muestra los datos experimentales a 50°C y 24 MPa con una etapa previa de descarboxilación y utilizando etanol como co-solvente. Tomado de D. Ribeiro Grijó, I. A. Vieitez Osorio, and L. Cardozo-Filho, “Supercritical Extraction Strategies Using CO₂ and Ethanol to Obtain Cannabinoid Compounds from Cannabis Hybrid Flowers,” *J. CO₂ Util.*, vol. 30, no. January, pp. 241–248, 2019, doi: 10.1016/j.jcou.2018.12.014.

Teniendo en cuenta que la curva de extracción global del proceso de extracción involucra la masa de extracto obtenida en función del tiempo de extracción, fue necesario en primer lugar realizar la lectura de la Fig.38 mediante el uso del software de digitalización “*im2graph*”, el cual convierte el gráfico en datos, es decir, en números y está soportado en algoritmos de procesamiento de imágenes. De esta forma se logra tener una lectura de los datos experimentales con mayor precisión; a partir de ello se utiliza el conjunto de ecuaciones

auxiliares, ecuaciones de (3-40) a (3-42), las funciones objetivo y las ecuaciones de (3-48) a (3-50) para generar la curva de extracción.

Ahora bien, luego de la lectura de los datos de la Fig.38, es requerida su interpretación, para lo cual la ecuación (3-50) que hace referencia al rendimiento del proceso de extracción, permite despejar la masa extraída en función del tiempo, involucrando el rendimiento de extracción leído junto con la masa de la muestra vegetal seca cargada al extractor, cuyo dato es conocido.

$$Rendimiento_{extracción} = \left(\frac{m_{extraída}}{m_{muestra}} \right) * 100 \quad (3-51)$$

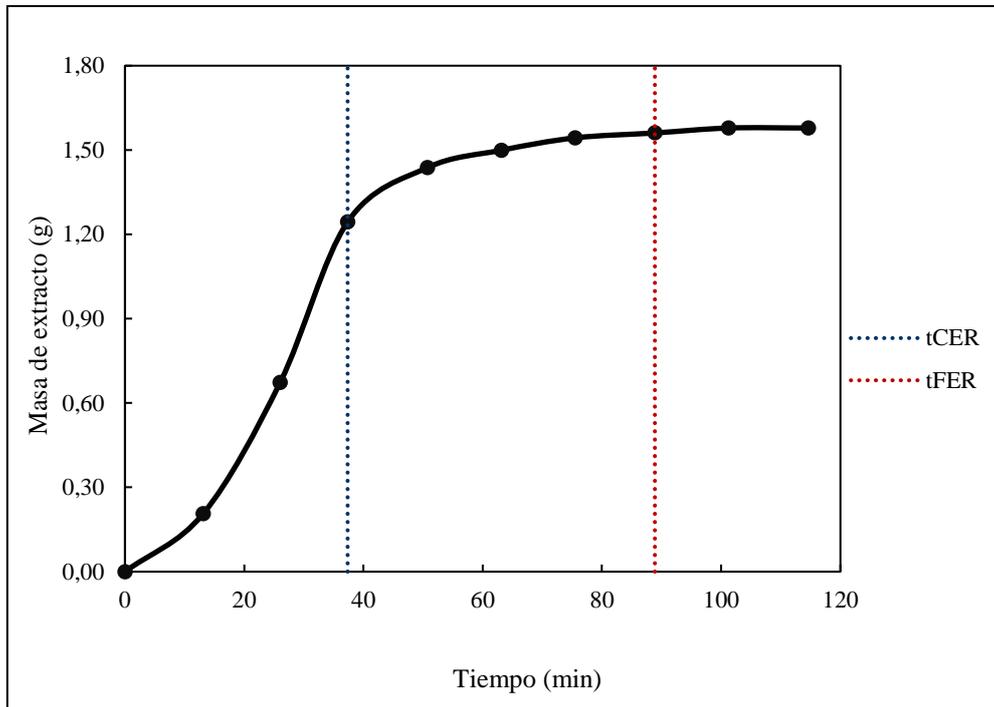
La ecuación (3-52) permite determinar el valor del tiempo de extracción a lo largo del proceso en función de la masa de CO₂ consumida a lo largo del mismo (dato que fue despejado de la lectura de la Fig.38 teniendo en cuenta la relación; mscCO₂/mdry flower) y el flujo másico del solvente, cuyo valor es conocido.

$$t_{extracción} = \frac{m_{solv}}{\dot{m}_{solv}} \quad (3-52)$$

Una vez obtenidos los datos de la masa de extracto de cannabis obtenida en función del tiempo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se procede a realizar la respectiva gráfica (Fig. 39):

Figura 39.

Curva de extracción global de cannabinoides- Modelo Sovová (50°C, 24MPa)



Nota. La figura muestra la masa de extracto de cannabis de la especie “DMII” con diámetro medio de partículas de 0,32 mm, obtenida en función del tiempo de extracción, datos tomados de D. Ribeiro Grijó, “Extração de Bioativos Derivados de Cannabis via Fluidos Pressurizados,” 2018.

De acuerdo a la Fig. 39 y en contraste con la Fig. 32, se evidencia el comportamiento logarítmico de la masa extraída la cual contiene los solutos de interés con respecto al tiempo que no sobrepasa las dos horas de extracción; esto se da como resultado de la aplicación del modelo de Sovová que se caracteriza por permitir la profundización y entendimiento de los fenómenos de transferencia de masa, la cinética, la termodinámica y así mismo, factores propios de la matriz vegetal tratada.

Por otro lado, para evaluar la capacidad de predicción del modelo, se realiza la estimación y comparación de los datos experimentales y aquellos generados mediante el código planteado para la solución del código de Sovová, el cual fue realizado en el software GNU-Octave e incluye un lenguaje de programación científica.

Este código comprende todas las ecuaciones mostradas en el algoritmo de la Fig.37 e implica estimar inicialmente el valor de dos variables definidas como k_y (coeficiente de

transferencia de masa en la fase fluida) y k_x (coeficiente de transferencia de masa en la fase sólida). De acuerdo a ello en la Tabla 26 se muestran los datos ingresados de acuerdo a las condiciones de temperatura probadas:

Tabla 26.

Datos de entrada al modelo de Sovová a diferentes condiciones operativas

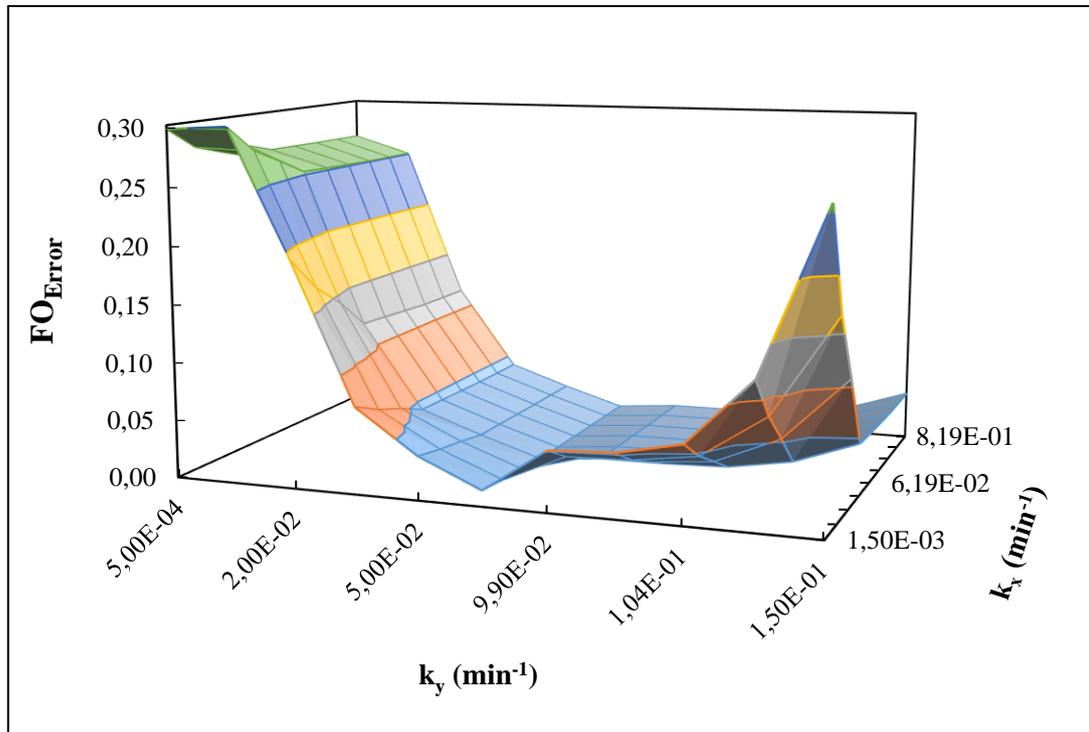
Dato de entrada	Valor 20°C	Valor 50°C	Valor 70°C
Flujo másico de CO ₂ -EtOH (g/min)	2,917	2,848	2,174
Masa de muestra seca cargada al extractor (g)	5,862	5,862	5,862
Solubilidad de extracto de cannabis en CO ₂ -EtOH (g/g)	2,1E-02	1,4E-02	1,4E-02
tCER (min)	29,32	34	27,86
tFER (min)	41,56	86	56
Densidad del fluido (g/m ³)	9,81E+05	8,46E+05	7,45E+05
Densidad de matriz vegetal de cannabis (g/m ³)	1,5E+06	1,5E+06	1,5E+06
Diámetro del extractor (m)	0,0195	0,0195	0,0195
Altura del extractor (m)	0,194	0,194	0,194
Diámetro medio de partículas (mm)	0,32	0,32	0,42

Nota. En la tabla se encuentran consignados los valores ingresados al código de GNU-Octave siguiendo el algoritmo de cálculo de la Fig. 37. Los datos son tomados a presión constante equivalente a 24MPa. Tomado de D. Ribeiro Grijó, “Extração de Bioativos Derivados de Cannabis via Fluidos Pressurizados,” 2018.

Con el fin de encontrar el valor de estas dos variables (k_x y k_y) que se ajuste de la mejor manera a los datos experimentales, se decide realizar la minimización de la función objetiva de forma gráfica, obteniendo las siguientes superficies:

Figura 40.

Superficie de minimización función objetivo (50°C y 24 MPa)

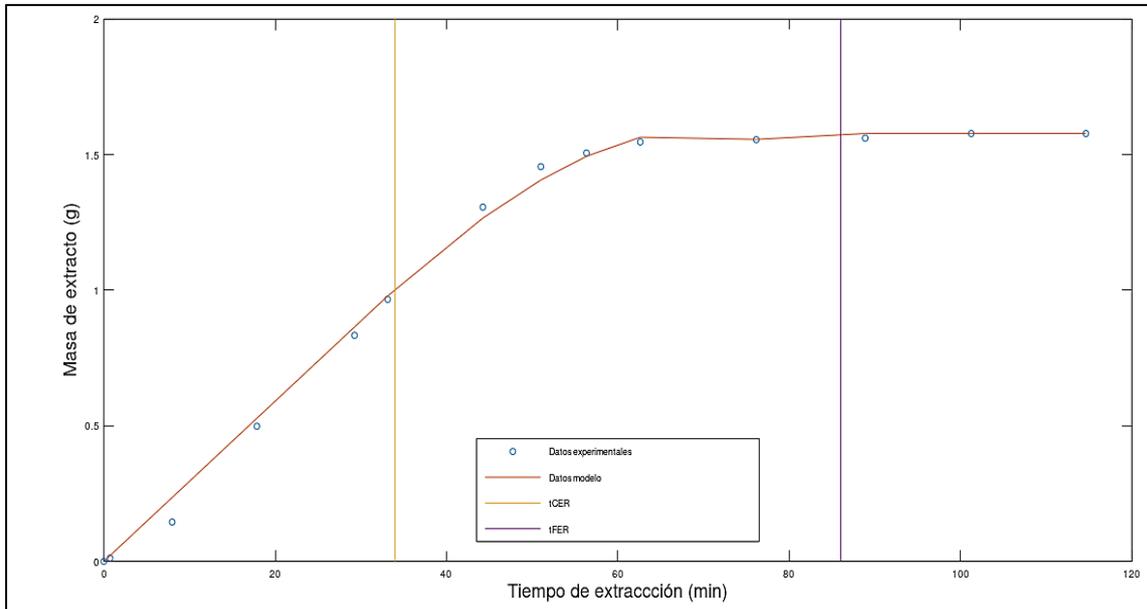


Nota. La figura muestra el valor de la función objetivo para realizar el ajuste del modelo de Sovová en función del valor de las variables k_y y k_x , en la cual se identifica un valor mínimo de la función con un valor de $k_y=7,85E-02$ min⁻¹ y $k_x=8,19E-01$ min⁻¹.

Una vez obtenidos los valores de las dos variables requeridas (Fig.40) que permiten obtener un buen ajuste respecto a los datos experimentales, específicamente obteniendo un valor de la función objetivo de 0,0010725, se procede a fijar estos valores en el código planteado. De esta forma se obtiene la Fig. 41.

Figura 41.

Ajuste de modelo Sovová con datos experimentales (50°C y 24MPa)



Nota. La figura muestra la masa de extracto obtenida en función del tiempo determinada por el modelo de Sovová (-) y suministrada por los datos experimentales (o). Adicionalmente se identifica el tiempo de extracción constante tCER (-) y tiempo de extracción decreciente tFER (-) a 50 °C y 24 MPa.

Finalmente se obtiene el valor de los coeficientes de transferencia de masa tanto en la fase fluida como en la fase sólida, mostrados en la Tabla 27.

Tabla 27.

Resultados de coeficiente de transferencia de masa (50°C y 24 MPa)

Variable	Símbolo	Valor	Unidad
Coefficiente de transferencia de masa en fase fluida	k_f	8,493E-05	m/min
Coefficiente de transferencia de masa en fase sólida	k_s	8,861E-04	

Nota. La tabla muestra el valor resultante de los coeficientes de transferencia de masa en la fase fluida y sólida, cuyos datos fueron obtenidos a partir de la minimización de la función objetivo, vinculada al ajuste de los datos experimentales con el modelo de Sovová.

