



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DEL CANNABIDIOL (CBD): HISTORIA, CARACTERÍSTICAS Y
TENDENCIA DE APLICACIÓN EN EL DESARROLLO DE ALIMENTOS,
BEBIDAS Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA:

Ulises Castro Torres

TUTOR

Dr. Francisco Ruiz Terán



Ciudad Universitaria, CDMX 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: AGUILAR OSORIO JOSE GUILLERMO DE JESUS

VOCAL: RUIZ TERAN FRANCISCO

SECRETARIO: GONZALEZ HERNANDEZ ILIANA ELVIRA

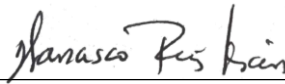
1er. SUPLENTE: PAZ LEMUS ESMERALDA

2° SUPLENTE: ORTIZ PALMA PÉREZ JUAN DIEGO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Ciudad Universitaria, Ciudad de México.

Asesor del tema:



Dr. Francisco Ruiz Terán

SUSTENTANTE:



Ulises Castro Torres

Página intencionalmente dejada en blanco



Tabla de contenido

Listado de abreviaturas.....	5
Listado de tablas.....	6
Listado de figuras.....	7
1. Introducción.....	8
1.1 Justificación.....	8
1.2 Objetivo General.....	10
1.3 Objetivos Particulares.....	10
2. Capítulo I. Generalidades del cannabis.....	11
2.1 Cannabis sativa: Taxonomía.....	11
2.2 Descripción botánica del género Cannabis.....	14
2.2.1 Estructura general de la planta de C. sativa.....	14
2.2.2. Tricomas.....	15
2.3 Antecedentes históricos del cannabis.....	16
3. Capítulo II. Cannabinoides.....	20
3.1.1 Fitocannabinoides.....	21
3.1.2 Tetrahidrocannabinol (THC) y Cannabidiol (CBD).....	24
3.2 Historia de la caracterización química de los cannabinoides.....	26
3.2.1 Roger Adams, el padre del CBD.....	26
3.2.2 Mechoulam y Gaoni: La caracterización definitiva del THC.....	29
3.3 Generalidades del CBD y THC en la fisiología humana.....	31
3.3.1 Descubrimiento y fisiología del sistema endocannabinoide.....	31
3.3.2 Breve descripción de los efectos fisiología de los fitocannabinoides.....	35
3.3.3 Farmacocinética del CBD y el THC - Absorción, distribución, biotransformación y eliminación.....	38
3.4 Química, bioquímica y biotecnología del cannabidiol (CBD).....	42
3.4.1 Mecanismos de síntesis de CBD.....	42
3.4.2 Extracción industrial de cannabinoides.....	45
3.4.3 Mecanismo de biosíntesis de CBD.....	54
3.4.4 Biotecnología del CDB.....	55
4. Capítulo III. Legislación del cannabis y el CBD.....	59
4.1 Situación legal de la C. sativa.....	59

4.1.1 Situación legal internacional.....	59
4.1.2 Situación legal en México.....	64
4.2 Situación regulatoria de los productos con CBD.....	66
5. Capítulo IV. Tendencias del desarrollo de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios con CBD en la actualidad.....	69
5.1 Alimentos con cannabidiol.....	69
5.1.1 Clasificación de alimentos con CBD.....	69
5.1.2 Ejemplos de alimentos con CBD.....	71
5.2 Bebidas con CBD.....	75
5.2.1 Generalidades técnicas.....	75
5.2.2 Bebidas alcohólicas y bebidas no alcohólicas con CBD: Generalidades y ejemplos.....	76
5.3 Suplementos alimenticios con CBD	81
5.3.1 Formas farmacéuticas (FF) más comunes para la formulación de suplementos alimenticios con CBD.....	81
5.4 Análisis del contenido de CBD en alimentos, bebidas y suplementos..	83
5.5 Otros aspectos relevantes del CBD en una matriz alimentaria.....	84
5.5.1 CBD como agente antioxidante.....	85
5.5.2 Interacción con la temperatura y la luz.....	86
6. Conclusiones y Perspectivas.....	87
7. Bibliografía.....	88

Listado de abreviaturas

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
1,3-DHO	1,3-dimetoxi-olivetol	FAAH	Amida hidrolasa de ácidos grasos
2AG	2-araquidonilglicerol	FBN	Oficina Federal de Narcóticos
AEA	Anandamida	FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
cAMP	Adenosin monofosfato cíclico	FSC	Fluido supercrítico
CBC	Cannabicromeno	GABA	Ácido gama-aminobutírico
CBCV	Cannabicromovarina	GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
CB	Cannabidiol	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia
CBDA	Ácido cannabidiólico	LC-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas
CBDV	Cannabidivarina	MAGL	Monoacilglicerol lipasa
CBE	Cannabielsoína	OAC	Ácido olivetólico ciclasa
CBG	Cannabigerol	OLA	Ácido olivetólico
CBGA	Ácido cannabigerólico	SCJN	Suprema Corte de Justicia de la Nación
CBL	Cannabiciclol	SEC	Sistema endocannabinoide
CBLV	Cannabiciclovarina	SI	Sistema inmunológico
CBN	Cannabinol	SNC	Sistema Nervioso Central
CBT	Cannabitriol	SNP	Sistema Nervioso Periférico
CO2SC	Dióxido de carbono supercrítico	SOP	Sistema opioide
CYP	Citocromo P450	THCA	Ácido tetrahidrocannabinólico
DMHP	Dimetil heptilpirdano	TKS	Tetrakétido sintasa
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazilo	TMS	Tetrametilsilano
EDO	Extracción con disolventes orgánicos	Δ9-THC	Δ9-Tetrahidrocannabinol
EFSC	Extracción con fluidos supercríticos	1,3-DHO	1,3-dimetoxi-olivetol

Listado de tablas

Número de tabla	Nombre	Página
Tabla 1	Modelo de clasificación de la <i>C. sativa</i> en fenotipos y sus correspondientes perfiles de contenido de cannabinoides.	14
Tabla 2	Clasificación de los fitocannabinoides mayormente descritos con sus diferentes estructuras moleculares.	21
Tabla 3	Nomenclatura y propiedades físicas y químicas del CBD y el THC.	25
Tabla 4	Resultados del análisis por ¹ H-RMN del THC por Gaoni y Mechoulam en 1964.	30
Tabla 5	Esquema de las regiones cerebrales sometidas a alteración tras el consumo de <i>C. sativa</i> .	35
Tabla 6	Principales efectos terapéuticos asociados a la <i>C. sativa</i> y los cannabinoides.	36
Tabla 7	Generalidades de los mecanismos de biotransformación y eliminación del CBD y el THC en el hígado a través de las enzimas del CYP.	40
Tabla 8	Comparativa de los extractos de cáñamo obtenidos por tres metodologías de extracción.	50
Tabla 9	Estatus legal del uso terapéutico de <i>C. sativa</i> en países del G20.	60
Tabla 10	Generalidades de la Ley 19.172 de Uruguay respecto a la regulación de la cannabis medicinal y recreativa.	62
Tabla 11	Comparativa de las generalidades de las primeras dos leyes aprobadas en los Estados Unidos respecto al consumo recreativo de cannabis.	63
Tabla 12	Estatus legal del uso recreativo de <i>C. sativa</i> en países del G20.	64
Tabla 13	Generalidades de la historia legislativa de la <i>C. sativa</i> o marihuana en la República Mexicana.	65
Tabla 14	Clasificación de alimentos con CBD reportados a la fecha.	69
Tabla 15	Ejemplos de algunos alimentos con CBD	71
Tabla 16	Clasificación y ejemplos de bebidas alcohólicas y no alcohólicas con CBD	77
Tabla 17	Formas farmacéuticas de suplementos alimenticios con CBD	82

Listado de figuras

Número de figura	Nombre	Página
Figura 1	Clasificación de Small & Cronquist para el género <i>Cannabis</i> .	12
Figura 2	Mapa de clasificación de Small de <i>C. sativa</i> en regiones de domesticación.	13
Figura 3	Inflorescencias de <i>C. sativa</i>	15
Figura 4	Tricomas glandulares en la flor femenina de <i>C. sativa</i>	16
Figura 5	Ilustración de un ejemplar de cannabis del Pen-ts-'ao Ching	17
Figura 6	Representaciones de los derivados del resorcinol	21
Figura 7	Fotografía de Roger Adams	26
Figura 8	Reacciones de Roger Adams para la elucidación de la estructura del CBD	27
Figura 9	Síntesis del $\Delta^{6a,10a}$ Tetrahidrocannabinol por Roger Adams.	28
Figura 10	Estructura del cannabinoide sintético CP55940	32
Figura 11	Mecanismo de síntesis enzimática de anandamida	34
Figura 12	Primer mecanismo de síntesis de CBD	43
Figura 13	Mecanismo de síntesis de CBD de Petrzilka	44
Figura 14	Ocho de las más importantes vías de síntesis orgánica de CBD	45
Figura 15	Comparativa del rendim. de extracc. de CBD con diferentes disolventes	47
Figura 16	Representación de un equipo de extracción Soxhlet	48
Figura 17	Diagrama de fase del CO ₂	49
Figura 18	Esquema de una unidad de extracción con CO ₂ - SC	50
Figura 19	Esquema del proceso de extracción de cannabinoides	51
Figura 20	Reacción de descarboxilación del CBDA	52
Figura 21	Mecanismo de isomerización de CBD a THC	53
Figura 22	Mecanismo de biosíntesis de CBDA	55
Figura 23	Mecanismo de biosíntesis de CBDA en <i>S. cerevisiae</i>	58
Figura 24	Generalidades del proyecto de ley 19.172 de Uruguay	61
Figura 25	Empaque de marihuana en venta en Uruguay	62
Figura 26	Informativo de COFEPRIS respecto a los suplementos con CBD	68
Figura 27	Mecanismo de emulsificación de extractos oleosos con CBD en agua	75
Figura 28	Estructura de tres agentes emulsificantes	76
Figura 29	Esquema de la reacción del radical DPPH con un agente antioxidante	86

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Justificación

Una de las consecuencias de mayor impacto cultural y psicosocial de los cambios tecnológicos, económicos y políticos derivados de la globalización desde el inicio del siglo XXI ha sido la modificación constante de los hábitos de consumo. Esta modificación no ha sido excluyente con el desarrollo y la producción de alimentos, pues los cambios globales transforman continuamente la percepción colectiva sobre la alimentación, dejando de ser percibida sólo como una necesidad fisiológica elemental. (Hanus, 2018).

En la actualidad la investigación y el desarrollo en la industria de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios están orientados a través de la línea del estilo de vida saludable. De acuerdo con Mehmeti y Xhoxhi (2014), las tendencias clave alrededor de la producción de alimentos se basan en los conceptos de salud, bienestar y alimentos orgánicos o percibidos como ‘naturales’, priorizando el potencial beneficio nutricional o terapéutico asociado a su consumo sobre la palatabilidad o los atributos sensoriales, de modo que existe una tendencia a revertir el consumo de alimentos cuya composición sea percibida como ‘no nutritiva’ ante la perspectiva colectiva de los consumidores.

La exposición de hábitos de consumo saludables ha hecho cada vez más frecuente la comercialización de productos reformulados con reducción en el contenido de componentes como azúcares, grasas saturadas o sodio. (Raikos & Ranawana, 2019)

Particularmente durante el último par de años ha sido frecuente la asociación de dichos hábitos de consumo o regímenes alimentarios con respecto a las tasas de mortalidad por COVID-19 en el mundo. (Bousquet et al., 2020)

Análogamente, un fenómeno que la pandemia de COVID-19 ha potencializado es el auge de suplementos alimenticios y alimentos funcionales. Los probióticos, prebióticos, antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados, hidrocoloides, vitaminas y minerales son solo algunos de los suplementos más relevantes disponibles para comercialización en la actualidad. (Ghosh et al., 2018)

La cultura de la prevención ante la emergencia sanitaria ha disparado las ventas de estos suplementos, de modo que el mercado global de los suplementos alimenticios escaló desde un valor de 101.4 billones de dólares en 2018 hasta 220.3 billones de dólares en 2020 aun cuando

ninguna guía sobre tratamiento de COVID-19 en el mundo sugiere su consumo como un potencial tratamiento. (Hamulka et al., 2020)

Estudios como el que aborda la cadena alemana *Deutsche Welle*, alertan sobre el consumo excesivo de suplementos alimenticios como un potencial riesgo para la salud, pues existe la probabilidad de interacción con el metabolismo de algunos medicamentos cuando no se consulta previamente a un especialista de la salud. Del mismo modo, el alza exponencial en la producción ha derivado en la comercialización de suplementos no aprobados por agencias sanitarias reguladoras, representando un riesgo para la salud de los consumidores en México y en el mundo. (Deutsche Welle, 2021).

Como parte del auge actual que viven los alimentos funcionales y suplementos alimenticios, y adicionalmente a raíz de los procesos legislativos alrededor del mundo enfocados en la legalización o no penalización de la cannabis y sus subproductos, desde hace ya unos años es común adquirir suplementos derivados de estos. Dentro de los más relevantes destacan los que contienen cannabidiol (CBD), un compuesto que en las últimas décadas ha estado sujeto a estudios y desde hace unos años se ha incorporado no solamente en suplementos alimenticios si no en productos cosméticos, medicamentos, alimentos y bebidas bajo muchas declaraciones de salud o *health claims* pues son muy diversas las propiedades terapéuticas descritas alrededor del CBD. (ANMAT, 2016)

La relevancia del presente trabajo radica en el estudio y la descripción de todos los aspectos que rodean la investigación y el desarrollo de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios que contengan CBD, pues ante la tendencia creciente de su consumo es importante contar con un marco teórico alrededor de los potenciales beneficios o daños a la salud, métodos de extracción y producción, características bioquímicas, metabólicas, fisicoquímicas, reactividad química, antecedentes históricos, así como aspectos normativos y legales asociados a estos.

1.2 Objetivo general

- Realizar una recopilación de información para construir el marco teórico enfocado en la descripción de las generalidades de la cannabis y los cannabinoides, identificando y desarrollando aspectos históricos, taxonómicos, botánicos, metabólicos, bioquímicos, biotecnológicos, legales y normativos asociados a su producción, procesamiento y consumo.

1.3 Objetivos particulares

- Recopilar los antecedentes históricos de la cannabis como un elemento botánico medicinal de alta relevancia cultural.
- Realizar la compilación y análisis de los estudios relacionados con los efectos terapéuticos del cannabidiol a fin de asociarlos con las declaraciones de salud reportadas por los productores actuales.
- Describir los métodos físicos, químicos y biotecnológicos asociados a la producción y transformación industrial de CBD.
- Exponer la situación actual de la legislación y normativa en México y el mundo sobre el cannabis y los productos con cannabinoides como el CBD.
- Recopilar y clasificar ejemplos de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios disponibles en el mercado global actual.

Capítulo I. Generalidades del cannabis

2.1 *Cannabis sativa*: taxonomía

Las cannabáceas son un grupo de plantas al que taxonómicamente se le denomina familia *Cannabaceae*. Son plantas herbáceas trepadoras o erguidas y su clasificación consta de once géneros siendo dos los de mayor relevancia comercial: *Humulus* y *Cannabis*. (Ángeles et al., 2014)

El género *Humulus* consta de cinco especies, de entre las cuales resalta la especie *Humulus lupulus* por ser una planta trepadora cuya inflorescencia es nombrada lúpulo y presenta un papel fundamental para la producción de cerveza en el mundo, confiriendo sabor, amargor y un efecto bactericida en el producto por acción de las moléculas de humulonas o alfa-ácidos del lúpulo (de Keukeleire, 2000).

Por su parte, la taxonomía del género *Cannabis* ha estado sujeta al debate respecto a su carácter monotípico o politípico, es decir, respecto a si contiene una o varias especies. (Barcaccia et al., 2020)

Los orígenes de este debate taxonómico alrededor de la denominación de la cannabis se remontan al año de 1793, año en que se registró de forma oficial el primer nombre binomial de una especie de este género bajo la nomenclatura de *Cannabis sativa* en el compilatorio llamado *Species Plantarum* por Carlos Linneo. (Stearn, 1975)

Tras la primera evidencia del nombramiento de una especie del género *Cannabis* y solo tres años después, en 1795, Jean Baptist Lamarck asignó el nombre binomial de *Cannabis indica* a los ejemplares de cannabis que crecían en la India, el resto del sureste de Asia y Sudáfrica basando la distinción en el cambio de hábitat, el cambio de las características morfológicas y un efecto narcótico más fuerte (McPartland, 2017). No obstante, en la actualidad múltiples autores describen a la *C. indica* como solo una variante de la *C. sativa* expresada como *Cannabis sativa var. indica*.

Ya en el siglo XX, el botánico ruso Dmitri Janichevsky realizó la descripción de ejemplares en Rusia cuya morfología difería de las antes descritas, nombrándola *Cannabis ruderalis* (Glover, 2018). De la misma forma que la variante *C. indica*, en la actualidad es común su nomenclatura como una variante de la forma *Cannabis sativa var. ruderalis*.

Además de *C. indica* y *C. ruderalis*, de acuerdo con Brown (1998), fueron propuestas diversas especies que gran parte de la comunidad taxonómica caracterizó simplemente como variedades de *C. sativa*, sin embargo, autores como Shulkes & Hoffman (1980), defendían la denominación de las especies del género *Cannabis* en las tres antes mencionadas (*C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*).

Small & Cronquist (1976) desarrollaron una clasificación basada en la modificación o selección de características a través de las prácticas de cultivo y definieron que *Cannabis* era un género monotípico que consistía en la especie *C. sativa* con la incorporación de las subespecies *C. sativa* subsp. *sativa* y *C. sativa* subsp. *indica* y que adicionalmente, ambas subespecies podían clasificarse como cultivadas o silvestres (Brown, 1998). El sistema de clasificación de Small & Cronquist se representa en la Figura 1.

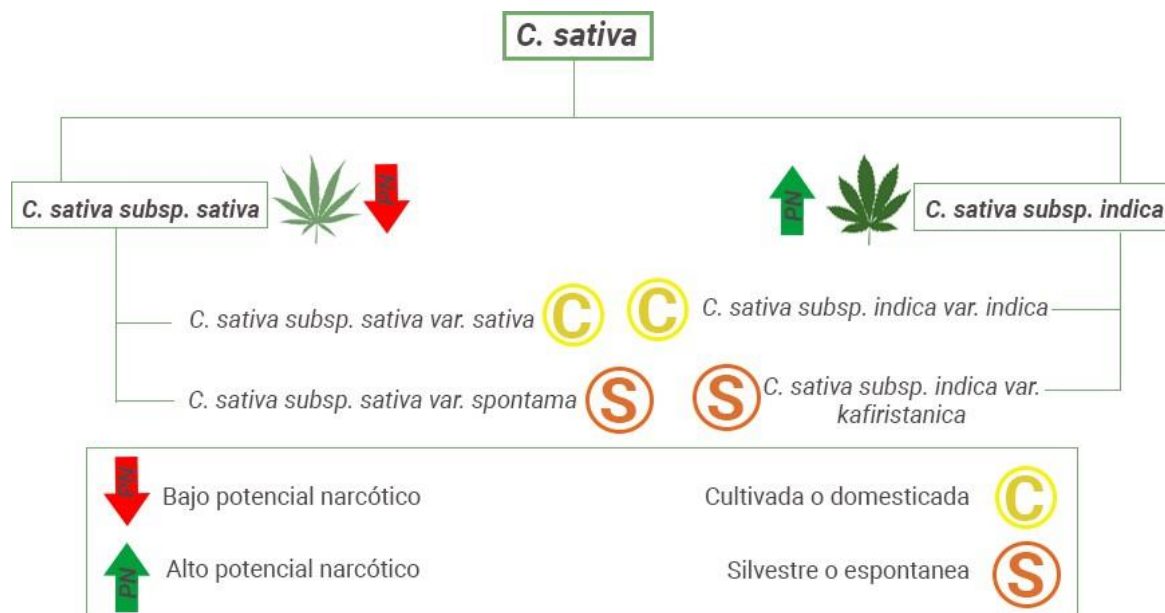


Figura 1. Clasificación propuesta por Small & Cronquist para el género *Cannabis*.

Fuente: Elaboración propia con información de Brown (1998).

En el año 2015, el canadiense Ernest Small propuso un sistema basado en el criterio monotípico que rescata las ideas de Small y Cronquist, pero hace énfasis en que el cannabis domesticado se ordena en lo que él denomina ‘grupos’ basados en las características puntuales que las prácticas de cultivo generan en la cannabis, es decir, en el propósito final del cultivo. Small (2015) propone seis grupos que se clasifican como se aprecia en la Figura 2.

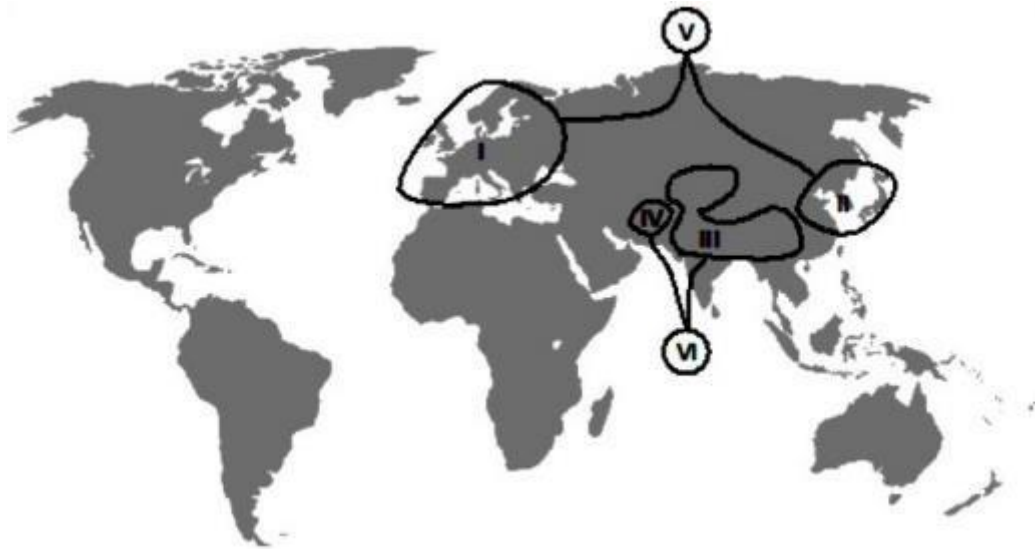


Figura 2. Mapa de la clasificación propuesta por Ernest Small que ordena a la *Cannabis sativa* en regiones de domesticación. Grupos I y II: Domesticación para obtención de fibras de cáñamo. Grupos III y IV: Domesticación para obtención de sustancias psicoactivas. Grupos V y VI: Híbridos de los grupos I-II y III-IV respectivamente. Tomado de Small (2015)

La clasificación propuesta por Small (2015) se basa en que el propósito del cannabis cultivado en los grupos se relaciona con el contenido de cannabinoides en este. Es decir, el cannabis domesticado con el propósito de producir fibras de cáñamo o aceites contiene una concentración de cannabinoides significativamente inferior a aquel destinado a la extracción de sustancias psicoactivas con potencial farmacológico o cosmético, cuyo propósito demanda una mayor concentración. Es importante mencionar que esta propuesta no se limita a las regiones previamente estudiadas, sino que es aplicable a toda región productora sometida a prácticas de domesticación de la cannabis encaminadas hacia un producto en particular.

A raíz del sistema de Small, en el año 2016, Piomelli y Russo propusieron otro sistema muy similar basado en los perfiles de concentración de cannabinoides en un sistema de tres fenotipos de *C. sativa*. (Piomelli & Russo, 2016). Dicho sistema se encuentra desarrollado en la Tabla 1.

Tabla 1. Modelo de clasificación de la *C. sativa* en fenotipos y sus correspondientes perfiles de contenido de cannabinoides. Fuente: Elaboración propia con información de Piomelli & Russo, 2016.

Fenotipo	Propósito o Aplicación	Características
I	Farmacológico: Medicinal o terapéutico	a) Concentración de Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) > 0.5% b) Concentración de cannabidiol (CBD) < 0.5%
II	Intermedio entre I y III	Concentración de THC inferior respecto al fenotipo I. El contenido de CBD es muy superior.
III	Obtención de fibras: “Cáñamo”	Se caracteriza por un contenido de THC ~ 0%.

No obstante, el debate alrededor de la taxonomía de la cannabis sigue vigente en el mundo pues, de acuerdo con McParland & Guy (2017), la hibridación ha dificultado notablemente la clasificación adecuada como ‘variantes’, ‘subespecies’ o ‘especies’ que todos los autores han propuesto hasta la fecha.

2.2 Descripción botánica del género *Cannabis*

2.2.1 Estructura general de la planta de *C. sativa*.

En términos generales, la *C. sativa* es una planta predominantemente dioica, es decir, que cuenta con estructuras femeninas y masculinas separadas. Sin embargo, también es posible que se desarrolle como una planta monoica que presenta ambas estructuras en un solo ejemplar en el fenómeno denominado hermafroditismo. (Chandra et al., 2017)

De acuerdo con la descripción que detallan Farag et al., (2017), independientemente de las inflorescencias que se exhiben de forma detallada en la Figura 3, la *Cannabis sativa* es una planta con un tallo firme de 1 a 6 m de longitud y ramas erectas que cuenta con raíces que oscilan entre los 30 y 60 cm de profundidad.

Los ejemplares masculinos son generalmente más altos y delgados en contraste con los femeninos que presentan una estructura considerablemente más robusta. En ambos casos, sus hojas presentan una morfología palmeada con siete lóbulos que varían en dimensiones pero que rondan entre los 6 y los 11 cm de largo y contienen en su superficie diversos tricomas resinosos, estructuras asociadas a la producción y almacenamiento de compuestos denominados cannabinoides.

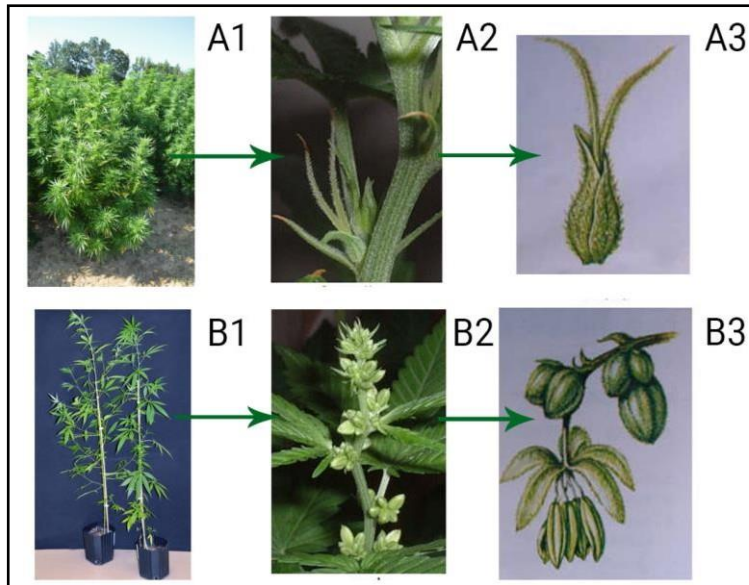


Figura 3. Inflorescencias de *C. sativa*.

A1 y B1: Ejemplares femenino y masculino respectivamente; se aprecia al ejemplar femenino con mayor densidad. **A2:** Flores femeninas. Se trata de unas flores sésiles (sin tallo) pistiladas que se disponen en pares y presentan tricomas. **B2:** Flores masculinas. Adheridas a un pedicelo (tallo), sin pistilo y conformadas por cinco sépalos. Presencia casi nula de tricomas. **A3 y B3:** Representación general gráfica de una inflorescencia femenina y masculina respectivamente. *Fuente: Elaboración propia con información de Farag et al., 2017.*

2.2.2. Tricomas.

Desde una perspectiva botánica, un tricoma es una estructura propia de la epidermis vegetal que tiene funciones variadas para la planta. Estas funciones incluyen la protección contra agentes físicos o mecánicos, la regulación homeostática o la síntesis, secreción y almacenamiento de algunos compuestos químicos con importancia para el desarrollo apropiado del espécimen. (Fairbairn, 1972).

De acuerdo con el diccionario etimológico de la Universidad de Salamanca (USAL, 2005), la etimología de la palabra tricoma deriva del vocablo griego **τριχός** (“trichos”), cuyo significado es pelo y este hecho encuentra relación con la descripción gráfica de los tricomas, pues son estructuras con apariencia similar a cabellos o cilios microscópicos en la superficie del tejido vegetal. La Figura 4 expone un ejemplo de la apariencia de los tricomas en la superficie del tejido vegetal de una flor femenina de *C. sativa*.

En términos generales, para la *Cannabis sativa* se describen tricomas glandulares y tricomas no glandulares. Los tricomas glandulares son los de mayor relevancia pues se asocian con el almacenamiento de los cannabinoides con propiedades terapéuticas y de los terpenoides mientras que los tricomas no glandulares cumplen únicamente una función de cobertura estructural contra efectos mecánicos para el tejido vegetal. (Ángeles et al., 2014)

La mayor parte de los tricomas glandulares se han descrito en flores de ejemplares femeninos de *C. sativa*, de ahí que los ejemplares masculinos no cuenten con una relevancia médica o recreativa significativa al producir una concentración reducida o nula de cannabinoides y terpenoides. (Brenneisen, 2007)

Evolutivamente y como un mecanismo de adaptación, el mismo Brenneisen (2007) sugiere que la presencia de dichos cannabinoides y terpenoides se asocia con la reducción de ataques o infestaciones hacia la planta por algunas especies de insectos y hongos filamentosos.

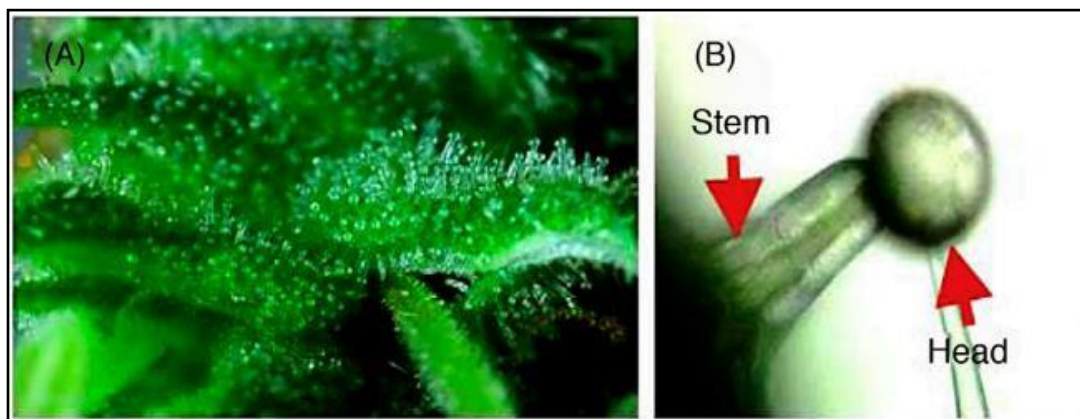


Figura 4. Representaciones gráficas de los tricomas glandulares en la superficie de una flor femenina de *C. sativa*: **A)** Vista general de los tricomas glandulares en el tejido vegetal. **B)** Estructura individual de un tricoma glandular; se señala el tallo y la cabeza que almacena la resina compuesta de cannabinoides. Fuente: Brown, 1998.

