ISSN 2965-0771

Revista Brasileira de CANNABIS

SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

DOI: 10.58731/2965-0771.2024.28

PRODUTOS DE CANNABIS: QUAIS MÉTODOS DE EXTRAÇÃO, SEPARAÇÃO E PURIFICAÇÃO SÃO MAIS UTILIZADOS?

CANNABIS PRODUCTS: WHICH EXTRACTION, SEPARATION, AND PURIFICATION METHODS ARE MOST COMMONLY USED?

MAJOR, V.S.[1]; FERRISI, S.S.L.[2].

1 Graduado em Engenharia de Materiais pelo Departamento de Engenharia de Materiais daUniversidade Federal de São Carlos (DEMa-UFSCar); Mestrando no Programa de Pós-Graduação de Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de São Carlos (PPGCEM-UFSCar); Membro associado da Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis sativa (SBEC).
2 Graduada em Ciências Farmacêuticas – UNIP-SP; Especialista em Cannabis Medicinal (Inspirali/São Judas); Membro associado da SBEC.

Submetido em 07 de stembro de 2023
Aceito para publicação em 13 de março de 2024
Publicado em 27 de abril de 2024

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

RESUMO

A planta Cannabis sativa L. possui mais de 500 compostos, incluindo fitocanabinoides e outros metabólitos secundários (e.g. terpenos, alcalóides e flavonóides), sendo o Δ9-tetrahidrocanabinol (Δ9-THC) e canabidiol (CBD) os principais constituintes dos produtos de cannabis. O desafio proposto pela Cannabis sativa L. para a farmácia contemporânea está em elaborar uma cadeia produtiva efetiva, capaz de avaliar quais os melhores métodos a serem utilizados nos processos de extração, separação e purificação dos princípios ativos considerando a formulação desejada no produto final. O objetivo desse estudo é introduzir os principais métodos de obtenção de fitocanabinoides, abordando as duas primeiras etapas da produção pós-cultivo: os métodos de extração e os métodos de separação e purificação. Os métodos de extração apresentados são a hidroalcóolica (pelo seu alto rendimento e praticidade), a em fluído supercrítico (pela variedade de metabólitos secundários obtidos e efetividade em climas frios), a em líquido pressurizado (pelo ganho de rendimento em relação às extrações realizadas em pressão atmosférica) e a prensagem a quente (pela variedade de metabólitos secundários obtidos e praticidade em climas quentes). Para separação e purificação dos extratos obtidos, temos a extração de fase sólida (método simples e de baixo investimento inicial), a cromatografia de partição centrifugada (método de alto investimento inicial, porém, prático e com baixo custo de realização de processo) e cromatografia líquida de alta eficiência preparatória (método de alto investimento inicial e alto custo de processo, porém, com maior poder de separação dos componentes). A escolha dos métodos é fundamental para a eficiência da produção.

Palavras-chave: Produtos de Cannabis, Cannabis medicinal, Métodos de extração, separação e purificação.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

ABSTRACT

Cannabis sativa L. is a plant with over than 500 natural compounds, which phytocannabinoids and others secondary metabolites (e.g. terpenoids, alkaloids and flavonoids), being Δ9-tetrahydrocannabinol(Δ9-THC) and cannabidiol (CBD) the main compounds of medical cannabis products. The challenge proposed by Cannabis sativa L. to pharmaceutical industry is to work with this variety of compounds without take apart the repeatability and the quality of the products, selecting the best process to fabricate medical cannabis with desired formulations. This paper want to introduce the main methods used in extraction, separation and purification process, which hydroalcoholic extraction (HAE), by your high yield, supercritical fluid extraction (SFE), by your high variety of compounds in extract at low temperatures, pressured liquid extraction (PLE), by your enhancement in yield when compared to extractions made in atmospheric pressure, and hot pressing, by your high variety of compounds in extract at high temperatures, solid phase extraction (SPE), by your simplicity and low cost to purify extracts, centrifugal partition chromatography (CPC), by your facility and low cost of operation, and preparatory high performance liquid chromatography (prep-HPLC), by your high efficiency in isolate compounds. Choosing the methods used in a process to fabricate medical cannabis products is essential forthe increment of production.addressing orofacial pain and temporomandibular disorders.