Por otra parte, se evalúa el valor del rendimiento de extracción para las condiciones de operación planteadas anteriormente y teniendo en cuenta el valor de la masa extraída determinada por el modelo Sovová al final del tiempo de extracción, por lo que se hace uso de la Ec.3-51:

$$Rendimiento_{extracción} = \left(\frac{1,578 \text{ g}}{5,862 \text{ g}} \right) * 100 = 26,9\%$$

De manera adicional, se pueden determinar otros parámetros tales como el número de Reynolds para identificar el tipo de flujo del solvente que fluye continuamente en el extractor:

$$Re = \frac{u * d_p * \rho_{solv}}{\mu_{solv}} \quad (3-53)$$

Donde:

u : Velocidad del solvente

ρ_{CO_2} : Densidad del solvente

d_p : Diámetro medio de partículas

μ_{CO_2} : Viscosidad del solvente

$$u = \frac{\dot{Q}_{CO_2}}{A * \varepsilon} \quad (3-54)$$

Donde:

u : Velocidad del solvente

A : Área transversal del extractor

\dot{Q}_{CO_2} : Flujo volumétrico de solvente

ε : Porosidad del lecho empacado

Reemplazando los respectivos valores en la ecuación (3-54) se obtiene el valor de la velocidad del solvente:

$$u = \frac{5,61 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}}{\frac{\pi}{4} * (0,0195 \text{ m})^2 * 0,95071} = 1,975 \times 10^{-4} \text{ m/s}$$

Ahora reemplazando los respectivos valores en la ecuación (3-53) y teniendo en cuenta que el valor de la viscosidad fue tomado de la literatura [74] a las condiciones de operación de 24 MPa y 50°C, es posible obtener el número de Reynolds:

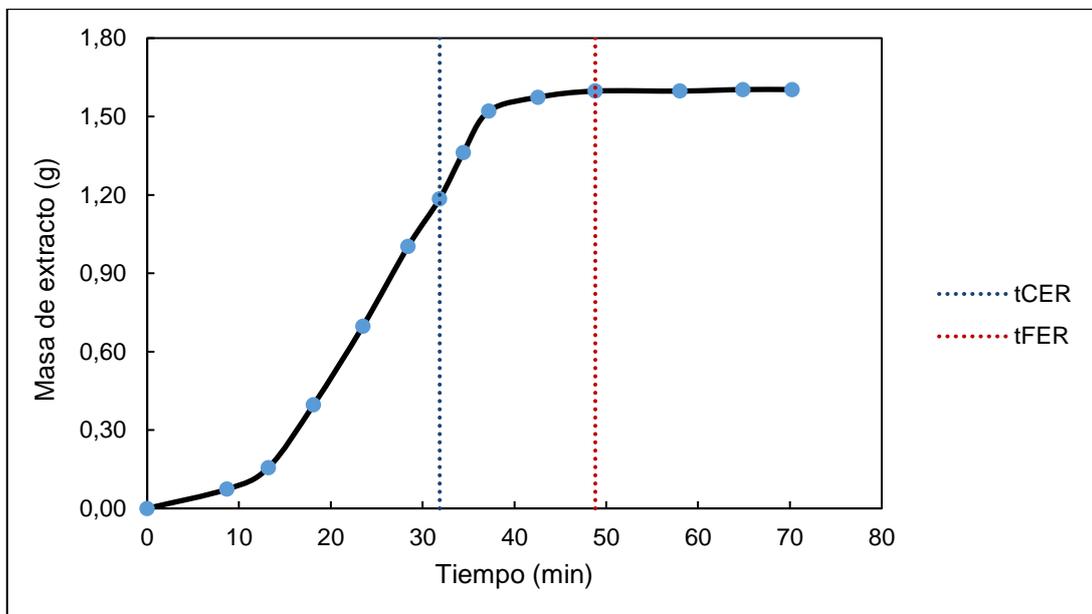
$$Re = \frac{1,975 \times 10^{-4} \frac{\text{m}}{\text{s}} * 3,2 \times 10^{-4} \text{ m} * 846 \text{ kg/m}^3}{7,515 \times 10^{-5} \frac{\text{kg}}{\text{m s}}} = 0,709$$

De acuerdo con el valor obtenido del número de Reynolds se deduce que el tipo de flujo del solvente corresponde a régimen laminar, dado que el extractor tiene una capacidad bastante limitada de 58 mL, al ser a escala pequeña. Así mismo, se debe tener en cuenta que es tipo de flujo no favorece el desprendimiento de la capa límite que se encuentra en la interfase superficie del sólido-fluido lo que hace que la transferencia de masa del soluto a la fase fluida sea más limitada.

De la misma manera se realiza el procedimiento anterior para el cálculo de los valores de k_y y k_y (Ver Fig.42 a 44), así como las demás propiedades de fenómenos de transporte que rigen el comportamiento de la extracción para la condición de 20°C y 24 MPa.

Figura 42

Curva de extracción global de cannabinoides- Modelo Sovová (20°C, 24MPa)



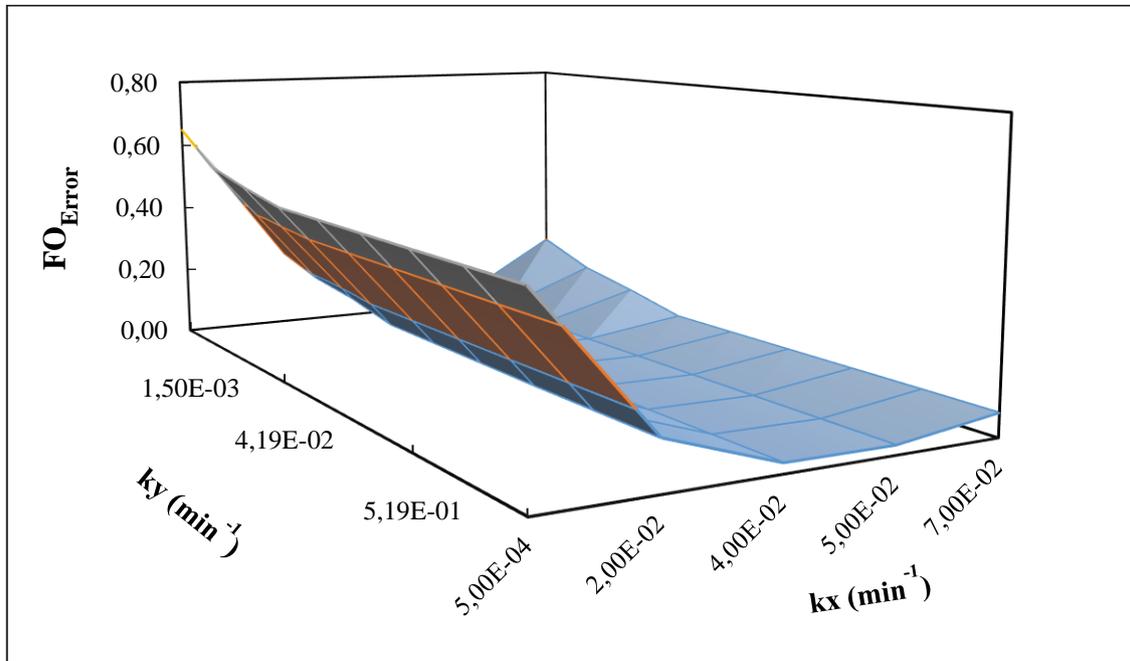
Nota. La figura muestra la masa de extracto de cannabis de la especie “DMII” con diámetro medio de partículas de 0,32 mm, (.. (-) Datos calculados, (●) Datos experimentales a 20°C y 24 MPa), obtenida en función del tiempo de extracción, datos tomados de D. Ribeiro Grijó, “Extração de Bioativos Derivados de Cannabis via Fluidos Pressurizados,” 2018

Obsérvese que el periodo de extracción de fácil acceso coincide de acuerdo a M. Morais [67] a una sección de comportamiento creciente durante el arrastre del soluto por efectos de flujo del solvente, así como también en el intervalo donde gobiernan las fuerzas del *momentum*

convectiva y difusiva (periodo FER) se presenta la curva donde se denota la ralentización de la operación de extracción.

Figura 43.

Superficie de minimización función objetivo (20°C y 24 MPa)

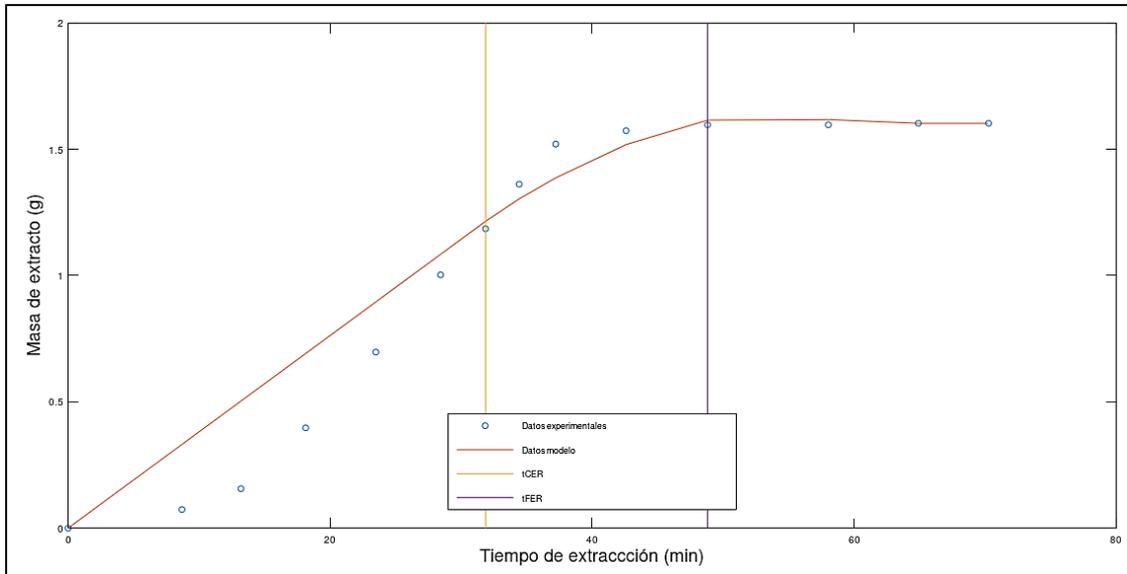


Nota. La figura muestra el valor de la función objetivo para realizar el ajuste del modelo de Sovová en función del valor de las variables k_y y k_x , en la cual se identifica un valor mínimo de la función con un valor de $k_y=5,0E-02 \text{ min}^{-1}$ y $k_x=4,19E-02 \text{ min}^{-1}$.

Una vez obtenidos los valores de las dos variables requeridas que permiten obtener un buen ajuste respecto a los datos experimentales, específicamente obteniendo un valor de la función objetivo de 0,024683, se procede a fijar estos valores en el código planteado.

Figura 44.

Ajuste de modelo Sovová con datos experimentales (20°C y 24MPa)



Nota. La figura muestra la masa de extracto obtenida en función del tiempo determinada por el modelo de Sovová (-) y suministrada por los datos experimentales (o). Adicionalmente se identifica el tiempo de extracción constante tCER (-) y tiempo de extracción decreciente tFER (-) a 20 °C y 24 MPa.

Finalmente se obtiene el valor de los coeficientes de transferencia de masa tanto en la fase fluida como en la fase sólida consignados en la Tabla 28 así como también se grafican los valores experimentales junto a los calculados mediante el modelo como se muestra en la Fig. 40.

Tabla 28.

Resultados de coeficiente de transferencia de masa (20°C y 24 MPa)

Variable	Símbolo	Valor	Unidad
Coficiente de transferencia de masa en fase fluida	k_f	5,442E-05	m/min
Coficiente de transferencia de masa en fase sólida	k_s	4,560E-05	

Nota. La tabla muestra el valor resultante de los coeficientes de transferencia de masa en la fase fluida y sólida, cuyos datos fueron obtenidos a partir de la minimización de la función objetivo, vinculada al ajuste de los datos experimentales con el modelo de Sovová.

Por otra parte, se evalúa el valor del rendimiento de extracción para las condiciones de operación planteadas anteriormente y teniendo en cuenta el valor de la masa extraída determinada por el modelo Sovová al final del tiempo de extracción, por lo que se hace uso de la Ec.3-52:

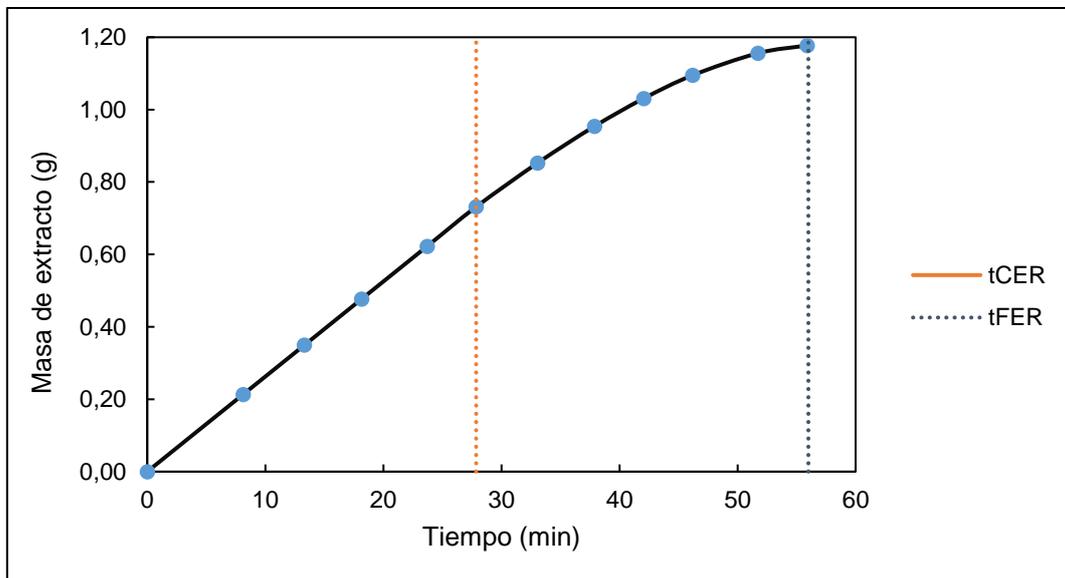
$$Rendimiento_{extracción} = \left(\frac{1,6031 \text{ g}}{5,862 \text{ g}} \right) * 100 = 27,3\%$$

Ahora, se pretende realizar el ajuste del modelo de Sovová con otros valores experimentales tomados del mismo autor [78] con condiciones de operación distintas, específicamente a 70°C y 24 MPa, junto con otras especificaciones de flujo de solvente y diámetro medio de partículas levemente mayor al fijado anteriormente.

Finalmente se estiman los mismos valores para la condición de 70°C y 24MPa (ver Fig.45 a 47) teniendo en cuenta que contrario a los 20°C, las condiciones operativas se mantienen en la zona supercrítica del solvente.

Figura 45.

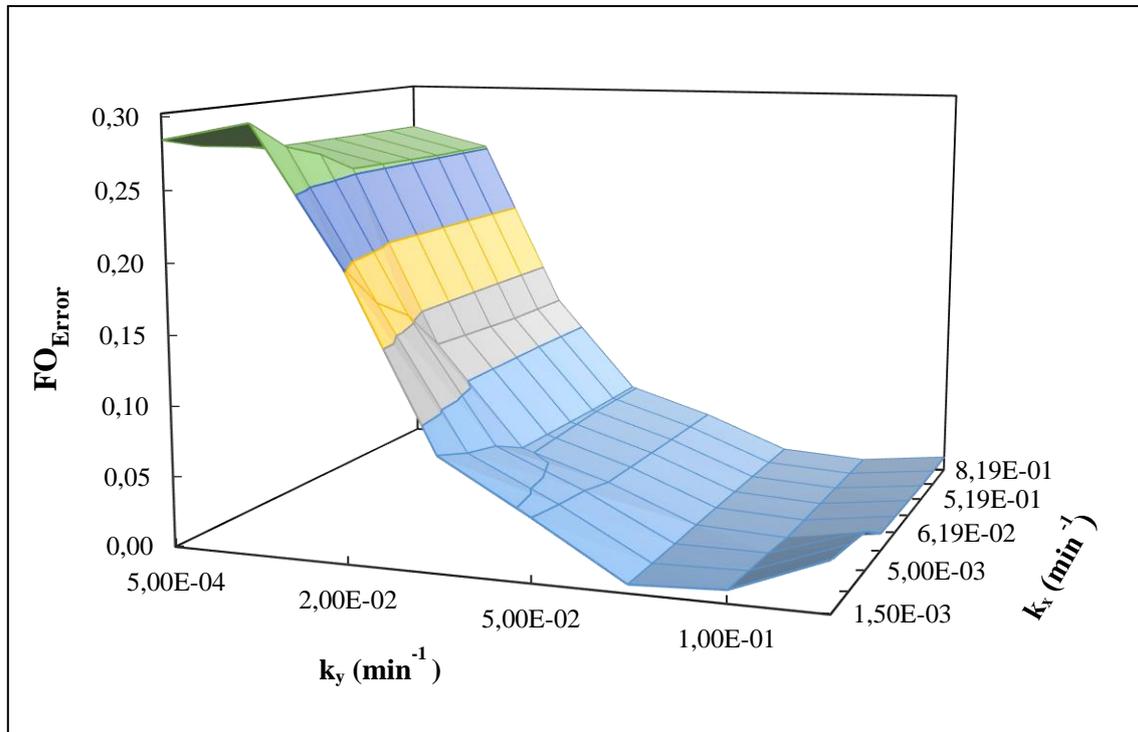
Curva de extracción global de cannabinoides- Modelo Sovová (70°C, 24MPa)



Nota. La figura muestra la masa de extracto de cannabis de la especie “DMII” con diámetro medio de partículas de 0,42 mm ((-) Datos calculados, (•) Datos experimentales a 70°C y 24 MPa.) obtenida en función del tiempo de extracción, datos tomados de D. Ribeiro Grijó, “Extração de Bioativos Derivados de Cannabis via Fluidos Pressurizados,” 2018

Figura 46.