2.3 Antecedentes históricos de la cannabis.

Existe un debate en torno al origen preciso de las especies del género *Cannabis* en el mundo. Si bien se ha descrito en términos generales que se remonta a diversas regiones del territorio asiático (Mc Parland et al., 2019), existe evidencia de que su origen puntual como una planta cultivada, radica en el actual territorio de China. De hecho, se ha descrito la presencia de la cannabis en territorio chino desde hace 6000 años, es decir, desde el periodo neolítico. (Li, 1987). Para el año 4000 a.C., la cannabis ya era un elemento botánico con un alto

aprovechamiento, pues como semilla era uno de los principales alimentos, se aprovechaba su aceite y tanto las hojas como las flores y las raíces ya tenían un propósito medicinal.

El primer registro de las aplicaciones medicinales de la cannabis en China se encuentra registrado en el *Pen-ts-'ao Ching* (神農本草經), un texto antiguo denominado hasta el día de hoy como la primer farmacopea de la historia que, si bien fue recopilada hasta el primer siglo después de Cristo, encuentra sus orígenes en las tradiciones del emperador Shen-Nung en el año 2700 a.C. (Zuardi, 2006). Se describieron sus beneficios terapéuticos para dolores reumáticos, desórdenes reproductivos femeninos, síntomas de la malaria, entre otros. La Figura 5 expone una ilustración sobre la planta de cannabis en los textos antiguos de la cultura China.

De acuerdo con el mismo Zuardi (2006), ya en años cercanos al 1000 a.C. y a raíz del uso común de la cannabis por las tribus nómadas asiáticas, su presencia se extendió hacia otras regiones de Asia Central, Asia Occidental e India.



Figura 5. Ilustración de un ejemplar de cannabis con una descripción de sus características y aplicaciones medicinales correspondiente a una edición del *Pen-ts-'ao Ching* (神農本草經) del año 1234 d.C. (Fuente: Li, 1987)

La cannabis rápidamente se convirtió en un producto de alto consumo en la India tanto con propósitos medicinales como recreativos y religiosos. De hecho, en el *Atharva Veda* o *Atharvaveda*, uno de los textos sagrados del vedismo (predecesor del hinduismo), se menciona a la cannabis como una de las cinco plantas sagradas bajo el nombre de *bhanga*. (Narendra et al., 2021)

En la práctica de devoción diaria era común el consumo de cannabis fumado. Dicha rutina religiosa favoreció el descubrimiento de múltiples propiedades terapéuticas de este elemento botánico como analgésico, antiinflamatorio e incluso antibiótico. (Zuardi et al., 2006)

Hacia aproximadamente el año 900 a.C., la cannabis se extendió desde la India hacia los territorios de Asiria (actual territorio de Irak, Turquía, Siria e Irán) y Persia (actual territorio de Irán), donde de acuerdo con Schulenz (1965), sí tenía usos terapéuticos y religiosos considerables en las culturas preislámicas.

Casi cinco siglos después, en el 450 a.C., fue el geógrafo, escritor e historiador griego Herodoto quien relató el uso de las semillas de cáñamo en rituales funerarios de los escitas, pueblos griegos guerreros. (Ramos & Fernández, 2000)

Análogamente, múltiples civilizaciones adoptaron el uso de la cannabis en diversas formulaciones o mezclas y para diversos propósitos ya sea religiosos, recreativos o medicinales. Algunos autores como Ramos & Fernández (2000) detallan cómo fue la extensión del cultivo y aprovechamiento de los beneficios de la cannabis en regiones como Egipto, Judea (actuales territorios de Israel y Palestina), Grecia, Roma y eventualmente otras regiones de Arabia y parte de África. Fueron múltiples los botánicos, médicos, físicos y otros científicos que realizaron recopilaciones, registros, almanaques y demás textos con una caracterización de los beneficios y efectos terapéuticos asociados al consumo de la cannabis y sus subproductos.

De acuerdo con Zuardi et al. (2006), con el paso de los siglos y con el avance del comercio en el medio oriente, durante el siglo XIV los árabes llevaron la cannabis hacia gran parte del territorio africano. Ya en África, se popularizó el uso de esta como tratamiento para fiebres, asma, disentería y malaria.

La relevancia de la llegada de la cannabis a África radica en su progresivo avance a lo largo de dicho continente y posterior llegada al continente americano durante el siglo XVI; el transporte de esclavos desde Angola hacia Brasil (ambos conquistados por Portugal) significó también la llegada de este elemento botánico a América.

En el siglo XVI, con los viajes de exploración españoles hacia el territorio sudamericano llegó el cultivo de cáñamo como materia prima para textiles en Perú y Chile. En México fue durante los viajes de Pánfilo Narváez que el conquistador Pedro Cuadrado introdujo el cáñamo y en 1545 desde Ponferrada, España se expidió un mandato para impulsar el cultivo de cáñamo en la Nueva España. (H. Cámara de Diputados, 2009).

Si bien el consumo de cannabis con propósitos rituales, recreativos y culturales ya era común entre la comunidad africana y árabe en Europa, fue hasta el siglo XIX que se describieron propiedades terapéuticas de la cannabis en la medicina occidental tanto en Europa como en Estados Unidos. De acuerdo con Kerrigan (2016), fue William O' Shaughnessy, un científico irlandés, quien redactó en Reino Unido su testimonio respecto a la cannabis como elemento medicinal mientras trabajaba en la India. El mismo O' Shaughnessy realizó ensayos clínicos con extracto de cannabis para el potencial tratamiento como analgésico y sedante. Sus resultados exitosos detonaron la prescripción de la cannabis y su expansión por territorio europeo y norteamericano.

El breviario histórico sobre la cannabis de la H. Cámara de Diputados remarca que, durante el siglo XIX en México ya era común la denominación de la cannabis como *marihuana* o *mariguana* y asimismo era frecuente su consumo medicinal y ritual despenalizado. (H. Cámara de Diputados, 2009)

En Estados Unidos los estudios sobre la potencial aplicación de la cannabis continuaban, de modo que en 1860 se celebró el comité sobre la *Cannabis indica* de la Sociedad Médica de Ohio, donde se recopilaron algunos de los beneficios de la cannabis para el tratamiento de asma, reumatismo, dolores estomacales y otros padecimientos. (McMeens, 1860)

Hacia el final del siglo XIX eran ya múltiples los estudios que atribuían a la cannabis diversas propiedades terapéuticas. Sin embargo, autores como Candela et al., 2006 mencionan que el uso terapéutico de este elemento botánico decreció considerablemente con el inicio del siglo XX, derivado principalmente del desarrollo de nuevos fármacos, vacunas y otros avances biomédicos, pero también a raíz de todas las restricciones normativas y legales impuestas en el mundo que restringían su uso.

Paralelamente al avance del siglo XX y ya con múltiples restricciones impuestas a todo uso de la cannabis en el mundo, desde 1930 existe evidencia de un incremento sustancial en la tasa de consumo de mariguana o cannabis recreativo en occidente, el cual escaló desde un 5% de personas que reportaban su uso en 1967 hasta 44% en 1971. (Zuardi, 2006)

En 1964, Gaoni y Mechoulam, dos médicos y químicos israelíes publicaron por primera vez la descripción respecto al aislamiento, síntesis parcial y caracterización del componente activo

asociado a las propiedades terapéuticas de la cannabis, el Δ^9 - tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) así como de otros cannabinoides. (Gaoni & Mechoulam, 1964)

Finalmente, en 1988, la Dra. Allyn Howlette logró identificar los receptores CB1; sitios de unión de cannabinoides y los receptores de neurotransmisores más numerosos en el sistema nervioso central. Posteriormente se describieron también los receptores CB2 localizados en el sistema nervioso periférico y en las células del sistema inmunológico (Munro et al., 1993).

Este hecho también se convirtió en la primera oportunidad de asociación de todas las propiedades terapéuticas descritas anteriormente con un efecto farmacológico específico como analgésico, antiinflamatorio e inmunoregulador.

Actualmente el método más común de consumo de cannabis consiste en secar las hojas y flores, molerlas y fumarlas. Sin embargo, los subproductos no deseados de la pirólisis han derivado en el desarrollo de técnicas basadas en la vaporización, administración oral por ingestión o vía sublingual, infusiones, extracciones oleosas comestibles, parches transdérmicos, por vía rectal, oftálmica, etcétera. (Foster et al., 2019)

Si bien el debate legislativo, moral y ético continúa vigente alrededor del mundo, son cada vez más los países o ciudades que a partir del inicio del siglo XXI han dado lugar a la legalización o despenalización del consumo de cannabis y sus subproductos.

Capítulo II. Cannabinoides

3.1 Cannabinoides: definición y clasificación.

Los cannabinoides son un grupo de moléculas que se caracterizan por su capacidad de interactuar con una serie de receptores proteicos dentro del sistema endocannabinoide. (Sánchez et al., 2018)

Suero et al., 2015 describen en términos generales, tres tipos de cannabinoides según su origen:

- a) Fitocannabinoides: encuentran su origen natural en la biosíntesis en la planta de la *Cannabis*.
- b) Endocannabinoides o cannabinoides endógenos: son sintetizados de forma natural por el organismo tanto en humanos como en otras especies animales.
- c) Cannabinoides sintéticos: se sintetizan artificialmente, pero presentan actividad biológica.

3.1.1 Fitocannabinoides

Todas las propiedades terapéuticas descritas para la *C. sativa* y sus subproductos que han sido mencionadas con anterioridad se asocian a los fitocannabinoides sintetizados y almacenados en los tricomas glandulares de la planta. (Ángeles et al., 2014)

Los fitocannabinoides son un grupo de por lo menos 66 terpenofenoles presentes en la *C. sativa* y sus subproductos que derivan del 2-sust¹-5-amil-resorcinol, es decir, de una molécula de resorcinol que presenta un grupo amilo o pentilo en su carbono C₅ y una sustitución (R) en su carbono C₂ tal como se aprecia en la Figura 6. (Shevyrin y Morzherin, 2015)

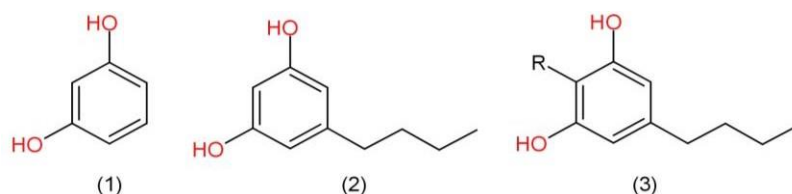


Figura 6. Representación de la molécula de resorcinol (1), 5-amil-resorcinol (2) y la base de un cannabinoide, el 2-sust¹-5-amil-resorcinol (3). (Fuente: Elaboración propia.)

¹ El término **sust** no es parte de la nomenclatura IUPAC, simplemente busca representar la sustitución o radical característico de los diferentes cannabinoides.

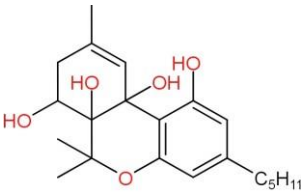
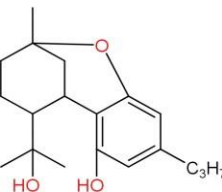










La Tabla 2 expone un listado de los fitocannabinoides más importantes descritos hasta el momento, su clasificación y estructura molecular.

Tabla 2. Clasificación de los fitocannabinoides mayormente descritos con sus diferentes estructuras moleculares. (Fuente: elaboración propia con datos de Brenneisen, 2007).

Cannabigerol (CBG)	Ácido cannabigerólico (CBGA)	Ácido cannabigerólico metiléter (CBGAM)	Cannabigerol metiléter (CBGM)
Ácido cannabigerovarínico (CBGVA)	Cannabigerovarina (CBGV)	Cannabicromeno (CBC)	Ácido cannabicroménico (CBCA)

Ácido cannabromovarínico (CBCVA)	Cannabromovarina (CBCV)	Cannabidiol (CBD)	Ácido cannabidiólico (CBDA)
Cannabidiol metil éter (CBDM)	Cannabidiol C ₄ (CBD-C ₄)	Ácido cannabidivarínico (CBDVA)	Cannabidivarina (CBDV)
Cannabiorcol (CBD-C ₁)	Ácido Δ ₉ -Tetrahidrocannabinólico A (THCA-A)	Ácido Δ ₉ -Tetrahidrocannabinólico B (THCA-B)	Δ ₉ -Tetrahidrocannabinol (Δ ₉ -THC)
Ácido Δ ₉ -Tetrahidrocannabinólico - C ₄ (THCA-C ₄)	Δ ₉ -Tetrahidrocannabinol C ₄ (Δ ₉ -THC - C ₄)	Ácido Δ ₉ -Tetrahidrocannabivarínico (THCVA)	Ácido Δ ₉ -Tetrahidrocannabiorcólico (THCA-C ₁)
Δ ₉ -Tetrahidrocannabiorcol (THC-C ₁)	Δ ₉ -Tetrahidrocannabivarina (THCV)	Δ ₇ -cis-iso-tetrahidrocannabivarina	Ácido Δ ₈ -Tetrahidrocannabinólico (Δ ₈ -THCA)
Δ ₈ -Tetrahidrocannabinol (Δ ₈ -THC)	Ácido cannabiciclólico (CBLA)	Cannabiciclól (CBL)	Cannabiciclovarina (CBLV)

Ácido cannabielsóico A (CBEA-A)	Ácido cannabielsóico B (CBEA-B)	Cannabielsóina (CBE)	Ácido cannabinólico (CBNA)
Cannabinol (CBN)	Cannabinol metiléter (CBNM)	Cannabinol C₄ (CBN-C₄)	Cannabivarina (CNV)
Cannabinol C₂ (CBN-C₂)	Cannabiorcol (CBN-C₁)	Cannabinodiol (CBND)	Cannabinodivarina (CBVD)
Cannabitríol (CBT)	10-etoxi-9-hidroxi-Δ-6a-tetrahidrocannabinol	8,9-dihidroxi-delta-6a-tetrahidrocannabinol	Cannabitríolvarina (CBTV)
Etoxi-cannabitríolvarina (CBTVE)	Dehidrocannabifurano (DCBF)	Cannabifurano (CBF)	Cannabicromanon (CBCN)
Cannabicitrano (CBT)	10-Oxo-Δ-6a-tetrahidrocannabinol (OTHC)	Δ-9-cis-tetrahidrocannabinol (cis-THC)	Cannabiripsol (CBR)

Trihidroxi- Δ -9-tetrahidrocannabinol (triOH-THC)	3,4,5,6-tetrahidro-7-hidroxi- α -2-trimetil-9-n-propil-2,6-metano-2H-1-benzoxocin-5-metanol (OH-iso-HHCV)		
			
Clasificación de cannabinoides			
 Derivados del cannabigerol	 Derivados del Δ_9 -THC	 Derivados de la cannabielsoína	 Otros cannabinoides
 Derivados del cannabicromeno	 Derivados del Δ_8 -THC	 Derivados del cannabinol	
 Derivados del cannabidiol	 Derivados del cannabicitol	 Derivados del cannabitriol	

3.2 Tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD)

De entre los cannabinoides más relevantes resaltan dos compuestos predominantes en concentración y relevancia terapéutica, toxicológica, industrial y comercial: el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), y el cannabidiol (CBD). (Shevyrin y Morzherin, 2015)

En primer lugar, el Δ^9 - tetrahidrocannabinol (THC), representa el principio psicotrópico más relevante de la *C. sativa*. Dicha actividad biológica también proviene de la presencia de la mayor parte de los otros fitocannabinoides derivados del Δ^9 THC, de la presencia del Δ^8 THC y en menor medida de otros fitocannabinoides como el cannabinol (CBN) (Brenneisen, 2007) Su principal característica como un componente psicoactivo lo hacen el fitocannabinoide de mayor presencia en aquellas variedades, cepas o subespecies de *C. sativa* que históricamente han sido cultivadas o domesticadas con propósitos terapéuticos y recreativos. (Piomelli & Russo, 2016).

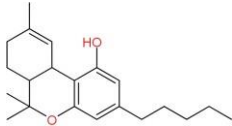
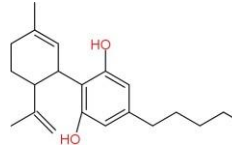
A nivel de estructura química, autores como Suero et al., 2015 describen a la molécula de THC como un compuesto tricíclico que se compone de tres elementos: un anillo fenólico, un anillo central de pirano y un ciclohexilo insaturado con un total de 21 átomos de carbono.

Por su parte, el cannabidiol (CBD) y sus derivados representan una fracción del contenido total de fitocannabinoides que primordialmente no cuentan con un efecto psicotrópico o psicoactivo asociado. (Brenneisen, 2007)

Químicamente, la estructura molecular del CBD es muy similar a la del THC, pues comparte dos de los tres elementos característicos del triciclo del THC, es decir, cuenta con un anillo fenólico y un ciclohexilo insaturado, pero carece del pirano central. La molécula de CBD es realmente un compuesto bicíclico con apertura del anillo central de pirano. Esta diferencia respecto al THC se traduce en un nulo efecto psicotrópico. (Suero et al., 2015)

Tanto el CBD como sus seis fitocannabinoides derivados son los de mayor presencia en las estructuras vegetales de la *C. sativa* cultivada mayormente con propósito de producción de materia prima para textiles y papel o como comúnmente se le denomina: cáñamo. (Brenissen, 2007) La Tabla 3 muestra las estructuras químicas del THC y del CBD con más detalle.

Tabla 3. Nomenclatura común, nomenclatura IUPAC, principales propiedades físicas y estructuras químicas de los dos fitocannabinoides más relevantes: THC y CBD. (Fuente: elaboración propia con información de PubChem, 2022)

Nombre común	Nombre IUPAC	Descripción de propiedades físicas		Estructura química
Δ ⁹ -Tetrahidro cannabinol (THC)	6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidrobenzo[c]cromen-1-ol	Apariencia	Sólido cristalino con coloración blanca a amarilla que con el incremento de la temperatura toma apariencia viscosa semi-sólida.	
		Punto de fusión	< 25.1 °C	
		Solubilidad	<ul style="list-style-type: none"> • 2.8 mg/L H₂O • 1000 mg/L EtOH • 1000 mg / L acetona • 1:3 glicerol • Alta solubilidad en ácidos grasos 	
Cannabidiol (CBD)	6,6,9-trimetil-3-pentilbenzo[c]cromen-1-ol	Apariencia	Sólido cristalino e incoloro.	
		Punto de fusión	63.7 °C	
		Solubilidad	<ul style="list-style-type: none"> • 6.3x10⁻⁵ mg / mL H₂O • Alta solubilidad en EtOH • Alta solubilidad en acetona • Alta solubilidad en DMSO • Alta solubilidad en ácidos grasos 	

3.2 Historia de la caracterización química de los cannabinoides.

3.2.1 Roger Adams, el padre del CBD.

La historia alrededor de la descripción química de los cannabinoides inicia en el año de 1931, cuando el químico británico Robert Sidney Cahn aproximó la estructura del cannabinol (CBN) extraído de una muestra de hachís de *C. sativa* egipcia y se limitó a mencionar que esta era la de un dibenzopirano, pero no definió ni especificó respecto a la presencia de la cadena de n-pentilo ni del grupo hidroxilo en la estructura. (Cahn, 1931)

Para el año de 1939, Roger Adams (Ver Figura 7), quien fuera el químico orgánico estadounidense más destacado para ese momento, fue designado por la Oficina Federal de Narcóticos (FBN) del Departamento del Tesoro de los Estados Unidos de América para identificar el principio ‘intoxicante’ de la mariguana o cannabis recreativo. (Appendino, 2020)



Figura 7. Fotografía de Roger Adams (1889-1971). (Fuente: The University of Illinois)

Curiosamente la materia prima que le fue proporcionada eran fibras de cáñamo de Minnesota (actualmente descritas con una concentración baja o prácticamente nula de THC y CBN), de modo que, tras todas las pruebas realizadas, Adams llegó a la estructura de un cannabinoide diferente a lo descrito por Cahn (1931) al cual denominó cannabidiol (CBD). El procedimiento

que llevó a Adams a dilucidar la estructura del CBD a partir del cáñamo estudiado se encuentra representado en la Figura 8.

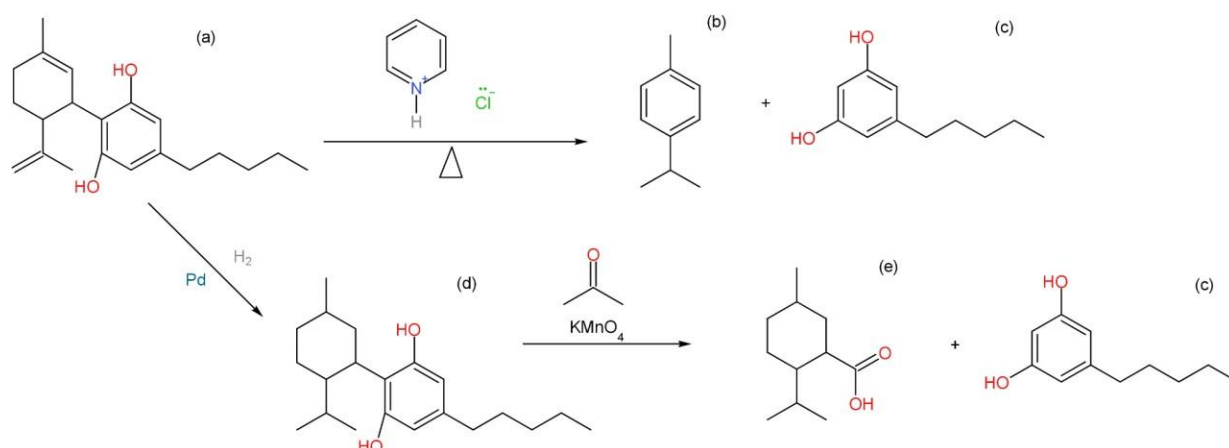


Figura 8. Esquema de las reacciones desarrolladas por Roger Adams para la elucidación de la estructura del **cannabidiol**. (Fuente: elaboración propia con datos de Appendino, 2020)

Tal como se aprecia en la Figura 8, el extracto de cáñamo rico en CBD (a) se sometió a una β -eliminación pirolítica con hidrocloreuro de piridinio que produjo *p*-cimeno (b) y olivetol ó 5-pentilresorcinol (c).

Del mismo modo, la reacción de hidrogenación catalítica del CBD (a) dio como producto un tetrahydroderivado del CBD (d) que, tras someterse a oxidación con permanganato de potasio en acetona, derivó en la producción del ácido-3-paramentancarboxílico (e) y nuevamente el olivetol (c).

Los subproductos de estas reacciones permitieron clarificar el punto de unión preciso de las fracciones biosintéticas y análogamente permitieron construir una aproximación más precisa de la estructura del CBD: El mismo Adams describe que la presencia del 5-pentilresorcinol como subproducto hace referencia a la apertura del anillo de pirano característica del cannabidiol. Del mismo modo menciona que uno de los subproductos de la oxidación con permanganato de potasio es el ácido n-caproico, por lo que concluye también la presencia del grupo amilo o pentilo característica en el anillo de resorcinol del cannabidiol. (Adams, 1940a).

El mismo Adams, poco después también publica la primera descripción de la estructura del cannabinol (CBN) luego de la destilación de los extractos restantes tras la elucidación del CBD en los mismos experimentos. (Adams, 1940b)

Si bien, Roger Adams no fue capaz de llevar a cabo la identificación de la estructura del principal componente psicoactivo de la *C. sativa*, probablemente por la falta de técnicas

espectroscópicas y cromatográficas avanzadas para ese momento, en uno de sus más relevantes trabajos expuso el hallazgo de una mezcla de dos compuestos con diferente actividad óptica que se formaron tras la degradación en medio ácido del CBD. (Adams, 1940c).

Lo que Adams desconocía es que estaba realizando la descripción de los compuestos que hoy en día se conocen como Δ^8 - tetrahidrocannabinol (Δ^8 THC) y Δ^9 - tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC) y que son los dos tipos de cannabinoides asociados al efecto psicotrópico de la cannabis. El problema fue que Adams realizó sus investigaciones desde el inicio usando cáñamo como materia prima y no marihuana o cannabis medicinal. (Appendino, 2020)

A pesar de no haber descrito la estructura precisa del Δ^9 THC, Roger Adams continuó sus estudios alrededor de la mezcla racémica que había obtenido y, con base en el mecanismo de formación de cumarinas que había propuesto el químico alemán Hans Von Pechmann en 1883, Adams logró sintetizar la molécula de $\Delta^{6a,10a}$ Tetrahidrocannabinol. (Adams, 1948)

La Figura 9 expone la reacción que empleó Adams para llevar a cabo la síntesis de este compuesto.

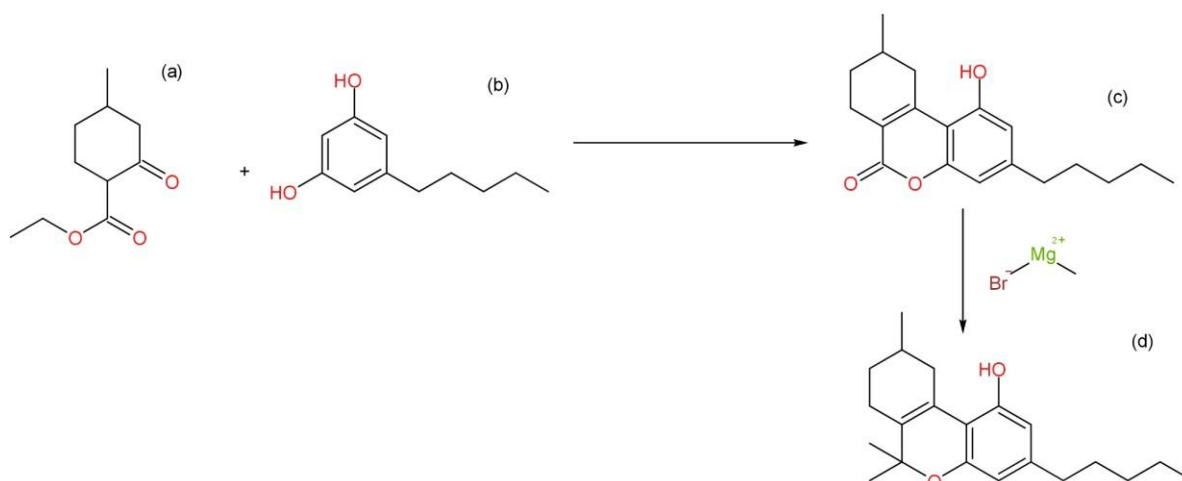


Figura 9. Síntesis del $\Delta^{6a,10a}$ Tetrahidrocannabinol por Adams a partir de la condensación de Pechmann de un betacetoéster (a) con el 5-pentilresorcinol (b) y posterior reducción con reactivo de Grignard. (Fuente: Adams, 1948)

La reacción ejemplificada en la Figura 9 fue revolucionaria y permitió el desarrollo de derivados del THC con modificaciones en la cadena alquílica del carbono 5 (C₅) del anillo de resorcinol. Estos derivados se presentaron como compuestos con un potencial terapéutico y psicoactivo muy superior. Tal es el caso del *pyrahexyl* (1,2-dimetil-heptil derivado), un compuesto que presentó actividad biológica muy superior al original y que, en palabras de

Ernest Henry Vollweiler, químico norteamericano que fue estudiante de postdoctorado de Adams y que más tarde sería el inventor del pentobarbital, provocaría en él síntomas como boca seca, ansiedad, confusión aparente y desorientación tras poco más de dos horas de haber ingerido una dosis de 15 mg. (Tarbell, 1981)

La historia de los desarrollos de Adams fue tan relevante que el Ejército Norteamericano incluyó el *pyrahexyl* en los programas de desarrollo de armas químicas no letales bajo el nombre dimetil heptilpirano (DMHP) (Williams and Himmelsbach, 1946)

Ketchum (2006) describe que una dosificación de 0.5-2.8 µg/kg de peso corporal es suficiente para incapacitar a un adulto de coordinar actividades motrices esenciales como las requeridas para efectos militares.

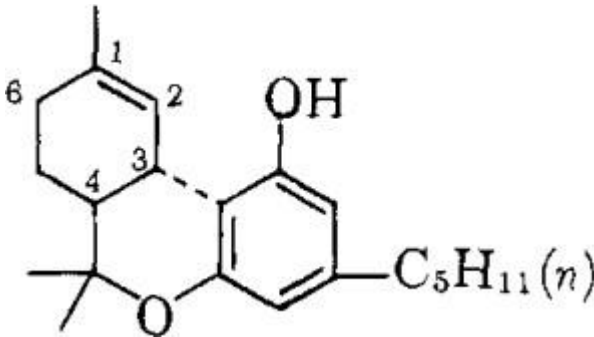
3.2.2. Mechoulam y Gaoni: la caracterización definitiva del THC.

Tras todas las aproximaciones realizadas durante la primera mitad del siglo XX respecto al principio psicoactivo de la *C. sativa*, fue en el año de 1964 cuando los científicos israelíes Raphael Mechoulam y Yehiel Gaoni aislaron y caracterizaron químicamente al Δ^9 - tetrahidrocannabinol. (Gaoni & Mechoulam, 1964)

De acuerdo con los mismos Gaoni y Mechoulam (1964), el procedimiento que siguieron incluyó:

- 1) Aislamiento mediante extracción del hachís con n-hexano y cromatografía en alúmina.
- 2) Espectroscopía de IR.
- 3) Análisis del compuesto descrito mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón arrojando los resultados expuestos en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados del análisis por $^1\text{H-RMN}$ del THC realizados por Gaoni y Mechoulam (1964).

Estructura química del THC propuesta por Gaoni y Mechoulam	
	
Grupo	Desplazamiento químico (ppm)
-CH ₃	0.88 (t)
-CH ₃ (α al O del pirano) y -CH ₃ olefínico.	1.08 (s), 1.38 (s) y 1.65 (s)
-H (C ₃)	3.14 (d)
-H (C ₂)	6.35 (s)
-H (Aromático)	6.00 (d)

Determinado en un espectrómetro de RMN Varian A-60 en CCl₄ con (CH₃)₄Si (TMS) como estándar interno.
(s) = singulete, (d) = doblete, (t) = triplete.

- 4) Síntesis parcial de THC a partir de una disolución de CBD en EtOH con 0.05% de HCl en ebullición por 2h.
- 5) Ensayo cualitativo de ataxia en perros para medir la actividad biológica del THC a diferentes concentraciones y períodos de tiempo.

Los resultados obtenidos por Gaoni y Mechoulam basan su éxito en la diversidad y complementariedad de los análisis químicos que realizaron. A diferencia de Adams, la muestra fue hachís puro; es decir, resina de cannabis que de acuerdo con la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito se trata de un producto con un valor superior de THC. (UNODC, 2010)

La principal herramienta que permitió la elucidación de la estructura definitiva del THC fue la $^1\text{H-RMN}$ pues cerró el debate respecto a la presencia de tres grupos metilos tanto en posición

α a un átomo de oxígeno como adyacentes a una insaturación, es decir, los dos metilos que el THC presenta en α al oxígeno del anillo de pirano y el metilo adyacente al doble enlace del ciclo, por lo que, análogamente esta afirmación permitió definir que la posición de dicho doble enlace debía estar estrictamente en la posición $\Delta^{1,6}$ o $\Delta^{1,2}$ que señalaron Gaoni y Mechoulam.