Keywords: Cannabis Products, Medical Cannabis, Extraction, separation and purification methods.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* L. é uma planta da família Cannabaceae, cuja produção de metabólitos secundários abrange mais de 500 compostos, incluindo fitocanabinoides, terpenos e flavonoides[1]. O canabidiol (CBD), o canabinol (CBN) e o Δ9-tetrahidrocanabinol (Δ9-THC) são os principais canabinoides encontrados no extrato da planta[2], sendo eles utilizados para tratamento de diversas patologias psiquiátricas e neurológicas: mal de Alzheimer[3]; doença de Parkinson[4]; transtorno do espectro autista (TEA)[5, 6]; transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)[6]; doença da quinase 5 dependente de ciclina (CDKL5)[7], síndrome de Dravet e outros quadros epilépticos[8]; síndrome de Tourette[9]; fibromialgia[10]; dentre outras[11,12]. Há outros canabinoides presentes na planta, como o canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), e as versões ácidas e/ou varin do canabidiol, do Δ9-tetrahidrocanabinol e do canabigerol (CBDA, CBDV, CBDVA, THCA, THCV, THCVA, CBGA, CBGV e CBGVA)[13], e muitos desses compostos também têm demonstrado potencial para o auxílio no tratamento de diversas patologias[14,15]. Para a medicina moderna, os produtos da Cannabis atualmente se equiparam com a descoberta da penincilina no século XX[16], porém, trazem um novo desafio para a indústria farmacêutica: como lidar com tantos princípios ativos na fabricação de medicamentos?

Existem três classes de produtos de cannabis medicinal pautados na formulação dos medicamentos: *full spectrum* (extrato da planta integral contendo THC); *broad spectrum* (extrato da planta integral sem THC); e*CBD isolado*[17].

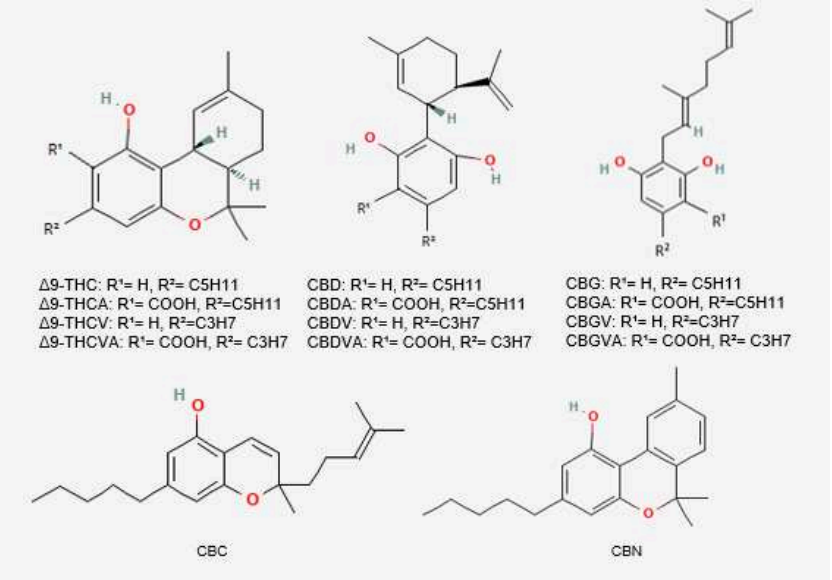

Figura 1. Principais canabinoides presentes na *Cannabis sativa* L. e utilizados nos tratamentos de patologias. *Adaptado de: Liu et. al., 2022*[18]

O órgão responsável por essa fiscalização nos Estados Unidos é a *Food and Drug Administration* (FDA)[19], sendo hoje o país com maior produção no mundo [20], com mais de 60.000 patentes registradas[17], não se restringindo apenas ao nicho da Cannabis Medicinal, mas também utilizando-a como matéria-prima para alimentos, bebidas, cosméticos, plantas e drogas lícitas, estimando-se um mercado avaliado em US$46.000.000.000,00 até 2026, mesmo sem expectativas da legalização de todas as variedades da *Cannabis sativa* L. em nível federal [21, 22].

No Brasil, o órgão responsável por essa regulamentação é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)[23], com algumas resoluções relevantes, dentre elas a 327/2019[24] e 660/2022[25] que permitem a fabricação, manipulação e comercialização de produtos de Cannabis no país, participando da fiscalização e regulamentação de associações de pacientes, como a ABRACE[26] judicializada pela Justiça Federal da Paraíba (JFPB)[27] e atuante nos moldes da RDC 16/2014[28], e de empresas dentro do mercado nacional de Cannabis medicinal[29].

A escolha dos métodos de extração, separação e purificação é fundamental para determinar quais metabólitos secundários da planta serão preservados na formulação do produto[18], além das vantagens e desvantagens oferecidas por cada método. Com isso, o presente trabalho tem como objetivo introduzir alguns métodos de produção, partindo da planta já cultivada, para utilização em Cannabis Medicinal.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

METODOLOGIA

Foram utilizadas as seguintes bases de dados para pesquisa das referências utilizadas no trabalho de revisão: Google; Google Scholar; Elsevier (Science Direct); John Wiley & Sons; Springer Link; Taylor & Francis Group; PubMed; MDPI; American Society for Pharmaceuticals and Experimental Techniques (ASPET).