Superficie de minimización función objetivo (70°C y 24 MPa)

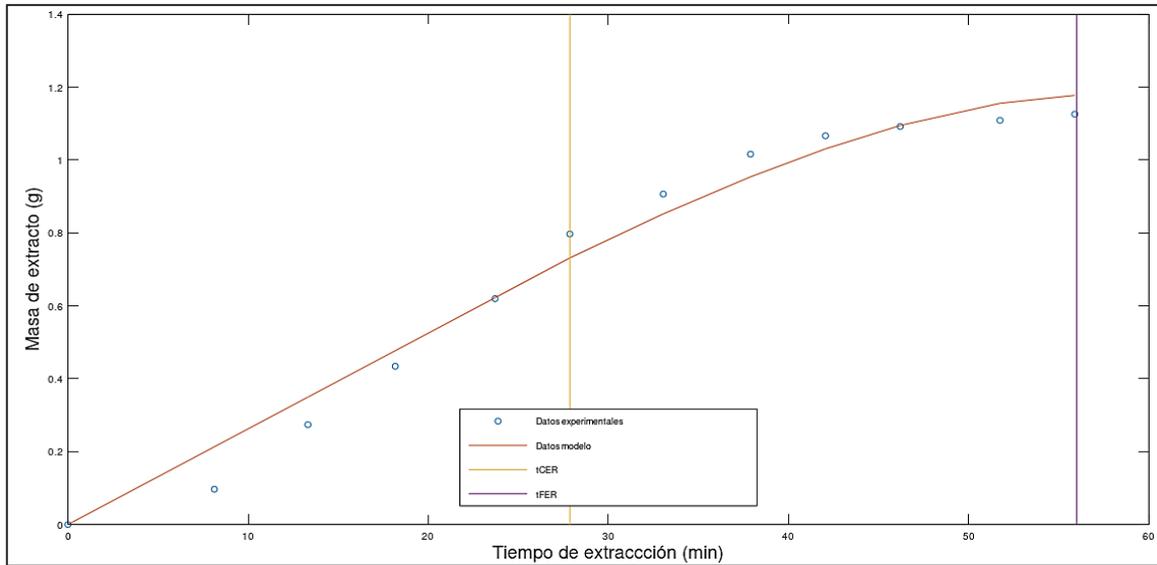


Nota. La figura muestra el valor de la función objetivo para realizar el ajuste del modelo de Sovová en función del valor de las variables k_y y k_x , en la cual se identifica un valor mínimo de la función con un valor de $k_y=1,0-01 \text{ min}^{-1}$ y $k_x=8,19E-01 \text{ min}^{-1}$.

Una vez obtenidos los valores de las dos variables requeridas que permiten obtener un buen ajuste respecto a los datos experimentales, específicamente obteniendo un valor de la función objetivo de 0,0032032, se procede a fijar estos valores en el código planteado.

Figura 47.

Ajuste de modelo Sovová con datos experimentales (70°C y 24MPa)



Nota. La figura muestra la masa de extracto obtenida en función del tiempo determinada por el modelo de Sovová (-) y suministrada por los datos experimentales (o). Adicionalmente se identifica el tiempo de extracción constante tCER (-) y tiempo de extracción decreciente tFER (-) a 70 °C y 24 MPa.

Finalmente se obtiene el valor de los coeficientes de transferencia de masa tanto en la fase fluida como en la fase sólida, reportados en la Tabla 29:

Tabla 29.

Resultados de coeficiente de transferencia de masa (70°C y 24 MPa)

Variable	Símbolo	Valor	Unidad
Coeficiente de transferencia de masa en fase fluida	k_f	1,376E-04	m/min
Coeficiente de transferencia de masa en fase sólida	k_s	1,127E-03	

Nota. La tabla muestra el valor resultante de los coeficientes de transferencia de masa en la fase fluida y sólida, cuyos datos fueron obtenidos a partir de la minimización de la función objetivo, vinculada al ajuste de los datos experimentales con el modelo de Sovová.

Cada una de las gráficas (Fig. 41,44 y 47) presentadas anteriormente representan la extracción global del proceso, es decir de inicio hasta el final del mismo. En estas se identificó una primera porción lineal correspondiente al periodo CER en el que se evidencia la

transferencia de masa de los cannabinoides por convección desde la superficie del material sólido, es decir desde las “células rotas” de la matriz vegetal molida, (lugar donde es más fácilmente accesible los solutos por esto el comportamiento lineal debido al incremento de la velocidad de transferencia de masa) a la mezcla supercrítica de CO₂-etanol.

Por otro lado, se identifica en los gráficos el valor de t_{CER} el cual permite conocer en el proceso el tiempo que transcurre hasta que se lleva a cabo la extracción de cannabinoides que se encuentran en las células intactas, es decir, cuando tiene lugar la separación de la capa límite. En este caso, a 50°C transcurre un tiempo ligeramente mayor (34 min) hasta que se supera esta capa, mientras que a 20°C ocurre a los 29 min y a 70°C a los 28 min.

Una vez se supera la capa límite esto permite que ahora además de la convección mencionada se dé la transferencia de masa de cannabinoides por difusión, es decir, desde el interior de las partículas haciendo referencia a las “células intactas” de las partículas esféricas de flores de cannabis hasta la superficie de las mismas (ver Fig. 31). En esta parte de las curvas se identificó que la pendiente es menor respecto a la primera parte debido a que va disminuyendo de forma progresiva la masa de extracto de cannabis a medida que el soluto disponible en la parte externa o “células rotas” se va agotando.

Luego, se identifica el valor de t_{FER} el cual indica el tiempo en que finaliza la extracción de cannabinoides de las células rotas, en donde se destaca que a 50°C transcurre más tiempo (86 min) respecto a 20°C (42 min) y 70°C (56 min), posiblemente se debe a diferencias en el pretratamiento de la molienda de las flores de cannabis dado que este depende principalmente la composición de solutos en las células rotas.

Finalmente, la última parte de las curvas de extracción permiten ver que la cantidad de extracto llega a su punto máximo, por lo que masa permanece constante dado que ahora la extracción de cannabinoides solo depende de la difusión, por lo que la tasa de transferencia es lenta, casi nula.

De forma general, los tiempos asociados al proceso de extracción se relacionan con la etapa de molienda previa de las flores de cannabis dado que de esta forma se logra incrementar el área superficial que está en contacto con el fluido supercrítico, provocando la rotura de las paredes celulares de la matriz vegetal, especialmente en la superficie de las partículas lo que incrementa las posibilidades de que el solvente pueda acceder al interior de las mismas (células

intactas) y/o paredes vegetales y así entrar en contacto con los cannabinoides, favoreciendo de esta forma el aumento de la tasa de extracción [66].

Por otra parte, se evalúa el valor del rendimiento de extracción para las condiciones de operación planteadas anteriormente y teniendo en cuenta el valor de la masa extraída determinada por el modelo Sovová al final del tiempo de extracción, por lo que se hace uso de la Ec.3-51:

$$Rendimiento_{extracción} = \left(\frac{1,177 \text{ g}}{5,862 \text{ g}} \right) * 100 = 20,1\%$$

Por otra parte, como parte del análisis de los fenómenos de transferencia de masa tanto por convección como por difusión que tienen lugar al interior del extractor a las diferentes condiciones de temperatura evaluadas de acuerdo a los datos experimentales disponibles, es posible graficar el perfil de composición del extracto enriquecido en Δ^9 -THC y CBD que se encuentra disuelto en la fase fluida correspondiente a la mezcla de CO₂ y etanol.

En primer lugar, se debe partir de la ecuación 3-27 proveniente de la solución de las ecuaciones diferenciales del balance de masa en la fase fluida:

$$y = -e^{\frac{-k_f * a_o * z - C_1}{u}} + y^* \quad (3-27)$$

Ahora bien, se debe tener presente la siguiente condición de frontera (Ec.3-26), la cual indica que la concentración en la entrada al extractor, es decir, en la posición Z=0, tiene un valor igual a 0 puesto que aún no se ha llevado a cabo el proceso de extracción:

$$y(z = 0, t) = 0 \quad (3-26)$$

Posteriormente, al aplicar en la ec.3-27 la condición de frontera indicada en la ec.3-26 y conociendo el valor de los parámetros requeridos, tales como, el coeficiente de transferencia de masa en la fase fluida (k_f) en las tres condiciones de operación reportados en las Tablas 27, 28 y 29, la superficie específica (a_o) en los tres casos, además del valor de la solubilidad del extracto en el solvente y la velocidad de este último determinada a partir de la ec.3-54, es posible obtener el valor de la constante de integración designada como “C₁”, por lo que se obtienen los siguientes valores (Tabla 30):

Tabla 30.

Constantes de integración de la ecuación de balance de masa en la fase fluida

Condiciones de operación	Constante de integración (C_1)
50°C y 24MPa	0,0506
20°C y 24 MPa	0,0404
70°C y 24 MPa	0,0441

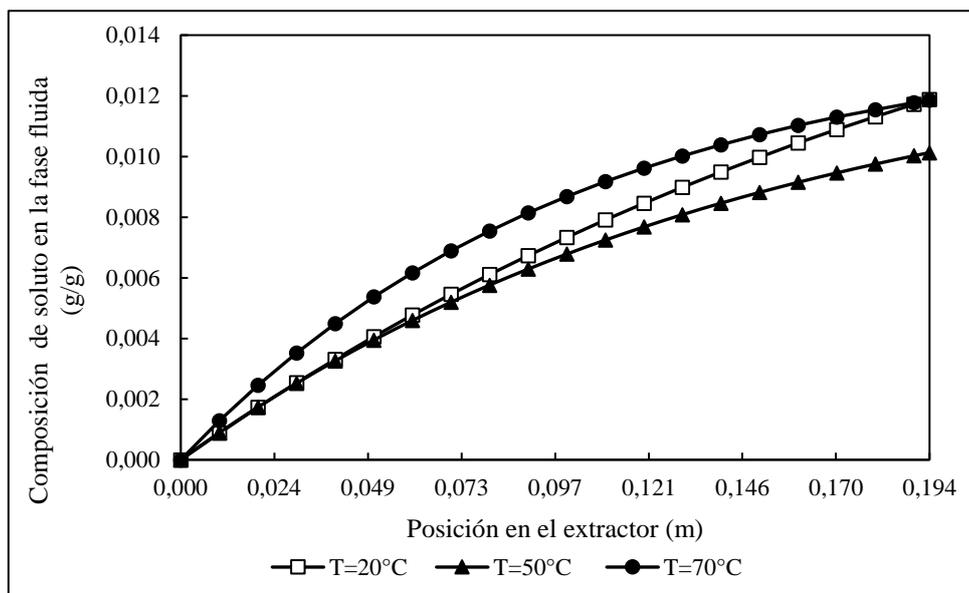
Nota. La tabla representa las constantes de integración determinadas para cada una de las temperaturas empleadas en la ecuación (3-27)

Por último, se reemplazan en la Ec.3-27, los valores de las constantes de integración junto con el valor de la posición en el extractor, desde la entrada, es decir, $z=0$ hasta al final del mismo, o sea cuando $z=h$, cuyo valor corresponde a 0,194 m.

Los resultados de la composición de soluto (g soluto /g solvente) en la fase fluida a lo largo de la posición del extractor se visualizan en la Fig. 48:

Figura 48.

Perfil de composición de soluto en fase fluida a lo largo de la posición del extractor



Nota. La figura muestra el incremento de la concentración de los solutos en la fase fluida, es decir, en mezcla de solvente y co-solvente en condiciones supercríticas a lo largo del extractor.

De acuerdo con los datos obtenidos en la Fig. 43, se evidencia que como ha de suponerse inicialmente, la concentración de los solutos de interés en la fase fluida aumenta a medida que el solvente se desplaza a lo largo del equipo de extracción, dando como resultado que en la posición $z=h$, es decir a la salida del extractor se obtenga la máxima concentración del extracto, la cual tiene un mayor valor a 20°C y 70°C y un valor levemente menor a 50°C. Esta diferencia se debe a la variación de diferentes condiciones de operación, además de la temperatura que afecta directamente la solubilidad del extracto, el valor del flujo de la mezcla de solventes y el diámetro medio de partículas de matriz vegetal, principalmente.

Por último, como medida de la exactitud de los datos obtenidos por medio del modelo de Sovová respecto a los valores experimentales reportados por el autor Grijó [78], se realiza el cálculo de la desviación estándar del error absoluto entre la masa de extracto de cannabis obtenida de forma teórica y aquella determinada de forma experimental a lo largo del tiempo del proceso de extracción.

Tabla 31.

Desviación estándar de la variación operativa de datos

Presión [MPa]	Temperatura [°C]	Promedio Error	DSTD Error absoluto
24	20	7,15%	0,145
	50	2,21%	0,025
	70	4,64%	0,034

Nota. En la tabla se muestran las condiciones de operación (temperatura y presión) así como las desviaciones estándar de los datos calculados y los datos reportados experimentalmente por la literatura haciendo un contraste entre estos mediante el cálculo del promedio del porcentaje de error absoluto; el cálculo parte del error absoluto de los datos (datos experimentales-datos calculados*100%).

De acuerdo con el valor de la desviación estándar del error absoluto de la masa de extracto obtenida a lo largo del tiempo de extracción y los gráficos observados, a condiciones de 20°C y 24 MPa existe una desviación mayor en los datos como se representa con el valor del error; esto se deriva de la influencia que tienen los valores de diámetro de partícula, temperatura y flujo del solvente durante el proceso de extracción, pues como se evidenció en el modelamiento termodinámico del sistema, existe una relación estrecha entre la solubilidad de los cannabinoides y el valor de la temperatura. Así mismo, al tener una densidad mayor del

solvente a 20°C (respecto a las dos otras temperaturas), lo que favorece el proceso de extracción, pero así mismo el rango de precisión requerido es mayor y posiblemente el alcance del modelo seleccionado sea tal que no permite una estimación de datos más cercana a la realidad, además puede juzgarse poco favorable la utilización de una temperatura por debajo del punto crítico del solvente (31°C).

Por otro lado, la desviación a 70°C es menor que aquella reportada a 20°C pero mayor a los 50°C entendiéndose esto como que el incremento de la temperatura aporta a la reducción de la densidad al no existir un aumento también en la presión, lo que facilitaría una mayor solubilidad durante la extracción aunque supondría un incremento en el rendimiento, pues existe mayor masa extraída, en especial si existe un aumento en el flujo del solvente, aunque un aumento en el diámetro de partícula supone una menor área de contacto.

Así pues, se deduce que el punto de equilibrio, en el que aún es posible mantener las condiciones supercríticas, se da a 50°C, temperatura para la cual el error entre las desviaciones es mínimo, en este punto se deduce que hay una mejor correlación también debido a que en esta temperatura relativamente baja dentro del rango evaluado en el Capítulo de Modelo Termodinámico, se obtuvo un mejor ajuste respecto al modelo termodinámico evaluado por lo que al ser el parámetro de solubilidad un dato de entrada al modelo de transferencia de masa BIC y ser proporcionado por medio del modelo PR-EoS VdW contribuye a que haya una mejor estimación a 50°C.

4. SIMULACIÓN

Este capítulo trata factores a tener en cuenta durante la simulación de extracción de solutos a partir de matrices vegetales con el uso de solventes supercríticos. Además, se resalta la importancia y funcionalidad que respalda el uso de softwares de simulación de procesos para una previsión de las operaciones a realizar a escala piloto o industrial.

De manera similar, se comprueba lo detallado en los capítulos de Modelo Termodinámico y Modelo de Transferencia de Masa sobre las condiciones de temperatura y los parámetros de interacción entre moléculas los cuales no se detallan para el etanol y los cannabinoides, aunque es de saberse que la separación entre estos es posible mediante cristalizadores, evaporadores o separadores flash de acuerdo a lo consultado en diversas fuentes científicas.

4.1. Simulación equipo de extracción

El proceso de simulación tiene por finalidad estimar los valores a obtener en caso de el escalamiento de un proceso a nivel piloto o industrial; este tipo de simulaciones cuentan no solamente con las unidades principales, sino que también emplean equipos adicionales como compresores, intercambiadores de calor u otros que permiten la adecuación de las líneas de alimentación a las unidades donde se dan las operaciones unitarias.

Para el estudio en cuestión existen diversos caminos a optar para la simulación del equipo de extracción en condiciones supercríticas, estos corresponden a: 1) La estimación de la curva de extracción correspondiente al simulador con la cual es posible determinar las dimensiones del mismo mediante líneas de código o manejo de herramientas informáticas como Microsoft Excel, 2) emplear un programa de simulación como lo es la suite de Aspen One para el modelamiento y la simulación del proceso de extracción con fluidos supercríticos.