Posteriormente se realizó una comparativa de los desplazamientos químicos de los protones en los átomos del carbono 3 (C_3) de las moléculas de THC y CBD, donde se apreció que mientras el desplazamiento químico tenía un valor de 3.14 ppm para el C_3 del THC, en la molécula de CBD este era de 3.85 ppm, es decir, estaba más desprotegido este protón. La explicación para esta diferencia radica en la apertura del anillo de pirano en el CBD, pues la libertad de rotación del anillo aromático lo deja más desprotegido respecto a la estructura tridimensional del THC. Este hecho respalda la posición del doble enlace en la posición $\Delta^{1,2}$ tal como lo expusieron Gaoni y Mechoulam (1964) en la estructura molecular del THC propuesta y que se muestra en la Tabla 4.

3.3 Generalidades del CBD y del THC en la fisiología humana.

3.3.1 Descubrimiento y fisiología del sistema endocannabinoide

Como consecuencia de los avances que Adams (1948) había obtenido al sintetizar derivados del THC, múltiples laboratorios de investigación y desarrollo farmacéutico iniciaron una serie de protocolos enfocados en sintetizar y caracterizar compuestos derivados de este cannabinoide con actividad terapéutica. De entre todos, el más relevante fue el de la farmacéutica norteamericana *Pfizer*TM, que desarrolló múltiples análogos con actividad psicotrópica durante la década de los 1970s. (Appendino, 2020)

De acuerdo con el mismo Appendino (2020), fue la empresa *C.P. Pharmaceuticals*, una subsidiaria de *Pfizer*, la responsable de la síntesis del compuesto denominado **CP55940**, un cannabinoide sintético que más tarde sería de alta relevancia para la historia del descubrimiento del sistema endocannabinoide como se conoce en la actualidad. La estructura del CP55940 se muestra en la Figura 10.

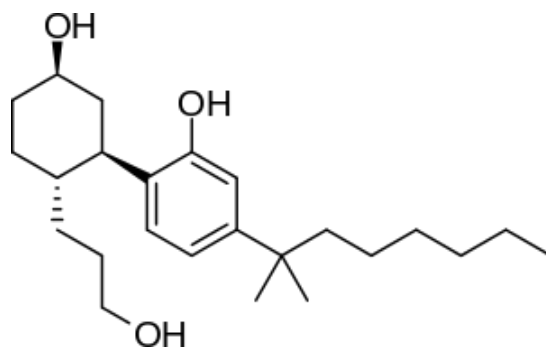


Figura 10. Estructura del CP55940, cannabinoide sintético desarrollado en la década de los 1970 's por C.P. *Pharmaceuticals*, empresa subsidiaria de *Pfizer*.

La Dra. Allyn Howlett, bioquímica y neurofarmacóloga estadounidense, fue quien presentó al mundo las primeras evidencias de la existencia de los receptores específicos de interacción con cannabinoides. (Howlett, 2005)

En 1988, la Dra. Howlett realizó la detección puntual de los sitios de reconocimiento en los receptores que más tarde se denominaron CB₁ a través del uso de un ligando radio etiquetado con tritio; el cannabinoide CP55940. De acuerdo con los principios de ensayos radiométricos de unión de ligandos que presenta la compañía *Perkin Elmer*TM, el uso de ligandos con marcaje radiactivo como el tritio (³H) es una herramienta de uso común para la medición de la unión de ligandos a receptores específicos. (Perkin Elmer, s.f.)

Según Devane et al., 1988, las pruebas contundentes que los llevaron a la detección de estos sitios de reconocimiento (CB₁) fueron:

- La saturabilidad y la densidad de receptores (B_{max}) determinados en la corteza cerebral de rata eran consistentes con los valores ya descritos para otros receptores neuromoduladores del sistema nervioso central (SNC).
- La sensibilidad al pH y la termolabilidad de estos sitios de unión demostraron que eran de carácter proteico.
- La afinidad del ligando con el receptor era consistente con lo esperado para un receptor neuromodulador del SNC.

La evidencia respecto a la presencia de los receptores se reforzó en el año de 1990 cuando el científico estadounidense Tom Bonner logró la clonación de los receptores CB₁ de rata y posteriormente el científico belga C. Gerald, en 1991, logró la clonación del receptor CB₁ humano. En 1993 el biólogo celular británico Sean Munro clonó exitosamente el receptor CB₂

humano. (Pertwee, 2009). Los experimentos realizados alrededor del descubrimiento de los receptores de cannabinoides como los CB₁ y CB₂ llevaron a la par al descubrimiento del sistema endocannabinoide.

El sistema endocannabinoide (SEC) es un conjunto de receptores que múltiples autores denominan como promiscuos por su capacidad de interactuar con diversos cannabinoides. Si bien el debate respecto a su ubicación en el organismo se encuentra abierto, se ha descrito mayormente en el sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP) y en células del sistema inmunológico (SI). Entre otros, se asocian al SEC de forma directa o indirecta aspectos motrices, la percepción sensorial, la memoria, la concentración, la regulación inflamatoria e incluso la inmunoregulación. (Sánchez et al., 2018)

Sánchez et al., 2018 mencionan que, en términos generales, el sistema endocannabinoide se compone de tres elementos:

- Receptores de cannabinoides denominados CB₁ y CB₂, aunque en la actualidad se han descrito otros cuyo papel se encuentra bajo investigación y se han denominado bajo las siglas GPR. (Ye et al., 2019)
Los receptores CB se consideran los receptores más numerosos del organismo humano y su activación desencadena el funcionamiento de todo el SEC.
- Endocannabinoides: Análogamente a los fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos que pueden interactuar con este sistema, se han descritos dos endocannabinoides sintetizados en el organismo que son la **anandamida** (AEA o N-araquidoniletanolamida) y el **2-araquidonilglicerol** (2AG).
- Enzimas hidrolíticas con acción sobre los endocannabinoides: Se ha descrito a la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y a la monoacilglicerol lipasa (MAGL).

Los endocannabinoides, a diferencia de los neurotransmisores, no se almacenan, sino que se sintetizan vía enzimática en la membrana postsináptica de las neuronas del tejido nervioso. (Nezahualcoyotl et al., 2009). El mecanismo de síntesis enzimática de la anandamida se encuentra expresado en la Figura 11.

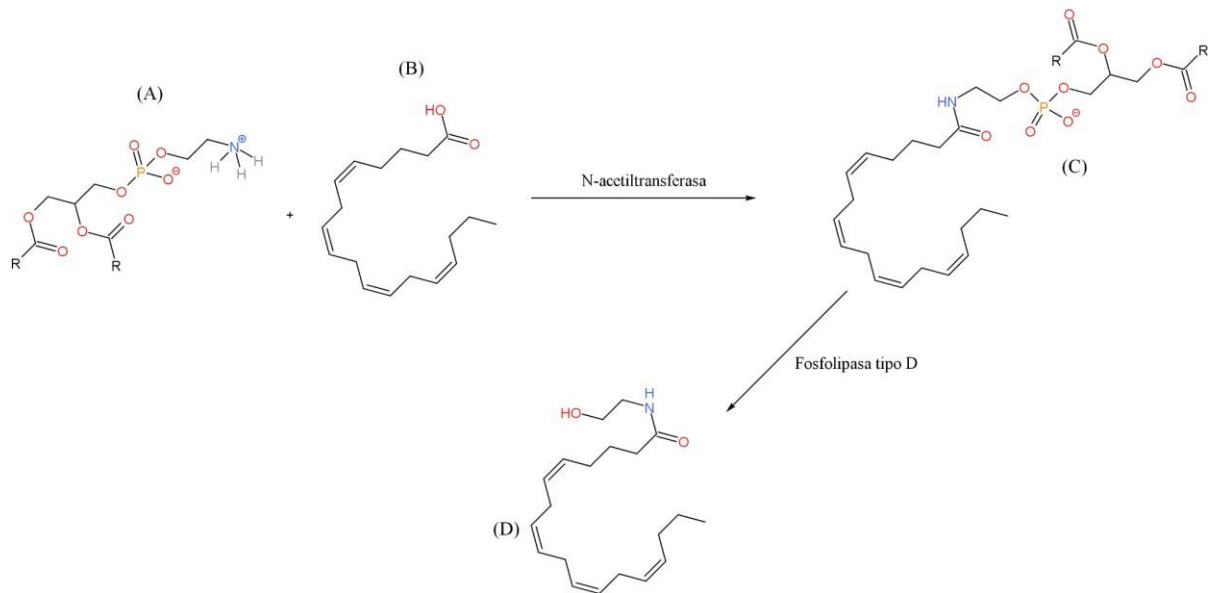


Figura 11. Mecanismo de síntesis enzimática de anandamida (D): Se realiza la transferencia enzimática de ácido araquidónico (B) hacia una molécula de fosfatidiletanolamina (A) para producir un intermediario denominado N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (C) que finalmente por una hidrólisis mediada por una fosfolipasa de tipo D produce la anandamida (D) que se libera por difusión simple hacia el medio extracelular para su interacción con los receptores CB₁. Este mecanismo de síntesis se realiza bajo demanda a través de un proceso dependiente de Ca²⁺ (Fuente: Soria et al., 2019)

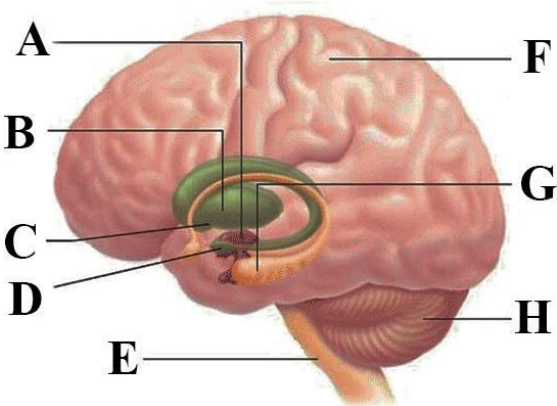
Tanto los endocannabinoides como los fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos tienen la característica de unirse a los receptores CB₁ y CB₂. Dichos receptores son clasificados como receptores acoplados a proteína G de carácter inhibitorio que, de acuerdo con García (2011), son un tipo de receptores transmembranales que ejecutan una cascada de señalizaciones como producto de la interacción con una molécula denominada primer mensajero.

En el caso específico de los receptores del sistema endocannabinoide, la interacción de los cannabinoides tiene un impacto inhibitorio en la actividad de la enzima adenil ciclasa, por lo que a su vez reducen notablemente la concentración de cAMP; regulando el intercambio iónico asociado a la liberación de neurotransmisores en el fenómeno denominado despolarización. De ahí que se denominen a los cannabinoides como neuromoduladores o sustancias con potencial neuromodulador. (Sim-Selley, 2003)

De acuerdo con Soria et al., 2019, cuando un endocannabinoide como la anandamida termina su efecto sobre el receptor, esta se hidroliza por acción de la enzima FAAH produciendo ácido araquidónico y etanolamida que se integran nuevamente a la membrana celular hasta que sea requerida una nueva síntesis de endocannabinoide.

La Tabla 5 muestra un esquema de las regiones cerebrales con mayor presencia de receptores CB_n, así como una breve descripción del papel fisiológico de estas regiones que alteran su funcionamiento normal tras el consumo de *C. sativa*.

Tabla 5. Esquema de las regiones cerebrales sometidas a una alteración potencial tras el consumo de *C. sativa*. (Fuente: NIDA, 2021)

		
Región	Funciones principales potencialmente alteradas por el consumo de <i>C. sativa</i>	
A	Hipotálamo	Control del apetito, niveles hormonales y conducta sexual.
B	Ganglios basales	Control motor, planificación, iniciación y terminación de acciones.
C	Estriado ventral	Predicción y sentimiento de gratificación.
D	Amígdala cerebral	Asociado a la ansiedad, emociones y miedo.
E	Tallo del cerebro y médula espinal	Asociados al reflejo emético y sensación de dolor.
F	Neocorteza	Asociada a funciones cognitivas e integración de la info. sensorial
G	Hipocampo	Asociado a la memoria, el aprendizaje y las secuencias.
H	Cerebelo	Región más importante de coordinación y control motor.

3.3.2 Breve descripción de los efectos fisiológicos de los fitocannabinoides.

El principio psicotrópico de los fitocannabinoides como el CBN o el THC y sus derivados está asociado a su interacción con los receptores CB₁ y CB₂ del sistema endocannabinoide, mientras que existen otros fitocannabinoides con alto potencial terapéutico o funcional que no necesariamente actúan a través de la unión a estos receptores CB_n. (Sánchez et al., 2018)

Nezahualcoyotl et al., (2009) han descrito, entre los efectos más comunes tras el consumo de *C. sativa*:

- Somnolencia o relajación.
- Sensación de placer, euforia o felicidad.
- Alucinaciones visuales y/o auditivas.
- Taquicardia moderada.
- Aumento del apetito.
- Broncodilatación y vasodilatación.
- Disminución de la coordinación motora.

Existen múltiples estudios alrededor de las potenciales aplicaciones terapéuticas asociadas a los cannabinoides. En la Tabla 6 se puede encontrar un listado de los beneficios potenciales más importantes para la salud que se asocian a los cannabinoides.

Tabla 6. Principales efectos terapéuticos asociados a la *C. sativa* y los cannabinoides.

Efecto	Breve explicación	Fuente
Analgésico	El efecto analgésico de los cannabinoides se basa en la presencia de receptores CB _n en neuronas receptoras sensoriales. Se ha descrito que su efecto es equiparable al de la codeína (alcaloide del opio). El efecto antinociceptivo de los fitocannabinoides ha sido respaldado en modelos animales. Desde el año 2000 se comercializa el medicamento <i>Sativex</i> TM (mezcla de THC/CBD) de la farmacéutica <i>Bayer</i> TM como una alternativa de analgésico para dolores neuropáticos y oncológicos, aunque su aprobación únicamente permite su uso en Canadá y la Unión Europea.	Elikottil, 2018
Antiemético	Ensayos con inducción de vómito en animales mostraron que los fitocannabinoides como el CBD y el THC redujeron la frecuencia del vómito. Se ha observado que la combinación de fármacos antieméticos comunes como la metoclopramida o el lorazepam con los fitocannabinoides produce un mejor efecto. En 1985 la FDA aprobó el dronabinol (THC) bajo la marca <i>Marinol</i> TM para su uso como antiemético en pacientes de quimioterapia. De forma específica, se ha demostrado que el CBD inhibe alostéricamente a los receptores 5-HT ₃ del nervio vago, receptores que median el reflejo emético.	Taylor et al., 2021
Antiinflamatorio	Algunos estudios han demostrado que los fitocannabinoides como el CBD, el THC o el CBG tienen impacto en la regulación de la síntesis de citocinas en células del sistema inmunológico. A través de modelos <i>in vivo</i> se demostró que la administración de estos cannabinoides disminuye significativamente la concentración de citocinas pro-	Nagarkatti et al., 2009 Henshaw et al., 2021

	<p>inflamatorias. De ahí su efecto antiinflamatorio.</p> <p>El estudio de Nagarkatti et al., 2009, asoció la administración de CBD con el tratamiento de artritis reumatoide y señaló que una ingesta diaria de 5 mg/Kg inhibe la progresión de la enfermedad.</p> <p>Henshaw et al., 2021 señalan que la actividad antiinflamatoria que se asocia a los cannabinoides, únicamente se presenta en el CBG o el CBD, pero no en el THC.</p>	
Antihipertensivo	<p>En estudios clínicos de pacientes con hipertensión, el tratamiento con <i>C. sativa</i> mostró una reducción significativa de los valores de presión arterial en un lapso de tres horas. El efecto vasodilatador y el potencial antioxidante ayudan a explicar este efecto en la reducción de la tensión arterial.</p>	Remiszewski et al., 2020
Antiasmático	<p>Se ha demostrado que los cannabinoides tienen un efecto broncodilatador que, sumado al potencial antiinflamatorio ha expuesto resultados positivos para pacientes con asma. Es recomendable su consumo por vaporización y no combustión pues a esta se le atribuye irritación y síntomas de bronquitis crónica por los productos derivados de la pirólisis.</p>	Jarjoui & Izbicki, 2021
Neuroprotector	<p>Diversos padecimientos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer o la esclerosis múltiple se asocian a los procesos de estrés oxidativo por efecto de radicales libres de especies reactivas de oxígeno. El efecto neuroprotector de los fitocannabinoides radica en su alta actividad antioxidante. En el año 2018 la FDA aprobó el uso del medicamento <i>EpidiolexTM</i>, un medicamento producido por <i>GW PharmaTM</i> con indicaciones para el tratamiento de epilepsia infantil y encefalopatías como el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut.</p> <p>De hecho, algunos estudios han sugerido que tanto el CBD como el THC son compuestos con una actividad antioxidante superior a la del ácido ascórbico o el α-tocoferol.</p>	Hampson et al., 2000

Si bien el mecanismo de interacción fisiológica de la mayor parte de los fitocannabinoides se basa en la unión específica a receptores CB_n, el cannabidiol (CBD) y sus derivados se consideran fitocannabinoides no psicotrópicos, es decir, no interactúan de forma directa con el SNC ni con el SEC. Su efecto más bien se basa en un mecanismo de interacción indirecta; es decir, en mecanismos de inhibición alostérica. (Chye et al., 2019)

En realidad, el potencial de acción del CBD no se limita a las respuestas relacionadas con el SEC, si no a los sistemas opioide (SOP) y serotoninérgico (SST) que se asocian a respuestas nociceptivas y conductuales respectivamente. De hecho, el sistema serotoninérgico está

asociado con regulación del estado de ánimo, la ansiedad, el sueño, las conductas alimentarias y hasta con mecanismos de motilidad intestinal. (González et al., 2018)

Autores como Chye et al. (2019) señalan que el mecanismo del CBD en sistemas como el SEC se basan en la regulación alostérica de los receptores CB₁, regulando a su vez la unión de cannabinoides tanto endógenos (AEA o 2AG), como sintéticos (como el dronabinol) o exógenos (como el THC o el CBN). De hecho, la regulación del SEC vía CBD representa un modelo de efectos fisiológicos que además de ser eficaz cuenta con una alta seguridad ya que carece de potencial de abuso y por lo tanto de muchos de los efectos adversos propios de la interacción directa de los cannabinoides psicotrópicos con los receptores CB_n.

3.3.3 Farmacocinética del CBD y el THC: Absorción, distribución, biotransformación y eliminación

Absorción y distribución

La absorción de los cannabinoides es un proceso que depende enteramente de la vía de administración. (McGilveray, 2005)

Si bien existen múltiples vías de administración para la *Cannabis* y sus subproductos, las dos más comunes son la intrapulmonar (inhalación fumada o vaporizada) y la oral por ingestión. (Abánades et al., 2005)

a) Vía intrapulmonar:

Es importante considerar que la biodisponibilidad real del CBD y el THC cuando se consumen por la vía intrapulmonar (fumado) oscila entre un 10 y un 35% del contenido original pues una fracción cercana al 30% se degrada en las reacciones pirolíticas y cerca del 50% escapa al aire. (Ashton, 2001)

Abánades et al., (2005) reportaron múltiples factores que interfieren con la tasa de absorción, entre los que resaltan:

- El número de inhalaciones (también denominadas fumadas o caladas)
- La duración de la inhalación y el tiempo de retención.
- El volumen de humo inhalado.
- El método usado para fumarlo (en métodos donde no existen reacciones pirolíticas como la vaporización, la tasa de absorción es mayor pues no hay degradación de los cannabinoides).

- La muestra de *Cannabis* que se consume (las diferentes cepas contienen diferentes perfiles y concentración de cannabinoides).

Tras la primera inhalación, los cannabinoides son absorbidos a través de los pulmones y rápidamente son detectables en el torrente sanguíneo en un periodo de tiempo que oscila entre 1 y 2 minutos y el pico plasmático se alcanza en solo 10 minutos. (Abánades et al., 2005)

b) Vía oral

Esta vía es la de mayor relevancia para el estudio de la aplicación de cannabinoides como el CBD en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios pues en los tres casos las sustancias tendrán interacción con el sistema digestivo. (Huestis, 2007)

En esta vía los cannabinoides son detectables en el torrente sanguíneo en un periodo de tiempo que oscila entre 30 y 120 minutos y dado que los cannabinoides se someten a una etapa de degradación parcial en el estómago, los picos plasmáticos son de menor intensidad con respecto a la vía intrapulmonar y se alcanzan hasta las 4 horas posteriores a la degradación. (Vandrey et al., 2017)

En realidad, el mecanismo de absorción de los cannabinoides sigue la misma ruta de absorción que los lípidos de la dieta, es decir, tanto el CBD como el THC y demás cannabinoides que son moléculas altamente liposolubles, se asocian en micelas junto con el resto del material lipídico en el medio y ya en el enterocito se incorporan en los quilomicrones, lipoproteínas que facilitan su transporte a través de la linfa y hasta el torrente sanguíneo. (Zgair et al., 2016)

En ambas vías de administración, una vez que los fitocannabinoides han llegado al torrente sanguíneo, estos se distribuirán unidos a lipoproteínas y eritrocitos principalmente hacia el SNC, SNP, otros órganos como riñones, hígado, glándula tiroides, gónadas, tejidos musculares y tejidos adiposos. (Millar et al., 2018)

Biotransformación y eliminación

La biotransformación de todos los cannabinoides se lleva a cabo en los microsomas del hígado a través del citocromo P₄₅₀ (CYP) en una serie de procesos complejos y diferenciados para cada fitocannabinoide. (McGilveray et al., 2005)

La Tabla 7 muestra un resumen de los procesos de biotransformación y eliminación para los dos fitocannabinoides más importantes; el CBD y el THC.

Tabla 7. Generalidades de los mecanismos de biotransformación y eliminación del CBD y el THC en el hígado a través de las enzimas del CYP.

Fitocannabinoide	Mecanismo	Fuente
Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC)	Mecanismo de biotransformación	Zendulka et al., 2016
	Si bien se han identificado cerca de 80 productos de biotransformación para el THC, los dos más importantes por su concentración son el 11-hidroxi-THC y el 8 β -hidroxi-THC. Asimismo, se han descrito otros derivados hidroxilados y epoxigenados. Los mecanismos de biotransformación del THC se asocian mayormente a las enzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. En un segundo paso, las enzimas glucuroniltransferasas facilitan la asociación de los derivados hidroxilados del THC con ácido glucurónico, transformándolos en metabolitos sin actividad biológica.	
	Mecanismo de eliminación	Sharma et al., 2012
	80% de los subproductos de biotransformación del THC se excretan a través de las heces. De hecho, casi todo el 11-hidroxi-THC no acoplado a ácido glucurónico se elimina por esta vía. Por otro lado, los derivados del THC que sí se agregaron vía enzimática al ácido glucurónico presentan un aumento en la solubilidad en agua, por lo cual se eliminan como el 20% restante a través de la orina.	
Cannabidiol (CBD)	Mecanismo de biotransformación	Harvey et al., 1991
	En el mecanismo de biotransformación del CBD están implicadas enzimas CYP2C19 y CYP3A4 y consiste en una serie de hidroxilaciones que dan como resultado mayoritario el metabolito denominado 7-hidroxi-CBD. Sin embargo, existe evidencia de derivados con la presencia del -OH en posiciones 6 y 7 así como 1 y 5 de la cadena pentílica del anillo de resorcinol. Finalmente se han descrito metabolitos derivados dihidroxilados y carboxilados sin actividad biológica. Al igual que en el THC, un segundo paso de biotransformación involucra la agregación enzimática del CBD y sus derivados hidroxilados con ácido glucurónico.	
	Mecanismo de eliminación	Ujváry & Hanus, 2016
	De forma paralela a los mecanismos de eliminación del THC, los derivados del CBD se excretan mayormente a través de las heces. Se ha determinado la presencia de CBD y sus derivados hidroxilados en heces fecales mientras que los derivados asociados a ácido glucurónico	

	y demás derivados carboxilados se eliminan a través de la orina por su afinidad con el agua.	
--	--	--

Aspectos relevantes de la toxicología de los cannabinoides

Si bien la Tabla 6 expone los múltiples efectos terapéuticos que han hecho de los fitocannabinoides como el CBD una tendencia en el desarrollo de cosméticos, medicamentos, alimentos y suplementos alimenticios, es importante mencionar las diversas connotaciones potencialmente nocivas o tóxicas para el organismo que han sido estudiadas en los cannabinoides (Mack & Joy, 2000):

- a) En primer lugar, existe un riesgo para la salud derivado de la pirólisis de los componentes de la *Cannabis* durante la combustión cuando se fuma. Durante este proceso se producen más de 2000 compuestos, incluyendo hidrocarburos policíclicos aromáticos, derivados del benceno, monóxido de carbono, benzopireno, aminas heterocíclicas aromáticas, tolueno, hidrocarburos volátiles y derivados del furano, todos ellos con potencial carcinogénico. (Omare et al., 2020)
- b) El consumo frecuente de *Cannabis* también deriva en problemáticas similares a las producidas por el consumo crónico de tabaco. Los consumidores eventualmente desarrollan tos crónica, degeneración del tejido pulmonar, aumento del riesgo de incidencia de cáncer pulmonar o cáncer de faringe, capacidad de transporte de oxígeno reducida y aumento del riesgo cardiovascular. (NIDA, 2021b)
- c) Se ha comprobado que los cannabinoides psicotrópicos de la *Cannabis* como el THC deterioran la memoria a corto plazo. Dado que el THC reduce la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y ácido glutámico, la potenciación a largo plazo, fenómeno derivado de la interacción sináptica continua entre neuronas, se detiene, degradando progresivamente la memoria. (Gerdeman & Lovinger, 2003)
- d) Algunos autores como Ilnitsky (2019) reportan que en ensayos clínicos controlados se observa que individuos que consumen *Cannabis* más de una vez a la semana presentaron un conteo de espermatozoides 29% menor al control. Por otro lado, existen autores que mencionan la relación entre el consumo de *Cannabis* y la reducción en los niveles de testosterona en hombres y prolactina en mujeres acompañado de una desregulación del ciclo menstrual. (Nezahualcoyotl, 2009)

- e) La Línea de Apoyo Psicológico de la Universidad Autónoma Metropolitana define a la **farmacodependencia** como: “*el estado físico y psíquico causado por la interacción entre un sujeto y un fármaco o droga. Se caracteriza por modificaciones biológicas y emocionales que conllevan al deseo apremiante de ingerir la droga con el fin de experimentar sus efectos y para quitar el malestar producido por la privación de dicho estupefaciente*” (UAM, s.f.).

En este sentido, se han estudiado los síntomas y manifestaciones clínicas derivadas de la abstinencia al THC y se han descrito entre otros: irritabilidad, inquietud, nerviosismo, pérdida de apetito, pérdida de peso, insomnio, temblores corporales e incluso agresividad en pacientes que interrumpen su consumo crónico. (Haney et al., 1999)

Es importante considerar que la mayor parte de las manifestaciones clínicas y efectos adversos atribuidos a la *Cannabis*, están relacionadas con los cannabinoides psicotrópicos como el THC o el CBN y su interacción con el SEC. La fracción de cannabinoides no psicotrópicos como el CBD y sus derivados han sido descritos bajo un perfil de seguridad favorable por autores como Iffland & Grotenhermen (2017), haciendo énfasis en efectos adversos menores.

Los mismos Iffland & Grotenhermen (2017) hacen mención del nulo potencial de adicción o de farmacodependencia del CBD, indicando que, por el contrario, el CBD es una sustancia no hedónica o anhedónica (no placentera), candidata para el tratamiento de adicción a sustancias como el etanol, la heroína o el opio.

3.4 Química, bioquímica y biotecnología del cannabidiol (CBD).

3.4.1 Mecanismos de síntesis de CBD.

Históricamente el mecanismo de síntesis orgánica del CBD fue descrito inicialmente por los médicos israelíes Gaoni y Mechoulam, mismos científicos que caracterizaron el THC por primera vez. (Lago et al., 2017)

A continuación, se detallan las propuestas de mecanismos de síntesis de cannabidiol más importantes a través del tiempo:

→ Primer mecanismo de síntesis de CBD. (Mechoulam & Gaoni, 1965)

El principal reactivo en esta reacción es el 1,3-dimetoxi-olivetol (1,3-DHO). La reacción inicia con una litiación del 1,3-DHO utilizando n-butil-litio (n-BuLi) y dietil éter como disolvente

(Et₂O). En un paso simultáneo se adiciona una molécula de geranial (Ger), dando como producto un intermediario que se hace reaccionar con cloruro de tosilo (TsCl). El resultado de esta reacción sufre un ataque electrofílico intramolecular que permite la ciclación y deriva en la formación de un carbocatión terciario que con un rearrreglo con pérdida de protón permite la formación del doble enlace tipo Hoffman. Finalmente, el producto se somete a una desmetilación con reactivo de Grignard (MeMgI) para dar como producto la mezcla de isómeros (± - CBD). La representación gráfica respecto a esta reacción se detalla en la Figura 12.