Foram utilizados os seguintes descritores em inglês: medical cannabis; cannabis market; extraction methods cannabis; supercritical fluid extraction; supercritial fluid CO2; butane extraction; BHO; hydroalcholic extraction; soxhlet extraction; separation phase extraction; HPLC; cannabidiol; centrifugal partition chromatography; hashish.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o cultivo da *Cannabis sativa* L., a planta passa por processos até chegar ao produto final, sendo estes classificados em quatro etapas: extração; separação e purificação; identificação; e diluição[18,30,31]. As duas primeiras etapas da produção pós-cultivo são as responsáveis pela retirada da matéria vegetal indesejada para a produção de cannabis medicinal (e.g. celulose, clorofila e ligninas) e seleção dos metabólitos secundários de interesse, sendo elas tratadas a seguir.

Métodos de Extração

Existem dezenas de métodos de extração[18,32], sendo os principais: extração hidroalcóolica[33]; extração em fluído supercrítico[34,35]; extração em líquido pressurizado[35]; e prensagem a quente[32].

Extração Hidroalcóolica: é a extração com maior rendimento e a mais popular no Brasil[36]. Consiste em realizar a lavagem da matéria-vegetal utilizando um álcool de alta pureza como solvente[32,33]. Pode ser feita de forma artesanal, através do método desenvolvido por Rick Simpson e do método QWISO[37], ou através de tecnologia laboratorial, com o soxhlet e uma estufa[32,38]. Apesar do alto rendimento, o uso do etanol como solvente gera extratos com baixa variedade de compostos da planta, limitando-se aos canabinoides[35,38].

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

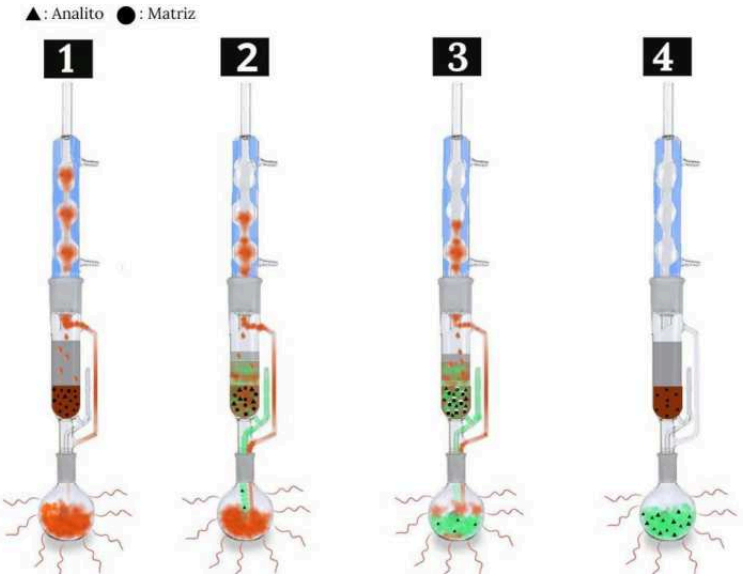

Figura 2. Esquematização da extração Soxhlet.*Adaptado de:Weggler et. al., 2020.*[39]

Extração em Fluído Supercrítico: é um método de extração comum na California[40]. Consistem em extrair tricomas da *Cannabis sativa* L. sob baixas temperaturas, através do arrasto de fluídos supercríticos, como o gelo seco (CO_2) e o butano (C_4H_{10}) [38,41]. A extração com gelo seco pode utilizarcossolventes, como água (H_2O) e alcoóis (CH_4O ou C_2H_6O) a fim de facilitar o arrasto dos tricomas cristalizados, e é o método cujo extrato contém maior variedade de compostos, abrangendo um amplo espectro de canabinoides e terpenos [18,42]. A extração com butano é utilizada para obtenção de extratos de tetrahidrocanabinol com alta pureza, devendo ser tratada ou purificada para remoção de solvente residual por sua alta toxicidade[40,41,43].

Extração em Líquido Pressurizado: é uma extração tradicionalmente industrial, que utiliza solventes sob alta pressão a fim de acelerar o processo e maximizar o rendimento da extração [18,35]. Os solventes utilizados nessa extração são soluções alcoólicas e cetonas[35]. Assim como a extração hidroalcoólica, se limita a produção de extratos com os canabinoides principais [18,35].