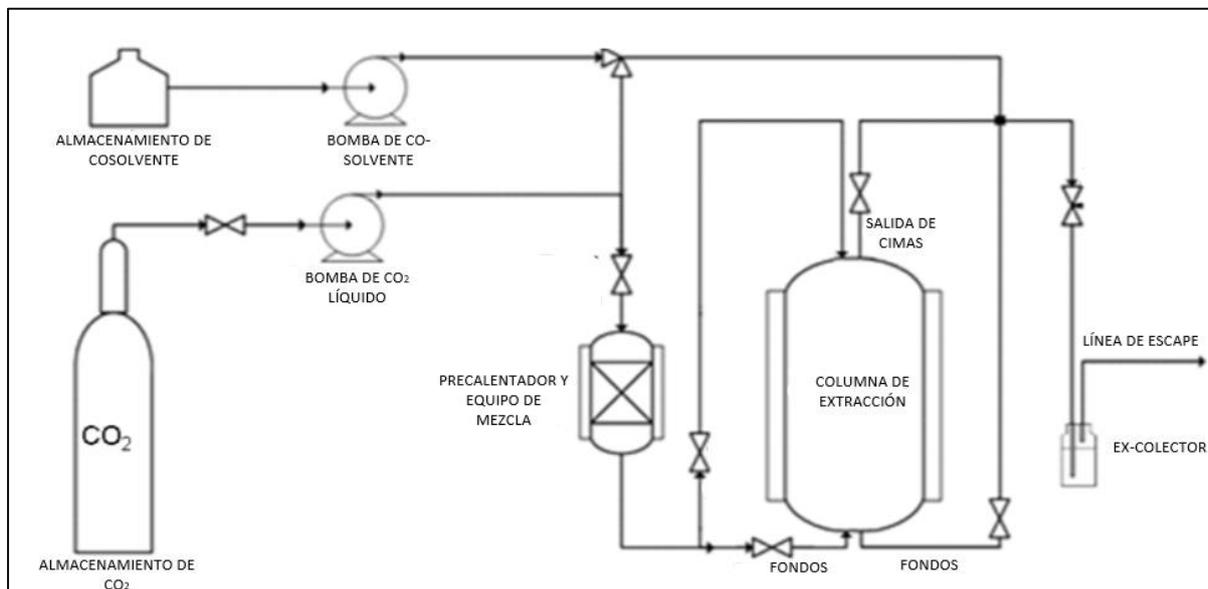
Ambos caminos en el ámbito investigativo son completamente válidos, no obstante, es posible que la segunda opción se muestre como la más acertada en cuanto a los valores a obtener y que además puede adaptarse fácilmente a los cálculos realizados por el primer método siendo esta una opción más robusta al requerir de una herramienta adicional de código especial para el simulador denominada FORTRAN o directamente se realiza la simulación con las bases de datos y algoritmos ya establecidos por el propio software.

Así pues, la opción ocupada para este estudio corresponde a la utilización de un programa de simulación que como se mencionó previamente, corresponde a uno de los módulos de la suite de Aspen One.

Por otro lado, a la literatura consultada, existen diversos diagramas que representan la extracción en condiciones supercríticas, estos pueden variar desde las formas de alimentación de la matriz sólida como es que esta se vea entrando a la unidad o que se asuma que la columna de extracción ya se encuentra cargada con el material del cual se obtienen los solutos de interés.

Figura 49.

Opción 1- Esquema de extracción supercrítica

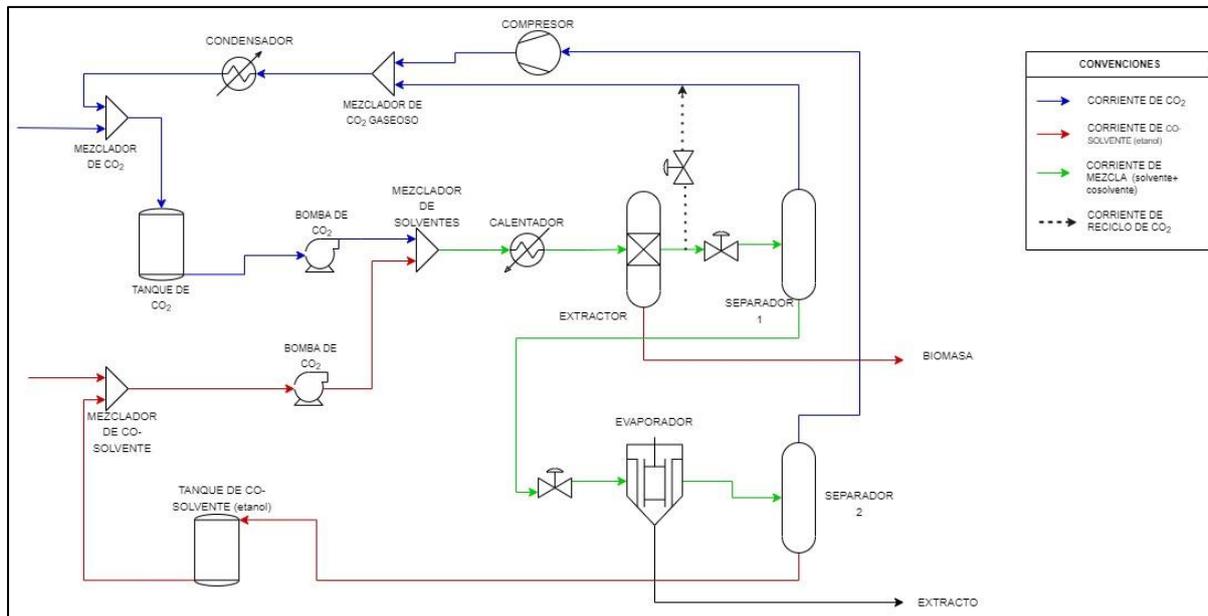


Nota. Diagrama para la realización de una extracción supercrítica que involucre un co-solvente. Tomado de: M. Morais Rodriguez de Melo, “Valorization of vegetal biomass through supercritical co 2 extraction : from lab to exploitation,” 2017.

Como se observa en la figura previa (Fig.49), no se ve representada de forma directa la circulación del solvente y co-solvente, aunque esto sea de vital importancia para la reducción de residuos y de costos asociados a la adquisición de materia prima o insumos para la extracción. Adicionalmente, supone existen dos líneas de ingreso de la mezcla *solvente+co-solvente* en diferentes zonas de la unidad de extracción, donde uno de ellos ocurre en cimás mientras que el segundo ocurre en fondos.

Figura 50.

Opción 2- Esquema de extracción supercrítica

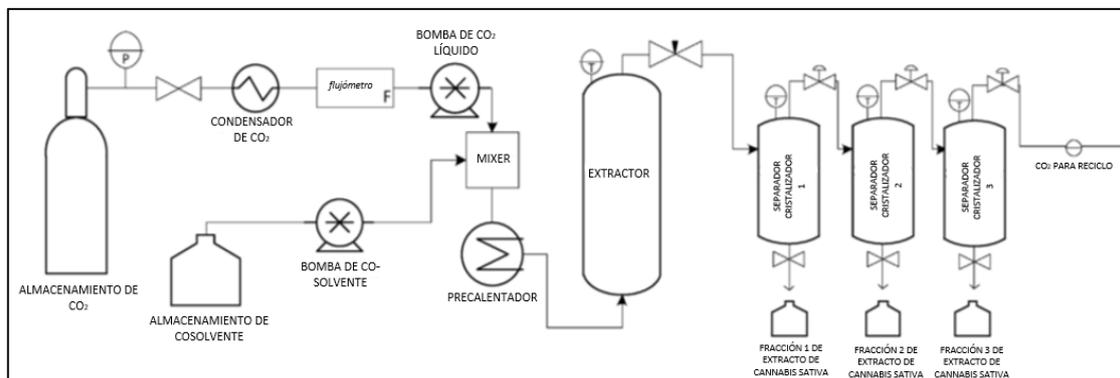


Nota. Diagrama de una extracción supercrítica con co-solvente. La zona resaltada en blanco corresponde a una extracción que solamente involucra el scCO₂ como solvente mientras que la zona resaltada en gris representa la adición del co-solvente al sistema de extracción. Tomado de: V. H. Rodrigues, M. M. R. de Melo, I. Portugal, and C. M. Silva, “Simulation and techno-economic optimization of the supercritical CO₂ extraction of Eucalyptus globulus bark at industrial scale,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 145, no. July 2018, pp. 169–180, 2019, doi: 10.1016/j.supflu.2018.11.025.

En el esquema formulado para la extracción supercrítica que emplea el eucalipto como matriz vegetal e involucra el etanol como cosolvente, se evidencian dos equipos de separación para el solvente y co-solvente para recuperación, así como un evaporador que funciona por cristalización y que permite obtener el extracto puro y seco.

Figura 51.

Opción 3- Esquema de extracción supercrítica



Nota. Esquema de extracción supercrítica de fases sólida y fluida con el uso de un co-solvente. Tomado de: L. J. Rovetto and N. V. Aieta, “Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L.,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 129, pp. 16–27, 2017, doi: 10.1016/j.supflu.2017.03.014.

Los métodos de separación de solvente y extracto empleados para la Fig.50 y la Fig.51 difieren entre sí, siendo que la última mencionada no maneja un proceso de cristalización, sino que hace uso de 3 ciclones que permiten poco a poco realizar la separación deseada y así obtener el extracto por fondos y poder recuperar parte de la mezcla de solvente por la parte de cimmas de cada unidad.

4.1.1. Simulación de extracción de cannabinoides

Algunos aspectos a tener en consideración durante una extracción supercrítica que involucre la fase sólida además de una fase fluida son las velocidades de ingreso de la mezcla de solvente, así como el sentido del flujo del mismo, la presión y la temperatura empleadas en el proceso de extracción y la cantidad de co-solvente añadido al solvente principal.

La velocidad de extracción en el sistema EFS, utilizando condiciones de línea ascendente de CO₂, es más baja que el sistema utilizando condiciones de línea descendente como consecuencia del impacto negativo de la convección natural durante el proceso de transferencia de la masa que se opone a la gravedad. Lo anterior es importante considerarlo en aceites esenciales, pues existen algunos factores que facilitan convecciones no deseadas ya que se prefiere mantener un flujo ascendente en aplicaciones industriales con el fin de mejorar la *fluidéz* de las partículas y no permitir que el lecho se compacte. El uso de condiciones casi críticas para extraer una gran cantidad de moléculas de los aceites esenciales de acuerdo a su

solubilidad en alta presión de CO₂ en condiciones de extracto típicas y usar bajas velocidades superficiales de solvente en la investigación experimental, como se describe en la literatura.[80]

La temperatura puede llegar a variar siempre y cuando se mantenga la condición supercrítica del scCO₂, no obstante, dependiendo del valor operativo puede verse afectada la densidad y posiblemente la presión de vapor de los solutos. Normalmente existe la tendencia de que los rendimientos que se obtienen a temperaturas por encima de los 50°C son mayores a los obtenidos a 40°C, sin embargo, tanto en la literatura como en el presente documento se reporta que durante el rango de los 30 a 80 minutos de extracción exista una baja caída en la tendencia del rendimiento. [81]

Ahora bien, la densidad disminuye conforme sucede el aumento de la temperatura y la presión de vapor de los solutos se incrementa, lo que permite que los mismos puedan difundirse en la mezcla de solvente, lo que resulta en el aumento de la solubilidad [81] como se demuestra en el Capítulo: Modelo Termodinámico de este documento.

El aumento de la presión es directamente proporcional a la cantidad de extracto obtenido especialmente cuando esta tiene un valor cercano a los 25MPa (condición supercrítica), pues en un tiempo de extracción entre los 30 y 120 minutos en estudios para la especie *Eucheuma cottonii* [81] y entre los 34 y 65 minutos para cannabis sativa [32], existe el mayor incremento aunque sea en el periodo FER de acuerdo al Capítulo de Modelo de Transferencia de Masa de este documento. De igual manera, la densidad se ve afectada con el aumento de presión, generando un equilibrio entre al aumento de P y T, así pues, la fuerza del scCO₂ aumenta para disolver el soluto. [81]

Como se explicó en el Capítulo: Generalidades, el co-solvente ayuda mejorar la eficiencia de la extracción pues modifica las propiedades del scCO₂, en este caso, a mayor cantidad de EtOH (co-solvente) añadido, mayor será el desarrollo de los poros de la matriz vegetal para que se facilite la interacción del scCO₂ con los solutos y aumente la masa extraída. [81]

Conforme a lo anterior, la simulación realizada en ASPEN PLUS V9 fue ejecutada con base a cada una de las opciones citadas en las cuales existe un cambio de unidades en la línea de flujo del CO₂ para hacer que este llegue a la condición supercrítica; por otro lado, la zona de recuperación de la mezcla de solvente se manejó mediante separadores flash.

Respecto a las condiciones de operación se tomaron como referencia los datos experimentales con los que en el Capítulo de Modelo de Transferencia de Masa se realizó el modelamiento del extractor principal en condiciones supercríticas haciendo uso de GNU Octave, es decir a 24 MPa y en cuanto a la temperatura dentro del rango evaluado (20°C-70°C), se seleccionó la que reportó un mejor ajuste es decir a 50°C dado que los resultados a estas condiciones obtenidos por medio del modelo BIC se toman como datos de entrada para el simulador ASPEN PLUS V9.

Es importante tener en cuenta que en este estudio no es posible evaluar directamente el cambio de presión en el extractor teniendo en cuenta que el modelo BIC se ajustó únicamente a la presión de 24 MPa de acuerdo con la disponibilidad de datos experimentales, por lo que es necesario ampliar el rango de condiciones de operación de forma experimental con el fin de extender de la misma forma el rango de predicción del modelo respecto a la presión.

No obstante, dentro de la revisión bibliográfica acerca de posibles valores de presión sugeridos, se destaca que aun cuando la presión crítica del CO₂ corresponde a 7,37 MPa y la del etanol se reporta a 6,3 MPa, de acuerdo con el estudio realizado por la autora H. Perrotin-Brunel [5] en los experimentos de la solubilidad molar de los cannabinoides de interés en scCO₂ le permitieron determinar que por debajo de un valor de presión de 13,0 MPa la solubilidad era demasiado baja para medirse con precisión, por lo que tomando este criterio como referencia, se sugiere inicialmente operar a una presión por encima de este valor.

Por otro lado, se tienen en cuenta las siguientes condiciones de operación reportadas en la Tabla 32 como las más idóneas en los principales trabajos y una patente encontrada en la literatura, relacionados con la extracción de cannabinoides, utilizando sc-CO₂ y etanol como co-solvente. De esta forma se destaca que la presión de 24 MPa fijada en este estudio se encuentra cercana a estos valores reportados e incluso se reportan valores superiores:

Tabla 32.*Condiciones de operación sugeridas por la literatura*

Rango temperatura de operación (MPa)	Rango presión de operación (°C)	Ref.
34,0	55	[15]
Incremento de presión desde 15,0 a 33,0	40-80	[82]
25	60°C	[83]

Nota. La tabla muestra las presiones de sugeridas por los principales trabajos y una patente encontrada en la literatura, relacionados con la extracción de cannabinoides, utilizando sc-CO₂ y etanol como co-solvente.

En primera instancia, es necesario ajustar el valor de los flujos del proceso de extracción (Tabla 34), dado que los datos experimentales con los que se cuenta se llevaron a cabo a nivel de laboratorio, es por esta razón que se realiza una revisión teórica de la capacidad de producción de *Clever Leaves* (Tabla 33), productor líder de cannabis medicinal a nivel mundial [84] y considerado como el mayor productor de extracto de cannabis en Colombia a partir del 2016. Este análisis se realiza con el objetivo de tomar este valor como referencia de la producción a escala industrial.

Tabla 33.*Capacidad de producción Clever Leaves*

Hectáreas cultivadas	Capacidad de extracción (kg/año)	Capacidad de extracción (kg/día)	Capacidad de extracción (kg/h)
>18	104400	290	12,08

Nota. La tabla muestra la capacidad de producción de extracto de cannabis por parte de la multinacional *Clever Leaves* con sede en Colombia. Se asumió un valor de 360 días de operación anual y 24 horas al día. Datos tomados de: R. Oak and D. James, “Clever Leaves,” pp. 1–3, 2017, [En línea]. Disponible en: <https://cleverleaves.com/es/inicio/#:~:text=CAPACIDAD,de cannabis a nivel global.>

De acuerdo con el valor de referencia de capacidad de producción de extracto de cannabis a nivel industrial y ajustado el flujo total de la corriente de salida del extractor que contiene la mezcla de solventes y el extracto, manteniendo el mismo valor de composiciones previamente determinado por medio del modelo de Sovová, se realizó una estimación de los flujos de alimentación de CO₂ (solvente) y etanol (co-solvente) teniendo presente la relación entre lo que sale del extractor y lo que se ingresó. Adicionalmente se llevó a cabo una estimación de la masa de matriz vegetal de cannabis requerida de acuerdo a los nuevos valores de flujo establecidos.