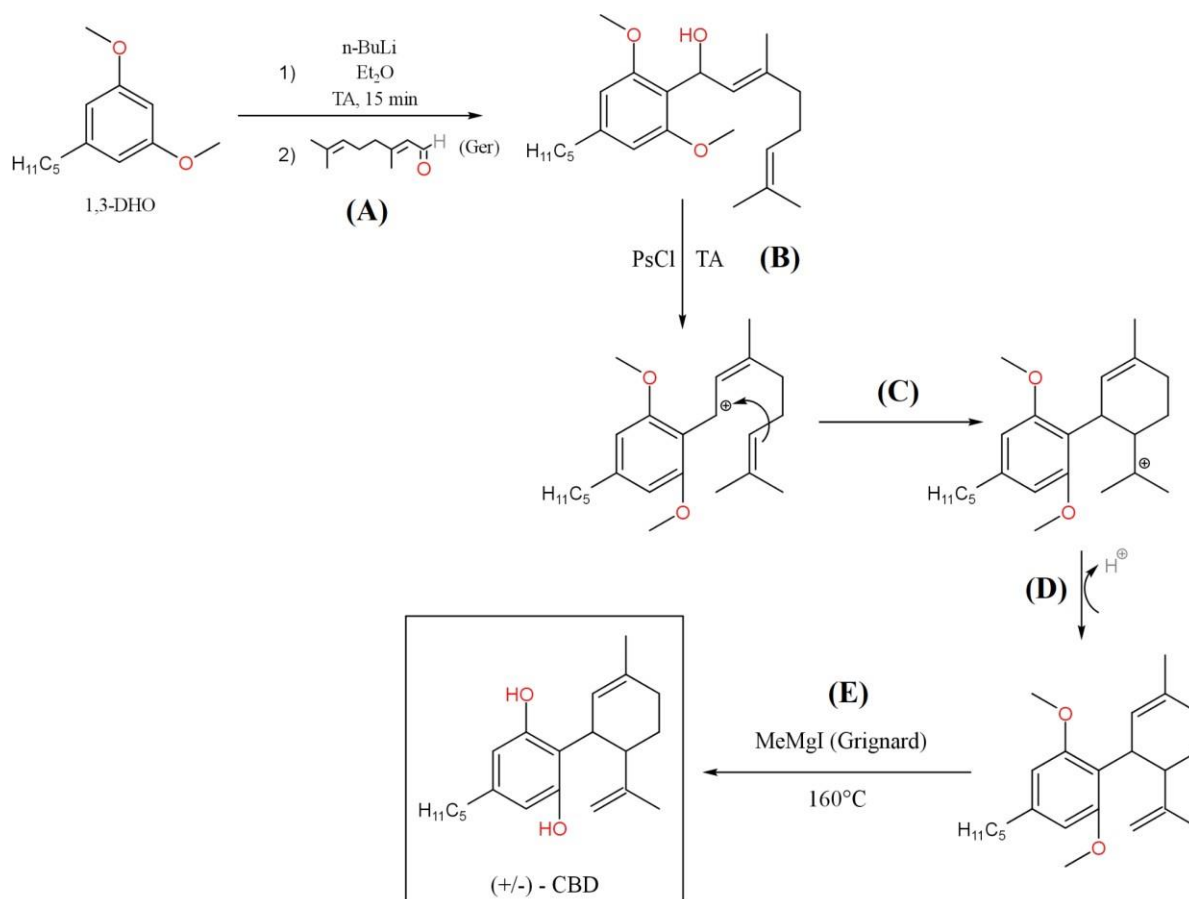


Figura 12. Mecanismo de síntesis de CBD. Se aprecian las etapas de adición de geranial (A), la reacción con el cloruro de tosilo (B), la ciclación producida por el ataque nucleofílico de los electrones del doble enlace con formación del carbocatión terciario (C), la formación del doble enlace tipo Hoffman por eliminación de protón (D) y finalmente la reducción de los grupos metoxilo hasta hidroxilo a través de reactivo de Grignard (E) para producir la mezcla racémica de (±) - CBD. (TA = Temperatura ambiente) (Fuente: Mechoulam & Gaoni, 1965)

Si bien este mecanismo se presentó como una buena alternativa de síntesis de cannabidiol, rápidamente tuvo que ser descartado pues su rendimiento era muy bajo y el producto era en realidad una mezcla racémica que contenía el isómero (+) - CBD, compuesto sin actividad biológica. (Lago et al., 2017)

→ Síntesis de CBD de Petrzilka. (Petrzilka et al., 1967)

Rápidamente surgió la necesidad de describir un mecanismo estereoespecífico para el isómero de interés, el (-) - CBD. El químico alemán T. Petrzilka desarrolló un método basado en el uso de *p*-menta-2,8-dien-1-ol como materia prima de una condensación ácida con olivetol. Dicho método se encuentra detallado en la Figura 13 e incluso en la actualidad es la base de las síntesis de CBD.

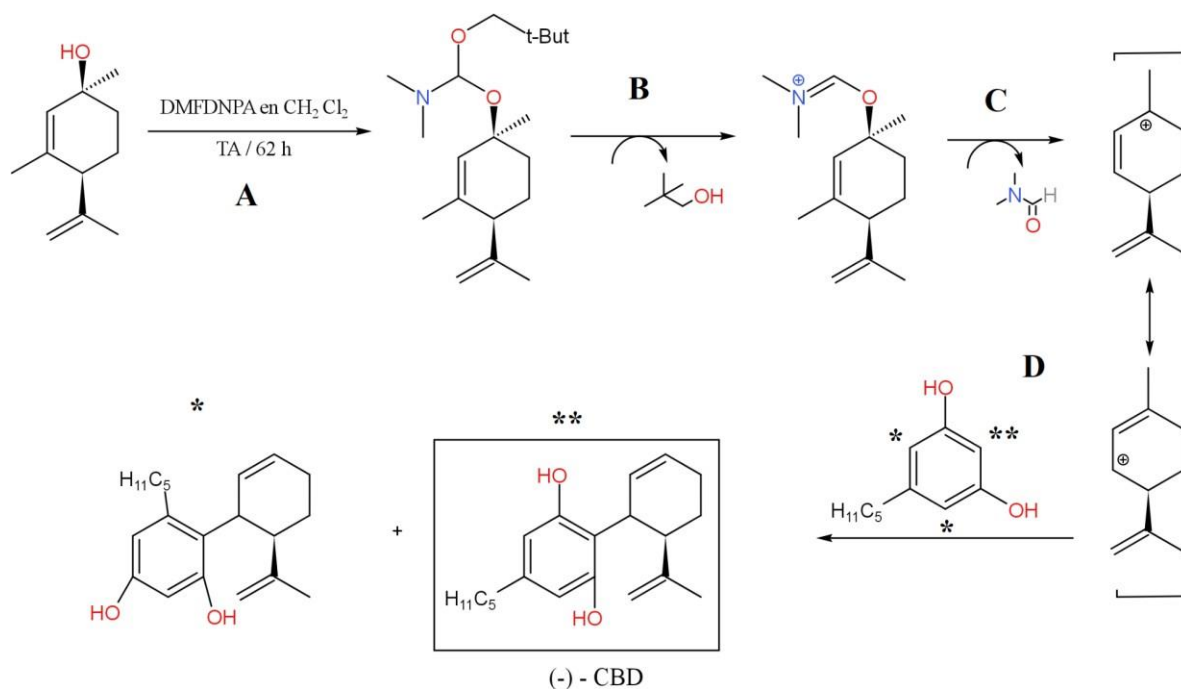


Figura 13. Mecanismo de síntesis de CBD de Petrzilka. En un primer paso el *p*-menta-2,8-dien-1-ol reacciona con N,N-dimetilformamidinoetilacetil (DMFDNPA) en el paso (A) para producir un acetal intermediario que se transforma en el ión mostrado en el paso (B). Dicho ión recupera estabilidad con la salida como amida en (C), el carbocatión resultante entra en equilibrio de mesomería y reacciona con la molécula de olivetol en (D); ya sea en el carbono marcado con (*) o en el carbono marcado con (**). Finalmente se muestran los productos correspondientes a cada interacción. (TA = Temperatura ambiente) (Fuente: Petrzilka et al., 1967)

En esta propuesta de reacción de sustitución electrofílica aromática (SEar) se consideró finalmente la estereoespecificidad orientada hacia el isómero de interés. El rendimiento estimado de esta reacción es cercano al 25% para el (-) - CBD. (Petrzilka et al., 1967)

De acuerdo con Aguillón et al., 2021, desde ese momento han sido más de quince los mecanismos de síntesis propuestos dentro de la comunidad química. Los reactivos con sus respectivas referencias de ocho de los mecanismos más importantes en la actualidad se muestran en la Figura 14.

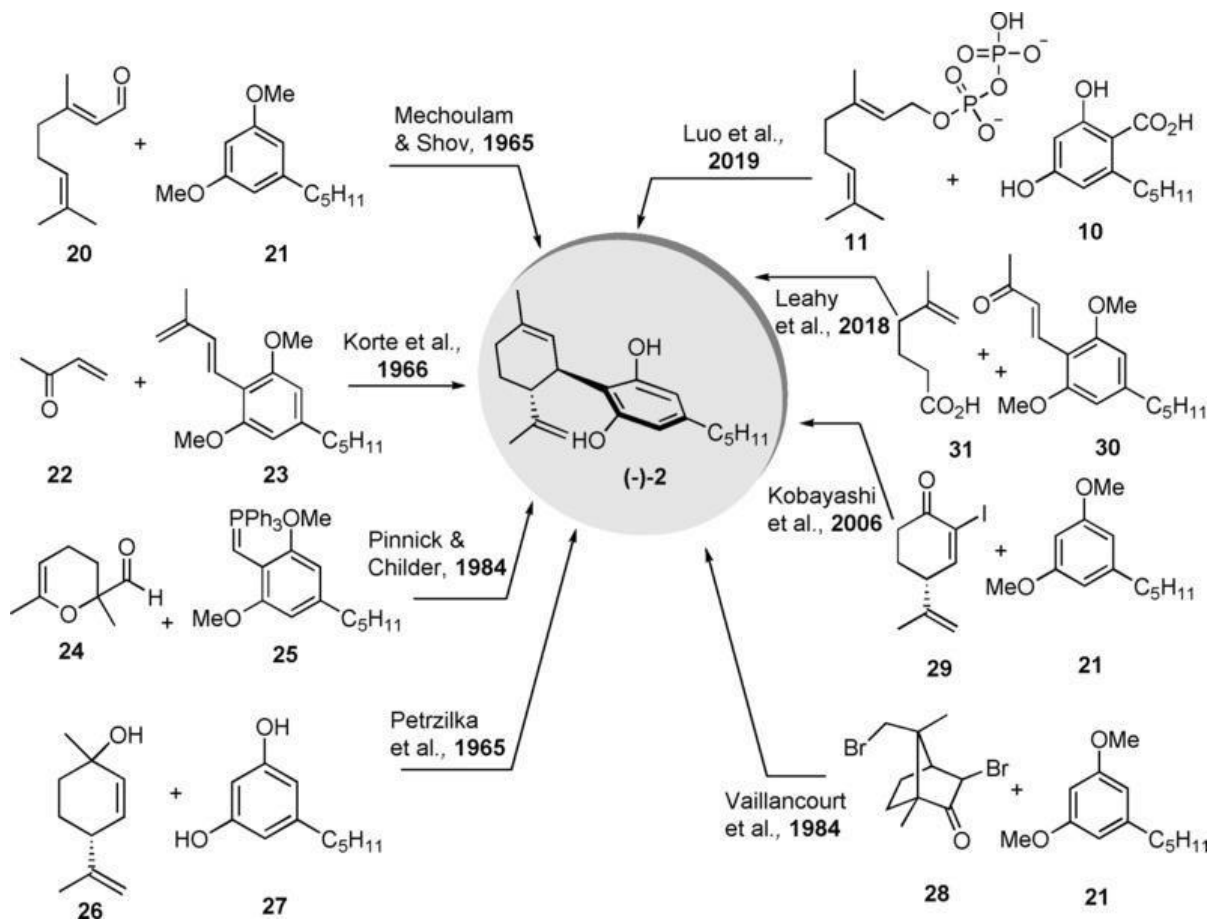


Figura 14. Ocho de las más importantes vías de síntesis de CBD. Se muestran las referencias de cada autor.

(Tomado de Aguillón et al., 2021)

A pesar del desarrollo de métodos de síntesis orgánica de CBD, en la actualidad el cannabidiol industrial se extrae de ejemplares de *C. sativa* especialmente seleccionados para ese propósito, pues los rendimientos y la estereoespecificidad continúan siendo un impedimento para la obtención eficiente de CBD en volúmenes industriales. (Gong et al., 2019)

3.4.2 Extracción industrial de cannabinoides.

De acuerdo con Brenneisen (2007), son los ejemplares femeninos de *C. sativa* los que cuentan con una mayor concentración de cannabinoides contenidos en los tricomas resinosos de las flores.

De hecho, los productores de *C. sativa* o marihuana con potenciales propósitos terapéuticos o recreativos optan por cortar o exterminar a los ejemplares masculinos, cuyo contenido de cannabinoides es muy inferior y son empleados principalmente para la recolección de semillas de cáñamo, un producto de alto valor en la actualidad como superalimento o ‘super food’. (Wang y Xiong, 2019)

La relevancia de la extracción del CBD, entre el resto de los cannabinoides radica en su papel comercial. Si se considera que el CBD representa más de la mitad del mercado total de subproductos de la cannabis, se justifica la demanda de técnicas que garanticen la estabilidad molecular, la pureza y un alto rendimiento extractivo. (Mark et al., 2020)

Los procesos extractivos de cannabinoides emplean flores de cepas femeninas de *C. sativa* especialmente seleccionadas como biomasa. En la actualidad se han descrito múltiples variaciones técnicas y metodológicas en función de los metabolitos de interés o el propósito de aplicación de estos metabolitos, de modo que las técnicas de extracción se han clasificado como (Valizadehderakhshan et al., 2021):

a) Extracción con disolventes orgánicos. (EDO)

Esta técnica se basa en una extracción sólido-líquido de la biomasa con una amplia gama de disolventes orgánicos de polaridad variable. De entre todos los solventes que se han empleado para la extracción de cannabinoides destacan los alcoholes como el metanol, etanol, hidrocarburos alifáticos como el propano, butano, hexano o heptano, ésteres como el acetato de etilo, compuestos carbonílicos como la acetona y derivados halogenados como el cloroformo. (Lazarjani et al., 2021)

Si bien estas técnicas son sumamente eficientes y han sido utilizadas por siglos para diversos propósitos extractivos, en la actualidad su uso se encuentra limitado por considerarse potencialmente tóxicas y poco amigables con el medio ambiente. Es entonces que surgen estudios que realizan comparativas de extracción con alternativas de disolventes de menor riesgo toxicológico y menor impacto medioambiental. (Křížek et al., 2018)

Los mismos Křížek et al. (2018) realizaron una comparativa del rendimiento de extracción empleando disolventes alternativos como la mezcla de mentol con ácido acético (1:1) respecto a los disolventes convencionales, concluyendo que el rendimiento extractivo con esta mezcla es significativamente superior al de otras alternativas comúnmente empleadas. La Figura 15 expone los resultados de dicha comparativa.

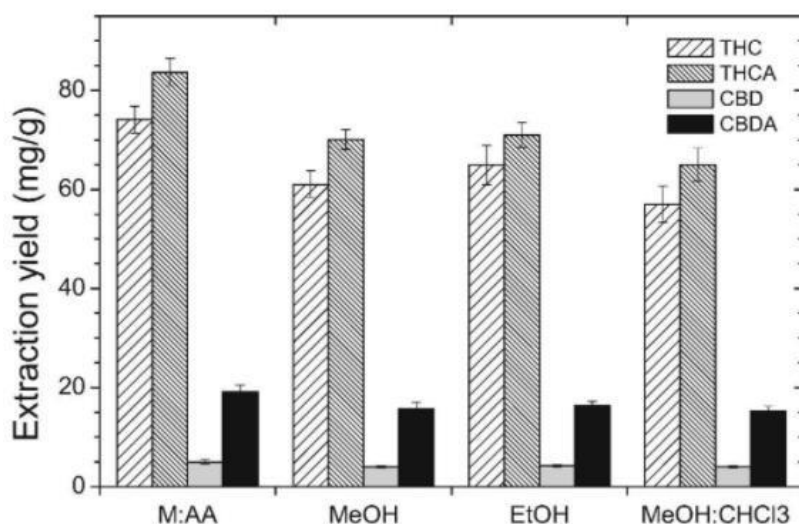


Figura 15. Comparativa del rendimiento de extracción de algunos cannabinoides utilizando diferentes disolventes: M:AA = Mentol/Ácido acético (1:1), MeOH = Metanol, EtOH = Etanol, MeOH:CHCl₃ = Metanol/Cloroformo (9:1). (Tomada de Křížek et al., 2018)

Los resultados del experimento realizado por Křížek et al. (2018) exponen el área de oportunidad para la investigación en el desarrollo de disolventes o mezclas de disolventes con mayor potencial de rendimiento extractivo, menor impacto medioambiental y menor riesgo toxicológico.

Comúnmente los autores como Valizadehderakhshan et al. (2021) dividen a la técnica de extracción con disolventes orgánicos en dos metodologías principales: el método de maceración simple o el método de Soxhlet.

- Método de maceración:

Esta es una metodología de uso común debido a su practicidad, facilidad y carencia de limitaciones por falta de equipo especializado o infraestructura compleja. Básicamente consiste en una inmersión de la biomasa de interés bajo tiempos y temperaturas variables, generalmente acompañado de un componente mecánico de agitación constante. (Wianowska et al., 2015) Una comparativa de los rendimientos de extracción que contempla este método se muestra en la Tabla 8.

- Extracción en Soxhlet:

La extracción bajo la técnica del Soxhlet es probablemente la técnica de extracción con disolventes orgánicos más comúnmente empleada con propósitos industriales. Su funcionamiento se basa en una circulación continua de disolvente a través de la biomasa en una

cámara que la contiene. Su particularidad es que el flujo continuo siempre contiene disolvente puro pues este recircula en un circuito continuo de evaporación y condensación que permiten rendimientos extractivos superiores. Diversos autores han empleado la extracción con Soxhlet para el aislamiento de componentes de la *C. sativa* como cannabinoides, ácidos grasos, céridos, terpenos y tocoferoles. (Valizadehderakhshan et al., 2021).

La Figura 16 muestra un esquema de un equipo Soxhlet, detallando el funcionamiento del equipo por cada una de sus partes.

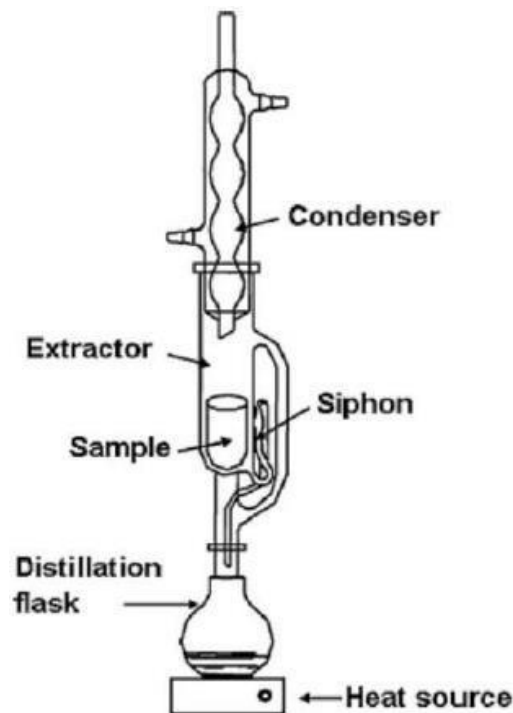


Figura 16. Representación de un equipo simple de extracción Soxhlet. Se muestran las partes más relevantes: El condensador del disolvente, el extractor donde se contiene la muestra y el sifón que permite la circulación del disolvente desde el matraz de destilación sometido a alta temperatura para la evaporación del disolvente. (Tomado de Aris y Morad, 2014)

b) Extracción con fluidos supercríticos. (EFSC)

Desde una perspectiva termodinámica, un fluido supercrítico (FSC) es una sustancia que ha superado su punto crítico, es decir, aquel punto de presión y temperatura que en un diagrama de fase coincide con los puntos de inestabilidad de la fase líquida y de inestabilidad de la fase gaseosa, igualando sus densidades. (Velasco et al., 2007)

La Figura 17 muestra el diagrama de fase correspondiente al dióxido de carbono con el propósito de detallar las condiciones termodinámicas que corresponden a su punto crítico.

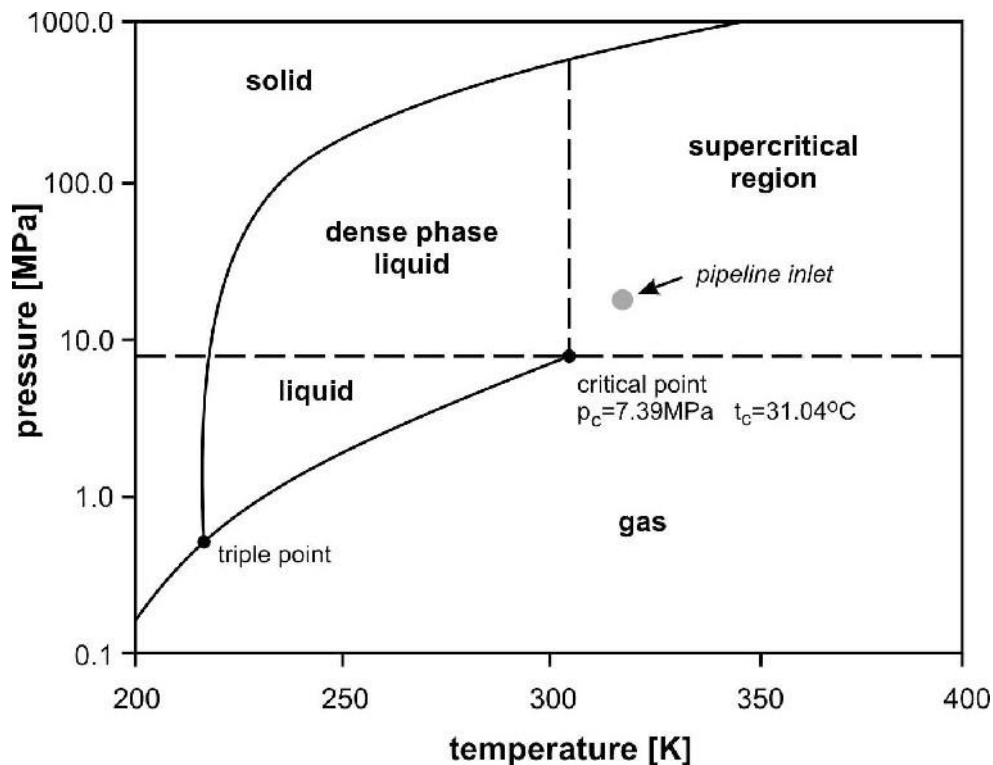


Figura 17. Diagrama de fase del CO₂ - Se muestran las regiones diversas correspondientes al estado físico en función de la presión y la temperatura. Asimismo, se exponen las condiciones del punto crítico. (Tomado de Witkowski et al., 2014)

Las características físicas de los FSC han respaldado su uso en las nuevas técnicas de extracción, pues cuentan con una alta capacidad para difundirse a través de sólidos y cuentan también con la propiedad de solubilizar eficientemente múltiples compuestos. (Velasco et al., 2007)

Adicionalmente, muchos de los FSC empleados en técnicas de extracción son compuestos de baja toxicidad como el CO₂, el etanol o el agua. (Herrero et al., 2006)

El dióxido de carbono ha sido hasta el día de hoy el fluido supercrítico por excelencia dadas sus características ideales de trabajo (Cunha et al., 2018):

- Es un compuesto de alta abundancia.
- Accesible en términos económicos.
- Toxicidad prácticamente nula.
- No flamable.
- Químicamente inerte.
- Su punto crítico de temperatura es de 31°C, por lo cual es ideal para la extracción de componentes termolábiles a diferencia de otros FSC.

La Figura 18 muestra un esquema de una unidad básica de extracción con CO₂ supercrítico (CO₂-SC).

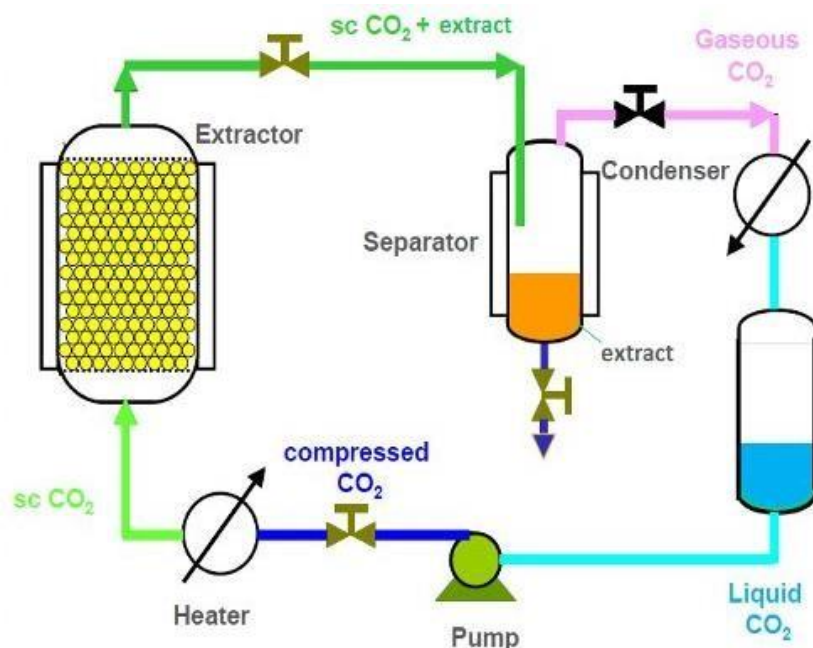


Figura 18. Esquema de una unidad de extracción con CO₂ - SC. (Tomado de *Extratex*TM)

En la actualidad la extracción con FSC se lleva a cabo en equipos completamente automatizados de uso industrial que, si bien son sumamente eficientes para llevar a cabo la extracción, presentan como desventaja la gran cantidad de infraestructura requerida y, por lo tanto, un alto costo de montaje y operación. (Valizadehderakhshan et al., 2021)

En la Tabla 8 se aprecia una comparativa en los extractos obtenidos con tres técnicas de extracción.

Tabla 8. Comparativa de los extractos de cáñamo obtenidos por tres metodologías de extracción. Se evidencia la superioridad en términos de rendimiento por parte del tratamiento con CO₂-SC. (Fuente: Mueller, 2014)

Compuesto cuantificado	Extracción por maceración con EtOH	Extracción con n-hexano (24 h) en Soxhlet	Extracción con CO ₂ -SC
CBD	12.40%	14.50%	58.00%
Δ ⁹ -THC	2.30%	2.30%	9.50%

Independientemente del método de extracción seleccionado, el proceso integral de aislamiento de cannabinoides consta de múltiples operaciones que, aunque pueden variar, de forma general se muestran en la Figura 19.

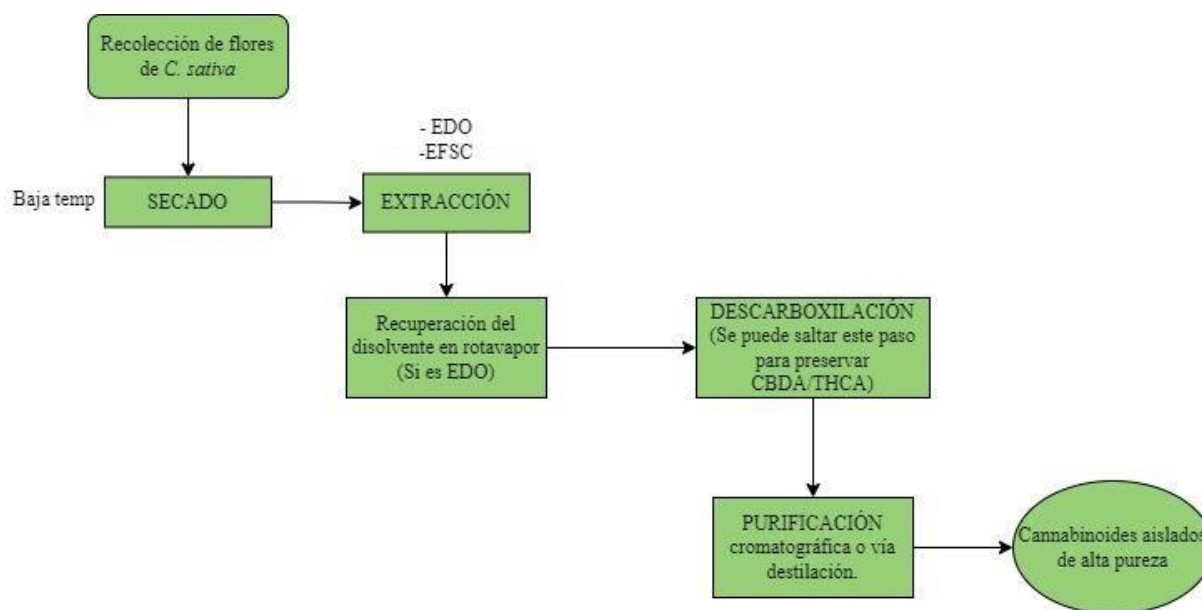


Figura 19. Esquema general del proceso de extracción de cannabinoides.

Fuente: Elaboración propia con info. de Valizadehderakhshan et al. (2021).

Reacción de descarboxilación de los cannabinoides

Los fitocannabinoides de mayor relevancia como el CBD o el THC no se encuentran en concentraciones considerables en los ejemplares de *C. sativa*, más bien son derivados de las reacciones de descarboxilación de sus análogos ácidos como el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido- Δ^9 -tetrahidrocannabinólico (THCA) respectivamente, por lo que es importante considerar esta reacción cuando se cuantifica el contenido total de algún cannabinoide en particular. (Wang et al., 2016)

De acuerdo con los mismos Wang et al. (2016), dichas reacciones de descarboxilación se ven promovidas ante el aumento de la temperatura o ante un estímulo continuo de radiación visible o ultravioleta (UV) y consisten en la eliminación del grupo carboxílico en forma de CO_2 dando como producto un fitocannabinoide ‘activado’ tal como se aprecia en la Figura 20. Es importante mencionar que las reacciones de descarboxilación se dan en todos los derivados carboxilados de fitocannabinoides tales como el ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), el ácido cannabigerólico (CBGA), el ácido cannabícroménico (CBCA), el ácido cannabínólico (CBNA), entre otros ya expuestos en la Tabla 2.

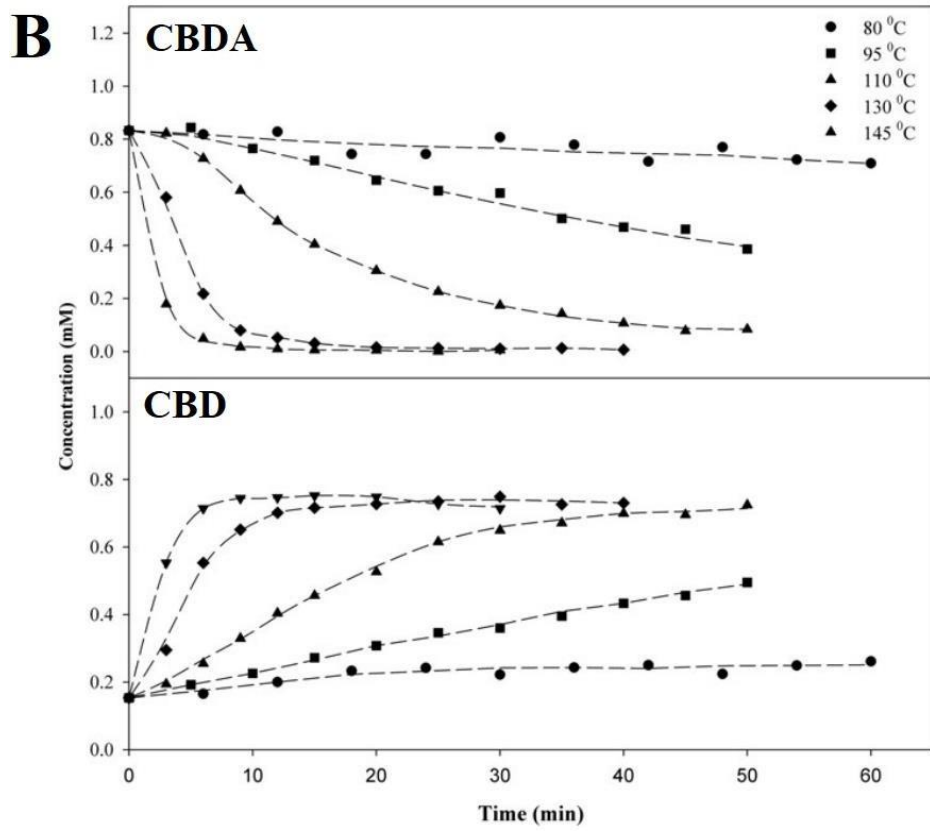
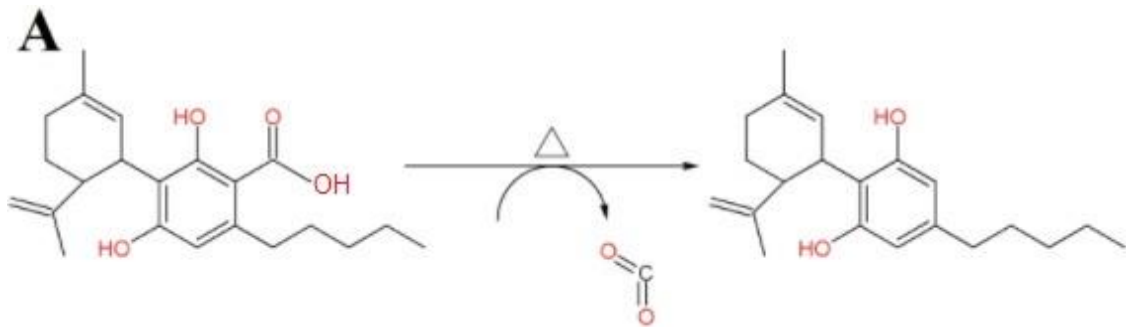


Figura 20. Reacción de descarboxilación del ácido cannabidiólico (CBDA) para producir cannabidiol (CBD) (A) (Fuente: Elaboración propia) y gráfico de la concentración de CBDA y CBD como función del tiempo y la temperatura. (B) (Fuente: Wang et al., 2016).