Prensagem a Quente: é uma nova tendência de mercado por não utilizar de solventes e pela possibilidade de manter os terpenos da planta no extrato, sendo um método bastante aplicável para fabricação de produtos comestíveis[44,45]. É realizada utilizando uma prensa a quente, com controle de pressão e temperatura, a fim de extrair de flores, ou de extratos com menor grau de pureza (sendo também um método de purificação), uma resina rica em canabinoides e terpenos, popularmente conhecida como *rosin*[32,40,45].

Métodos de Separação e Purificação

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

Assim como os métodos de extração, há diversas formas de separar e purificar extratos vegetais[18], porém, aqui abordaremos três dos principais métodos: extração de fase sólida[46]; cromatografia de partição centrifugada[47]; cromatografia líquida de alta eficiência preparatória[48].

Extração de Fase Sólida: apesar do nome, é um método de cromatografia, e consiste em utilizar uma coluna de separação simples, com um solvente previamente preparado, aplicando-se uma solução com o extrato e um solvente, e um segundo solvente para eluição[46]. Esse método prepara diversas amostras com diferentes compostos[49]. Gallo-Molina et. al. (2019) utiliza o gel de sílica modificado com octadecil (5g, 40-60um) na coluna, com 0,5g de extrato obtido pelo método de fluído supercrítico com CO_2, diluído em solução aquosa de ácido trifluoroacético, e solução de acetona com ácido trifluoroacético para eluição, em um fluxo constante com taxa de 1ml/min, obtendo 31 amostras com 12ml cada. As amostras ricas em THC foram misturadas e, posteriormente, secas em estufa, obtendo um extrato purificado de THC[50].

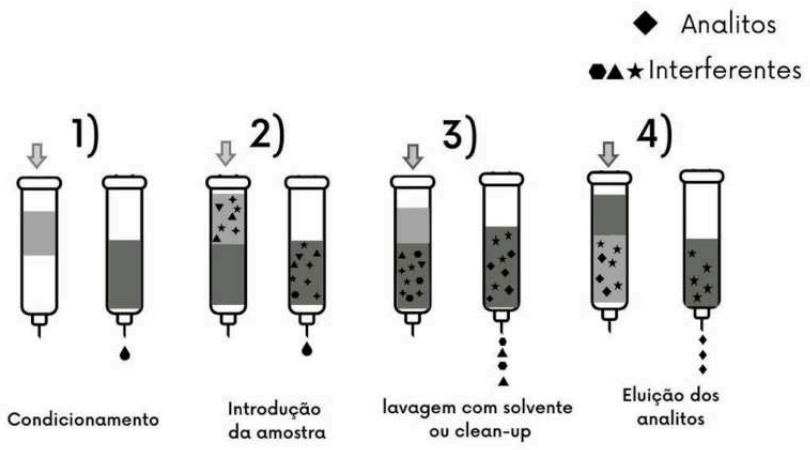

Figura 3. Esquematização do método de separação de fase solida.
Adaptado de: Jardim, 2010[46]

Cromatografia de Partição Centrifugada: é uma técnica de cromatografia que utiliza a força centrífuga como potencializador da separação de fases [51], utilizada para separação de compostos de extratos oleosos [52]. Consiste em preparar uma fase estacionária (líquida) em anéis com colunas cromatográficas ligados a um rotor, e uma fase móvel (solução com os compostos de interesse) que será bombeada para dentro dos anéis, passando por todas as colunas até o ponto de saída (detector ou recipiente)[51]. Popp et. al. (2017) utiliza o método para separação de canabinoides em sua forma ácida, utilizando um sistema bifásico com fase estacionária ácida e fase móvel com solvente básico e o

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

extrato com alto teor de canabinoides ácidos (principalmente, CBDA e CBDVA)[53].

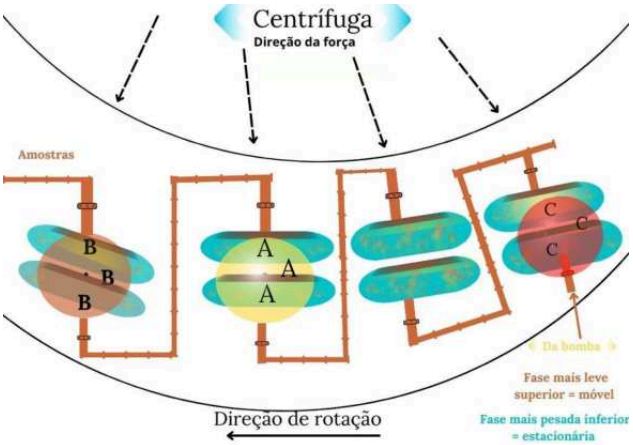

Figura 4. Esquematização da cromatografia de partição centrifugada. *Adaptado de: Bojczuk, Zyzelewicz & Hodurek, 2017*[51]

Cromatografia Liquida de Alta Eficiência Preparatória: utiliza-se uma coluna cromatográfica preparada com uma fase estacionária, podendo esta ser um sólido seco, um liquido retido em um sólido, ou um gel para separação dos compostos. Prepara-se uma solução como fase móvel e bombeia-se a mesma na coluna com uma taxa controlada. A amostra é injetada no caminho entre a bomba e a coluna para separação dos compostos. Como o intuito dessa técnica é separar os componentes (e não a análise química, como na CLAE tradicional), ao final do processo são separadas diversas amostras com diferentes compostos, selecionando aquelas com alto teor da substância de interesse para a secagem [48, 54, 55, 56].