Tabla 34.

Ajuste de flujos del proceso de extracción (24 MPa y 50°C)

Flujo alimento CO₂ (kg/h)	Flujo alimento etanol (kg/h)	Flujo de flores de cannabis (kg/h)	Flujo salida CO₂ (kg/h)	Flujo salida etanol (kg/h)	Flujo salida extracto (kg/h)
1183,81	80,96	25201,40	1112,92	71,04	12,08

Nota. La tabla muestra el valor de los flujos de solvente (CO₂), co-solvente (etanol) a la entrada y salida del extractor, un estimado de la cantidad de masa de matriz vegetal de cannabis requerida y el flujo del extracto de cannabis obtenido a escala industrial.

Una vez definido el valor de los flujos del proceso señalando además la composición del cannabis fijada en 70% Δ⁹-THC, 28% CBD, 1% CBN y 1% CBG, se procede a realizar la simulación en Aspen Plus V9, tomando como referencia el diagrama de flujo presentado en la Fig.54. No obstante, se realizarán varias modificaciones, puesto que en este caso el CO₂ será alimentando en fase gaseosa y se debe tener muy presente que Aspen plus no cuenta con un equipo que modele un extractor empacado y que opere en condiciones supercríticas, por lo que se requería agregar una unidad y realizar su modelamiento en el lenguaje de programación conocido como FORTRAN como fue mencionado previamente. No obstante, dado que ya se modeló este equipo, pero haciendo uso del software GNU Octave a través del ajuste con los datos experimentales disponibles, se decide modelar en el simulador únicamente la etapa previa al extractor, es decir, la alimentación del CO₂ y etanol y su posterior mezclado junto con la adecuación de las condiciones de operación, así como es mostrado en las opciones de diseño del montaje (Fig.49 a Fig.51). Así mismo, se pretende simular la etapa de separación del extracto de la mezcla de solventes posterior al extractor en condiciones supercríticas.

De forma detallada, el modelo termodinámico elegido inicialmente corresponde a Peng Robinson con las reglas de mezcla de Van der Waals de acuerdo con el análisis previamente realizado en el primer objetivo de este estudio. Respecto al diagrama de flujo este comprende en primer lugar la alimentación de CO₂ (*Corriente: CO2*) en fase gaseosa a 1,013 bar y 25°C con un flujo de 1183,81 kg/h que se dirige a un tren de compresores con una eficiencia isentrópica estándar de 0,75. Adicionalmente, cada uno de estos cuenta con un intercambiador de calor, con el objetivo de realizar una compresión de forma gradual e ir controlando la temperatura dado que aumenta de forma significativa como resultado del aumento de la presión. De forma específica, el compresor K-101 permite aumentar la presión de la *corriente* CO₂ hasta 15 bar seguido del intercambiador de calor H-101 que disminuye la temperatura desde 271°C a 80°C. Luego la *corriente* CO₂-2, se dirige al compresor K-102 donde se incrementa la presión hasta 90 bar, a continuación, se encuentra el intercambiador de calor H-102 que disminuye la temperatura desde 276°C hasta 80°C. Posteriormente, la *corriente* CO₂-4, se alimenta al último compresor K-103, el cual incrementa la presión hasta el valor deseado correspondiente a 240 bar.

Por otro lado, la alimentación del etanol (*Corriente: ETOH*) en fase líquida a 1,013 bar y 25°C con un flujo de 80,96 kg/h a través de la bomba P-101 con una eficiencia isentrópica de 0,75 la cual permite aumentar la presión de esta corriente hasta 240 bar. Posteriormente las corrientes condicionadas a la presión supercrítica (*Corrientes: HP-CO2 y HP-ETOH*) se mezclan en el equipo MIX-103 dando como resultado la *corriente: HP-SOLV*, la cual pasa por el intercambiador de calor H-103 que permite aumentar la temperatura de la mezcla de solventes hasta 50°C obteniendo la *corriente SCSOLVENT*.

En el caso del extractor, se utiliza la unidad denominada como “Selector” que se encuentra dentro del bloque de manipuladores, esta unidad EXTRAC-1 simplemente permite definir la corriente de salida (*Corriente: EXTR-SOL*) de acuerdo con los resultados obtenidos en el modelamiento de este equipo realizado en GNU OCTAVE mientras que la corriente de entrada al mismo, denominada como *SCSOLVEN* referente al solvente en condición supercrítica se calcula a partir de los datos previamente mencionados y la *corriente CANNABIS* corresponde al flujo de la matriz vegetal alimentada al extractor que se supone se encuentra en forma empacada en el extractor.

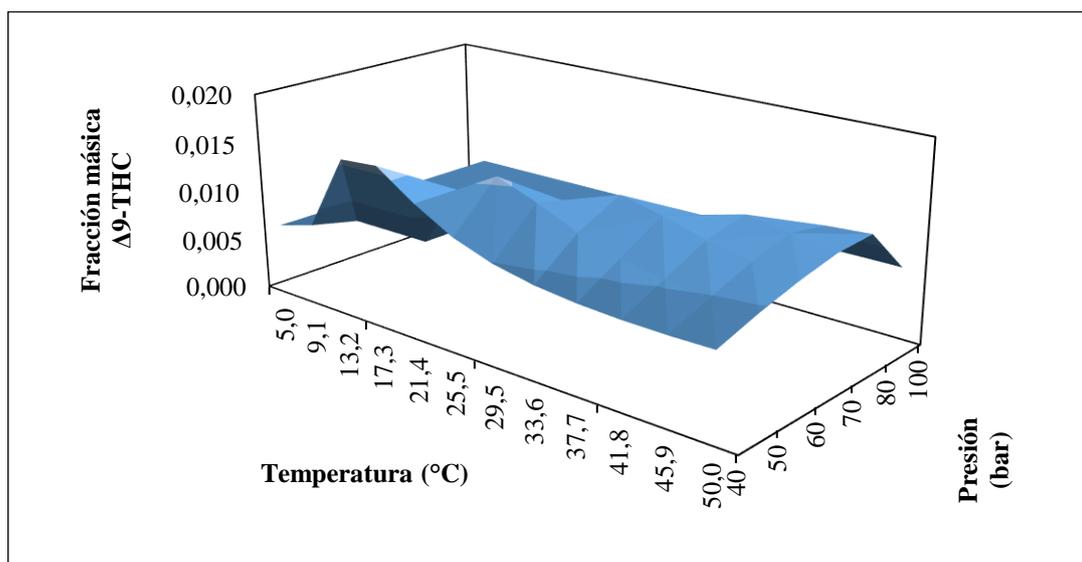
Una vez definida la *corriente EXTR-SOL*, es necesario separar el extracto enriquecido en cannabinoides de los solventes dado que tiene una composición en fracción másica muy

pequeña correspondiente a 0,0101, cuyo valor se distribuyó de forma estimada en un 70% Δ^9 -THC, 28% para CBD y un 2% entre CBN y CBG de acuerdo a la composición inicial de la especie de cannabis DMII utilizada; esto debido a que el modelo de Sovová no predice específicamente la composición de cada cannabinoide en el extracto sino únicamente la cantidad del obtenida mismo, por lo que es necesario llevar a cabo un análisis específico como por ejemplo, el más común y conocido como HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia) para determinar la composición del extracto de forma precisa.

Luego, en la etapa de separación posterior al extractor simulado con el selector, se decide utilizar un tanque flash el cual debe operar a una presión menor con el fin de que en la corriente gaseosa se concentre el CO₂ y parte del etanol y en la corriente líquida el extracto. No obstante, es importante tener en cuenta, que la despresurización se debe llevar a cabo de forma gradual dado que si se disminuye la presión de forma abrupta desde 240 bar a 1 bar se produce el efecto de estrangulamiento y se da la formación del hielo seco [86], lo que afectaría de forma considerable las unidades de proceso y el rendimiento del mismo. Es por esta razón, que de acuerdo con la literatura se recomienda en una primera etapa un delta de presión de 200 bar, por lo cual se establece como límite inferior de presión 40 bar y se lleva a cabo un análisis de superficie con el fin de definir la condición de presión y temperatura que favorece la concentración de los cannabinoides de interés.

Figura 52

Fracción másica de Δ^9 -THC en función de la presión y temperatura (FLASH-101)



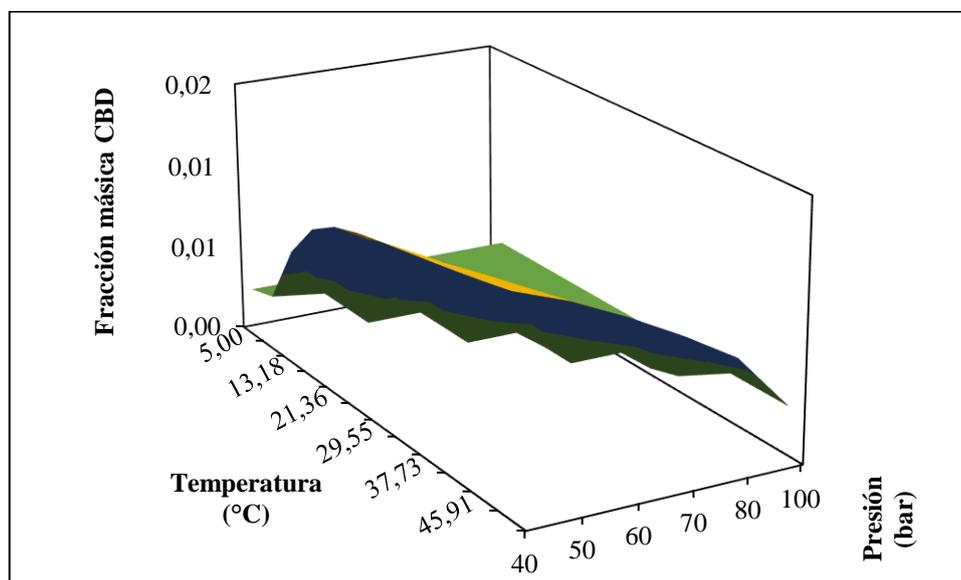
Nota. La figura muestra el valor de la fracción másica de Δ^9 -THC en la corriente líquida de la unidad FLASH-101, en función de la presión y la temperatura de operación del mismo.

La Fig. 52, indica que la fracción másica de Δ^9 -THC manteniendo la temperatura constante (50°C) correspondiente a la salida del extractor se ve favorecida a altas presiones, específicamente a 80 bar donde alcanza una concentración de 0,012. Este comportamiento es acorde con el análisis termodinámico del sistema en el cual se involucró la solubilidad y en el que se identificó que este cannabinoide es más soluble en el scCO₂ a presiones superiores respecto a los demás cannabinoides presentes en la matriz vegetal.

Respecto a la temperatura, no se identifica una tendencia clara, a presiones mayores la fracción másica del Δ^9 -THC permanece constante y el máximo valor de la misma se reporta a 40 bar y temperatura entre 13°C-17°C y a 50 bar y 25,5°C. No obstante, el valor de pureza que se alcanza no difiere mucho del anterior y corresponde a 0,016. Por lo que si el objetivo es enriquecer el extracto en Δ^9 -THC lo idóneo sería operar a 80 bar y 50°C dado que, en las otras condiciones, aunque se alcanza una pureza levemente superior requiere incursionar en costos significativos de disminución de temperatura y requiere un delta de presión mayor que aumenta el riesgo de formación de hielo seco por lo que afecta la integridad del proceso.

Figura 53.

Fracción másica de CBD en función de la presión y temperatura (FLASH-101)



Nota. La figura muestra el valor de la fracción másica de CBD en la corriente líquida de la unidad FLASH-101, en función de la presión y la temperatura de operación del mismo.

En la Fig. 53, se evidencia que la pureza del CBD se ve favorecida a presiones menores, específicamente a 40 bar y a la temperatura superior de 50°C, alcanzando una fracción másica

de 0,012, dado que a presiones superiores y temperaturas inferiores a 40°C este valor disminuye. Esta tendencia es acorde al modelamiento termodinámico previamente analizado en el cual se involucró la solubilidad y se identificó que respecto al Δ^9 -THC, el CBD requiere menores presiones para ser más soluble en el CO₂ supercrítico. Por lo que si el objetivo del proceso es obtener un extracto enriquecido en CBD lo idóneo sería operar el separador flash a 50°C y 40 bar.

De acuerdo a lo anterior, se plantean dos alternativas: 1) operar en dos tanques flash ambos a 50°C, pero el primero operando a una presión de 80 bar para concentrar el Δ^9 -THC y el segundo a 40 bar para concentrar el CBD en el extracto, 2) enfocar la extracción de un solo cannabinoide, en este caso, se eligió el CBD, sólo por practicidad con el objetivo de evaluar la siguiente etapa de separación.

En consecuencia, la segunda etapa de separación consiste en retirar lo que queda de CO₂ y la mayor cantidad de etanol el cual aumentó su composición en la corriente líquida (*corriente EXTRACT1*) debido a que se concentró el CO₂ en un 98% en fracción másica en la corriente gaseosa (*corriente GAS1*) del FLASH-1 al cual lo precede la válvula V-101 para realizar la despresurización hasta 40 bar, seguida del intercambiador de calor H-104 con el fin de adecuar la temperatura a 50°C dado que por efecto de la disminución de la presión, la temperatura también lo hace.

Al realizar un análisis paramétrico para definir las condiciones del FLASH-2, se evidenció que, manteniendo la presión a 1 bar, el CO₂ se separa completamente del extracto, por lo que en la corriente líquida (*corriente EXTRACT2*) de este segundo tanque flash la fracción másica del CO₂ es de 0,0065. Nuevamente al FLASH-2 lo precede la válvula V-102 para realizar la despresurización hasta 1 bar, seguida del intercambiador de calor H-105 con el fin de adecuar la temperatura a 50°C dado que, por efecto de la disminución de la presión, la temperatura también lo hace.

Sin embargo, respecto al etanol, no se efectúa la separación como debería de acuerdo a la diferencia en polaridad y puntos de ebullición de este respecto a los cannabinoides, dado que operando a 1 bar y aumentando la temperatura alrededor del punto de ebullición del etanol (78,37°C), el etanol debería concentrarse en la corriente gaseosa y no en la corriente líquida, por lo que esto no se ajusta a la realidad del proceso.

Lo anterior, se debe a que dentro de los parámetros de interacción binaria definidos en el método de propiedades de Peng Robinson con reglas de mezcla de Van der Waals solamente se conocen las interacciones entre CO₂-cannabinoides tomadas de la autora Perrotin [5] y CO₂-etanol [87], por lo que las interacciones etanol-cannabinoides no se están estimando de forma adecuada y para agregar estos valores en el simulador se deben determinar de forma experimental, ámbito desde el cual hasta ahora no se reportan en la literatura.

Con el fin de alcanzar una mejor estimación de estos parámetros por parte del simulador, se realizó el ensayo de cambiar el modelo termodinámico, por aquellos de naturaleza predictiva, tales como, PSRK, PRWS, PRMHV2 y RKSMHV2, no obstante ninguno de estos fue capaz de estimar aquellas propiedades que se requieren dado que los cannabinoides no se encuentran dentro de la base de datos de ASPEN PLUS, contrario a la estimación que alcanza el modelo de Peng Robinson con reglas de mezcla de Van der Waals que permite alcanzar la convergencia sin errores en la simulación. Esta situación está de acuerdo con el análisis realizado en el primer objetivo de este estudio, enfocado al modelamiento termodinámico, debido a que el modelo de PR-EoS al no requerir tantos parámetros como los demás modelos puede llegar a usarse de forma preliminar en el sistema en cuestión, mientras que se obtienen los datos experimentales necesarios para lograr un mejor ajuste.