Isomerización ácida de CBD a THC.

La isomerización o interconversión ácida de CBD a THC ha sido estudiada desde que el CBD fue caracterizado por Roger Adams en 1941, pues existía evidencia de que el tratamiento ácido del CBD producía un compuesto con actividad psicotrópica. (Adams, 1941)

No fue sino hasta que Gaoni y Mechoulam caracterizaron completamente estos cannabinoides que fue posible la propuesta de un mecanismo que explicara esta posible isomerización. (Golombek et al., 2020)

Kiselak et al. (2020) presentaron un estudio que no solo expone el mecanismo de isomerización del CBD hacia THC, si no que detalla las condiciones ideales para llevar a cabo esta transformación; de igual forma este estudio expuso la serie de subproductos de la reacción del CBD en medio ácido. En la Figura 21 se detalla el mecanismo de reacción propuesto para la isomerización ácida del CBD a THC.

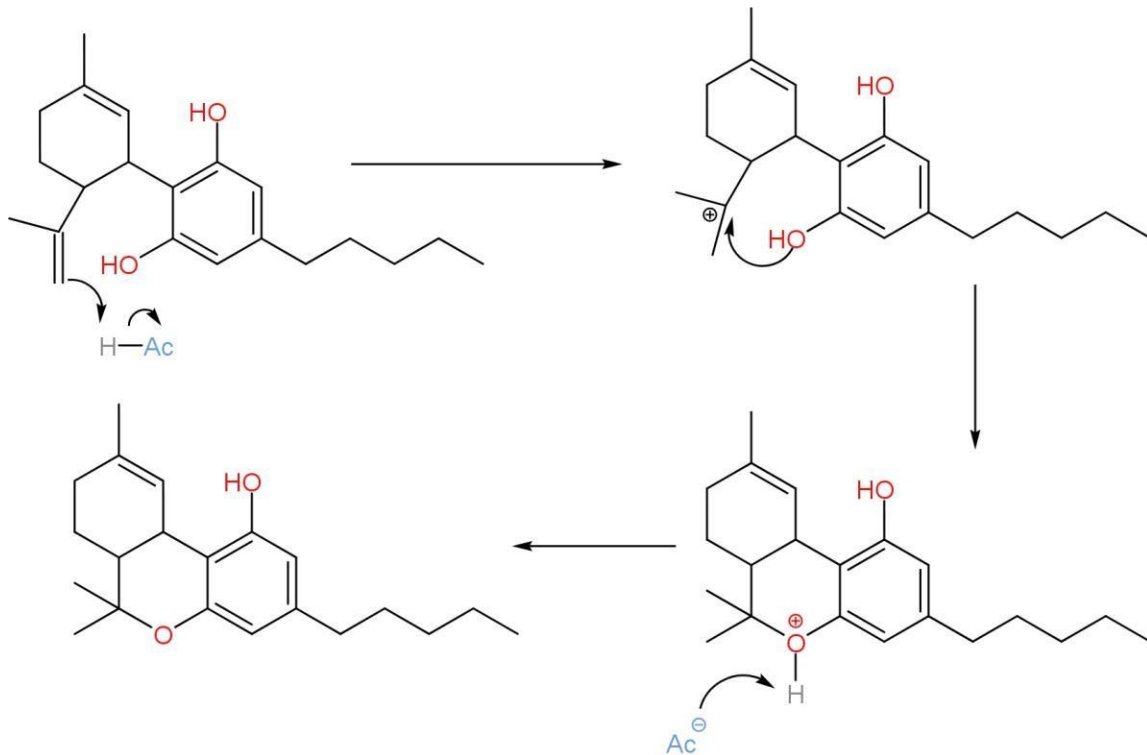


Figura 21. Mecanismo de isomerización ácida de CBD a THC. Nota: Se debe considerar que esta reacción es en realidad un equilibrio reversible. (Fuente: Kiselak et al., 2020)

Esta reacción ha sido desarrollada utilizando ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido acético. Si bien en los tres casos se describió la presencia de THC, es importante precisar que también fueron descritos múltiples subproductos derivados tanto de CBD como de THC y fue únicamente en el ensayo con ácido sulfúrico que se describió una isomerización del 100% del CBD inicial. (Kiselak et al., 2020)

Es importante mencionar también que si bien autores como los mismos Kiselak et al. (2020) sugieren que esta reacción de isomerización se puede llevar a cabo en las condiciones fisiológicas del estómago humano dado el bajo valor de pH del medio, otros autores como Nahler et al. (2017) han realizado simulaciones del medio estomacal y su interacción con el CBD, concluyendo que no existe evidencia de la presencia de subproductos de isomerización de CBD en las condiciones del estómago humano. Dado que los ensayos realizados por Kiselak et al. (2020) implicaron condiciones ideales de solubilidad en EtOH, así como

temperaturas altas (70°C), es posible dar explicación a la nula producción de derivados de isomerización de CBD en el estómago humano.

3.4.3 Mecanismo de biosíntesis de CBD.

Biosíntesis en los tricomas

De acuerdo con Tahir et al. (2021), la biosíntesis del CBDA, así como del resto de los fitocannabinoides se lleva a cabo al interior de los tricomas resinosos y en menor medida en otros tejidos vegetales de los ejemplares de *C. sativa*.

Naturalmente la biosíntesis de fitocannabinoides es un mecanismo de resiliencia ante estímulos continuos de radiación UV para la *C. sativa*. (Gülck & Moller, 2020)

El proceso de biosíntesis implica una serie de reacciones bioquímicas que pueden ser descritas en cuatro etapas:

1. En un paso inicial, la enzima tetrakétido sintasa (TKS) cataliza la condensación de dos moléculas de hexanoil-CoA con una de malonil-CoA para producir un intermediario denominado 3,5-dioxodecanoil-CoA. Este intermediario se somete a una nueva condensación con la enzima TKS para producir un equivalente de 3,5,7-trioxododecanoil-CoA. (Taura et al., 2007)
2. El equivalente producido de 3,5,7-trioxododecanoil-CoA sufre una ciclación y aromatización enzimática por acción de la enzima ácido olivetólico ciclasa (OAC). Esta reacción implica la pérdida de una molécula de coenzima A y la producción de ácido olivetólico (OLA). (Gagne et al., 2021)
3. Una enzima prenil transferasa inserta un grupo prenilo denominado geranil pirofosfato (GPP) en la posición (2) del anillo central de resorcinol. Esta inserción produce ácido cannabigerólico (CBGA), el cannabinoide precursor por excelencia. (Fellermeier et al., 1998)
4. Múltiples enzimas intervienen para llevar a cabo la síntesis enzimática de los cannabinoides a partir del CBGA formado. En el caso particular del CBDA, es la enzima CBDA sintasa la responsable de su producción. (Flores-Sánchez, 2008)

El mecanismo de biosíntesis anteriormente detallado se encuentra representado con mayor detalle en la Figura 22.

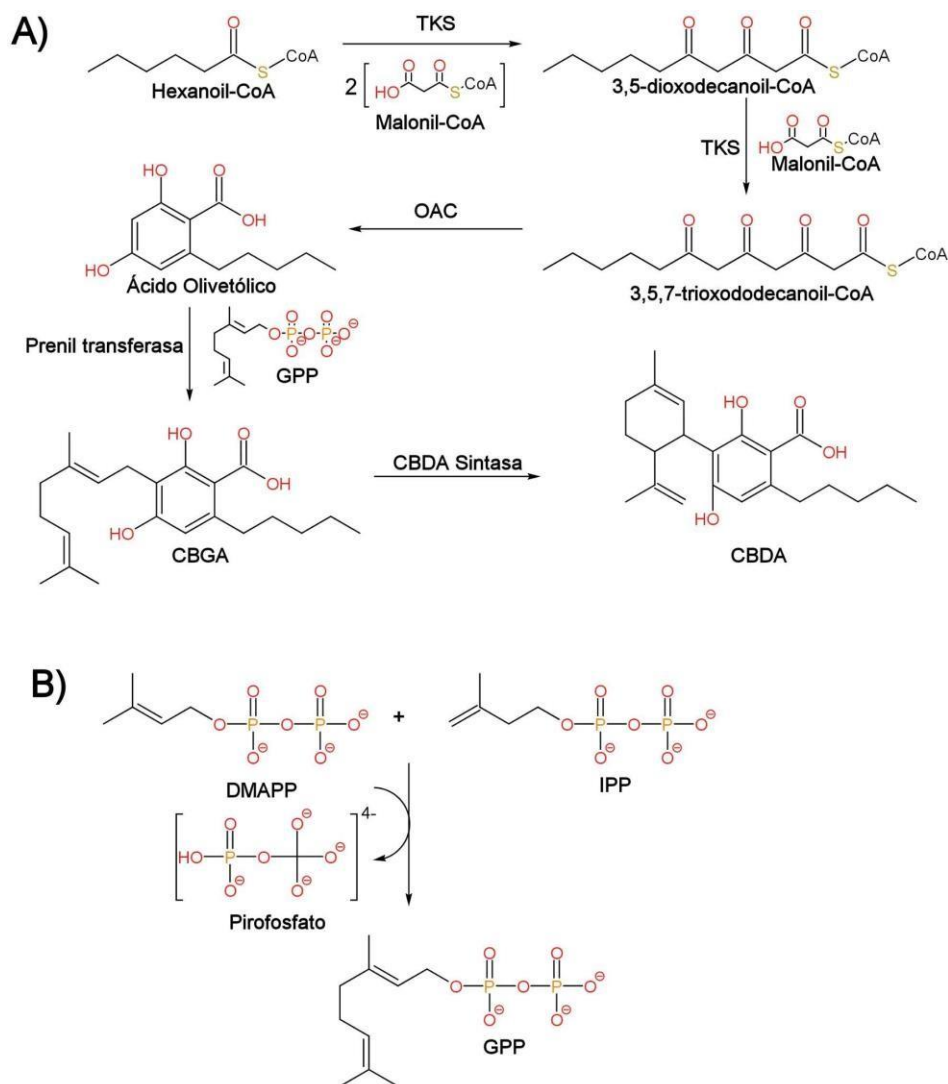


Figura 22. (A): Mecanismo generalizado de biosíntesis de ácido cannabidiólico (CBDA). Se aprecian las moléculas y enzimas involucradas. (B): Reacción enzimática de síntesis de geranyl pirofosfato, el grupo prenil que se adiciona al ácido olivetólico (OLA) para dar lugar a la formación de CBGA. (DMAPP: Dimetil alil pirofosfato, IPP: Isopentenil pirofosfato). Fuente: Elaboración propia con datos de Tahir et al., 2021.

3.4.4 Biotecnología del CBD

Ensayos de biosíntesis de CBDA en levaduras.

Los pioneros en llevar a cabo la biosíntesis microbiana total del ácido cannabidiólico fueron el Dr. Xiaozhou Luo y sus colaboradores en el año 2019. (Luo et al., 2019) A continuación, se detallan las generalidades del mecanismo desarrollado:

1. Ensayo de producción de ácido olivetólico (OLA).

1.1 La metodología siguió el mismo mecanismo de biosíntesis ya descrito en los tricomas de flores femeninas de *C. sativa* por autores como Tahir et al. (2021).

En un primer paso se introdujeron a una cepa de *Saccharomyces cerevisiae* los genes que en la *C. sativa* codifican para la síntesis de las enzimas tetrakétido sintasa (TKS) y ácido olivetólico ciclasa (OAC). Dicha cepa se denominó **yCAN01**.

1.2 En segundo lugar se comprobó la producción de ácido olivetólico, sin embargo, dada la baja concentración de hexanoil-CoA en el medio celular de *S. cerevisiae*, únicamente fueron detectables 0.2 ppm. El problema se resolvió introduciendo a la cepa **yCAN01** el gen **CsAAE1**, que codifica para una enzima acil activadora que promueve la transformación del ácido hexanoico en hexanoil-CoA.

Tras la incorporación de ácido hexanoico al medio, la producción por la cepa de *S. cerevisiae* (**yCAN02**) se incrementó hasta 3 ppm de OLA y en un medio con galactosa la producción fue de 1.6 ppm de OLA para una cepa **yCAN03**.

2. Producción de ácido cannabigerólico (CBGA).

En una segunda metodología alterna, se evaluó la transformación de ácido olivetólico (OLA) a CBGA. Para este propósito, a una cepa denominada **yCAN10** se le introdujo el gen que codifica para la síntesis de la enzima geranil transferasa (la prenil transferasa que adiciona el GPP al OLA), sin embargo, no se apreció actividad enzimática alguna.

Para solucionar este problema se realizó una búsqueda de enzimas alternativas, llegando a nueve candidatas:

- NphB - Una enzima prenil transferasa de *Streptomyces sp.*
- HIPT1L y HIPT2 - Dos enzimas prenil transferasa de *H. lupulus*.
- CsPT2 a CsPT7 - Seis enzimas descritas en el transcriptoma de *C. sativa* y caracterizadas en la base de datos del programa *BLAST*.

Estas nueve enzimas candidatas fueron introducidas a la cepa **yCAN10**, obteniendo las cepas **yCAN12** a **yCAN20** que posteriormente fueron cultivadas con una concentración de 1mM de ácido olivetólico. Únicamente la cepa **yCAN14**, cepa que expresó la enzima **CsPT4** mostró producción de CBGA a una concentración cercana a las 136 ppm CBGA con una $K_m = 6.73 \pm 0.26 \mu\text{M}$.

3. Integración de los mecanismos de producción de OLA y CBGA.

Finalmente, el siguiente paso fue la integración de las dos metodologías. Para ello, se realizó la transferencia de los genes asociados a la síntesis de las enzimas **CsTKS**, **CsOAC** y **CsAAE1** a la cepa **yCAN14**, dando como producto la cepa **yCAN31**, cepa que mostró potencial de producción de CBGA a partir de ácido hexanoico y galactosa (7.2 ppm y 1.4 ppm respectivamente).

El último paso fue la inserción del gen que codifica para la síntesis del ácido cannabidiólico (CBDA). Dicha cepa se denominó **yCAN41** y mostró capacidad de biosintetizar CBDA a partir de ácido hexanoico y galactosa con rendimientos de 4.3µg/L y 4.2 µg/L respectivamente.

Una representación esquemática de los mecanismos de biosíntesis previamente detallados se encuentra en la Figura 23.

El estudio realizado es, en palabras de los mismos Luo et al. (2019), la base para los ensayos de biosíntesis industrial o a gran escala de cannabinoides potencialmente aplicables en medicina pues esta fue la primer obtención de una cepa con plena capacidad biosintética de fitocannabinoides, pues el ensayo no sólo se enfocó en la biosíntesis de CBDA, si no de otros ácidos cannabinoides como el THCA, el CBDVA o el THCVA.

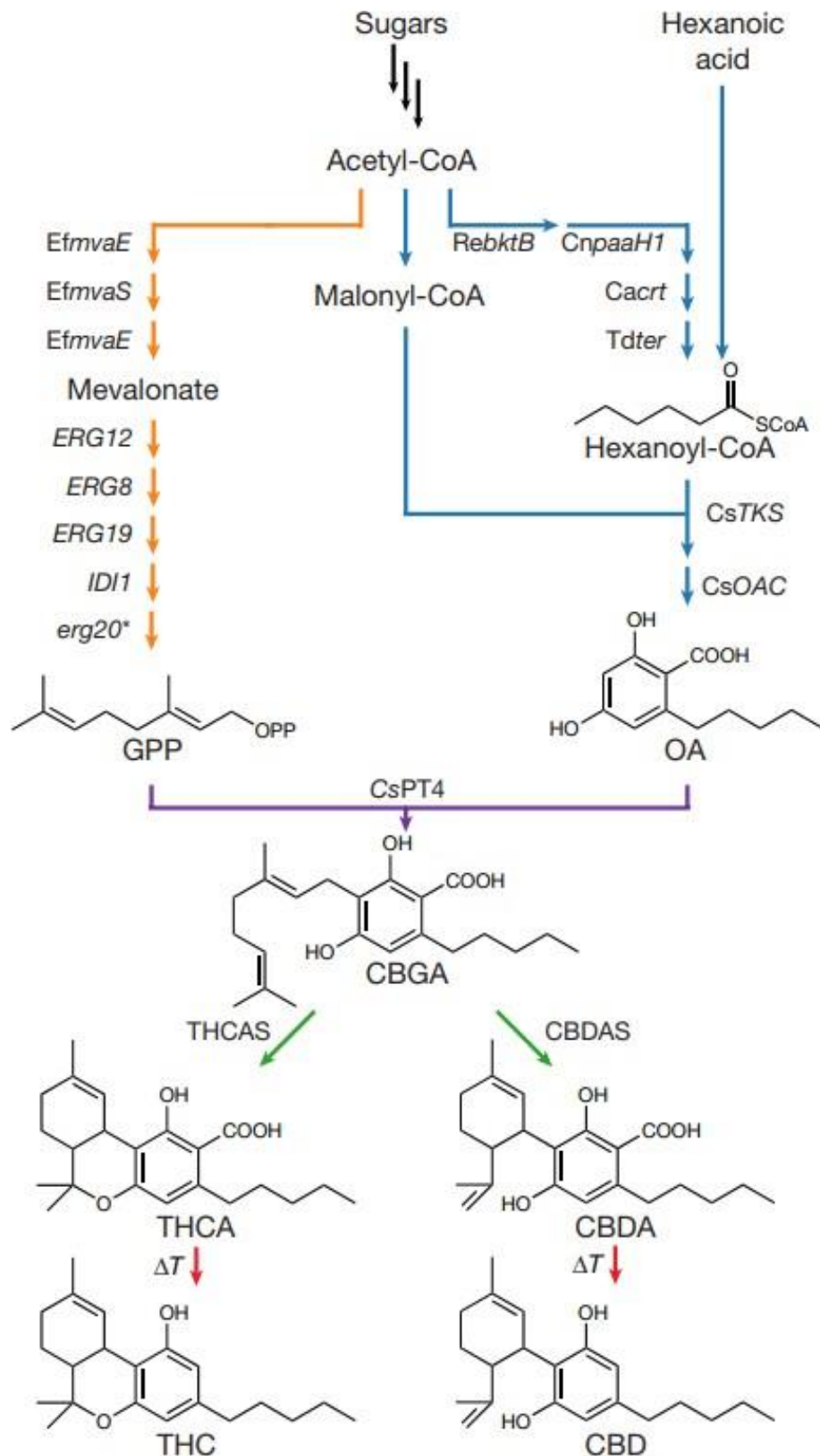


Figura 23. Esquema que expone el mecanismo biosintético seguido para las transformaciones y reacciones enzimáticas llevadas a cabo en las cepas de *S. cerevisiae* para la síntesis de CBDA. Tomado de: Luo et al., 2019.

4. Capítulo III. Legislación del cannabis y el CBD.

4.1 Situación legal de la *C. sativa*

A pesar de considerarse históricamente un elemento botánico medicinal de alta relevancia, la *Cannabis sativa* ha sido objeto de penalización en la mayor parte del mundo. En la actualidad continúa siendo mayor el número de países que han asignado prohibiciones a todo tipo de consumo de marihuana que aquellos que han optado por legislar en favor de la despenalización o legalización. (Yu et al., 2020)

4.1.1 Situación legal internacional

Uso terapéutico de la *C. sativa*.





















El primer esfuerzo internacional por despenalizar el uso medicinal o terapéutico de la *C. sativa* se suscitó en Estados Unidos. Específicamente fue el estado de California en el año de 1996 con la aprobación de la Proposición 215, una ley que permitía la siembra y posesión de marihuana medicinal a todo individuo sometido a tratamientos de cáncer, glaucoma, dolores crónicos, artritis, migraña o toda enfermedad cuyos síntomas se pudieran tratar con esta. Adicionalmente, la relevancia de la Proposición 215 radicaba en la apertura dada a los profesionales de la salud para recomendar la cannabis medicinal, eliminando las penas legales derivadas de estas recomendaciones. (LAO, 1996)

A raíz de la Proposición 215 en California, en 1998 los estados de Washington, Oregon, Alaska, Nevada y el Distrito de Columbia aprobaron plenamente el uso medicinal de *C. sativa* y en el año 2000 fue aprobada el estado de Colorado. (Mark, 2010)

Casi al mismo tiempo, en el año 2001, el Departamento de Salud de Canadá estableció las bases para la regularización del uso de *C. sativa* medicinal. Las regulaciones de marihuana con propósitos médicos (MMPR) indican las recomendaciones de uso para esclerosis múltiple, cáncer, epilepsia, artritis, así como otras condiciones que lo ameriten siempre que así lo indique un profesional de la salud. (Cox, 2021)

A partir de estos antecedentes y hasta la fecha son cada vez más los países que han dirigido sus esfuerzos legislativos hacia la legalización o despenalización del uso terapéutico de la *C. sativa*. En la Tabla 9 se muestra un listado del estatus legal del uso medicinal de la cannabis en los países del G20.

Tabla 9. Estatus legal del uso terapéutico de *C. sativa* en países del G20. Fuente: elaboración propia con información de Martin, 2021).

País		Estatus legal	Desde el año	País		Estatus legal	Desde el año
	Argentina	Legal	2017		Italia	Legal	2013
	Alemania	Legal	2017		España	Ilegal (<i>Sativex</i> excepción)	2005 <i>Sativex</i> (en Cataluña)
	India	Legal	2020		Turquía	Ilegal (<i>Sativex</i> excepción)	2016
	Arabia Saudita	Ilegal	N/A		Indonesia	Ilegal	N/A
	Brasil	Legal	2015		México	Legal	2017
	Japón	Ilegal	N/A		Australia	Legal	2019
	Canadá	Legal	2001		Sudáfrica	Legal	2018
	Corea del Sur	Legal	2018		Reino Unido	Legal	2018
	Rusia	Ilegal	N/A		Estados Unidos	Legal (ilegal en algunos edos.)	1996
	China	Ilegal	N/A		Francia	Ilegal	N/A

Uso recreativo de la *C. sativa*.

De forma paralela al uso medicinal creciente de la cannabis en el mundo, ha tomado fuerza el debate en torno a la legalización o despenalización del aprovechamiento recreativo de la *C. sativa*. (Álvarez et al., 2017)

De acuerdo con Cuoto (2014), dicho debate encuentra su fundamento en múltiples argumentos, entre los que resaltan:

- La falta de control de calidad ha sido uno de los causantes de problemáticas toxicológicas. Un marco jurídico y la construcción de normatividad alrededor de las buenas prácticas agrícolas, buenas prácticas de manufactura y buenas prácticas de comercio permitiría reducir significativamente los riesgos asociados a falsificaciones, adulteraciones o sustituciones parciales de la materia prima.

- El potencial toxicológico de la *Cannabis* es inferior al mostrado por muchas otras sustancias de venta libre en el mercado como las bebidas alcohólicas y el tabaco.
- La lógica de la legalización o despenalización recreativa de la cannabis en muchos países se basa en contrarrestar los efectos de la violencia, la corrupción, el crimen organizado y el narcotráfico, es decir, es una estrategia de seguridad social que busca erradicar el mercado ilícito.

El primer país que dio el paso hacia la legalización total de la *C. sativa* no solo como un elemento medicinal si no como un elemento recreativo fue la República Oriental del Uruguay en el año 2013. (Cuoto, 2014)

El día 31 de julio del año 2013 el congreso aprobó un proyecto en torno a la regulación de la producción, distribución, posesión y consumo tanto medicinal como recreativo de la *C. sativa*. En la Figura 24 se aprecia un esquema generalizado de dicho proyecto de regulación.

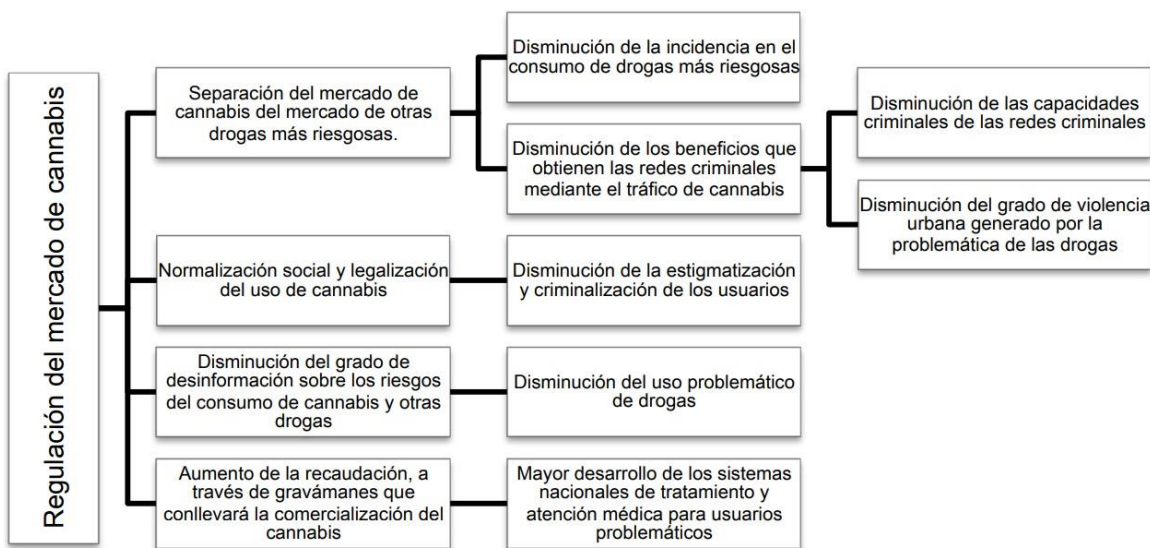



Figura 24. Generalidades de los objetivos del proyecto de ley 19.172 regulatoria de *C. sativa* en la República Oriental del Uruguay en el año 2013. (Tomado de Sanjurjo, 2013).

En la Tabla 10 se enlistan algunas de las generalidades de la ley 19.172 de la República Oriental del Uruguay.

Tabla 10. Algunas generalidades de la Ley 19.172 de Uruguay respecto a la regulación de la cannabis medicinal y recreativa. (Fuente: Ley 19172, 2013)

	Ley 19.172: Marihuana y sus derivados. Control y regulación del estado de la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución.
Art. III - A)	Toda plantación debe ser autorizada por el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA)
Art. III - B)	La industrialización y el expendio de flores, aceites, extractos, jarabes u otras preparaciones con $\text{Conc}_{\text{THC}} > 1\%$ deben ser autorizadas por el IRCCA.
Art. III - E)	Se permite la plantación, cultivo y cosecha de hasta seis plantas femeninas de <i>C. sativa</i> en el hogar con un máximo de recolección de 480 g anuales.
Art. III - G)	El expendio de <i>C. sativa</i> medicinal requerirá prescripción médica mientras que el no medicinal no podrá superar los 40 g mensuales por usuario.

De la misma forma, en la Figura 25 se aprecia una fotografía de los empaques de mariguana medicinal disponible para comercialización en farmacias y expendios de la República Oriental del Uruguay.





Figura 25. Ejemplo de un empaque de mariguana o *C. sativa* en venta en las farmacias del territorio uruguayo. Su precio al mes de marzo de 2022 oscila los UYU \$350 (MXN \$170) con un contenido de 5 g. Fuente: (Diario El Independiente)

Si bien Uruguay pasó a la historia por ser la primera nación que legalizó plenamente el consumo recreativo de la *Cannabis sativa* en 2013, es importante mencionar que un año antes, en diciembre de 2012, algunos estados en Estados Unidos ya habían dado ese primer paso en el proceso legislativo. (Yu et al., 2020)

Tal es el caso de los estados de Washington y Colorado que en el año 2012 aprobaron la iniciativa 502 y la enmienda 64 respectivamente. Las características de estas leyes que marcaron la historia de la legalización recreativa de cannabis en Estados Unidos se encuentran comparadas en la Tabla 11.





















Tabla 11. Comparativa de las generalidades de las primeras dos leyes aprobadas en los Estados Unidos respecto al consumo recreativo de *Cannabis*. (Fuente: Elaboración propia)

Enmienda 64 de Colorado 	Iniciativa 502 de Washington 
Características (Colorado Cannabis¹)	Características (Washington State Dept. of Health²)
Adultos mayores a 21 años pueden legalmente poseer hasta tres plantas de <i>C. sativa</i> en un espacio privado y cerrado.	El autocultivo se limita únicamente a fines medicinales. Todo adulto mayor de edad puede poseer hasta cuatro ejemplares de plantas, pero sin propósito recreativo.
El consumo recreativo únicamente puede llevarse a cabo en inmuebles privados, clubes sociales, espacios especialmente designados, actividades especialmente designadas.	La posesión de flores de cannabis se limita a 1 oz, 16 oz de producto infusionado o 72 oz de líquido.
No se permite el consumo recreativo de cannabis en parques o plazas públicas, espacios federales o vehículos (aun sin movimiento).	Queda prohibido consumir cannabis y sus subproductos en lugares públicos como parques, estacionamientos, eventos masivos, restaurantes o cines. Únicamente en sitios privados o lugares especialmente designados para ese propósito.
Queda estrictamente prohibido operar vehículos o maquinaria pesada bajo los efectos de la cannabis recreativa.	Queda estrictamente prohibido operar vehículos o maquinaria pesada bajo los efectos de la cannabis recreativa.
Las flores de <i>Cannabis sativa</i> y sus derivados en cualquier presentación son comercializados en cualquiera de los múltiples dispensarios oficialmente designados. Únicamente mayores de 21 años.	Las flores de <i>Cannabis sativa</i> y sus derivados en cualquier presentación son comercializados en cualquiera de los múltiples dispensarios oficialmente designados. Únicamente mayores de 21 años.
[1]: Colorado Cannabis. https://cannabis.colorado.gov/medical-marijuana [2]: Washington State Department of Health. https://doh.wa.gov/you-and-your-family/marijuana/medical-marijuana/patient-information/possession-amounts	

Posterior a la legalización de la *Cannabis* recreativa en estos dos estados, otros estados continuaron con estas acciones legislativas. Solo tres años después los estados de Alaska, Oregon y el Distrito de Columbia ya habían legislado en favor del consumo recreativo de *Cannabis* y para el año 2021 los estados de California, Massachusetts, Nevada, Maine, Vermont, Michigan, Illinois, Arizona, Montana, Nueva Jersey, Nueva York, Nuevo México, Virginia y Connecticut, así como los territorios no incorporados de Guam e Islas Marianas del Norte habían también logrado aprobaciones de consumo recreativo de *Cannabis*. (DISA, 2022)

En la Tabla 12 se aprecia el estatus legal de la *C. sativa* y sus derivados con propósito recreativo en algunos países del G20.