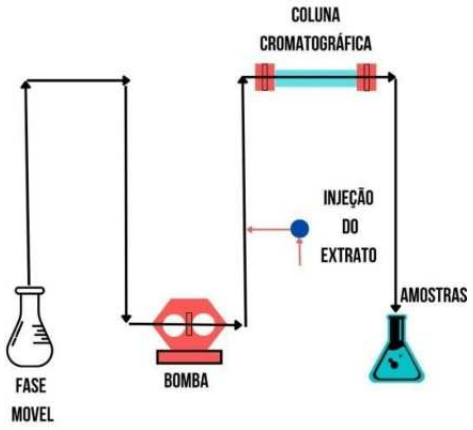

Figura 5. Esquematização da cromatografia líquida de alta eficiência preparatória. *Adaptado de: FREITAG Laboratórios, 2021*[57]

Considerando-se que os metabólitos secundários da *Cannabis sativa* L. são substâncias altamente hidrofóbicas[58], é interessante a aplicação da cromatografia líquida por fase reversa para realização do isolamento de canabinoides, utilizando colunas com partículas de sílica e/ou polímeros apolares (como poliestireno) de tamanho de partícula de poucos micrometros (de até 5µm) e solventes orgânicos polares como fase móvel (como acetonitrila e alcoóis)[59, 60].

CONCLUSÃO

A indústria farmacêutica contemporânea está habituada a trabalhar com compostos isolados na formulação de medicamentos e, apesar do uso de plantas para produção de fármacos ser uma prática antiga, a utilização da *Cannabis sativa* L. como matéria-prima para fabricação de medicamentos tem sido um desafio para as farmácias de manipulação, considerando-se a complexidade farmacológica implícita na manufatura de produtos provenientes de uma planta com mais de 500 metabólitos secundários de interesse.

O uso dos princípios ativos isolados é preferível pela indústria farmacêutica, e, mesmo em produtos de Cannabis, esse nicho de mercado ainda é preservado, através da produção de CBD isolado (e outros canabinoides também), sendo necessária a compreensão não só dos métodos de extração da *Cannabis sativa* L., mas também dos métodos de separação e purificação de compostos, a fim de elaborar a melhor combinação dos processos para obtenção de determinada substância ou formulação desejada, visando não só a regularidade nas formulações obtidas, mas também o maior rendimento possível sem comprometimento da qualidade do produto final.

O desafio proposto pela *Cannabis sativa* L. para a indústria farmacêutica contemporânea está em elaborar uma cadeia produtiva efetiva, considerando-se uma ampla variedade de fatores em cada uma das etapas de produção, sem contar a seleção da cepa da matéria-prima vegetal utilizada nos processos (que define o quimiotipo da planta e a concentração dos compostos presentes naquele substrato), podendo utilizar métodos de extração com maior rendimento e menor variedade de compostos no extrato final para fabricação de formulações com substâncias isoladas (como a hidroalcoolica para compostos de CBD isolado, ou a extração em fluido supercrítico com butano para compostos de THC isolado), ou métodos de extração de menor rendimento, mas com ampla variedade de compostos (como a extração em fluido supercrítico com gelo seco ou a prensagem a quente) que, juntamente com processos de separação, possibilitam a obtenção de formulações personalizadas para o tratamento de determinado perfil clínico ou patologias específicos.

Apesar de difícil mensurar o potencial canábico na fabricação dos produtos, é certo de que as diversidades dos quimiotipos da planta e dos processos aplicados na cadeia produtiva são as chaves para a inovação de uma das maiores indústrias contemporâneas, trazendo consigo um poderoso investimento e uma grande promessa de mercado nos próximos anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. In: Bukiya, A. Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol 1162. Springer, 2019. Cap 8, p. 151 – 165.

[2] Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. Journal of the American Chemical Society. 1964 Apr;86(8):1646–7.