Conforme a lo anterior, la corriente *EXTRACT2*, no fue posible calcularse de forma adecuada, pero en la realidad del proceso y de acuerdo a la literatura se plantea que, a través de un proceso simple de evaporación del etanol, esta corriente esté enriquecida en el extracto de cannabis. Respecto a la corriente gaseosa del FLASH-2 (*corriente GAS2*) dado que se compone de un 65% de CO₂ y un 32% de etanol, se plantea la separación de estos dos compuestos tomando como referencia las condiciones de operación reportadas en el diagrama de flujo de Fig. 50, es decir a una presión de 1 bar y 0°C, para alcanzar esta temperatura se hace uso del intercambiador de calor H-106. De esta forma, en el tanque FLASH-3, se logra recuperar en la corriente líquida (*corriente ETOH2*) etanol con una concentración másica del 97%, cuya corriente se recircula a unidad MIX-102, por lo que es necesario determinar un corriente de *makeup* de etanol (*corriente MAKEETOH*), es decir, de alimentación fresca del mismo que junto con la recirculación alcancen el flujo de co-solvente requerido.

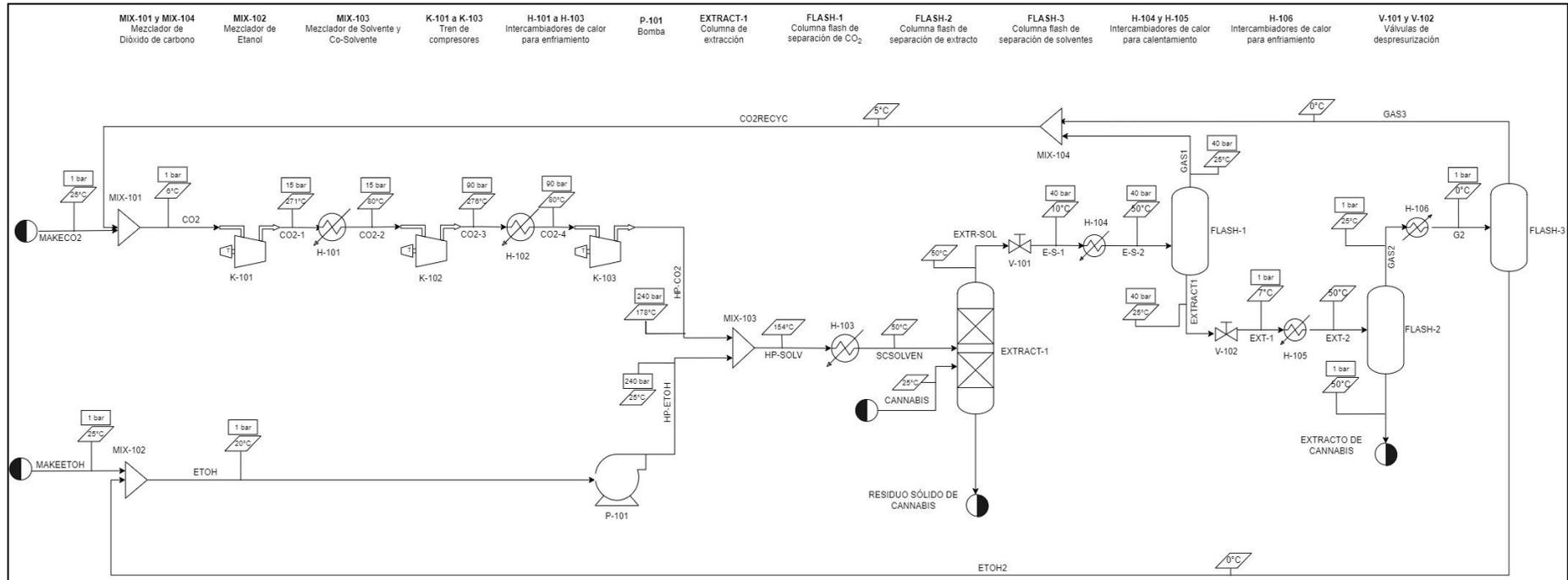
Por otro lado, en la corriente gaseosa del FLASH-3 (*corriente GAS3*) se recupera el CO₂ con una concentración másica del 95%, por lo que se decide recircular esta corriente junto

con la *corriente GAS1* (con 98% en masa de CO₂) del FLASH-1. De esta forma se mezclan estas dos corrientes enriquecidas en el solvente en la unidad MIX-104 y se recircula la corriente resultante (*corriente CO2RECYC*) al equipo MIX-101, por lo que es necesario determinar un corriente de *makeup* de CO₂ (*corriente MAKECO2*), es decir, de alimentación fresca del mismo que junto con la recirculación alcancen el flujo de solvente requerido.

Con esto se busca que se pueda operar la unidad de extracción y obtener rendimientos superiores al 17% y 18,2% para 50°C y 70°C [32] de un caso sin co-solvente y con descarboxilación como pretratamiento normalmente usado para la extracción de cannabinoides.

Figura 54.

Diagrama de flujo del proceso de extracción de cannabinoides usando CO₂ y etanol en condiciones supercríticas



Nota. La figura muestra el diagrama de flujo propuesto para el proceso de extracción de cannabis usando CO₂ como solvente y etanol como co-solvente en condiciones supercríticas, cabe aclarar nuevamente que en Aspen Plus V9 sólo se modeló la etapa previa y posterior al extractor (EXTRAC-1) y este último se modeló en GNU OCTAVE.

4.1.1. a. Disposición del residuo sólido de cannabis. Luego de la obtención del extracto de cannabis enriquecido en cannabinoides se procede a la disposición de la matriz vegetal agotada en solutos que conformó el lecho. Considerando este como un residuo sólido según se observa en la Fig.54 para el que deben asegurarse condiciones de temperatura y presión aptas para la manipulación del sólido para su disposición.

De acuerdo al capítulo 1 del decreto 811 emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia en el año 2021, se puede considerar como disposición final la generación de compostaje o de rellenos garantizando a su vez la destrucción del contenido de THC así como sus isómeros y formas ácidas, siendo esta disposición realizada bajo la vigilancia y control del Fondo Nacional de Estupefacientes según se estipula en la Resolución 2892 de 2017 emitida por el mismo ministerio.

Con base en lo anterior, y teniendo en cuenta lo establecido por el gobierno de Alberta, Canadá el cual documenta el manejo de este residuo sólido y puede servir como guía para llevar a cabo la misma acción en Colombia, se presentan los métodos de disposición que pueden implementarse:

Tabla 35.

Métodos de manejo de los residuos sólidos de cannabis

MATERIALES PARA UTILIZAR LOS DESECHOS DE CANNABIS	OPCIÓN DE DISPOSICIÓN
Mezclar con residuos de hojas y patios, residuos de alimentos, astillas de madera, estiércol animal, grasa u otros residuos de aceites compostables.	Instalación de compostaje de clase I o II o digestor anaeróbico
Mezclar con arena para gatos, arena, residuos de plástico o aserrín.	Relleno clase II
Si se trata o procesa de una manera que hace que el material sea peligroso, manejar como residuos peligrosos. Mezclar, arena, residuos de plástico o serrín	Relleno clase I

Nota. La tabla indica las mezclas viables del residuo sólido de cannabis para que este sea aprovechable, así mismo indica de acuerdo a la mezcla, la disposición que puede tener. Tomado de S. Bonneteau, “Fact Sheet: Cannabis Waste Management,” no. October, pp. 7–9, 2018.

4.1.2. Análisis energético del proceso

Con el fin de determinar la energía necesaria para procesar 1 kg de masa de flores de cannabis se tiene en cuenta el flujo másico de la matriz vegetal alimentado al extractor y se divide en el trabajo neto requerido asociado al compresor K-101, K-102 y K-103 que permite llevar la corriente de CO₂ de una presión desde 1,013 bar hasta 240 bar de forma gradual para evitar un aumento drástico de temperatura. Así mismo, se considera el valor del trabajo neto requerido de la bomba P-101 para que la corriente de etanol alcance la misma presión de operación (ver Tabla 36).

Tabla 36.

Trabajo neto requerido del proceso y energía requerida para procesar 1 kg de cannabis

Trabajo neto requerido K-101 (kW)	Trabajo neto requerido K-102 (kW)	Trabajo neto requerido K-103 (kW)	Trabajo neto requerido P-101 (kW)	Energía requerida por kg de cannabis procesado (J/kg)
84,57	60,65	24,75	0,895	24,41

Nota. La tabla muestra el valor del trabajo neto requerido por el compresor K-101, K-102, K-103 y la bomba P-101 para adecuar la presión del CO₂ y el etanol. Así mismo, muestra la energía requerida por kilogramo de cannabis procesado.

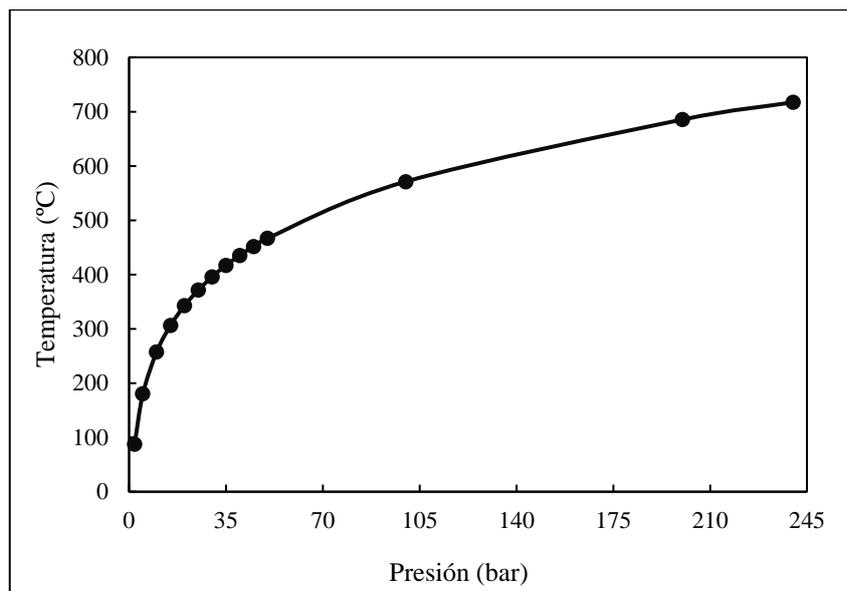
Ahora bien, debido a que al comprimir la corriente de CO₂ hasta 240 bar, la temperatura aumenta de forma significativa, puesto que inicialmente a 1,013 bar las moléculas de gas se mueven de forma aleatoria y se encuentran bastante separadas entre sí, pero cuando se comprimen, estas moléculas se aproximan unas a otras y empiezan a chocar con moléculas de CO₂ y conforme tiene lugar esta colisión aumenta su energía cinética, por lo tanto, se incrementa su temperatura. Por lo tanto, es necesario realizar una compresión de forma sucesiva, definida de la siguiente manera: en el primer compresor K-101, pasando de 1,013 bar a 15 bar, en el equipo K-102 de 15 bar a 90 bar y finalmente en el K-103 de 90 bar hasta 240 bar.

El incremento de presión definido en el primer compresor de acuerdo al aumento de temperatura resultante del proceso de compresión, se evaluó al inicio en función de la corriente de CO₂ fresco alimentado antes de realizar la recirculación del mismo.

Los resultados se muestran en la Fig. 55, teniendo presente que la presión inicial es 1,013 bar y la temperatura de 25° C. En el eje de las abscisas, se muestra el valor final de presión al que se lleva el CO₂ y en el eje de las ordenadas se encuentra el valor de la temperatura final a la que llega la corriente como resultado de la compresión. De esta forma, se observa que incluso solamente con un delta de presión de aproximadamente 1 bar, se tiene un incremento de 63°C, es por esta razón que en el primer compresor K-101, se decide aumentar la presión máximo hasta 15 bar donde la temperatura llega a 306°C y posteriormente realizar el respectivo enfriamiento a través del intercambiador de calor H-101. Este mismo análisis se realizó para los demás compresores, e incluso se identificó que al realizar el reciclo del CO₂ y etanol debido a que estas corrientes tienen una menor temperatura, favorece los demás ciclos de compresión del CO₂ dado que contribuye a tener un mejor control de temperatura.

Figura 55.

Aumento de temperatura en función del aumento de presión de CO₂ alimentado



Nota. La figura muestra el valor del incremento de temperatura como resultado del aumento de presión del CO₂ fresco alimentado al inicio del proceso antes de realizar la recirculación.

Adicionalmente cada compresor tiene un intercambiador de calor para disminuir la temperatura por efecto del aumento de la presión, por lo que en el equipo H-101 pasa de 271°C a 80°C, en el H-102 de 276°C a 80°C y en el H-103 de 178°C a 50°C. Para lograr esta disminución de temperatura se usa como fluido de servicio un refrigerante de tercera generación. Teniendo en cuenta la cantidad de calor que se debe retirar en el intercambiador

de calor H-101, H-102 y H-103 reportado por el simulador ASPEN PLUS V9, en este mismo software se cuenta dentro del equipo con un bloque denominado “Utility Usage” el cual permite especificar un fluido como corriente de servicio para proporcionar calefacción o refrigeración, en este caso se usa un refrigerante de tercera generación (ver Tabla 37).

Así mismo, se determina el costo de refrigerante requerido por hora, tomando como referencia el valor que reporta Aspen Plus para el año 2017 de acuerdo a la versión utilizada, por lo que es necesario en primer lugar cambiar de moneda a pesos colombianos y tener en cuenta la variabilidad en la inflación anual de Colombia desde 2017 a 2021, cuyos datos se encuentran reportados en la página web del Banco Mundial [89]. Una vez se especifica la corriente de servicio y se ajusta el costo asociado al mismo, se obtienen los siguientes resultados para los 3 primeros intercambiadores de calor:

Tabla 37.

Requerimiento energético equipos de enfriamiento

Intercambiador de calor	Tasa de calor transferido (kW)	Flujo másico refrigerante 3 generación (kg/h)	Costo refrigerante 3 generación (COP/h)
H-101	-66,31	178011	6258,70
H-102	-84,48	226785	8002,19
H-103	-87,46	234789	8270,43
H-106	-5,08	13635	478,34

Nota. La tabla muestra la tasa de calor transferido de los intercambiadores de calor con servicio de enfriamiento, el flujo másico de refrigerante de 3 generación y el costo del mismo por hora de la operación.

Por otro lado, para adecuar la corriente EXTR-SOL que sale del extractor y se dirige al separador FLASH-1 que opera a 50°C y 40 bar, es necesario en primer lugar realizar la descompresión a través de la válvula V-101, la cual disminuye el valor de la temperatura de la corriente hasta 10°C dado que las moléculas comenzaran a separarse y tendrán menor energía cinética. Por esta razón, se debe usar el intercambiador de calor H-104 (ver Tabla 38) con el fin de incrementar la temperatura hasta 50°C. En este caso, se decide utilizar vapor de agua de baja presión, es decir, a una presión de 3 bar y a una temperatura de 134°C.

Tabla 38.*Requerimiento energético equipos de calentamiento*

Intercambiador de calor	Tasa de calor requerida (kW)	Flujo másico vapor de agua de presión media (kg/h)	Costo vapor de agua de presión media (COP/h)
H-104	62,98	103,45	1922,31
H-105	6,37	10,47	196,702

Nota. La tabla muestra la tasa de calor transferido de los intercambiadores de calor con servicio de calentamiento, el flujo másico de vapor de agua de presión media y el costo del mismo por hora de la operación.

De forma similar, se adecua la *corriente EXTRACT1* que sale como corriente líquida del FLASH-1 y se dirige al separador FLASH-2, cuya unidad opera a 1 bar y 50°C, por lo que usa la válvula V-102 para realizar la descompresión de la corriente y por efecto de esta operación, disminuye nuevamente el valor de la temperatura a 7°C, por lo es necesario hacer uso del intercambiador de calor H-105 con el fin de incrementar la temperatura hasta 50°C. En este caso, se decide utilizar nuevamente vapor de agua de baja, es decir, a una presión de 3 bar y a una temperatura de 134°C.

Ahora bien, en el caso de la *corriente GAS2*, es necesario disminuir la temperatura desde 50°C a 0°C mediante el equipo H-106 (ver Tabla 37) dado que esta corriente será enviada al último separador FLASH-3 que opera a esta temperatura, por lo que se hace uso nuevamente del refrigerante de tercera generación.

Una vez se tiene el valor de la potencia requerida para los equipos, se puede determinar los costos energéticos de la operación. No obstante, este valor depende de la ciudad en la cual se instalen los equipos de acuerdo al costo de suministro eléctrico.