Tabla 12. Estatus legal del uso recreativo de *C. sativa* en países del G20. Fuente: Elaboración propia.

País		Estatus legal	Desde el año	País		Estatus legal	Desde el año
	Argentina	Despenalizado	2009		Italia	Despenalizado	2019
	Alemania	Ilegal	N/A		España	Despenalizado	2015
	India	Ilegal (excepto <i>bhang</i> ¹)	N/A		Turquía	Ilegal	N/A
	Arabia Saudita	Ilegal	N/A		Indonesia	Ilegal	N/A
	Brasil	Ilegal	N/A		México	Despenalizado	2021
	Japón	Ilegal	N/A		Australia	Despenalizado (ilegal en algunas provincias)	2018
	Canadá	Legal	2018		Sudáfrica	Legal	2018
	Corea del Sur	Ilegal	N/A		Reino Unido	Ilegal	N/A
	Rusia	Ilegal	N/A		Estados Unidos	Legal (ilegal o despenalizado en algunos estados)	2012
	China	Ilegal	N/A		Francia	Ilegal	N/A

[1]: *Bhang* o *bhanga* es una bebida tradicional de la India que cuenta con un alto valor cultural y religioso en el hinduismo. Esta se elabora principalmente con *cannabis* y presenta efectos psicotrópicos. Se considera la única excepción a la Ley de Narcóticos de 1985 de la India que prohíbe toda forma de consumo de *C. sativa*. (India Times, 2022)

4.1.2 Situación legal en México

La historia legislativa hacia la regularización de la *Cannabis sativa* y sus derivados en México inició en el año 2009 y surgió como una estrategia de seguridad más que como una medida con visión terapéutica o de apertura recreativa. (Barreto & Madrazo, 2015)

El camino legislativo de la *Cannabis sativa* en México se encuentra condensado en la Tabla 13.

Tabla 13. Generalidades de la historia legislativa de la *C. sativa* o marihuana en la República Mexicana.
Fuente: Elaboración propia.

Suceso	Año	Descripción	Fuente (s)
Ley de Narcomenudeo	2009	<p>Se establece en la Ley General de Salud la tabla de orientación y dosis máximas para consumo personal; fijando cantidades de posesión no punibles. La posesión superior a dichas cantidades se considera narcomenudeo y una posesión 1000 veces superior se considera narcotráfico.</p> <p>En el caso de la marihuana o cannabis se especifica una dosis máxima de 5 g para consumo personal e inmediato.</p> <p>El objetivo principal de esta ley era tipificar el narcomenudeo para garantizar certidumbre jurídica en los individuos que eran detenidos con posesión de alguna droga o sustancia abiertamente ilícita. De hecho, la estadística sobre ocupación carcelaria por delitos contra la salud era del 5.5% en 2002, 7.2% en 2005, 8.6% en 2009 y únicamente 2.1% en 2013, exponiendo la importancia de la Ley de Narcomenudeo como una herramienta para discernir entre consumidores y narcomenudistas.</p>	Kanter, 2016
Dictamen de la Suprema Corte	2015	<p>En el mes de noviembre del año 2015 se dio uno de los precedentes más relevantes para el camino legislativo en México; la Suprema Corte dio la autorización para que un grupo de personas pertenecientes a la Sociedad Mexicana de Uso Personal Responsable y Tolerante pudieran sembrar y consumir marihuana para su propio uso.</p> <p>La misma Suprema Corte declaró por mayoría que la prohibición del cultivo de cannabis de consumo personal era inconstitucional.</p>	BBC News, 2015
Legalización del uso médico	2017	<p>Se realizaron modificaciones importantes tanto a la Ley General de Salud como al Código Penal Federal, entre las que destacan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eliminar el estatus de prohibición de la marihuana para permitir su siembra, cultivo, cosecha, preparación, adquisición, posesión, comercio, transporte, suministro, empleo y uso con fines médicos y científicos. • Se precisa que el THC es una sustancia que no representa riesgo para la salud en conc. < 1%, por lo que los productos con concentraciones del 1 % o menos de tetrahidrocannabinol, podrán comercializarse, exportarse e importarse con base en la regulación sanitaria. 	El País, 2017
Dictamen de la Suprema Corte	2018	<p>El dictamen del año 2018 dio entrada al concepto de marihuana recreativa. La SCJN aprobó dos amparos que reiteraban la inconstitucionalidad de la prohibición del consumo recreativo y personal, sentando la jurisprudencia en relación con la regulación del consumo personal de <i>Cannabis</i>. La SCJN señala que el derecho al libre desarrollo de la personalidad permite que todo adulto mayor de edad decida libremente respecto a sus actividades lúdicas.</p> <p>No obstante, el consumo de <i>Cannabis</i> recreativo está sujeto a la autorización de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios y continúa estrictamente prohibida</p>	ADN Político, 2018

		la comercialización y distribución de la <i>Cannabis</i> en territorio nacional.	
Avances legislativos	2021	<p>El día 10 de marzo la H. Cámara de Diputados aprobó la Ley que Regula el Cannabis para uso lúdico.</p> <p>Entre las cuestiones más relevantes que esta ley considera resaltan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se emitirán licencias para cultivo, transformación, comercialización, exportación/importación e investigación. • Adultos mayores de edad podrán sembrar, cultivar, cosechar, aprovechar, preparar, portar, transportar y consumir hasta 28 g de cannabis. • Se podrán tener hasta un máximo de 6 plantas en un inmueble propio y privado. • La venta de <i>Cannabis</i> será a través de establecimientos autorizados para ese propósito y estará prohibida a menores de edad. • Queda prohibido operar maquinaria pesada o conducir bajo los efectos de la <i>Cannabis</i>. • Se especificaron las condiciones de etiquetado de los productos de Cannabis con advertencias para la salud dirigidas a menores, mujeres en periodo de lactancia o embarazo. • El consumo únicamente se podrá realizar en inmuebles particulares o clubes sociales, así como en recintos o eventos especialmente designados para ese propósito. <p>Es importante mencionar que pese a la aprobación de la H. Cámara de Diputados, la modificación que esta realizó en el dictamen obliga a un nuevo paso por el senado, por lo cual el proceso legislativo se encuentra en curso actualmente.</p>	González, 2021
Dictamen de la Suprema Corte	2021	<p>El día 28 de junio del 2021, la SCJN decretó por mayoría una Declaratoria General de Inconstitucionalidad (DGI) respecto a los artículos que impedían cultivo y consumo de cannabis. El presidente de la SCJN denominó “un día histórico para las libertades, la consolidación del libre desarrollo de la personalidad en el uso recreativo de la cannabis”</p> <p>En la DGI se especifica que es COFEPRIS la institución responsable de establecer los lineamientos asociados al cultivo y consumo.</p> <p>La SCJN exhortó al poder legislativo para avanzar en la regulación de la cannabis recreativa con el objetivo de brindar certeza jurídica a usuarios y consumidores.</p>	Cano, 2021

4.2 Situación regulatoria de los productos con CBD.

En lo que a medicamentos refiere, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América al día de hoy ha aprobado el uso de cuatro medicamentos derivados de la *Cannabis*: *Epidiolex* (cannabidiol), *Marinol* (dronabinol), *Syndros* (dronabinol) y *Cesamet* (nabilona), sin embargo, la misma agencia regulatoria ha indicado que no ha dado aprobación a ningún otro producto derivado de *Cannabis* incluyendo

cannabidiol (CBD), argumentando que su uso puede representar riesgos graves de seguridad o eficacia. (Office of the Commissioner FDA, 2020a)

Para comprender el alza exponencial de desarrollo y comercialización de suplementos con CBD en los Estados Unidos es importante exponer el papel de la Ley Agrícola del 2018. El día 20 de diciembre del 2018 el presidente Donald Trump firmó la legalización de la producción de cáñamo industrial, eliminándolo de la lista de sustancias controladas. (USDA, 2019)

La misma ley define el concepto de cáñamo como:

Cáñamo: “La planta o parte de la planta de *Cannabis sativa L.*, incluyendo semillas y todos los derivados, extractos, cannabinoides y sus isómeros, ácidos, sales, sales de isómeros con una concentración de delta-9-tetrahidrocannabinol inferior a 0.3% en base seca”.

La Ley Agrícola entonces representó un detonante para el desarrollo de un gran número de productos que incorporan CBD en su formulación. Una gran cantidad de cosméticos, suplementos alimenticios, alimentos y bebidas se han formulado desde entonces. Sin embargo, la FDA ha lanzado diversos comunicados alertando a la población respecto a las empresas que violan la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C) a través de la comercialización ilegal de productos con CBD. Al mismo tiempo, la FDA informa que ha apercibido diversas empresas cuyos productos sugieren el diagnóstico, tratamiento, curación, mitigación o prevención de una enfermedad. Según el portal de búsqueda de cartas de advertencia de la FDA, son cerca de 64 las advertencias que ha emitido respecto a productos no aprobados que incurren en una violación a la Ley FD&C. (Office of the Commissioner, 2020b)

Pese al estatus que la FDA ha asignado, el desarrollo de productos ha escalado exponencialmente y hasta las empresas alimentarias transnacionales han incorporado formulaciones con CBD. De hecho, es tal la derrama económica alrededor de los productos que incorporan cannabinoides que múltiples autores y expertos señalan que es la FDA quien está obligada a acelerar la creación del marco legal regulatorio. (Reiley, 2019)

Los productores que incorporan declaraciones de salud tienen la obligación legal de incorporar al etiquetado de los productos la leyenda:

Estas declaraciones no han sido evaluadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos. Este producto no está destinado a diagnosticar, tratar, curar o prevenir enfermedad alguna.

“These statements have not been evaluated by the FDA. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease”.

como un descargo de responsabilidad (*disclaimer*) para conocimiento de los consumidores y ante posibles consecuencias legales. (FDA, 2019)

En México, desde el año 2018, la Comisión Federal para la Prevención Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) ha liberado 38 productos con CBD a través de solicitudes de evaluación sanitaria. (Martínez & Quiroga, 2019)

De estos 38 productos, 21 son suplementos alimenticios, 9 son cosméticos, 6 son alimentos y 2 son materias primas.

La Figura 26 muestra un ejemplo de un informativo elaborado por la COFEPRIS respecto a los productos con CBD.



Figura 26. Informativo elaborado por COFEPRIS respecto a la importancia de verificar el número de autorización en alimentos y suplementos alimenticios. Tomado de COFEPRIS Facebook.

5. Capítulo IV. Tendencias del desarrollo de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios con CBD.

5.1 Alimentos con cannabidiol.

A raíz de los múltiples estudios alrededor del impacto del cannabidiol en la salud humana y de forma paralela a los avances legislativos relativos al consumo de cannabinoides a nivel internacional, han sido múltiples los desarrollos de alimentos que incorporan CBD en su formulación de diversas formas. (Kanabus et al., 2021)

Dada su alta liposolubilidad, la incorporación de cannabinoides como el CBD en formulaciones de alimentos se realiza a través de extractos oleosos. Es común la solubilización de estos extractos en materias grasas de consumo frecuente como el aceite de coco, aceite de oliva, mantequilla, margarinas, etcétera. (Ramella et al., 2020)

Otra posibilidad para la incorporación de CBD en alimentos es el uso de extractos base alcohol principalmente en alimentos que serán sometidos a horneado u otros tratamientos térmicos que favorezcan la volatilización del alcohol. (Charlotte 's Web, s.f.)

Es importante también considerar las implicaciones técnicas que conlleva el uso de extractos oleosos para la elaboración de algunos alimentos. Muchos de estos alimentos se clasifican como sistemas de emulsión de tipo aceite en agua (*Oil in water*), lo cual demanda la utilización de agentes surfactantes que garanticen la dispersión apropiada del material lipídico, garantizando homogeneidad en la matriz alimentaria. (Kanabus et al., 2021)

5.1.1 Clasificación de alimentos con CBD

La amplia gama de alimentos con CBD se puede clasificar de acuerdo con lo expresado en la Tabla 14.

Tabla 14. Clasificación de los alimentos con cannabidiol reportados a la fecha. Fuente: elaboración propia.

Clasificación	Descripción	Fuente
Productos de panificación o repostería	El desarrollo y comercialización de estos productos se ha extendido significativamente en los últimos años. En el caso puntual de los productos de panificación y repostería, ha existido una creciente tendencia de adición de la harina de cáñamo como materia prima dadas sus bien descritas propiedades nutricionales como la presencia de ácidos grasos esenciales, particularmente ácido linoleico y α -linolénico. Los productos de bollería, <i>croissants</i> , donas, galletas, <i>cupcakes</i> ,	Rusu et al., 2021 DeCoster, 2022

	<p><i>pancakes, brownies, muffins, waffles</i>, pasteles, tartas, pays o <i>cakepops</i> infusionados con extractos de CBD son ampliamente distribuidos y comercializados tanto en tiendas de autoservicio como en cafeterías y clubes sociales especializados, principalmente en países como Estados Unidos, Canadá y algunos de la Unión Europea.</p> <p>Recientemente el día 10 de marzo de 2022, en la ciudad de Rockford, Illinois fue inaugurado el establecimiento <i>Wake-n-bakery</i>, una tienda especializada en la venta de productos de repostería infusionados no solo con CBD si no con THC, demostrando el potencial que tienen los establecimientos de este tipo de comercios.</p>	
Productos de confitería	<p>Los productos de confitería representan probablemente el mercado de alimentos con CBD más grande en la actualidad. Se han descrito caramelos macizos, caramelos blandos, gomas de mascar, jarabes, gomitas y chocolates.</p> <p>Su elaboración involucra la adición de aditivos con potencial emulsificante como los mono y diglicéridos o almidones. Asimismo, es común encontrar aceites como ingredientes en la formulación de estos productos de confitería. Por su parte los productos de chocolatería son medios ideales para la solubilización de cannabinoides dada su alta proporción de materia grasa.</p> <p>El Informe Futuro de Investigación de Mercado (MRFR) indica que se estima que el mercado de confitería con CBD alcance un valor de 10 mil millones de dólares para el año 2028.</p> <p>En la actualidad los tres países que cuentan con más empresas dedicadas a la producción y comercialización de dulces con CBD son Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido.</p>	MRFR, 2022 Kanabus et al., 2021
Productos cárnicos	<p>Esta es probablemente la categoría de alimentos infusionados con CBD de menor tamaño comercial y variedad de desarrollos. En la actualidad únicamente se han encontrado evidencias de la comercialización de carne seca, aunque en el futuro se estima el desarrollo de productos cárnicos como las salchichas, jamones o patés.</p> <p>La amplia solubilidad de los cannabinoides en medios lipídicos representa una ventaja para la formulación de estos productos cárnicos caracterizados por ser alimentos con una concentración de ácidos grasos importante.</p>	Tschorn, 2021a
Productos lácteos	<p>Análogo a los productos cárnicos, el desarrollo de alimentos lácteos infusionados con CBD se encuentra aún en una etapa muy temprana. Sin embargo, actualmente es posible encontrar helados, yogures e incluso otros productos como el kéfir.</p> <p>Una matriz alimentaria con las características de la leche y sus derivados favorece la adición de CBD al ser una matriz con múltiples moléculas de carácter proteico que presentan potencial emulsificante.</p>	Euston, 2008 Dairy Foods, 2019
Grasas y aceites comestibles	<p>Esta categoría hace referencia a múltiples materias grasas en las que el CBD es soluble. Entre las más comunes encontradas en el mercado destacan el aceite de coco, aceite de oliva, aceite de girasol y mantequilla.</p>	Kanabus et al., 2021
Fast Food o alimentos listos para consumir	<p>Múltiples cadenas de comida rápida o <i>fast food</i> así como empresas dedicadas a la producción de comidas listas para consumir han decidido incorporar materias primas o ingredientes con CBD o THC a sus formulaciones para continuar con la tendencia del CBD. Cadenas de</p>	Tschorn, 2021b

	hamburguesas, pizzas y sushi son solo algunas de las opciones disponibles actualmente.	
Otros alimentos	Esta categoría incluye otros alimentos como la miel, untables como humus, mermeladas, matcha y frutos deshidratados.	Myronenko, 2022










5.1.2 Ejemplos de alimentos con CBD








A continuación, en la Tabla 15 se muestran ejemplos de alimentos de acuerdo con la clasificación de la Tabla 14



Tabla 15. Ejemplos de algunos alimentos con cannabidiol. Se expresan las marcas, países de origen, así como un listado de sus ingredientes y se precisa respecto al contenido de CBD en estos. Fuente: elaboración propia.

Productos de panificación o repostería			
Alimento y marca	País de origen	Ingredientes	Contenido de CBD
Brownie infusionado con CBD marca <i>NatureCan</i> 	Reino Unido 	Harina de trigo, azúcar, glicerina, chispas de chocolate, cacao en polvo, proteína de chícharo, aceite de oliva, aceite de coco, goma acacia, bicarbonato de sodio, sal, cannabidiol y lecitina de soya.	42 mg/100g
Galleta vegana de chispas de chocolate infusionada con CBD marca <i>CBD-FX</i> . 	Estados Unidos 	Harina de trigo, aceite de palma, agua, azúcar, melaza, chispas de chocolate, mono y diglicéridos, lecitina de girasol, sal, ácido cítrico, extracto de cáñamo.	47 mg/100g
Barra de cereales y almendras con chocolate infusionada con CBD marca <i>SNAAC CBD</i> . 	Estados Unidos 	Miel orgánica, almendras tostadas, harina de avena, cacao en polvo, concentrado de jugo de manzana, aceite de cártamo, azúcar de caña, chocolate oscuro, semillas de cáñamo, semillas de chía, proteína de chícharo, aceite de coco, extracto de cáñamo.	32.6 mg/100g
Panqué tipo <i>muffin</i> infusionado con CBD marca <i>Euphoria</i> 	República Checa 	Azúcar, harina de trigo, almidón de trigo, proteína de suero de leche, aceite de palma, jarabe de glucosa, mono y diglicéridos, sal, agentes leudantes, extracto de cáñamo.	20 mg /100g

Productos de confitería			
Alimento y Marca	País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
<p>Gomitas variedad de sabores y formas marca <i>Smilz</i> con CBD</p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Extracto de cáñamo, jarabe de maíz, azúcar, grenetina, ácido fumárico, jugo de uva concentrado, ácido cítrico, ácido láctico, lactato de calcio, glicerina, saborizantes naturales, dióxido de silicio y colorantes artificiales.</p>	<p>328mg/100g (10 mg/pza)</p>
<p>Paletas de caramelo macizo sabores variados marca <i>Hemp Bombs</i></p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Azúcar, jarabe de maíz, extracto de cáñamo, ácido málico, saborizantes naturales y artificiales, colorantes artificiales, BHT.</p>	<p>235mg/100g (40 mg/pza)</p>
<p>Barra de chocolate con leche infusionada con CBD y THC marca <i>Dixie</i></p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Azúcar, leche en polvo, manteca de cacao, pasta de cacao, lecitina de soya, saborizante natural de vainilla, aceite de THC y aceite de CBD.</p>	<p>200 mg CBD/100g 200 mg THC/100 g</p>
<p>Gomitas de sabores frutales infusionadas con CBD marca <i>CBDbies Chillitas</i></p> 	<p>México</p> 	<p>Azúcares añadidos (Jarabe de agave y azúcar), agua purificada, pectina, ácido cítrico, extracto de cáñamo, sabores naturales, colorantes naturales.</p>	<p>202.7 mg/100g (5mg/pza)</p>

Productos cárnicos y productos lácteos			
Alimento y Marca	País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
<p>Carne seca de res infundada con CBD de sabores original y teriyaki marca <i>Kushie Bites</i></p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Carne de res, azúcar morena, salsa de soya, sal, concentrado de res, saborizantes, extracto de cáñamo.</p>	<p>892.8 mg/100g (250mg/pack)</p>
<p>Helado de yogurt a granel sabor <i>Hemp Matcha</i> marca <i>Yogland</i></p> 	<p>Reino Unido</p> 	<p>Harina de arroz, leche, aceite de coco, almidón modificado, emulsificantes, goma guar, CMC, maltitol, stevia, extracto de cáñamo.</p>	<p>1 mg CBD / porción</p>
<p>Helado de sabores variados infundado con CBD</p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>N/E</p>	<p>33.8 mg/100 mL</p>
Grasas y aceites comestibles			
Alimento y Marca	País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
<p>Aceite de oliva infundado con CBD marca <i>Ariston</i>.</p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Aceite de oliva, extracto de cáñamo.</p>	<p>20 mg/100mL</p>
<p>Aceite de coco infundado con CBD marca <i>Just CBD</i>.</p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Aceite de coco orgánico, extracto de cáñamo.</p>	<p>300mg/100mL 15mg/cda</p>

<p>Mantequilla clarificada orgánica infundada con CBD marca <i>Cannadorra</i></p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Grasa de mantequilla y extracto de cáñamo.</p>	<p>N/E</p>
<p>Otros alimentos</p>			
<p>Alimento y Marca</p>	<p>País de Origen</p>	<p>Ingredientes</p>	<p>Contenido de CBD</p>
<p>Crema de cacahuete infundada con CBD marca <i>FloChi</i>.</p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Cacahuates tostados, azúcar, aceite de palma, sal y extracto de cáñamo.</p>	<p>110 mg/100g</p>
<p>Humus infundado con CBD marca <i>Themptation</i>.</p> 	<p>Reino Unido</p> 	<p>Garbanzo, agua, aceite de cáñamo, aceite de oliva, semillas de cáñamo, semillasde ajonjolí, jugo de limón, ajo, sal, comino, ácido cítrico, paprika.</p>	<p>N/E</p>
<p>Miel infundada con CBD marca <i>Haughton Honey</i>.</p> 	<p>Reino Unido</p> 	<p>N/E</p>	<p>250 mg/100g</p>

<p>Surtido de frutos deshidratados infusionados con CBD marca <i>Just CBD</i>.</p> 	<p>Estados Unidos</p> 	<p>Frutos mixtos deshidratados, dióxido de azufre, azúcar de caña y extracto de cáñamo.</p>	<p>500 mg/envase</p>
--	---	---	----------------------

N/E: No especificado.

5.2 Bebidas con CBD

5.2.1 Generalidades técnicas.

La formulación de bebidas con cannabinoides demanda la dispersión de las moléculas de CBD en el medio líquido. Dado que el CBD no es un compuesto soluble en agua, su incorporación en medios líquidos se lleva a cabo en forma de emulsiones de tipo aceite en agua, en las cuales agentes tensoactivos o surfactantes promueven la agregación micelar de la fracción lipídica que contiene el CBD. (Chen & Rogers, 2019)

El mecanismo de emulsificación de los extractos lipídicos con CBD en un medio acuoso se encuentra detallado en la Figura 26.

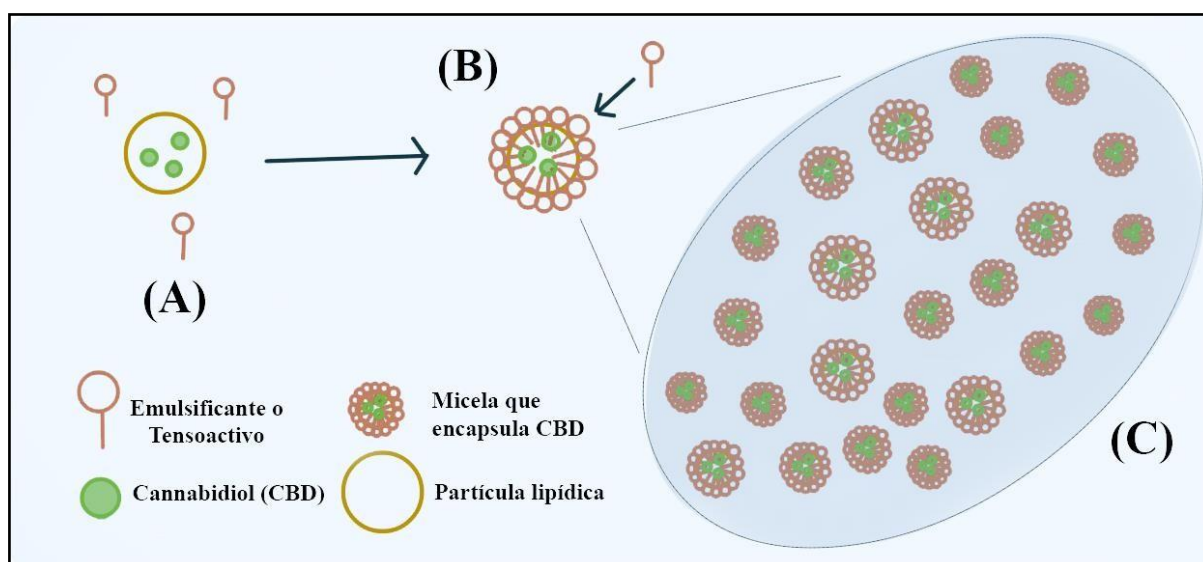


Figura 27. Mecanismo simplificado de emulsificación de extractos oleosos de CBD en agua. En una primera etapa se presenta interacción entre el tensoactivo y la partícula lipídica (A), agregándose en micelas de fácil dispersión en agua (B). Finalmente se muestra una representación de la dispersión de las micelas en el medio acuoso (C). Fuente: Elaboración propia con información de Chen & Rogers, 2017.

Los agentes tensoactivos son moléculas que se caracterizan por ser de naturaleza anfifílica, es decir, cuentan con una fracción de alta polaridad y una fracción de baja polaridad. Dicha naturaleza anfifílica promueve su interacción en la interfase de fluidos no miscibles como el agua y el aceite, promoviendo el fenómeno de emulsificación, estabilizando la dispersión de las partículas agregadas en las estructuras denominadas micelas. (Jiménez et al., 2010)

En formulaciones descritas de bebidas y suplementos alimenticios con CBD, los agentes emulsificantes más comunes son polisacáridos, proteínas, fosfolípidos y acilglicéridos. En la Figura 28 se muestra la estructura de tres de los agentes emulsificantes más comúnmente empleados según Kanabus et al., 2021.

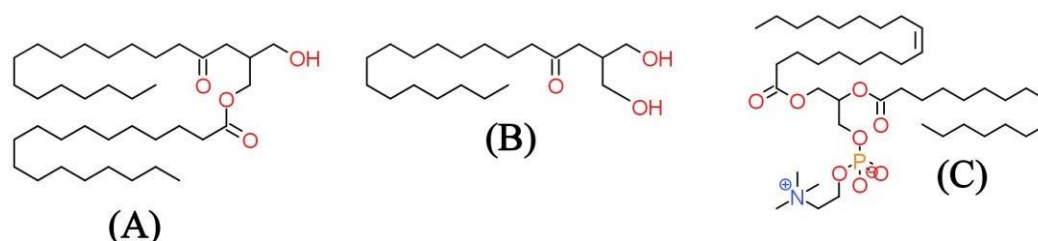


Figura 28. Estructuras moleculares de tres de los más importantes compuestos tensoactivos: Mono y diglicéridos (B) y (A) respectivamente y lecitina (C). Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo con los mismos Kanabus et al. (2021), la importancia de un apropiado proceso de emulsificación al desarrollar alimentos, bebidas y suplementos alimenticios radica también en el efecto protector que la encapsulación del material lipídico ejerce sobre la potencial oxidación de la fracción lipídica en el producto.









5.2.2 Bebidas alcohólicas y no alcohólicas con CBD: generalidades y ejemplos.













De forma paralela al crecimiento del mercado de alimentos, el sector de bebidas con cannabinoides ha mostrado un crecimiento importante en los últimos años y aún se encuentra lejos de llegar a su nivel de potencial. Durante la *Cannabis Drink Expo* de 2021 en Chicago, se presentó la estadística relativa a la población que está migrando desde el consumo de bebidas alcohólicas hacia bebidas infusionadas con cannabinoides. En los Estados Unidos, el 22% de las personas que reducen su consumo de etanol han optado por el consumo de bebidas con THC o CBD. (Hand, 2022)

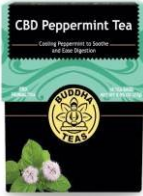









Bethany Gómez, la directora de *Brightfield Group*, la agencia de investigación del mercado de productos cannábicos más importante de los Estados Unidos señaló durante la *Cannabis Drink Expo* del 2021 que pese a que en un inicio el mercado de bebidas con CBD o THC se limitaba a limonadas y té helado, en la actualidad se ha visto un crecimiento muy importante en la sofisticación de los desarrollos. (Hand, 2022)









En la Tabla 16 se muestran algunos ejemplos con clasificación de bebidas con CBD disponibles actualmente en el mercado global.





Tabla 16. Clasificación y ejemplos de bebidas alcohólicas y bebidas no alcohólicas con contenido de CBD.
Fuente: Elaboración propia.