[3] Ruver-Martins AC, Bicca MA, de Araujo FS, de Noronha Sales Maia BHL, Pamplona FA, da Silva EG, et al. Cannabinoid extract in microdoses ameliorates mnemonic and nonmnemonic Alzheimer's disease symptoms: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2022 Jul 12;16(1). Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[4] Santos RG, Hallak JEC, Crippa JAS. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. Revista de Medicina [Internet]. 2019 Apr 24;98(1):46–51. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/150613. Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[5] Nunes ELG. Autismo e o uso do canabidiol. In: XXXIV Congresso Brasileiro de Psiquiatria, 2016, Santo André. Prefeitura Municipal de Santo André, SP, Brasil . Disponível em: <https://cbpabp.org.br/cbp2016/artigos/P0701.pdf>. Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[6] Silva Junior EA. Avaliação da eficácia e segurança do extrato de Cannabis rico em canabidiol em crianças com o transtorno do espectro autista: "ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado [dissertação doutorado]. [Universidade Federal da Paraíba Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento]; Disponível em:

<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/20808/1/EstacioAmaroDaSilvaJunior_Tese.pdf>. Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[7] Formiga I. “Vida nova”, dizem pais de menina que há 2 anos usa derivado da maconha. G1 Globo [Internet]. Distrito Federal. 2015.Disponível em: <https://g1.globo.com/distrito-federal/noticia/2015/11/vida-nova-dizem-pais-de-menina-que-ha-2-anos-usa-derivado-da-maconha.html>. Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[8] Braga Martins Fernandes RG, Barroso de Souza GC, Araújo Fajardo M, De Oliveira de Sousa PD, Cota Andrade Ferreira De Souza R, Rezende Vilela L. Efeitos terapêuticos do uso de canabinoides em doenças neurológicas e sistêmicas. Revista Neurociências. 2022 Jul 20;30:1–18. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2022.v30.13716>. Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[9] Anis S, Zalomek C, Korczyn AD, Rosenberg A, Giladi N, Gurevich T. Medical Cannabis for Gilles de la Tourette Syndrome: An Open-Label Prospective Study. Biagini G, editor. Behavioural Neurology. 2022 Mar 9;2022:1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/5141773>. Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[10] Nunes ELG. Audiência Pública. In: Comissão Especial – PL 0399/15 – Medicamentos formulados com Cannabis, 2019. Brasília, DF. Câmara dos Deputados. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/especiais/56a-legislatura/pl-0399-15-medicamentos-formulados-com-cannabis/apresentacoes-em-eventos/ElianeGuerraNunesUniversidadeFederaldeSoPaulo.pdf>. Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[11] Oliveira GA. Fitocanabinoides: compostos promissores no tratamento de diferentes patologias. In: ONE, Giselle Medeiros da Costa (Ed.); ONE, Giselle Medeiros da Costa (Org.); e PORTO, Maria Luiza Souto (Org.).Farmácia**:** Os desafios da pesquisa na atualidade 2. João Pessoa: IMEA, 2021.

[12] Donato MF, Luna C, Pessôa H, Diniz M, Almeida R, Silva K, et al. Bioprospecção e inovação tecnológica de produtos naturais e derivados de plantas e animais [Internet]. www.editora.ufpb.br. Editora UFPB; 2020. Disponível em: <http://www.editora.ufpb.br/sistema/press5/index.php/UFPB/catalog/book/852>. Acesso em 8 de fevereiro de 2023.

[13] Giese MW, Lewis MA, Giese L, Smith KM. Method for the Analysis of Cannabinoids and Terpenes in Cannabis. Journal of AOAC INTERNATIONAL. 2015 Nov 1;98(6):1503–22. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[14] Anderson LL, Heblinski M, Absalom NL, Hawkins NA, Bowen M, Benson MJ, et al. Cannabigerolic acid, a major biosynthetic precursor molecule in cannabis, exhibits divergent effects on seizures in mouse models of epilepsy. British Journal of Pharmacology. 2021 Aug 12. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.15661>. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[15] Stone NL, Murphy AJ, England TJ, O’Sullivan SE. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. British Journal of Pharmacology. 2020 Sep. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.15185>. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[16] Ribeiro S. Aula 1: Revolução Canabinóide. In: CURSO SOBRE CANNABIS MEDICINAL, Número V, 2020. Evento online. UNIFESP.

[17] Major VS, Fernandes LS, Donato MF. Prospecção da Cannabis Medicinal no Mercado Brasileiro: Produtos, Métodos de Produção Uso & Propriedade Industrial (PI). In: Congresso Brasileiro de Cannabis Sativa, 2022, Salvador, BA. Revista Brasileira de Cannabis, 2022, p. 54.

[18] LIU, Yi et al. *Cannabis sativa* bioactive compounds and their extraction, separation, purification, and identification technologies: An updated review. TrAC Trends in Analytical Chemistry, Amsterdã, vol. 149, abril 2022. 15 páginas. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116554>. Acesso em 5 de setembro de 2022.