CONCLUSIONES

El modelo termodinámico inicialmente elegido correspondiente a la ecuación de estado de SRK-MHV2-UNIFAC (Do), no permitió realizar de forma adecuada la descripción del sistema de cannabinoides con el scCO₂ puesto que la información requerida respecto a los parámetros de interacción binaria (a_{nm}) no se encuentran disponibles actualmente para todos los subgrupos de las moléculas involucradas, por lo que se fue necesario evaluar otro modelo termodinámico. Cabe aclarar que el modelo SRK-MHV2 se desarrolló de manera completa para una futura revisión contando con la información faltante que debe obtenerse de forma experimental.

De acuerdo con los resultados obtenidos con el modelo PR-VdW, se evidenció la misma tendencia en cada uno de los sistemas binarios (scCO₂-cannabinoides), es decir, que al aumentar el valor de la presión y mantener la temperatura constante se obtiene un aumento en la solubilidad de los cannabinoides en el fluido supercrítico, cuyo comportamiento se mantiene para todo el rango de presión y temperaturas evaluadas.

Según el modelo PR-VdW, se identificó que las temperaturas evaluadas bajo las cuales se obtuvieron solubilidades de los cannabinoides en scCO₂ más cercanas a la línea de ajuste de 45° en los gráficos propuestos en el Capítulo del Modelo Termodinámico corresponden a 327 K para el Δ^9 -THC y 315 K para el CBD en el rango de presiones supercríticas estudiadas.

Al evaluar los datos experimentales del autor Grijó para el sistema de extracción de cannabinoides con scCO₂ y etanol como co-solvente por medio del modelo de transferencia de masa BIC propuesto por Sovová, teniendo en cuenta la masa de extracto obtenida a lo largo del tiempo de extracción, se obtuvo un valor de la desviación estándar del error absoluto de 7,15% a una presión de 24 MPa y 20°C, 4,64% a 70°C y 2,21% a 50°C. Estas diferencias se derivan de la influencia que tienen los valores de diámetro de partícula, temperatura y flujo del solvente durante el proceso de extracción, ya que existe una relación estrecha entre la solubilidad de los cannabinoides y el valor de la temperatura.

Se determinó que tener una densidad mayor del solvente a 20°C (respecto a las dos otras temperaturas), favorece el proceso de extracción, pero así mismo el rango de precisión requerido es mayor y posiblemente el alcance del modelo seleccionado sea tal que no permite una estimación de datos más cercana a la realidad del proceso.

Al realizar la simulación en ASPEN PLUS V9 del proceso previo y posterior a la extracción de cannabinoides con scCO₂ y etanol se evidenció que únicamente el modelo PR-VdW permite llevar a cabo la estimación de las propiedades termodinámicas requeridas, lo cual es acorde con lo evaluado en el Capítulo de Modelo Termodinámico.

Se concluye que aun cuando el etanol como co-solvente permitió aumentar en un 10% el rendimiento de extracción especialmente a 50°C, es preferible no usarlo dada su naturaleza orgánica y, por ende, toxicidad asociada, aunque baja. Así mismo este incremento no es equivalente respecto al precio de adquisición de este compuesto manteniendo una pureza alta y además su interacción con los cannabinoides no se pudo contemplar en el modelo PR-EoS VdW por lo que no se logró separó completamente del extracto.

Las condiciones de presión y temperatura, principales influyentes en la solubilidad de los cannabinoides en la mezcla de solvente supercrítico trabajadas durante los cálculos del modelo termodinámico PR-VdW y de transferencia de masa dan como resultado el mismo comportamiento de solubilidad observado mediante el uso del simulador de procesos ASPEN PLUS V9.

El análisis energético del proceso permitió estimar la demanda de energía en función de la unidad de masa de flores de cannabis con un valor de 24,41 J/kg con base al trabajo neto requerido del tren de compresores y bomba que adecuan el CO₂ y el etanol a la presión supercrítica. Así mismo, en conjunto para los 6 intercambiadores de calor del proceso, se determinó un requerimiento total de flujo de refrigerante de tercera generación de 653220 kg/h y 113,92 kg/h de vapor de agua de presión media.

RECOMENDACIONES

Realizar la estimación de las propiedades termodinámicas de la especie Cannabis Sativa L. a partir de la experimentación con el fin de consignar la información en un documento disponible para futuros proyectos de investigación.

Estudiar la interacción de las moléculas de cannabinoides entre estas mismas y con el etanol como co-solvente de forma experimental con el objetivo de incluir estos valores dentro del modelamiento termodinámico, haciendo de este un algoritmo más robusto y con mayor precisión en los resultados de la simulación del proceso.

Desarrollar un código en el ambiente de programación FORTRAN perteneciente al módulo de Aspen One para la simulación del equipo de extracción desde el simulador.

Evaluar otros modelos de transferencia de masa mucho más robustos diferentes al de células rotas e intactas propuesto por la autora Sovová para el modelamiento del proceso de extracción de cannabinoides en condiciones supercríticas, con el objetivo de tener un mejor ajuste y tener en cuenta muchas más consideraciones.

Considerar especificar la localización (ciudad) de los equipos para definir las condiciones climáticas iniciales de esta sección del proceso y que no sean estas en condiciones ideales.

Comparar los resultados obtenidos de solubilidad con nuevos datos de la misma propiedad y sistema, pero empleando las ecuaciones que involucran la constante de Henry.

Contrastar los resultados del rendimiento aquí presentados con respecto a un sistema igual, pero empleando un co-solvente diferente al etanol, como el metanol.

Evaluar la cantidad de extracto obtenido a presiones en un rango de 8 a 24 MPa para ampliar el rango de presión y estudiar el efecto de esta variable sobre los resultados mencionados.

Plantear la función objetivo del modelo BIC en función de los coeficientes de transferencia de masa.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] S. Qamar, Y. J. M. Torres, H. S. Parekh, and J. Robert Falconer, “Extraction of medicinal cannabinoids through supercritical carbon dioxide technologies: A review,” *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 1167, no. March, p. 122581, 2021, doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122581.
- [2] P. W. C. PwC, *Industria del Cannabis Medicinal Estudio de prospectiva y benchmarking*. 2019.
- [3] C. M. Andre, J. F. Hausman, and G. Guerriero, “Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules,” *Front. Plant Sci.*, vol. 7, no. FEB2016, pp. 1–17, 2016, doi: 10.3389/fpls.2016.00019.
- [4] R.G.Pertwee, “Handbook of Cannabis,” vol. 4, no. 1, pp. 1–23, 2016, doi: 10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001.
- [5] H. Perrotin-Brunel, *Sustainable Production of Cannabinoids with Supercritical Carbon Dioxide Technologies*, no. april. 2011. ISBN: 978-90-8570-730-1
- [6] R. Posts, “Marijuana Extraction: Yields Based On Solvent And Starting Material | Kush.com Blog,” pp. 20–23, [En línea]. Disponible en: <https://kush.com/blog/extraction-yields-based-on-solvent-and-starting-material/>.
- [7] J. T. Mosquera, *Marihuana cannabis: aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapéuticos*, vol. 53, no. 9. 2013. ISBN: 978-958-58480-5-4
- [8] G. E. Á. López, F. Brindis, S. C. Niizawa, and R. V. Martínez, “Cannabis sativa L., una planta singular,” *Rev. Mex. Ciencias Farm.*, vol. 45, no. 4, 2014, [En línea]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v45n4/v45n4a4.pdf>.
- [9] F. Quesada Moya, “Tricomas de la marihuana , ¿ Qué son ? función y color para saber el punto de maduración,” 2022. [En línea] Disponible en: <https://pevgrow.com/blog/tricomas-el-marcador-natural-de-la-cosecha/>.
- [10] R. Rodríguez Carranza, “Los productos de cannabis sativa: Situación actual y perspectivas en medicina,” *Salud Ment.*, vol. 35, no. 3, pp. 247–256, 2012.
- [11] P. Sandiego Villaverde, “Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a

- partir de la planta Cannabis Sativa L.,” Universitat de les Illes Balears, 2019.
- [12] A. Hazekamp, J. T. Fishedick, M. D. Llano, A. Lubbe, and R. L. Ruhaak, “Chemistry of Cannabis,” *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.*, vol. 3, pp. 1033–1084, 2010, doi: 10.1016/b978-008045382-8.00091-5.
- [13] S. Deiana, *Potential Medical Uses of Cannabigerol: A Brief Overview*. Elsevier Inc., 2017., doi: /10.1016/B978-0-12-800756-3.00115-0
- [14] M. F. Castillo Murcia and A. M. Suárez Devia, “Los referentes del cultivo, producción y comercialización de cannabis medicinal en Colombia,” Universidad Tecnológica y pedagógica de Colombia, 2020.
- [15] L. J. Rovetto and N. V. Aieta, “Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L.,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 129, pp. 16–27, 2017, doi: 10.1016/j.supflu.2017.03.014.
- [16] M. Ramírez, “La Industria del Cannabis Medicinal en Colombia,” *Fedesarrollo*, pp. 1–61, 2019, [En línea]. Disponible en: https://www.fedesarrollo.org.co/sites/default/files/2019-09-19_asocolcanna_fedesarrollo_1.pdf].
- [17] MinJusticia, “Presidente Duque firma decreto que convierte a Colombia en actor principal de la producción industrial de cannabis,” <https://www.minjusticia.gov.co/Sala-de-prensa/Paginas/Presidente-Duque-firma-decreto-convierte-Colombia-actor-principal-produccion-industrial-cannabis.aspx>, pp. 13–15, 2021, [En línea]. Disponible en: <https://www.minjusticia.gov.co/Sala-de-prensa/Paginas/Presidente-Duque-firma-decreto-convierte-Colombia-actor-principal-produccion-industrial-cannabis.aspx>.
- [18] M. P. Lazarjani, O. Young, L. Kebede, and A. Seyfoddin, “Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review,” *J. Cannabis Res.*, vol. 3, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s42238-021-00087-9.
- [19] J. A. Bourdon García, “Diseño y construcción de un equipo para extracción con fluidos supercríticos (EFS) en flujo continuo, a nivel de laboratorio, destinado a la obtención de extractos con actividad antioxidante procedentes de residuos agroindustriales,” p. 96, 2017, [En línea]. Disponible en: http://bdigital.unal.edu.co/61453/1/JOSE_ALEJANDRO_BOURDON_GARCIA_Versión_final_tesis_de_Maestria.pdf.

- [20] M. Radoiu, H. Kaur, A. Bakowska-Barczak, and S. Splinter, “Microwave-Assisted Industrial Scale Cannabis Extraction,” *Technologies*, vol. 8, no. 3, p. 45, 2020, doi: 10.3390/technologies8030045.
- [21] S. I. Mussatto, *Generating Biomedical Polyphenolic Compounds from Spent Coffee or Silverskin*. Elsevier Inc., 2015.
- [22] M. Valizadehderakhshan, A. Shahbazi, M. Kazem-Rostami, M. S. Todd, A. Bhowmik, and L. Wang, “Extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. (hemp)-review,” *Agric.*, vol. 11, no. 5, 2021, doi: 10.3390/agriculture11050384.
- [23] H. M. S. Al Ubeed, D. J. Bhuyan, M. A. Alsherbiny, A. Basu, and Q. V. Vuong, “A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis,” *Molecules*, vol. 27, no. 3. 2022, doi: 10.3390/molecules27030604.
- [24] L. Robayo, “Cannabis medicinal de Colombia para el mundo,” 2019. [En línea] Disponible en: <https://www.mundopmми.com/procesamiento/inteligencia-de-negocios/article/21092991/cannabis-medicinal-de-colombia-para-el-mundo>.
- [25] GreenLab, “Acerca de nosotros,” *Acerca de nosotros*, 2016. [En línea] Disponible en: <https://anydesk.com/es/empresa%0Ahttp://www.soposa.com/>.
- [26] A. C. de I. de C.- Asocolcanna, “Aliados estratégicos.”[En línea] Disponible en <https://asocolcanna.org/aliados-estrategicos/>.
- [27] M. Román *et al.*, “Guía de Extracción por Fluidos Super críticos: Fundamentos y Aplicaciones.”, *Tecnoparque*, vol. 1, p. 48, 2016.
- [28] Y. R. Cotera and F. A. Yauri, “Influencia de la presión y temperatura en la extracción de aceite esencial inka muña (Satureja inkana) por CO2 supercrítico,” 2018.
- [29] K. Y. Khaw, M. O. Parat, P. N. Shaw, and J. R. Falconer, “Solvent supercritical fluid technologies to extract bioactive compounds from natural sources: A review,” *Molecules*, vol. 22, no. 7, 2017, doi: 10.3390/molecules22071186.
- [30] World Health Organization *et al.*, “U.S. Pharmacopeia National Formulary,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 7, no. 2, pp. 587–592, 2017, [En línea]. Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/generalChapter467Current.pdf.

- [31] S. A. Radzali, M. Markom, and N. M. Saleh, "Co-solvent selection for supercritical fluid extraction (SFE) of phenolic compounds from *Labisia pumila*," *Molecules*, vol. 25, no. 24, pp. 1–15, 2020, doi: 10.3390/molecules25245859.
- [32] D. Ribeiro Grijó, I. A. Vieitez Osorio, and L. Cardozo-Filho, "Supercritical Extraction Strategies Using CO₂ and Ethanol to Obtain Cannabinoid Compounds from Cannabis Hybrid Flowers," *J. CO₂ Util.*, vol. 30, no. January, pp. 241–248, 2019, doi: 10.1016/j.jcou.2018.12.014.
- [33] C. M. Cortez, N. A. Saballos, and F. M. Sorto, "Aplicación del programa 'Coco Simulator' en la simulación de componentes de procesos de industrias químicas en El Salvador, como una herramienta didáctica para la Ingeniería Química," 2017.
- [34] J. F. Brennecke and C. A. Eckert, "Phase equilibria for supercritical fluid process design," *AIChE J.*, vol. 35, no. 9, pp. 1409–1427, 1989, doi: 10.1002/aic.690350902.
- [35] A. H. Hassan, "Phase Behavior of Multicomponent Mixtures of Complex Molecules in Supercritical Fluids," 1997, [En línea]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/10194624.pdf>.
- [36] B. D. Djordjević, M. L. Kijevčanin, J. P. Orlović, and S. P. Šerbanović, "Mixing rules for excess free energy models," *J. Serbian Chem. Soc.*, vol. 66, no. 4, pp. 213–236, 2001, doi: 10.2298/jsc0104213d.
- [37] G. Moreno-Sanz, C. F. Vera, C. Sánchez-Carnerero, X. N. Roura, and V. S. de Medina Baena, "Biological Activity of Cannabis sativa L. extracts critically depends on solvent polarity and decarboxylation," *Separations*, vol. 7, no. 4, pp. 1–16, 2020, doi: 10.3390/separations7040056.
- [38] J. M. Prausnitz, R. N. Lichtenthaler, and E. Gomes de Azevedo, *Termodinámica molecular de los equilibrios de fase*, 3ra ed. 2000.
- [39] Y. Gao, C. Li, S. Xia, and P. Ma, "Estimation and Correlation of Phase Equilibrium of CO₂-Hydrocarbon Systems with PRMHV2-UNIFAC and PRMHV2-NRTL Models," *J. Chem. Eng. Data*, vol. 65, no. 2, pp. 655–663, 2020, doi: 10.1021/acs.jced.9b00890.
- [40] I. Suryadi and X. Chun, "Supercritical fluid extraction," *RSC Green Chem.*, pp. 196–230, 2013, doi: 10.1039/9781849737579-00196.
- [41] R. Ravetti Duran, P. Escudero Falsetti, L. Muhr, R. Privat, and D. Barth, "Phase

- Equilibrium Study of the Ternary System CO₂ + H₂O + Ethanol At Elevated Pressure: Thermodynamic Model Selection. Application to Supercritical Extraction of Polar Compounds,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 138, no. December 2017, pp. 17–28, 2018, doi: 10.1016/j.supflu.2018.03.016.
- [42] J. Cobas and E. Pardillo, “Características y aplicaciones de las ecuaciones de estado en la ingeniería química . Avances Characteristics and applications of the equations of state in chemical engineering . Recent advances . Part 2,” pp. 49–60, 2003, [En línea]. Disponible: <https://www.redalyc.org/pdf/430/43003005.pdf>.
- [43] M. F. Gutierrez-Sanchez, “Master Thesis Comparative Evaluation of Rigorous Thermodynamic Models for the description of the Hydroformylation of Long Chain Olefins in Thermomorphic Solvent Systems,” 2014.
- [44] T. Group-group, “List of Supplementary Material Table 1 . Main groups , sub groups and pure component parameters for NIST-Modified,” pp. 1–43.
- [45] U. Weidlich and J. Gmehling, “A Modified UNIFAC Model. 1. Prediction of VLE, hE, and γ^{∞} ,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 26, no. 7, pp. 1372–1381, 1987, doi: 10.1021/ie00067a018.
- [46] S.-P. Kang, H. Lee, Y.-W. Lee, and Y.-Y. Lee “Correlation of the vapor-liquid equilibria of CFC HCFC and FC mixtures_ critical evaluation of mixing rules”, *Journal of Chemila Engineering.*, vol. 12, no. 5, pp. 535-539, 1995 .
- [47] AspenTech, “Physical Property Methods and Models Reference Manual,” *Aspen*, no. 11.1, pp. 2–18, 1999, [En línea]. Disponible en: <file:///C:/Users/Miguel/Documents/Mendeley Desktop/Plus/Plus - Aspen - 1999 - Aspen Plus 7 10.pdf>.
- [48] H. B. Rad, J. K. Sabet, and F. Varaminian, “Study of solubility in supercritical fluids: Thermodynamic concepts and measurement methods - A review,” *Brazilian J. Chem. Eng.*, vol. 36, no. 4, pp. 1367–1392, 2019, doi: 10.1590/0104-6632.20190364s20170493.
- [49] A. Mun, D. M. Kassim, and M. S. Hameed, “Phase Equilibrium Study for the Separation of Solid Components Using Supercritical Carbon Dioxide,” *Open Thermodyn. J.*, vol. 4, pp. 201–211, 2010.