Bebidas No alcohólicas				
Jugos, néctares y bebidas derivadas de frutas y hortalizas				
Bebida y Marca		País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
Néctar de mango, naranja y piña infundido con CBD marca <i>Forth</i> .		Estados Unidos 	Agua purificada, jugo concentrado de mango, jugo concentrado de naranja, jugo concentrado de piña, saborizantes naturales, ácido cítrico, pectina, ácido málico, extracto de cáñamo.	4 mg / 100 mL
Shot de manzana, espinaca y rooibos infundido con CBD marca <i>Sir Fruit</i>		Sudáfrica 	N/E	10 mg/100mL (10 mg/shot)
Shot sabor coco con piña infundido con CBD marca <i>Marley</i>		Estados Unidos 	Agua, azúcar de caña, saborizante natural de coco, saborizante natural de piña, extracto de jengibre, extracto de hierba de limón, extracto de cáñamo.	41 mg/100mL (25mg/shot)
Néctar de mango infundido con CBD marca <i>EXALT</i>		Estados Unidos 	Jugo de naranja, agua purificada, jugo de mango concentrado, jugo de piña concentrado, extracto de jengibre, jugo de limón concentrado, extracto de albahaca, CBD.	4.56mg /100mL

Refrescos y bebidas carbonatadas			
Bebida y Marca	País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
Bebida carbonatada sabor limón infusionada con CBD marca <i>Sati</i> .	 Estados Unidos 	Agua carbonatada, azúcar de caña, ácido cítrico, extracto de raíz de rhodiola, triglicéridos de cadena media, extracto de cáñamo con CBD.	6.47mg/100mL (23mg/env)
Bebida carbonatada sabor limón sin azúcar infusionada con CBD marca <i>Sprig</i>	 Estados Unidos 	Agua carbonatada, eritriol, saborizante natural de limón, goma arábica, ácido cítrico, extracto de té negro, stevia, CBD.	5.63mg/100mL (20mg/env)
Bebida carbonatada sabor frambuesa infusionada con CBD marca <i>WYLD</i> .	 Estados Unidos 	Agua carbonatada, azúcar, jarabe de tapioca, jugo de frambuesa concentrado, pectina, aceite de coco, lecitina de girasol, extracto de cáñamo y ácido cítrico.	7.04mg/100mL (25mg/env)
Refresco sabor cola infusionado con CBD marca <i>Sparkling CBD</i>	 Estados Unidos 	Agua carbonatada, néctar de agave orgánico, saborizantes naturales, ácido cítrico, extracto de cáñamo PCR (<i>Phytocannabinoid rich</i>)	5.63mg/100mL (20mg/env)
Café, té e infusiones			
Bebida y Marca	País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
Granos de café para molienda infusionados con CBD marca <i>Strava</i>	 Estados Unidos 	Granos de café arábica colombiano y extracto de cáñamo.	29.41mg/100g (4 mg/serv)
Café helado (<i>cold brew</i>) marca <i>Mary Joe</i> infusionado con CBD.	 Estados Unidos 	Agua filtrada, extracto de café orgánico y extracto de cáñamo.	7.5 mg/100 mL (15mg/200mL)

<p>Infusión de menta en paquetes individuales con CBD marca <i>Buddha Teas</i>.</p>		<p>Estados Unidos</p> 	<p>Hojas de menta orgánica deshidratada y extracto de cáñamo emulsificado.</p>	<p>333 mg/100 g (5mg/bolsa)</p>
<p>Bebidas vegetales</p>				
<p>Bebida y Marca</p>		<p>País de Origen</p>	<p>Ingredientes</p>	<p>Contenido de CBD</p>
<p>Bebida vegetal de semillas mixtas infusionada con CBD marca <i>Good Hemp</i></p>		<p>Reino Unido</p> 	<p>Agua, extracto de malta, semilla de cáñamo, lecitina de girasol, goma gelana, extracto de cáñamo.</p>	<p>6 mg/100mL (60mg/L)</p>
<p>Bebidas alcohólicas¹</p>				
<p>Cervezas infusionadas</p>				
<p>Bebida y Marca</p>		<p>País de Origen</p>	<p>Ingredientes</p>	<p>Contenido de CBD</p>
<p>Cerveza estilo IPA baja en alcohol (0.5%) con infusión de CBD marca <i>Hop&Hemp</i></p>		<p>Reino Unido</p> 	<p>Agua, malta de cebada, maltodextrina, extracto de cáñamo, lúpulo.</p>	<p>2.42mg/100mL (8mg/bot)</p>
<p>Cerveza estilo <i>New England IPA</i> con 5°GL e infusión de CBD marca <i>Green Times Brewery</i>.</p>		<p>Reino Unido</p> 	<p>Agua, malta de cebada, avena, lúpulo, levadura, extracto de cáñamo.</p>	<p>3.03mg/100mL (10mg/bot)</p>
<p>Cerveza marca <i>Medicator</i> de la empresa <i>Long Trail Brewing Co</i> infusionada con CBD.</p>		<p>Canadá</p> 	<p>N/E</p>	<p>N/E</p>

Hard seltzers				
Bebida y Marca		País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
Bebida alcohólica carbonatada tipo <i>Hard Seltzer</i> marca <i>Mello Moose</i> con 4°GL e infusión de CBD		Reino Unido 	Agua, alcohol neutro, ácido cítrico, saborizantes artificiales, sucralosa, sorbato de potasio, extracto de cañamo.	3.03mg/100 mL (10mg/bot)
Destilados y licores				
Bebida y Marca		País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
Ginebra con 40°GL infusionada con CBD marca <i>Colorado High</i> de la destilería <i>Silent Pool</i> .		Estados Unidos 	Ginebra destilada infusionada con extracto de cañamo. Contiene lecitina de soya.	40mg/100mL (200mg/bot)
Vodka con 40°GL infusionado con cañamo marca <i>Colorado High</i> .		Estados Unidos 	Vodka infusionado con extracto de cañamo. Contiene lecitina de soya.	N/E
Concentrado alcohólico con bourbon para coctelería con 50°GL marca <i>Mountain Elixirs</i> .		Estados Unidos 	Bourbon añejo de 7 años, extracto de cereza, saborizante de cereza, saborizante de canela, extracto de cañamo.	224.71mg/100 mL (200mg/bot)

Bebidas energéticas				
Bebida y Marca		País de Origen	Ingredientes	Contenido de CBD
Bebida energética con cafeína marca <i>Rocket High</i> de la empresa <i>CBD Life</i> .		México 	Agua carbonatada, azúcar, ácido cítrico, saborizante natural de frutas mixtas, benzoato de sodio, extracto de manzanilla, guaraná, cafeína y 0.6% de CBD.	0.6 mg/100mL (3 mg/lata)
Bebida energética con cafeína marca <i>SoStoned</i> de la empresa <i>Euphoria</i> .		República Checa 	Agua, azúcar, ácido cítrico, taurina, cafeína, extracto de cáñamo, sorbato de potasio, aspartame, acesulfame K.	N/E

¹Es importante considerar que la Administración de Alimentos y Medicamentos del Gobierno de los Estados Unidos menciona que el consumo de CBD con etanol puede potencializar los efectos de sedación y somnolencia, incrementando el riesgo de accidentes. Asimismo, el CBD puede causar daño hepático cuando se consume con etanol en dosis altas o de forma crónica. (FDA, 2020)
N/E: No especificado.

5.3 Suplementos alimenticios con CBD

De acuerdo con los datos del grupo investigador de mercado *The Brightfield Team*, en el año 2016 el mercado global de suplementos alimenticios derivados del cáñamo ascendía a un valor de USD \$170M con una proyección para el año 2025 de USD \$16B. (Brightfield Team, 2021)

A pesar del tamaño del mercado y los múltiples potenciales efectos sobre la salud del consumidor, la FDA advierte sobre la problemática derivada de la producción no regulada de suplementos alimenticios sin registro. La falta de un marco normativo que especifique límites de adición o dosificaciones ideales para la formulación de suplementos alimenticios puede resultar en dinámicas de consumo con potencial riesgo para la salud. (FDA, 2021)

5.3.1 Formas farmacéuticas (FF) más comunes para la formulación de suplementos alimenticios con CBD.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina define una forma farmacéutica como *el producto proveniente de la transformación de un principio activo o de una asociación de los mismos mediante procedimientos farmacotécnicos a fin de conferirles características físicas particulares para*

su adecuada dosificación y conservación que faciliten su administración y acción farmacológica. (ANMAT, 2017)

Existen múltiples FF, sin embargo, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios señala que las FF aceptadas para suplementos alimenticios son aquellas de vía oral, entre las que se encuentran las cápsulas, extractos, emulsiones, suspensiones, jarabes, polvos, soluciones y tabletas. (Cofepris, 2016)

La clasificación de las formas farmacéuticas más comunes para suplementos con CBD se encuentra detallada en la Tabla 17.

Tabla 17. Formas farmacéuticas de suplementos alimenticios con CBD disponibles en la actualidad. Fuente: Elaboración propia.

Forma farmacéutica	Características	Fuente	Ejemplo
Cápsulas	FF sólida que contiene el principio activo (CBD) acompañado de excipiente dentro de una cubierta soluble que generalmente es de gelatina. El excipiente o vehículo en los suplementos con CBD es un aceite vegetal.	Crippa et al., 2022	Cápsulas de gelatina blanda con 750 mg de CBD en vehículo de ácidos grasos de cadena media marca <i>CBDfx</i> . 30 caps. 
Extractos oleosos	Son FF líquidas o semisólidas obtenidas a través de la extracción del CBD con disolventes apropiados. La mayoría de los extractos con CBD disponibles para comercialización en la actualidad son base oleosa con aceites vegetales.	al Ubeed et al., 2022	Extracto oleoso de CBD en aceite de semilla de cáñamo. 2000 mg CBD en 10 mL. 
Extractos alcohólicos o hidroalcohólicos.	Son FF líquidas obtenidas a través de la extracción del CBD con alcoholes (principalmente etanol) mediante procesos de maceración. Los extractos resultantes se denominan tinturas.	León, 2017	Tintura alcohólica de CBD (440 mg) Cont. neto: 30 mL. 

5.4 Análisis del contenido de CBD en alimentos, bebidas y suplementos.

Es importante mencionar que los impedimentos normativos para el uso de cannabinoides siempre contemplan los límites de THC y no precisan respecto a las concentraciones permitidas de CBD. De hecho, autores como Pavlovic et al. (2018) advierten que la falta de regulación sobre estos productos representa a su vez la falta de certeza o garantía de calidad para los consumidores.

Uno de los problemas más comunes que derivan de la falta de especificaciones de adición, métodos de prueba y auditoría hacia las empresas que elaboran y comercializan productos con CBD es el error de etiquetado. Un estudio realizado en 88 productos con CBD de 31 compañías diferentes en los Estados Unidos demostró que el 55% de los productos evaluados tenían variaciones en la concentración de CBD declarada. (Bonn-Miller et al., 2017)

Para garantizar la calidad y la inocuidad en estos alimentos, el análisis químico de los cannabinoides como el CBD es el aspecto técnico de mayor relevancia. Principalmente la cuantificación tiene como objetivo garantizar que la concentración de cannabinoides como el CBD se encuentre por debajo de los límites establecidos según normativas o marcos de referencia correspondientes. (Kanabus et al., 2021)

Las tres técnicas de análisis químico cuantitativo más comúnmente empleadas en los análisis de cannabinoides son:

- a) **Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS):** El análisis por GC-MS es empleado generalmente para la detección de cannabinoides neutrales dada la descarboxilación de derivados ácidos en el horno de la columna durante la volatilización. Es posible derivatizar para prevenir las reacciones de descarboxilación y así poder cuantificar cannabinoides totales. La derivatización se realiza a través de esterificación o reacción con N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoroacetamida. (Fodor & Molnar-Perl, 2017)

Autores como Ciolino et al. (2018) han llevado a cabo el análisis del contenido de CBD, CBDA, THC y THCA en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios a través de GC-MS.

b) Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS)

De acuerdo con Kanabus et al. (2021), la técnica de LC-MS representa una ventaja respecto a la GC-MS ya que no existe necesidad de derivatizar pues la baja temperatura de operación no promueve las reacciones de descarboxilación en los derivados ácidos de cannabinoides. Diversos estudios como los realizados por DiMarco et al. (2021) han cuantificado la concentración de THC y CBD en alimentos, bebidas, suplementos alimenticios, aceites esenciales de cáñamo y otros derivados del cáñamo.

c) Cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC) acoplada a detección UV.

La técnica de HPLC ha sido una herramienta que ha demostrado mayores límites de detección, sin embargo, sus desventajas son la baja sensibilidad analítica que limita la detección de cannabinoides que se encuentran en baja concentración en la matriz alimentaria. En general, el uso del HPLC se ha enfocado a la determinación de cannabinoides en matrices como flores de cannabis y aceites esenciales. (Brighenti et al., 2017)

Dosis recomendada de CBD.

Existe un debate en torno a la dosis diaria recomendada para consumo de CBD. La empresa *Cannabis pharma s.r.o.* de la República Checa en su solicitud de aprobación de suplementos alimenticios con CBD ante el Reglamento de Ejecución de la Unión Europea así como ante la guía de aplicación para autorización de nuevos alimentos de la Autoridad de Seguridad Alimentaria Europea (EFSA) sugiere que, de acuerdo con la información toxicológica y de seguridad recopilada, la ingesta diaria propuesta para CBD en alimentos y suplementos alimenticios es de **130 mg** o **1.86mg/kg p.c.** (Cannabis pharma, 2019)

Por su parte la Asociación Europea de Cáñamo Industrial sugiere una dosis diaria de **1-2 mg/kg p.c.** basado en su recopilación de evidencias clínicas. (EIHA, 2018)

5.5 Otros aspectos relevantes del CBD en una matriz alimentaria.

Otro aspecto relevante alrededor del desarrollo de alimentos con CBD es la descripción de los fenómenos físicos y químicos que ocurren en el CBD contenido en la matriz alimentaria en función de agentes externos como el oxígeno, la luz o la temperatura a través del tiempo. (Kanabus et al., 2021)

La identificación de los potenciales cambios moleculares del CBD en una matriz alimentaria es una herramienta para mejorar el desarrollo de productos: La selección de aditivos (conservadores, emulsificantes, etc.), la modificación del perfil de algunos macrocomponentes o la utilización de un empaque apropiado son solo algunos de los aspectos más importantes a considerar cuando se desarrollan alimentos formulados con cannabinoides como el CBD.

5.5.1 CBD como agente antioxidante.

Algunos autores han realizado ensayos del potencial antioxidante que presentan los cannabinoides ante la presencia de radicales libres. Dada la aromaticidad del anillo de resorcinol, la molécula de CBD promueve la estabilización de especies radicalarias. (Dawidowicz et al., 2021)

Una de las técnicas de evaluación del potencial antioxidante de un compuesto es la prueba de la reacción con 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) una especie radicalaria de alta estabilidad. En esta técnica se mide la concentración de los radicales DPPH que se mantuvieron después de la interacción con el CBD a través de espectrofotometría. (Dawidowicz et al., 2021)

Un estudio demostró que los ensayos de inhibición de radicales como DPPH con extractos de *Cannabis* con concentraciones variadas de CBD y THC expusieron resultados de potencial antioxidante equiparables con el ácido ascórbico, resveratrol y epigallocatequin galato. (Hacke et al., 2019)

Otros autores como Tura et al. (2019) también han comparado el potencial antioxidante del CBD aislado con moléculas como el alfa-tocoferol en ensayos de oxidación en aceites de girasol y de oliva. En ambos casos se comprobó un potencial antioxidante notable.

En la Figura 29 se muestra un esquema generalizado de las reacciones de neutralización de radicales DPPH.

La importancia de las propiedades antioxidantes del CBD no solo radica en el efecto neuroprotector descrito en la Tabla 6, si no en el potencial efecto como agente antioxidante en una matriz alimentaria. Ya que las reacciones de rancidez lipídica oxidativa se llevan a cabo a través de mecanismos radicalarios donde se involucran las especies reactivas de oxígeno, es importante considerar la transformación del CBD cuando ejerce un efecto de estabilización de radicales libres al momento de determinar la vida de anaquel de un producto, pues en matrices

alimentarias infusionadas con extractos de cáñamo que cuenten con concentraciones lipídicas altas, estén expuestas a oxígeno, estímulos de radiación o a la presencia de iones metálicos, existe una probabilidad más alta de pérdida de CBD biodisponible. (Tura et al., 2019)

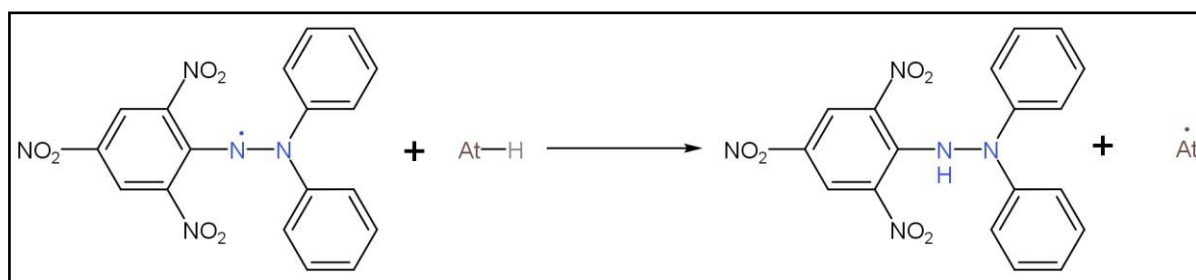


Figura 29. Esquema generalizado de la reacción de un compuesto antioxidante con el radical DPPH. Fuente: elaboración propia.

5.5.2 Interacción con la temperatura y la luz.

El efecto de los factores físicos como la temperatura y la luz sobre el CBD es un parámetro importante a considerar para evaluar la calidad de los productos. El primer estudio que evaluó la degradación de cannabinoides en función del tiempo se basaba en el almacenamiento de flores de *C. sativa* en diversas condiciones de luz y temperatura por 98 semanas. Cuando se almacenaron las flores en la oscuridad a una temperatura de 5°C se observó que la reducción del contenido de algunos cannabinoides fue de 10%, sin embargo, el almacenamiento sometido a la luz del sol directa a una temperatura de 20°C expuso una reducción de la concentración de cannabinoides en un 63%, demostrando el impacto de la temperatura y la luz en la cinética de descomposición de cannabinoides como el CBD. (Fairbairn, 1976)

Autores como Olejar & Kinney (2021) sugieren que ciertos cannabinoides como el CBD están sujetos a la degradación progresiva cuando se encuentran expuestos al oxígeno ambiental, disminuyendo su concentración y produciendo compuestos no deseados.

Según los resultados obtenidos por Citti et al. (2018), el impacto de las altas temperaturas únicamente se observa en la reducción del contenido de derivados ácidos de cannabinoides como el CBDA o el THCA en condiciones de temperatura superiores a los 100°C, incrementando la concentración de CBD neutro, demostrando que la cuantificación de CBD en productos que fueron sometidos a tratamientos térmicos debe considerar el incremento de la concentración producto de las reacciones térmicas de descarboxilación.

A raíz de la importancia del monitoreo de las concentraciones de cannabinoides en alimentos o suplementos alimenticios, algunos autores han estudiado la influencia de otros componentes en la matriz alimentaria sobre el contenido de cannabinoides. Por ejemplo Wolf et al. (2016) estudiaron el efecto del horneado de diferentes formulaciones de brownies con THC y CBD para cuantificar el contenido de estos en el producto final. Sus resultados concluyeron que, en el caso específico de los brownies, no existía diferencia significativa en las concentraciones de THC y CBD en los productos terminados, demostrando que la matriz alimentaria no tuvo impacto o interacción con la fracción de cannabinoides. (Wolf et al., 2016)

Es importante realizar más estudios alrededor de la interacción de otros componentes de la matriz alimentaria como nutrimentos o aditivos alimentarios con los cannabinoides presentes.

6. Conclusiones y perspectivas

La recopilación de los antecedentes históricos de uso de la *C. sativa* permitió dimensionar su relevancia no sólo como una planta medicinal milenaria, si no como un elemento cultural tan importante, que refleja su valor en las tendencias crecientes actuales de procesamiento y consumo. Asimismo, los estudios técnicos relacionados con los procesos de extracción, producción, transformación y consumo que fueron incluidos en el presente trabajo, condujeron a la descripción de técnicas que representan posibilidades alternativas de la industria para hacer más eficientes las metodologías actuales.

Al mismo tiempo, las generalidades terapéuticas, fisiológicas y metabólicas recopiladas permitieron la correlación de las dosificaciones en productos actuales tanto con los potenciales riesgos a la salud, como con las declaraciones de salud que múltiples empresas han asignado a los productos alimenticios con CBD, demostrando que, si bien existe un potencial favorecedor de aplicación, también existen múltiples consideraciones toxicológicas para tomar en cuenta. De hecho, los estudios analizados respecto a la interacción del CBD con el alcohol, sugieren que el consumo de bebidas alcohólicas con contenido de cannabinoides, como las ejemplificadas en este trabajo, puede representar un riesgo para la salud de los consumidores, por lo que es importante realizar más estudios y contemplar estas interacciones al momento de abrir un debate normativo relativo a las bebidas con CBD.

Es necesario realizar más estudios específicos de las interacciones del CBD con otros componentes en una matriz alimentaria como una herramienta para mejorar las formulaciones de alimentos y bebidas hacia el futuro. Es importante hacer énfasis en la relevancia industrial y comercial de los estudios y ensayos de producción biotecnológica de cannabinoides como una metodología que sustituya a la extracción a partir de biomasa, eliminando a su vez los

obstáculos y costos agronómicos del cultivo de cáñamo.

Finalmente, el análisis de la situación regulatoria sobre los productos infusionados con cannabinoides como el CBD expuso la necesidad de construir normativas enfocadas en la cadena de producción de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios con CBD como una medida de prevención de riesgos sanitarios, pues la nula información oficial por parte de agencias reguladoras respecto a las pruebas que garanticen la calidad en procesos y productos, sumada con el crecimiento exponencial proyectado para el mercado de productos con CBD puede desencadenar problemáticas de salud pública de alta relevancia.

Dado que en múltiples países, incluido México, existen productos infusionados con CBD de venta libre (incluso para menores de edad), es necesaria la difusión gubernamental de información clara, disponible y bien sustentada respecto a las dosis recomendadas de consumo de CBD para adultos, concluyendo finalmente que la responsabilidad de un mercado seguro de CBD corresponde tres personajes: Las empresas productoras mediante buenas prácticas de manufactura, los gobiernos a través de las agencias reguladoras que dicten normativas específicas de producción y difundan información oportuna y a los consumidores mediante prácticas de consumo responsable.

7. Bibliografía

1. Abanades, S., Cabrero, A., & Fiz, J. (2005). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*, 20(1), 190–192. <http://public-files.prbb.org/publicacions/9511f434-4494-4e68-9ad8-b56c3b6aba88.pdf>
2. Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. H. (1940a). Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *Journal of the American Chemical Society*, 62(1), 196–200. <https://doi.org/10.1021/ja01858a058>
3. Adams, R., Baker, B. R., & Wearn, R. B. (1940b). Structure of Cannabinol. III. Synthesis of Cannabinol, 1-Hydroxy-3-n-amyloxy-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran-1.

Journal of the American Chemical Society, 62(8), 2204–2207.
<https://doi.org/10.1021/ja01865a083>

4. Adams, R., Pease, D. C., Cain, C. K., & Clark, J. H. (1940c). Structure of Cannabidiol. VI. Isomerization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinol, a Physiologically Active Product. Conversion of Cannabidiol to Cannabinol. Journal of the American Chemical Society, 62(9), 2402–2405. <https://doi.org/10.1021/ja01866a040>
5. Adams, R., Aycock, B. F., & Loewe, S. (1948). Tetrahydrocannabinol Homologs. XVII.1. Journal of the American Chemical Society, 70(2), 662–664. <https://doi.org/10.1021/ja01182a067>
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT. (2016, junio). Usos Terapéuticos de los Cannabinoides (IURETS005_20160602_ANMAT). INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA. http://www.anmat.gov.ar/ets/ets_cannabinoides.pdf
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2017). ANMAT-MED-FPA 060–00 1050. Formas Farmacéuticas. Opinión Pública ANMAT. Recuperado 14 de marzo de 2022, de <https://opinionpublica.anmat.gob.ar/proyectos/210.pdf>
8. ADNPolítico. (2018, 31 octubre). La Suprema Corte sienta jurisprudencia en uso recreativo de marihuana. Recuperado 12 de marzo de 2022, de <https://politica.expansion.mx/mexico/2018/10/31/la-suprema-corte-sienta-jurisprudencia-en-uso-recreativo-de-marihuana>
9. Aguillón, A. R., Leão, R. A. C., Miranda, L. S. M., & Souza, R. O. M. A. (2021). Cannabidiol Discovery and Synthesis—a Target-Oriented Analysis in Drug Production Processes. Chemistry – A European Journal, 27(18), 5577–5600. <https://doi.org/10.1002/chem.202002887>
10. al Ubeed, H. M. S., Bhuyan, D. J., Alsherbiny, M. A., Basu, A., & Vuong, Q. V. (2022). A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds

from Medicinal Cannabis. *Molecules*, 27(3), 604.
<https://doi.org/10.3390/molecules27030604>

11. Álvarez, A., Gamella, J., & Parra, I. (2017). La legalización de los derivados del cannabis en España: Hipótesis sobre un potencial mercado emergente. *Revista Adicciones - Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías*, 29(3), 195–206.
<https://www.redalyc.org/pdf/2891/289151752007.pdf>
12. Angeles Lopez, G., Brindis, F., & Cristians Niizawa, S. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 4(45).
<http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v45n4/v45n4a4.pdf>
13. Appendino, G. (2020). The early history of cannabinoid research. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali*, 31(4), 919–929. <https://doi.org/10.1007/s12210-020-00956-0>
14. Aris, N. I. A., & Morad, N. A. M. (2014). Effect of Extraction Time on Degradation of Bioactive Compounds (*Zingiber Officinale* Roscoe). *Jurnal Teknologi*, 67(4).
<https://doi.org/10.11113/jt.v67.2800>
15. Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101–106. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>
16. Barcaccia, G., Palumbo, F., Scariolo, F., Vannozzi, A., Borin, M., & Bona, S. (2020). Potentials and Challenges of Genomics for Breeding Cannabis Cultivars. *Frontiers in Plant Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.573299>
17. Barreto, A., & Madrazo, A. (2015). LOS COSTOS CONSTITUCIONALES DE LA GUERRA CONTRA LAS DROGAS: DOS ESTUDIOS DE CASO DE LAS TRANSFORMACIONES DE LAS COMUNIDADES POLÍTICAS DE LAS AMÉRICAS. *Revista ISONOMÍA*, 43(1), 151–193.
<http://www.scielo.org.mx/pdf/is/n43/n43a7.pdf>

18. BBC News. (2015, 4 noviembre). Mexico court ruling could eventually lead to legal marijuana. Recuperado 12 de marzo de 2022, de <https://www.bbc.com/news/world-us-canada-34726693>
19. Bousquet, J., Anto, J. M., Iaccarino, G., Czarlewski, W., Haahtela, T., Anto, A., Akdis, C. A., Blain, H., Canonica, G. W., Cardona, V., Cruz, A. A., Illario, M., Ivancevich, J. C., Jutel, M., Klimek, L., Kuna, P., Laune, D., Larenas-Linnemann, D., Mullol, J., . . . Zuberbier, T. (2020). Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clinical and Translational Allergy*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00323-0>
20. Brenneisen, R. (2007). Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. *Forensic Science And Medicine*, 17–49. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_2
21. Brighenti, V., Pellati, F., Steinbach, M., Maran, D., & Benvenuti, S. (2017). Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type *Cannabis sativa* L. (hemp). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 143, 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.049>
22. Brightfield Team. (2021). Hemp CBD Market Forecast. The Brightfield Team. Recuperado 14 de marzo de 2022, de <https://blog.brightfieldgroup.com/hemp-cbd-market-size>
23. Brown, D. (1998). *The Genus Cannabis* (1.a ed., Vol. 4). Harwood Academic Publishers. http://www.ssu.ac.ir/cms/fileadmin/user_upload/Moavenatha/Mdaneshjoo/e_refah/Medicinal.and.Aromatic.Plants.vol.4.Cannabis.The.Genus.Cannabis.289p.Inua_p30download.com.pdf
24. Cahn, R. S. (1931). LXXXVI.—*Cannabis Indica* resin. Part II. *J. Chem. Soc.*, 0(0), 630–638. <https://doi.org/10.1039/jr9310000630>

25. Candela García, Eva, & Espada Sánchez, José Pedro (2006). Una revisión histórica sobre los usos del Cannabis y su regulación. *Salud y drogas*, 6(1),47-70. [fecha de Consulta 11 de febrero de 2022]. ISSN: 1578-5319. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=83960103>
26. Cannabis Pharma. (2019) Summary of the dossier: ()-trans-cannabidiol applicant. Available at. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/novel-food_sum_ongoing-app_2018-0349.pdf Accessed November 30, 2019
27. Cano, M. (2021, 29 junio). La Suprema Corte de México despenaliza el uso lúdico de marihuana. *France 24*. Recuperado 12 de marzo de 2022, de <https://www.france24.com/es/am%C3%A9rica-latina/20210628-mexico-suprema-corte-justicia-despenaliza-uso-ludico-marihuana>
28. Cerino, P., Buonerba, C., Cannazza, G., D’Auria, J., Ottoni, E., Fulgione, A., di Stasio, A., Pierri, B., & Gallo, A. (2021). A Review of Hemp as Food and Nutritional Supplement. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 6(1), 19–27. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0001>
29. Chandra, S., Lata, H., & ElSohly, M. A. (2017). *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology (English Edition) (1st ed. 2017 ed.)*. Springer. 82.
30. Charlotte’s Web, Inc. (s. f.). Summary of the application: Isopropyl Alcohol (IPA) extract from Cannabis sativa L. Comisión Europea. Recuperado 13 de marzo de 2022, de https://ec.europa.eu/food/system/files/2022-02/novel-food_sum_ongoing-app_2021-2396.pdf
31. Chen, P. X., & Rogers, M. A. (2019). Opportunities and challenges in developing orally administered cannabis edibles. *Current Opinion in Food Science*, 28, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.02.005>
32. Chye, Y., Christensen, E., Solowij, N., & Yücel, M. (2019). The Endocannabinoid System and Cannabidiol’s Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00063>

33. Ciolino, L. A., Ranieri, T. L., & Taylor, A. M. (2018). Commercial cannabis consumer products part 1: GC–MS qualitative analysis of cannabis cannabinoids. *Forensic Science International*, 289, 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.032>
34. Citti, C., Pacchetti, B., Vandelli, M. A., Forni, F., & Cannazza, G. (2018). Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 149, 532–540. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.11.044>
35. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2016, 31 agosto). Suplementos Alimenticios. GOB MX Cofepris. Recuperado 15 de marzo de 2022, de <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/suplementos-alimenticios-62063>
36. Couto, V. (2014). La Legalización de la Marihuana en México. Repositorio Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Recuperado 11 de marzo de 2022, de <https://repositorio.tec.mx/ortec/bitstream/handle/11285/630109/33068001114298.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
37. Cox, C. (2021). Implications of the 2018 Canadian Cannabis Act: Should regulation differ for medicinal and non-medicinal cannabis use? *. *Health Policy*, 125(1), 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.10.016>
38. Crippa, J. A., Pereira Junior, L. C., Pereira, L. C., Zimmermann, P. M., Brum Junior, L., Rechia, L. M., Dias, I., Hallak, J. E., Campos, A. C., Guimarães, F. S., Queiroz, R. H., & Zuardi, A. W. (2022). Effect of two oral formulations of cannabidiol on responses to emotional stimuli in healthy human volunteers: pharmaceutical vehicle matters. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 44(1), 15–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1684>
39. Cunha, V.M.B.; da Silva, M.P.; da Costa, W.A.; de Oliveira, M.S.; Bezerra, F.W.F.; de Melo, A.C.; Pinto, R.H.H.; Machado, N.T.; Araujo, M.E.; de Junior, R.N.C. (2018) Carbon Dioxide Use in High-Pressure Extraction Processes. In *Carbon Dioxide Chemistry, Capture and Oil Recovery*; InTechOpen: London, UK.