[19] U.S. Food and Drug Administration. U S Food and Drug Administration Home Page [Internet]. Fda.gov. 2021. Disponível em: https://www.fda.gov/. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.

[20] BDSA Cannabis Data Company. BDSA Cannabis Market Forecast 2022 Update.[Internet]. Disponível em: <https://bdsa.com/wp-content/uploads/2022/03/BDSA-Cannabis-Market-Forecast-Spring-2022-Update-6-15-22-1.pdf>. Acesso em: 19 de outubro de 2022.

[21]Bingham R. An investors perspective on legal Cannabis: Too big to ignore. In: Jefferies Cannabis Summit, 2022, Nova York, NY. BDSA, 13 de junho de 2022.

[22] Abbott G. Hempcrete Approved For U.S. Residential Construction.[Internet]. Disponível em: <https://www.ganjapreneur.com/hempcrete-approved-for-u-s-residential-construction/>. Acesso em: 3 de fevereiro de 2022.

[23] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em 19 de outubro de 2022.

[24] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019. Diário Oficial da União. Ed. 239, seção 1. Brasília: Imprensa Nacional, 2019. 217 páginas. [Internet]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 9 de fevereiro de 2023.

[25] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária RESOLUÇÃO RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022. Diário Oficial da União. Ed. 62, seção 1. Brasília: Imprensa Nacional, 2019. 444 páginas. [Internet]. Disponível em <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959> . Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[26] Associação Brasileira de Cannabis Esperança ABRACE. [Internet]. Disponível em: <https://abraceesperanca.org.br/>. Acesso em 20 de outubro de 2022.

[27] Brasil. Justiça Federal da Paraíba. PROCESSO Nº: 0800333-82.2017.4.05.8200 – ABRACE. Disponível em: <https://www.jfpb.jus.br/arquivos/editais/Cannabissentenca.pdf>. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[28] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária RESOLUÇÃO RDC Nº 16, DE 1° DE ABRIL DE 2014. . Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0016_01_04_2014.pdf>. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[29] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova novo produto de Cannabis a ser fabricado no Brasil. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-novo-produto-de-cannabis-a-ser-fabricado-no-brasil>.

[30] Nunes ELG. Aula de extração. In: Curso de cultivo e extração de Cannabis Medicinal, 2020. Evento online. Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis sativa (SBEC).

[31] Major VS. Nano-CBD: Sistemas Nanoestruturados Para Liberação Controlada de Canabinoides [urdergraduate thesis]. São Carlos: Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de São Carlos; 2022. 56 páginas.

[32] Lazarjani MP, Young O, Kebede L, Seyfoddin A. Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. Journal of Cannabis Research. 2021 Jul 19;3(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[33] Žampachová L, Aturki Z, Mariani F, Bednář P. A Rapid Nano-Liquid Chromatographic Method for the Analysis of Cannabinoids in Cannabis sativa L. Extracts. Molecules (Basel, Switzerland) [Internet]. 2021 Mar 24;26(7):1825. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26071825>. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[34]Rovetto LJ, Aieta NV. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. The Journal of Supercritical Fluids. 2017 Nov;129:16–27. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.03.014>. Acesso em 5 de setembro de 2022.

[35]Kitrytė V, Bagdonaitė D, Rimantas Venskutonis P. Biorefining of industrial hemp (Cannabis sativa L.) threshing residues into cannabinoid and antioxidant fractions by supercritical carbon dioxide, pressurized liquid and enzyme-assisted extractions. Food Chemistry. 2018 Nov;267:420–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.09.080>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[36]Mapa da Maconha. Haxixe Paraguaio:Saiba Mais Sobre o “Preto” ou “Uva”. [Internet]. Disponível em: <https://blog.mapadamaconha.com.br/haxixe-paraguaio-uva/>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[37] Herbies. Extração de THC com álcool: 2 técnicas principais de DIY. [Internet]. Disponível em: <https://herbiesheadshop.com/pt/blog/extracao-de-thc-com-alcool-2-tecnicas-principais-de-diy>. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[38] Lewis-Bakker MM, Yang Y, Vyawahare R, Kotra LP. Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. Cannabis and Cannabinoid Research. 2019 May 17;. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2018.0067>. Acesso em 9 de fevereiro de 2023.

[39] Weggler BA. Chapter 5 – Inlets and sampling. In: SNOW, Nicolas H. (Ed.). Basic Multidimensional Gas Chromatography. Amsterdã: Elsevier Inc., 2020.

[40] Girls in Green. O que é Haxixe? Tipos e variedades [Internet]. 2020. Disponível em: <https://girlsingreen.net/o-que-e-haxixe-tipos-variedades/>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2023.