- [50] J. B. Ott and J. Boerio-Goates, "Fugacity, Activity, and Standard States.," in *Chemical Thermodynamics: Principles and Applications*, 2000, p. 46.
- [51] J. Mendez-Santiago and A. S. Teja, "Solubility of solids in supercritical fluids: Consistency of data and a new model for cosolvent systems," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 39, no. 12, pp. 4767–4771, 2000, doi: 10.1021/ie000339u.
- [52] H. Baseri, A. Haghghi-Asl, and M. N. Lotfollahi, "Thermodynamic modeling of solid solubility in supercritical carbon dioxide: comparison between mixing rules," *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.*, vol. 19, no. 3, pp. 389–398, 2013, doi: 10.2298/CICEQ120203074B.
- [53] H. Rostamian and M. N. Lotfollahi, "Modified Redlich-Kwong and Peng-Robinson Equations of State for solubility calculation of solid compounds in supercritical carbon dioxide," *Indian J. Sci. Technol.*, vol. 9, no. 16, 2016, doi: 10.17485/ijst/2016/v9i16/52344.
- [54] P. Coutsikos, K. Magoulas, and G. M. Kontogeorgis, "Prediction of solid-gas equilibria with the Peng-Robinson equation of state," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 25, no. 3, pp. 197–212, 2003, doi: 10.1016/S0896-8446(02)00142-0.
- [55] T. M. Lovestead and T. J. Bruno, "Determination of cannabinoid vapor pressures to aid in vapor phase detection of intoxication," *Forensic Chem.*, vol. 5, pp. 79–85, 2017, doi: 10.1016/j.forc.2017.06.003.
- [56] G. F. Rodríguez, J. A. Dávila-rincón, and J. J. Basto, "Evaluación de la solubilidad de Cannabinoides y Terpenos contenidos en aceite de Cannabis en CO₂ supercrítico usando métodos de contribución de grupos para la estimación de sus propiedades Evaluation of the solubility of Cannabinoids and Terpenes," vol. 1, no. 1, pp. 99–120, 2022.
- [57] N. Spiliotis, K. Magoulas, and D. Tassios, "Prediction of the solubility of aromatic hydrocarbons in supercritical CO₂ with EoS / G E models," *Fluid Phase Equilib.*, vol. 102, pp. 121–141, 1994.
- [58] G. Wibawa, M. F. A. Nafi, A. Permatasari, and A. Mustain, "Application of Peng-Robinson Equation of State for Calculating Solid-Vapor and Solid-Liquid Equilibrium of CH₄-CO₂ System," *Mod. Appl. Sci.*, vol. 9, no. 7, p. 177, 2015, doi: 10.5539/mas.v9n7p177.

- [59] J. E. Gallagher, “Calculations. Natural Gas Measurement Handbook,” pp. 191–233, 2006, doi: 10.1016/B978-1-933762-00-5.50017-7.
- [60] O. Bensebia, B. Bensebia, K. Allia, and D. Barth, “Supercritical CO₂ extraction of triterpenes from rosemary leaves: Kinetics and modelling,” *Sep. Sci. Technol.*, vol. 51, no. 13, pp. 2174–2182, 2016, doi: 10.1080/01496395.2016.1202977.
- [61] M. Leila, D. Ratiba, and A. H. Al-Marzouqi, “Experimental and mathematical modelling data of green process of essential oil extraction: Supercritical CO₂ extraction,” *Mater. Today Proc.*, vol. 49, pp. 1023–1029, 2020, doi: 10.1016/j.matpr.2021.08.125.
- [62] H. Sovova, “Rate of the vegetable oil extraction with Supercritical CO₂-I. Modelling of extraction Curves,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 49, pp. 409–414, 1994, doi: 10.1016/0009-2509(94)87012-8.
- [63] Z. Huang, *Mass Transfer Models for Supercritical Fluid Extraction*. 2015, doi: 10.1007/978-3-319-10611-3_3
- [64] G.N.Sapkale, S.M.Patil, U.S.Surwase, and P. K. Bhatbhage, “Supercritical Fluid Extraction - A review,” *Int. J. Chem*, vol. 8, no. 2, pp. 729–743, 2010, [En línea]. Disponible en: <https://www.scholarscentral.com/pdfs/80199/supercritical-fluid-extraction--a-review.pdf>.
- [65] A. Rai, K. D. Punase, B. Mohanty, and R. Bhargava, “Evaluation of models for supercritical fluid extraction,” *Int. J. Heat Mass Transf.*, vol. 72, pp. 274–287, 2014, doi: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2014.01.011.
- [66] A. López Padilla, “Scaling-up supercritical batch extraction of vegetal materials alexis lópez padilla tesis doctoral madrid , junio 2017 scaling-up batch supercritical fluid extraction of vegetal materials,” 2017.
- [67] M. Morais Rodriguez de Melo, “Valorization of vegetal biomass through supercritical co₂ extraction : from lab to exploitation,” 2017.
- [68] H. Sovová, “Mathematical model for supercritical fluid extraction of natural products and extraction curve evaluation,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 33, no. 1, pp. 35–52, 2005, doi: 10.1016/j.supflu.2004.03.005.
- [69] A. Paul, T. Laurila, V. Vuorinen, and S. V. Divinski, “Thermodynamics, diffusion and the kirkendall effect in solids,” *Thermodyn. Diffus. Kirkendall Eff. Solids*, vol.

- 9783319074, pp. 1–530, 2014, doi: 10.1007/978-3-319-07461-0.
- [70] S. R. S. Ferreira and M. A. A. Meireles, “Modeling the supercritical fluid extraction of black pepper (*Piper nigrum* L.) essential oil,” *J. Food Eng.*, vol. 54, no. 4, pp. 263–269, 2002, doi: 10.1016/S0260-8774(01)00212-6.
- [71] Z. Huang, X. han Shi, and W. juan Jiang, “Theoretical models for supercritical fluid extraction,” *J. Chromatogr. A*, vol. 1250, pp. 2–26, 2012, doi: 10.1016/j.chroma.2012.04.032.
- [72] R. Troyano Sánchez, “Determinación de fuerzas aerodinámicas en una esfera y media esfera,” 2021, [En línea]. Disponible en: [https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/343621/Determinación de fuerzas aerodinámicas en una esfera y una media esfera.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/343621/Determinación%20de%20fuerzas%20aerodinámicas%20en%20una%20esfera%20y%20una%20media%20esfera.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- [73] G. C. John, *Procesos de Transporte y principios de procesos de separación*, 4th ed. 2006.
- [74] E. Heidaryan, T. Hatami, M. Rahimi, and J. Moghadasi, “Viscosity of pure carbon dioxide at supercritical region: Measurement and correlation approach,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 56, no. 2, pp. 144–151, 2011, doi: 10.1016/j.supflu.2010.12.006.
- [75] J. C. Germain, J. M. Del Valle, and J. C. De La Fuente, “Natural convection retards supercritical CO₂ extraction of essential oils and lipids from vegetable substrates,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 44, no. 8, pp. 2879–2886, 2005, doi: 10.1021/ie049119x.
- [76] A. López-Padilla, A. Ruiz-Rodríguez, C. E. R. Flórez, D. M. R. Barrios, G. Reglero, and T. Fornari, “*Vaccinium meridionale* Swartz supercritical CO₂ extraction: Effect of process conditions and scaling up,” *Materials (Basel)*, vol. 9, no. 7, 2016, doi: 10.3390/ma9070519.
- [77] G. Franco, “Valorización de la Cáscara de Cítricos como Fuente de Antioxidantes para la Industria Alimentaria Mediante el Empleo de Procesos de Extracción No Convencionales,” *Ing. Química y Ambient.*, p. 121, 2019.
- [78] D. Ribeiro Grijó, “Extração de Bioativos Derivados de Cannabis via Fluidos Pressurizados,” 2018.
- [79] V. H. Rodrigues, M. M. R. de Melo, I. Portugal, and C. M. Silva, “Simulation and techno-economic optimization of the supercritical CO₂ extraction of *Eucalyptus globulus* bark at industrial scale,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 145, no. July 2018, pp. 169–

- 180, 2019, doi: 10.1016/j.supflu.2018.11.025.
- [80] J. M. del Valle, J. C. de la Fuente, E. Uquiche, C. Zetzl, and G. Brunner, *Mass Transfer and Equilibrium Parameters on High-Pressure CO₂ Extraction of Plant Essential Oils*, no. June. 2011.
- [81] D. Nur Rizkiyah, Nazla, F. Nadhifah, S. Machmudah, and S. Winardi, “Mathematical modeling of supercritical CO₂ extraction of valuable compounds from *Eucheuma Cottonii* and *Gracilaria Sp.*,” *MATEC Web Conf.*, vol. 156, 2018, doi: 10.1051/mateconf/201815602013.
- [82] A. C. Gallo-Molina *et al.*, “Extraction, isolation and purification of tetrahydrocannabinol from the *Cannabis sativa* L. plant using supercritical fluid extraction and solid phase extraction,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 146, pp. 208–216, 2019, doi: 10.1016/j.supflu.2019.01.020.
- [83] A. Mueller, “Method for Producing an Extract from Cannabis Plant Matter, Containing a Tetrahydrocannabinol and a Cannabidiol and Cannabis Extracts.,” US 8,895,078 B2, 2014.
- [84] C. Leaves, “Autor : root Clever Leaves recibió certificación para producir Clever Leaves envió su primera exportación de derivados de cannabis a Inglaterra.”[En línea] Disponible en: <https://cleverleaves.com/es/author/root/page/2/>.
- [85] R. Oak and D. James, “Clever Leaves,” pp. 1–3, 2017, [En línea]. Disponible en: <https://cleverleaves.com/es/inicio/#:~:text=CAPACIDAD,de cannabis a nivel global>.
- [86] S. Qamar, Y. J. Manrique, H. S. Parekh, and J. R. Falconer, “Development and Optimization of Supercritical Fluid Extraction Setup Leading to Quantification of 11 Cannabinoids Derived from Medicinal Cannabis.pdf,” doi: 10.3390/biology10060481.
- [87] A. Mehl, F. P. Nascimento, P. W. Falcão, F. L. P. Pessoa, and L. Cardozo-Filho, “Vapor-Liquid Equilibrium of Carbon Dioxide + Ethanol: Experimental Measurements with Acoustic Method and Thermodynamic Modeling,” *J. Thermodyn.*, vol. 2011, pp. 1–11, 2011, doi: 10.1155/2011/251075.
- [88] S. Bonneteau, “Fact Sheet: Cannabis Waste Management,” no. October, pp. 7–9, 2018.[En línea] Disponible en: <https://open.alberta.ca/publications/9781460141878>
- [89] B. Mundial, “Indicadores del desarrollo mundial- Banco de datos,” 2022.[En línea]

Disponible

en:

<https://databank.bancomundial.org/reports.aspx?source=2&series=FP.CPI.TOTL.ZG&country=#>.

GLOSARIO

A

Analito Dícese de aquel elemento o sustancia de interés que se encuentra presente en un sistema.

Anemófila(o) Característica que se resalta en aquellas plantas cuya polinización es viable por efecto del viento.

Antidistónico Que previene la distonía, es decir, que evita los espasmos musculares que pueden darse debido a enfermedades neurológicas.

Ascorbato Se trata de un antioxidante de carácter natural, ampliamente usado para la conservación de cárnicos.

C

Carcinógeno Que causa cáncer

D

Dioica Característica de especies de plantas en las que hay diferenciación por género para sus flores, ya que pueden ser masculinas o femeninas.

Dirección axial Orientación de una línea en este caso de flujo que se encuentra paralela a un eje rotacional.

E

Emaciación En el ámbito medicinal y nutricional, hace referencia a un estado de malnutrición puesto que la persona diagnosticada con esta forma se caracteriza por tener delgadez extrema y

gran debilidad; se da normalmente en niños y es potencialmente mortal.

Especie híbrida Planta que comparte características de diferentes especies. En el caso de cannabis existen aquellas matrices vegetales compuestas por porcentajes divididos entre la especie sativa y la especie indica hasta llegar al 100% de su composición, siendo esta la especie combinada más común.

F

Farmacopea Libro oficial de medicamentos, propio de cada Estado en las cuales se estipula la cantidad máxima de disolventes permitida en el extracto de cannabis y otros productos derivados del mismo que permitan el uso y/o consumo seguro de los mismos.

Fitoquímico Son metabolitos secundarios, es decir compuestos químicos producidos por la planta para su defensa o reproducción.

Fitocannabinoide Son compuestos químicos de 21 carbonos en su estructura molecular, estos cannabinoides pertenecen al grupo de los fitoquímicos.

Fuerza Motriz Hace referencia a la energía o justamente fuerza principal que permite la generación de movimiento en un sistema.

Fugacidad Mide la *preferencia* de una sustancia estar en una fase (sólido, líquido o gas) como consecuencia de cambios en los factores externos tales como temperatura y presión.

G

Genotóxico Característica que se le atribuye a una sustancia química al tener esta la capacidad de unirse a la cadena de ADN o afectar las enzimas de replicación del mismo causando mutaciones e incluso pueden llegar a generar cáncer.

I

Intersticio Todo aquel espacio vacío entre átomos o entre sistemas de gran tamaño (ejemplo un lecho).

M

Maceración Consiste en un proceso de extracción sólido-líquido que se da por permitir el reposo de la materia sólida en el medio líquido por un tiempo definido.

Metabolito activo Puede entenderse como aquella sustancia resultante del trabajo metabólico del organismo por descomposición de alimentos o de medicamentos siendo en el segundo caso, el responsable de la acción efectiva del fármaco.

Misceláneo Categoría dada a los compuestos de naturaleza de difícil clasificación puesto que está formado por distintos elementos que pueden llegar a ser diferentes entre sí.

P

Pseudoestacionario Dícese del flujo transitorio de una sustancia que puede asumirse como uno estacionario en el cual no existen cambios en las variables del proceso.

R

Rendimiento Aplicado a un proceso de extracción, hace referencia a la medida del cociente de la masa extraída y la masa original indicando cuánto pudo obtenerse de extracto con respecto a la muestra inicial. Normalmente se expresa como porcentaje .

S

Solvatación Interacción de solventes con solutos de interés para la formación normalmente de nuevos compuestos.

T

Termolábil Todo aquel componente químico que se destruye por efecto del incremento de la temperatura en el sistema.

Teratogenicidad Se denomina como teratogenicidad a la capacidad de una sustancia de generar algún tipo de anomalía permanente a la estructura del embrión o a la función de sus miembros incluyendo la restricción del crecimiento de los mismos, así como generando también su muerte.

Tricomas Son aquellas protuberancias que poseen algunas plantas en donde se encuentran células secretoras de diferentes sustancias, en el caso del cannabis, los alcaloides son las sustancias secretadas conformadas por los cannabinoides.

Grandulares