40. Dairy Foods. (2019, 21 junio). Lifeway Foods intends to enter CBD category. Recuperado 13 de febrero de 2022, de <https://www.dairyfoods.com/articles/93683-lifeway-foods-intends-to-enter-cbd-category>
41. Dawidowicz, A. L., Olszowy-Tomczyk, M., & Typek, R. (2021). CBG, CBD, Δ 9-THC, CBN, CBGA, CBDA and Δ 9-THCA as antioxidant agents and their intervention abilities in antioxidant action. *Fitoterapia*, 152, 104915.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104915>
42. DeCoster, K. R. R. S. (2022, 10 marzo). Cannabinoid-infused bakery opens in Rockford called Mrs. Buckbee's Wake-N-Bakery. *Rockford Register Star*. Recuperado 13 de marzo de 2022, de <https://eu.rstar.com/story/business/2022/03/10/new-rockford-il-business-specializes-in-hemp-and-baked-goods/9443546002/>
43. de Keukeleire, D. (2000). Fundamentals of beer and hop chemistry. *Química Nova*, 23(1), 108–112. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422000000100019>
44. Der Bundesanzeiger Verlag (Gaceta de Leyes Federales). (2017). Ley de estupefacientes y otras regulaciones. Der Bundesanzeiger Verlag. Recuperado 11 de marzo de 2022, de https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl117s0403.pdf#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s0403.pdf%27%5D_1647016846309
45. Deutsche Welle. (2021, 23 junio). El auge de los complementos alimenticios durante la pandemia [Vídeo]. DW. <https://www.dw.com/es/el-auge-de-los-complementos-alimenticios-durante-la-pandemia/av-58023146>
46. Devane, W. A., Dysarz, F. A., 3rd, Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology*, 34(5), 605–613.
47. di Marco Pisciotano, I., Guadagnuolo, G., Soprano, V., Esposito, M., & Gallo, P. (2021). A survey of Δ 9-THC and relevant cannabinoids in products from the Italian

- market: A study by LC–MS/MS of food, beverages, and feed. *Food Chemistry*, 346, 128898. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128898>
48. DISA. (2022). Marijuana Legality by State. DISA Global Solutions. Recuperado 11 de marzo de 2022, de <https://disa.com/map-of-marijuana-legality-by-state>
49. El País. (2017, 29 abril). México aprueba el uso medicinal de la marihuana. Recuperado 12 de marzo de 2022, de https://elpais.com/internacional/2017/04/29/mexico/1493419178_321134.html
50. Elikottil, MBBS, J., Gupta, MD, P., & Gupta, PhD, K. (2018). The analgesic potential of cannabinoids. *Journal of Opioid Management*, 5(6), 341–357. <https://doi.org/10.5055/jom.2009.0034>
51. Euston, S. R. (2008). Emulsifiers in Dairy Products and Dairy Substitutes. *Food Emulsifiers and Their Applications*, 195–232. https://doi.org/10.1007/978-0-387-75284-6_7
52. European Industrial Hemp Association. (2018) Reasonable regulation of cannabidiol (CBD) in food, cosmetics, as herbal natural medicine, and as medicinal product. EIHA: Hürth, Germany.
53. Fairbairn, J. W. (1972). The trichomes and glands of *Cannabis sativa* L. United Nations - Office on Drugs and Crime. Recuperado 24 de enero de 2022, de https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1972-01-01_4_page005.html
54. Fairbairn, J. W., Liebmann, J. A., & Rowan, M. G. (1976). The stability of cannabis and its preparations on storage. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 28(1), 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb04014.x>
55. Farag, S., & Kayser, O. (2017). The Cannabis Plant: Botanical Aspects. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*, 3–12. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800756-3.00001-6>

56. Fellermeier, M., & Zenk, M. H. (1998). Prenylation of olivetolate by a hemp transferase yields cannabigerolic acid, the precursor of tetrahydrocannabinol. *FEBS Letters*, 427(2), 283–285. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)00450-5](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)00450-5)
57. First Post Staff. (2021). Medicinal cannabis: What it is, its legal status in India and everything you need to know. First Post. Recuperado 11 de marzo de 2022, de <https://www.firstpost.com/health/medicinal-cannabis-what-it-is-its-legal-status-in-india-and-everything-you-need-to-know-10354991.html#:~:text=In%20January%2C%20the%20Centre%20told,commercial%20cultivation%20of%20hemp%20crops.>
58. Fodor, B., & Molnár-Perl, I. (2017). The role of derivatization techniques in the analysis of plant cannabinoids by gas chromatography mass spectrometry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 95, 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.07.022>
59. Food and Agriculture Organization of the United Nations, & Nations, F. A. O. U. (2018). *The future of food and agriculture: Trends and challenges*. Food and Agriculture Organization of the United Nations.
60. FDA. (2019, 22 julio). Questions and Answers on Dietary Supplements. U.S. Food and Drug Administration. Recuperado 16 de marzo de 2022, de <https://www.fda.gov/food/information-consumers-using-dietary-supplements/questions-and-answers-dietary-supplements>
61. FDA. (2020, 5 marzo). What You Need to Know (And What We're Working to Find Out) About Products Containing Cannabis or Cannabis-derived Compounds, Including CBD. U.S. Food and Drug Administration. Recuperado 14 de marzo de 2022, de <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis>
62. FDA. (2021, 22 enero). FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD). U.S. Food and Drug Administration. Recuperado 14 de marzo de 2022, de <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd#:~:text=9.->

,Can%20THC%20or%20CBD%20products%20be%20sold%20as%20dietary%20supplements,the%20FD%26C%20Act%20%5B21%20U.S.C.

63. Foster, B. C., Abramovici, H., & Harris, C. S. (2019). Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *The American Journal of Medicine*, 132(11), 1266–1270. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.017>
64. Gagne, S. J., Stout, J. M., Liu, E., Boubakir, Z., Clark, S. M., & Page, J. E. (2012). Identification of olivetolic acid cyclase from *Cannabis sativa* reveals a unique catalytic route to plant polyketides. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(31), 12811–12816. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200330109>
65. Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1646–1647. <https://doi.org/10.1021/ja01062a046>
66. García Sáinz, J Adolfo. (2011). Receptores acoplados a proteínas G y su desensibilización. *Revista odontológica mexicana*, 15(4), 210-213. Recuperado en 25 de febrero de 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-199X2011000400001&lng=es&tlng=es.
67. Gerdeman, G. L., & Lovinger, D. M. (2003). Emerging roles for endocannabinoids in long-term synaptic plasticity. *British Journal of Pharmacology*, 140(5), 781–789. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705466>
68. Ghosh, S., Pahari, S., & Roy, T. (2018). An updated overview on food supplement. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 11(3), 691. <https://doi.org/10.5958/0974-4150.2018.00122.0>
69. Glover, D. M. (2018). Introduction to Special Section on Cannabis. *Journal of Ethnobiology*, 38(4), 469. <https://doi.org/10.2993/0278-0771-38.4.469>
70. Golombek, P., Müller, M., Barthlott, I., Sproll, C., & Lachenmeier, D. W. (2020). Conversion of Cannabidiol (CBD) into Psychotropic Cannabinoids Including

Tetrahydrocannabinol (THC): A Controversy in the Scientific Literature. *Toxics*, 8(2), 41. <https://doi.org/10.3390/toxics8020041>

71. Gong, X., Sun, C., Abame, M. A., Shi, W., Xie, Y., Xu, W., Zhu, F., Zhang, Y., Shen, J., & Aisa, H. A. (2019). Synthesis of CBD and Its Derivatives Bearing Various C4'-Side Chains with a Late-Stage Diversification Method. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(4), 2704–2715. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02880>
72. González, R. (2021, 13 enero). Publican reglamento de marihuana medicinal con tres años de retraso. *Diario El Sol de México*. Recuperado 12 de marzo de 2022, de <https://www.elsoldemexico.com.mx/mexico/sociedad/cannabis-marihuana-publican-reglamento-produccion-comercializacion-dof-diario-oficial-de-la-federacion-6232162.html>
73. González Rivera, Ivette, & Paz Trejo, Diana Berenice, & Galicia Castillo, Oscar, & Sánchez Castillo, Hugo (2018). Implicaciones del sistema serotoninérgico y la neuroglia en los mecanismos del estrés: Una breve revisión. *Psicología Iberoamericana*, 26(1), 22-30. [fecha de Consulta 1 de marzo de 2022]. ISSN: 1405-0943. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=133959553004>
74. Gülck, T., & Møller, B. L. (2020). Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends in Plant Science*, 25(10), 985–1004. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.05.005>
75. H. Cámara de Diputados. (2009). Foro para la regulación de la cannabis en México. Colección Cámara de Diputados (1.a ed., Vol. 1). Biblioteca Jurídica Virtual. <http://ru.juridicas.unam.mx/xmlui/handle/123456789/59184>
76. Hampson, A. J., Grimaldi, M., Lolic, M., Wink, D., Rosenthal, R., & Axelrod, J. (2000). Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899, 274–282.
77. Hamulka, J., Jeruszka-Bielak, M., Górnicka, M., Drywień, M. E., & Zielinska-Pukos, M. A. (2020). Dietary Supplements during COVID-19 Outbreak. Results of Google

Trends Analysis Supported by PLifeCOVID-19 Online Studies. *Nutrients*, 13(1), 54.
<https://doi.org/10.3390/nu13010054>

78. Hanan, A. M., & Mondragon, J. (2009, 16 agosto). Cannabis sativa L. Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad: CONABIO. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/cannabaceae/cannabis-sativa/fichas/ficha.htm>
79. Hanus, G. (2018). *THE IMPACT OF GLOBALIZATION ON THE FOOD BEHAVIOUR OF CONSUMERS – LITERATURE AND RESEARCH REVIEW*. CBU International Conference Proceedings, 6, 170–174. <https://doi.org/10.12955/cbup.v6.1151>
80. Haney, M., Ward, A. S., Comer, S. D., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (1999). Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*, 141(4), 395–404. <https://doi.org/10.1007/s002130050849>
81. Happyana, N., Agnolet, S., Muntendam, R., Van Dam, A., Schneider, B., & Kayser, O. (2013). Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal Cannabis sativa using LCMS and cryogenic NMR. *Phytochemistry*, 87, 51–59.
82. Harvey, D., Samara, E., & Mechoulam, R. (1991). Urinary metabolites of cannabidiol in dog, rat and man and their identification by gas chromatography—mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 562(1–2), 299–322. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(91\)80587-3](https://doi.org/10.1016/0378-4347(91)80587-3)
83. Henshaw, F. R., Dewsbury, L. S., Lim, C. K., & Steiner, G. Z. (2021). The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 6(3), 177–195. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0105>
84. Herrero, M., Cifuentes, A., & Ibañez, E. (2006). Sub- and supercritical fluid extraction of functional ingredients from different natural sources: Plants, food-by-products, algae and microalgaeA review. *Food Chemistry*, 98(1), 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.058>

85. Howlett, A. C. (2005) *Cannabinoids: Handbook of Experimental Pharmacology* (ed. Pertwee R. G.) 53–79 Springer, Berlin
86. Huestis, M. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8), 1770–1804. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790152>
87. Iffland, K., & Grotenhermen, F. (2017). An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 139–154. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>
88. India Times. (2022, 16 marzo). Holi 2022: The reason why Bhang is consumed on Holi. The Times of India. <https://timesofindia.indiatimes.com/life-style/food-news/holi-2022-the-reason-why-bhang-is-consumed-on-holi/photostory/90263112.cms>
89. Información Legislativa (InfoLeg) - Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. (2017). Ley 27350: Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados. InfoLEG. Recuperado 11 de marzo de 2022, de <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/273801/norma.htm>
90. Jarjoui, A., & Izbicki, G. (2020). Medical Cannabis in Asthmatic Patients. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 22(4), 232–235.
91. JIMÉNEZ ISLAS, Donaji, MEDINA MORENO, Sergio A., & GRACIDA RODRÍGUEZ, Jorge Noel. (2010). Propiedades, aplicaciones y producción de biotensoactivos: una revisión. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 26(1), 65-84. Recuperado en 14 de marzo de 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-49992010000100006&lng=es&tlng=es.
92. Kanabus, J., Bryła, M., Roszko, M., Modrzewska, M., & Pierzgalski, A. (2021). Cannabinoids—Characteristics and Potential for Use in Food Production. *Molecules*, 26(21), 6723. <https://doi.org/10.3390/molecules26216723>
93. Kanter, I. (2016). Los caminos de la legalización de la marihuana en México. *Atlas de la seguridad y la defensa de México*, 1(1), 97–110.

https://www.casade.org/PublicacionesCasade/Atlas2016/Irma_Kanter.pdf

94. Kerrigan, P., & Friedberg, J. (2016). History of medical cannabis. Nova Science Publishers, 9(4), 387–394. https://www.researchgate.net/publication/316545890_History_of_medical_cannabis
95. Ketchum JS (2006) Chemical warfare secrets almost forgotten. A Personal story of medical testing of army volunteers. ChemBooks Inc., Santa Rosa
96. Korte, F., Hackel, E., & Sieper, H. (1965). Zur chemischen Klassifizierung von Pflanzen, XXVI (Haschisch, V). Synthese eines Cannabidiol-dimethyläthers. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 685(1), 122–128. <https://doi.org/10.1002/jlac.19656850113>
97. Křížek, T., Bursová, M., Horsley, R., Kuchař, M., Tůma, P., ČAbala, R., & Hložek, T. (2018). Menthol-based hydrophobic deep eutectic solvents: Towards greener and efficient extraction of phytocannabinoids. *Journal of Cleaner Production*, 193, 391–396. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.05.080>
98. Lago, A., Redondo, V., Hernandez-Folgado, L., Figuerola-Asencio, L., & Jagerovic, N. (2017). New Methods for the Synthesis of Cannabidiol Derivatives. *Methods in Enzymology*, 237–257. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2017.05.006>
99. Legislative Analyst's Office - California. (1996). Proposition 215 Analysis. LAO CA. Recuperado 10 de marzo de 2022, de <https://lao.ca.gov/BallotAnalysis/Propositions?date=12%2F31%2F9999&propNumber=215&searchTerm=>
100. Lazarjani, M. P., Young, O., Kebede, L., & Seyfoddin, A. (2021). Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. *Journal of Cannabis Research*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>
101. Leahy, J. W.; Shultz, Z. P.; Lawrence, G. A. (2018). Synthesis of Cannabinoids. US2019023680,
102. León, J. J. (2017). El Aceite de Cannabis. *Rev Soc Quím Perú*, 83(3), 261–263. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rsqp/v83n3/a01v83n3.pdf>

103. Ley N° 19172. Diario Oficial de la República Oriental del Uruguay, Montevideo, Uruguay, 31 de julio de 2013. <http://www.parlamento.gub.uy/leyes/AccesoTextoLey.asp?Ley=19172&Anchor=>
104. Li, H. L. (1973). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic Botany*, 28(4), 437–448. <https://doi.org/10.1007/bf02862859>
105. Luo, X., Reiter, M. A., D’Espaux, L., Wong, J., Denby, C. M., Lechner, A., Zhang, Y., Grzybowski, A. T., Harth, S., Lin, W., Lee, H., Yu, C., Shin, J., Deng, K., Benites, V. T., Wang, G., Baidoo, E. E. K., Chen, Y., Dev, I., . . . Keasling, J. D. (2019). Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature*, 567(7746), 123–126. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0978-9>
106. Johns Hopkins University. (2021). Coronavirus (COVID-19) Deaths. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
107. Mack A, Joy J. (2000) Marijuana as Medicine? The Science Beyond the Controversy. Washington (DC): National Academies Press (US). HOW HARMFUL IS MARIJUANA? Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224396/>
108. Mark, E. (2010). Medical Marijuana: Review and Analysis of Federal and State Policies, Congressional Research Service. Available from: <https://sgp.fas.org/crs/misc/RL33211.pdf>
109. Mark, T.; Shepherd, J.; Olson, D.; Snell, W.; Proper, S.; Thornsbury, (2020) S. Economic Viability of Industrial Hemp in the United States: A Review of State Pilot Programs; United States Department of Agriculture: Erie, KS, USA
110. Market Research Future Report. (2022, 21 febrero). CBD-Infused Confectionery Market to Garner Income Worth USD 10.42 Billion By 2028. Digital Journal. Recuperado 13 de marzo de 2022, de <https://www.digitaljournal.com/pr/cbd-infused-confectionery-market-to-garner-income-worth-usd-10-42-billion-by-2028>

111. Martin, N. (2021). La Situación Legal del Cannabis en el Mundo. Deutsche Welle. Recuperado 22 de marzo de 2022, de <https://www.dw.com/es/cannabis-ahora-tambi%C3%A9n-hecho-en-alemania/a-58244524>
112. McGilveray, I. J. (2005). Pharmacokinetics of Cannabinoids. *Pain Research and Management*, 10(suppl a), 15A-22A. <https://doi.org/10.1155/2005/242516>
113. McMeens R. (1860). Report of the Ohio State Medical Committee on the Cannabis indica. Transactions of the fifteenth annual meeting of the Ohio State Medical Society. <https://www.cannabiscure.info/wp-content/uploads/2016/07/Report-of-the-Ohio-State-Medical-Committee-on-Cannabis-Indica-1860.pdf>
114. McPartland, J. M. (2017). Cannabis sativa and Cannabis indica versus “Sativa” and “Indica”. *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*, 101–121. https://doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6_4
115. McParlant, J.M. & Guy, G.W. 2004. The evolution of Cannabis and coevolution with the cannabinoid receptor – a hypothesis. En: G.W. Guy, B.A. Whittle, & P.J. Robson, Eds. *The medicinal uses of Cannabis and cannabinoids*. págs. 71-101. Pharmaceutical Press, London.
116. Mechoulam, R., & Gaoni, Y. (1965). A total synthesis of dl-delta1-tetrahydrocannabinol. The active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 87, 3273–3275.
117. Mehmeti, G., & Xhoxhi, O. (2014). *Future food trends*. *Annals. Food Science and Technology*, 15(2), 392–400. <http://www.afst.valahia.ro/>
118. Millar, S. A., Stone, N. L., Yates, A. S., & O’Sullivan, S. E. (2018). A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01365>
119. Mueller, A. (2014) Method for Producing an Extract from Cannabis Plant Matter, Containing a Tetrahydrocannabinol and a Cannabidiol and Cannabis Extracts. U.S. Patent No 8,895,078, 25.

120. Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61–65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
121. Myronenko, A. (2022, 11 febrero). Does That Really Exist? Top Quirky CBD Products. Alphagreen Academy. Recuperado 13 de marzo de 2022, de <https://alphagreen.io/blog/top-quirky-cbd-products>
122. Nagarkatti, P., Pandey, R., Rieder, S. A., Hegde, V. L., & Nagarkatti, M. (2009). Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Medicinal Chemistry*, 1(7), 1333–1349. <https://doi.org/10.4155/fmc.09.93>
123. Narendra Bapat, S.. (2021). CANNABIS: THE FORGOTTEN SACRED PLANT OF INDIA. *Journal of Ayurveda and Holistic Medicine (JAHM)*, 3(5). Retrieved from <https://jahm.co.in/index.php/jahm/article/view/88>
124. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 644019, Cannabidiol. Retrieved February 15, 2022, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>.
125. Nezahualcoyotl, C., Muñoz, G., & Martinez, I. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev. Biomed*, 1(20), 128–153. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2009/bio092f.pdf>
126. NIDA. (2021). ¿Cómo produce sus efectos la marihuana? Retrieved from <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/como-produce-sus-efectos-la-marihuana> en 2022, February 28
127. NIDA. (2021b) April 13. What are marijuana's effects on lung health? Retrieved from <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/marijuana/what-are-marijuanas-effects-lung-health> on 2022, February 28
128. Office of the Commissioner. (2020a, octubre 1). FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process. U.S. Food and Drug Administration. Recuperado 12 de

marzo de 2022, de <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>

129. Office of the Commissioner. (2020b, diciembre 22). FDA Warns Companies Illegally Selling CBD Products. U.S. Food and Drug Administration. Recuperado 13 de marzo de 2022, de <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-companies-illegally-selling-cbd-products>
130. Olejar, K. J., & Kinney, C. A. (2021). Evaluation of thermo-chemical conversion temperatures of cannabinoid acids in hemp (*Cannabis sativa* L.) biomass by pressurized liquid extraction. *Journal of Cannabis Research*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00098-6>
131. Omare, M., Kibet, J., Cherutoi, J., & Kengara, F. (2020). A review of the current trends on the use of *Cannabis sativa* for recreational, medicinal applications, and its toxicological health impacts. Authorea. <https://doi.org/10.22541/au.159318524.43742889>
132. PerkinElmer. (s.f.) Radiometric Ligand-Binding Assays | Application Support Knowledgebase | Lab Products & Services. Recuperado 23 de febrero de 2022, de <https://www.perkinelmer.com/lab-products-and-services/application-support-knowledgebase/radiometric/radiometric-ligand-binding-assays.html>
133. Petrzilka, T., Haefliger, W., Sikemeier, C., Ohloff, G., Eschenmoser, A., (1967). Synthese und Chiralitat des (-)-Cannabidiols. *Helv. Chim. Acta* 50, 719/723.
134. Piomelli, D., & Russo, E. B. (2016). The *Cannabis sativa* versus *Cannabis indica* debate: An Interview with Ethan Russo, MD. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 44–46. <https://doi.org/10.1089/can.2015.29003.ebr>
135. Prieto-Hontoria, P. (2016). *Innovación y tendencias alimentarias*. *Contribuciones Científicas y Tecnológicas - USACH*, 141, 15–20. <https://www.revistas.usach.cl/ojs/index.php/contribuciones/article/view/2610/2379>

136. Ramella, A., Roda, G., Pavlovic, R., dei Cas, M., Casagni, E., Mosconi, G., Cecati, F., Minghetti, P., & Grizzetti, C. (2020). Impact of Lipid Sources on Quality Traits of Medical Cannabis-Based Oil Preparations. *Molecules*, 25(13), 2986. <https://doi.org/10.3390/molecules25132986>
137. Ramos Atance, J. A., & Fernández Ruiz, J. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones*, 12(5), 19. <https://doi.org/10.20882/adicciones.670>
138. Reiley, L. (2019, 24 junio). CBD-infused food and beverages are still illegal under U.S. law. So why are they everywhere? *Washington Post*. Recuperado 13 de marzo de 2022, de <https://www.washingtonpost.com/business/2019/06/24/cbd-infused-food-beverages-are-still-illegal-under-us-law-so-why-are-they-everywhere/>
139. Remiszewski, P., Jarocka-Karpowicz, I., Biernacki, M., Jastrzab, A., Schlicker, E., Toczek, M., Harasim-Symbor, E., Pędzińska-Betiuk, A., & Malinowska, B. (2020). Chronic Cannabidiol Administration Fails to Diminish Blood Pressure in Rats with Primary and Secondary Hypertension Despite Its Effects on Cardiac and Plasma Endocannabinoid System, Oxidative Stress and Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1295. <https://doi.org/10.3390/ijms21041295>
140. Rusu, I. E., Marc (Vlaic), R. A., Mureşan, C. C., Mureşan, A. E., Filip, M. R., Onica, B. M., Csaba, K. B., Alexa, E., Szanto, L., & Muste, S. (2021). Advanced Characterization of Hemp Flour (*Cannabis sativa* L.) from Dacia Secuieni and Zenit Varieties, Compared to Wheat Flour. *Plants*, 10(6), 1237. <https://doi.org/10.3390/plants10061237>
141. Sánchez, M., Ortega, A., & Juárez, C. (2018). La marihuana y el sistema endocannabinoide: de una droga de recreo a una alternativa farmacológica. *Revista de Investigación de la Universidad de Xalapa*, 6(19), 58–64. <https://ux.edu.mx/wp-content/uploads/Art.-5-1.pdf>
142. Sanjurjo, D. (2013). Análisis de Proyecto de Ley. La conveniencia de regular el mercado de cannabis en Uruguay. Universidad Autónoma de Madrid. Recuperado 11 de marzo de 2022, de <http://fileserv.idpc.net/library/Conveniencia-regular-cannabis-uruguay.pdf>

143. Sharma, P., Murthy, P., & Bharath, M. M. (2012). Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iranian journal of psychiatry*, 7(4), 149–156.
144. Shevyrin, V. A., & Morzherin, Y. Y. (2015). Cannabinoids: structures, effects, and classification. *Russian Chemical Bulletin*, 64(6), 1249–1266. <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1008-1>
145. Sim-Selley, L. J. (2003). Regulation of Cannabinoid CB1 Receptors in the Central Nervous System by Chronic Cannabinoids. *Critical Reviews in Neurobiology*, 15(2), 91–119. <https://doi.org/10.1615/critrevneurobiol.v15.i2.10>
146. Small, E. (2015). Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *The Botanical Review*, 81(3), 189–294. <https://doi.org/10.1007/s12229-015-9157-3>
147. Small, E., & Cronquist, A. (1976). A PRACTICAL AND NATURAL TAXONOMY FOR CANNABIS. *TAXON*, 25(4), 405–435. <https://doi.org/10.2307/1220524>
148. Soria-Lara, D. M., Gaitán-Vélez, B. V., Jiménez-Islas, H., & Miranda-López, R. (2019). El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la mangiferina. *REVISTA BIOMÉDICA*, 30(2). <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v30i2.638>
149. Stearn, W. T. (1975). Typification of Cannabis sativa L. *Cannabis and Culture*, 13–20. <https://doi.org/10.1515/9783110812060.13>
150. Suero García C., Martín Banderas L., & Holgado M. Ángeles. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 56(2), 77-87. Recuperado a partir de <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4124>

151. Tahir, M. N., Shahbazi, F., Rondeau-Gagné, S., & Trant, J. F. (2021). The biosynthesis of the cannabinoids. *Journal of Cannabis Research*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00062-4>
152. Taura, F., Sirikantaramas, S., Shoyama, Y., Yoshikai, K., Shoyama, Y., & Morimoto, S. (2007). Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type *Cannabis sativa*. *FEBS Letters*, 581(16), 2929–2934. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.05.043>
153. Taylor BN, Mueller M, Sauls RS. (2021). Cannabinoid Antiemetic Therapy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535430/>
154. Tschorn, A. (2021a, 24 febrero). THC edibles for keto, gluten-free, kosher and vegan diets. *Los Angeles Times*. Recuperado 13 de febrero de 2022, de <https://www.latimes.com/lifestyle/story/2021-02-19/thc-edibles-keto-gluten-free-kosher-vegan-diets>
155. Tschorn, A. (2021b, abril 17). Where to find delicious — but illegal — pot pizzain LA. *Los Angeles Times*. Recuperado 13 de marzo de 2022, de <https://www.latimes.com/lifestyle/story/2021-04-15/where-to-find-delicious-illegal-pot-pizza-la-stoney-slice>
156. Turner, C. E., Elsohly, M. A., & Boeren, E. G. (1980). Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A Review of the Natural Constituents. *Journal of Natural Products*, 43(2), 169–234. <https://doi.org/10.1021/np50008a001>
157. Ujváry, I., & Hanuš, L. (2016). Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 90–101. <https://doi.org/10.1089/can.2015.0012>
158. United States Department of Agriculture. (2019, mayo). Executive Summary of New Hemp Authorities. USDA. Recuperado 12 de marzo de 2022, de <https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/HempExecSumandLegalOpinion.pdf>

159. Universidad Autónoma Metropolitana. (s. f.). Farmacodependencia. Línea UAM. Recuperado 28 de febrero de 2022, de https://www.uam.mx/lineauam/lineauam_uni10.htm#:~:text=Se%20le%20define%20como%20un,y%20un%20f%C3%A1rmaco%20o%20droga.
160. UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime. (2010). Métodos Recomendados para la Identificación y el análisis del Cannabis y los Productos del Cannabis. Bernan Associates. https://www.unodc.org/documents/scientific/Cannabis_manual-Sp.pdf
161. USAL. (2005). Diccionario Médico-biológico, histórico y etimológico. Ediciones Universidad de Salamanca. <https://dicciomed.usal.es/lexema/pelo-gr-cient-cilio>
162. Valizadehderakhshan, M., Shahbazi, A., Kazem-Rostami, M., Todd, M. S., Bhowmik, A., & Wang, L. (2021). Extraction of Cannabinoids from Cannabis sativa L. (Hemp)—Review. *Agriculture*, 11(5), 384. <https://doi.org/10.3390/agriculture11050384>
163. Vandrey, R., Herrmann, E. S., Mitchell, J. M., Bigelow, G. E., Flegel, R., LoDico, C., & Cone, E. J. (2017). Pharmacokinetic Profile of Oral Cannabis in Humans: Blood and Oral Fluid Disposition and Relation to Pharmacodynamic Outcomes. *Journal of Analytical Toxicology*, 41(2), 83–99. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx012>
164. Velasco, Reinaldo J, Villada, Héctor S, & Carrera, Jorge E. (2007). Aplicaciones de los Fluidos Supercríticos en la Agroindustria. *Información tecnológica*, 18(1), 53-66. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642007000100009>
165. Wang, M., Wang, Y. H., Avula, B., Radwan, M. M., Wanas, A. S., van Antwerp, J., Parcher, J. F., ElSohly, M. A., & Khan, I. A. (2016). Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 262–271. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0020>

166. Wang, Q., & Xiong, Y. L. (2019). Processing, Nutrition, and Functionality of Hempseed Protein: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(4), 936–952. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12450>
167. Wianowska, D., Dawidowicz, A. L., & Kowalczyk, M. (2015). Transformations of Tetrahydrocannabinol, Tetrahydrocannabinolic Acid and Cannabinol During Their Extraction from *Cannabis Sativa* L. *Журнал аналитической химии*, 70(8), 805–810. <https://doi.org/10.7868/s0044450215080216>
168. Williams, E. G., & Himmelsbach, C. K. (1946). Studies on marihuana and pyrahexyl compound. *Public health reports (Washington, D.C.: 1896)*, 61, 1059–1083.
169. Witkowski, A., Majkut, M., & Rulik, S. (2014). Analysis of pipeline transportation systems for carbon dioxide sequestration. *Archives of Thermodynamics*, 35(1), 117–140. <https://doi.org/10.2478/aoter-2014-0008>
170. Wolf, C. E., Poklis, J. L., & Poklis, A. (2016). Stability of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Prepared Quality Control Edible Brownies. *Journal of Analytical Toxicology*. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw114>
171. World Health Organization. (2017). Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30 , age-standardized Estimates by country. *Global Health Observatory Data Repository*. <http://www.who.int/hrh/statistics/hwfstats/>
172. Ye, L., Cao, Z., Wang, W., & Zhou, N. (2019). New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. *Current Molecular Pharmacology*, 12(3), 239–248. <https://doi.org/10.2174/1874467212666190215112036>
173. Yu, B., Chen, X., Chen, X., & Yan, H. (2020). Marijuana legalization and historical trends in marijuana use among US residents aged 12–25: results from the 1979–2016 National Survey on drug use and health. *BMC Public Health*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8253-4>
174. Zendulka, O., Dovrtělová, G., Nosková, K., Turjap, M., Šulcová, A., Hanuš, L., & Juřica, J. (2016). Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Current Drug Metabolism*, 17(3), 206–226. <https://doi.org/10.2174/1389200217666151210142051>

175. Zgair, A., Wong, J. C., Lee, J. B., Mistry, J., Sivak, O., Wasan, K. M., Hennig, I. M., Barrett, D. A., Constantinescu, C. S., Fischer, P. M., & Gershkovich, P. (2016). Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *American journal of translational research*, 8(8), 3448–3459.
176. Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2), 153–157. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>