[41] Šfiligoj S. Butane Vs. CO2 Which Is The Best. Essentia Pura. [Internet]. Disponível em: https://essentiapura.com/butane-vs-co2-which-is-the-best-extraction-method/. Acesso em 10 de fevereiro de 2023.

[42]Moreno T, Montanes F, Tallon SJ, Fenton T, King JW. Extraction of cannabinoids from hemp (Cannabis sativa L.) using high pressure solvents: An overview of different processing options. The Journal of Supercritical Fluids. 2020 Jul;161:104850. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104850>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[43] Benya, MB. Thixotropic & Non-Newtonian Fluid Plant Matter Properties: Low Pressure Hydrocarbon Material Conversion Methods. Word Count, 2021, 53 páginas.

[44] BDSA Cannabis Data Company. BDSA'S 2023 Cannabis Market Predictions. Essential Cannabis Insights. 2023 Jan: 5. Disponível em: <https://bdsa.com/wp-content/uploads/2023/01/2023-Cannabis-Industry-Predictions.pdf>. Acesso em 10 de fevereiro de 2023.

[45] Girls in Green. Uma introdução ao rosin. [Internet]. Disponível em: <https://girlsingreen.net/introducao-ao-rosin/>. Acesso em 10 de fevereiro de 2023.

[46]. Jardim ICSF. Extração em Fase Sólida: Fundamentos Teóricos e Novas Estratégias para Preparação de Fases Sólidas. Scientia Chromatographica [Internet]. 2010;2:13–25. Disponível em: <https://www.iicweb.org/scientiachromatographica.com/files/v2n1a2.pdf>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[47] Gilson. Purification Applications Laboratory. Introduction to Centrifugal Partition Chromatography: Technical Note TN215. [Internet]. Disponível em: <https://www.gilson.com/pub/media/docs/TN215_Gilson_Introduction_CPC.pdf>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[48] Huber U, Majors RE. Principles in Preparative HPLC. Waldbronn: Agilent Technologies Inc., 2007. 77 páginas.

[49]Shen S, Li S, Guo L, Lü W, Li Q. Design and application of special solid phase extraction column for three cannabinol compounds in hemp. Chinese Journal of Chromatography. 2021 May 1;39(5):534–40. Disponível em: <https://doi.org/10.3724/sp.j.1123.2020.09025>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[50] Gallo-Molina AC, Castro-Vargas HI, Garzón-Méndez WF, Martínez Ramírez JA, Rivera Monroy ZJ, King JW, et al. Extraction, isolation and purification of tetrahydrocannabinol from the Cannabis sativa L. plant using supercritical fluid extraction and solid phase extraction. The Journal of Supercritical Fluids. 2019 Apr;146:208–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.01.020>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[51]Bojczuk M, Żyżelewicz D, Hodurek P. Centrifugal partition chromatography - A review of recent applications and some classic references. Journal of Separation Science. 2017 Feb 22;40(7):1597–609. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jssc.201601221>. Acesso em 11 de fevereiro de 2023.

[52]Angelis A, Hamzaoui M, Aligiannis N, Nikou T, Michailidis D, Gerolimatos P, et al. An integrated process for the recovery of high added-value compounds from olive oil using solid support free liquid-liquid extraction and chromatography techniques. Journal of Chromatography

A. 2017 Mar;1491:126–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.02.046>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[53] Popp JR, Petrakis EA, Angelis A, Halabalaki M, Bonn GK, Stuppner H, et al. Rapid isolation of acidic cannabinoids from Cannabis sativa L. using pH-zone-refining centrifugal partition chromatography. Journal of Chromatography A. 2019 Aug;1599:196–202. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967319304327?via%3Dihub>. Acesso em 11 de fevereiro de 2023.

[54] Pellati F, Brighenti V, Sperlea J, Marchetti L, Bertelli D, Benvenuti S. New Methods for the Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds in Cannabis sativa L. (hemp). Molecules [Internet]. 2018 Oct 14;23(10):2639. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23102639>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[55] Elhendawy Mostafa A, Wanas Amira S, Radwan Mohamed M, Azzaz Nabil A, Toson ElShahat S, ElSohly Mahmoud A. Chemical and Biological Studies of Cannabis sativa Roots. Medical Cannabis and Cannabinoids. 2018 Dec 4;1(2):104–11.Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000495582>. Acesso em 1 de fevereiro de 2023.

[56] Chen T, He J, Zhang J, Li X, Zhang H, Hao J, et al. The isolation and identification of two compounds with predominant radical scavenging activity in hempseed (seed of Cannabis sativa L.). Food Chemistry. 2012 Sep;134(2):1030–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.009>. Acesso em 11 de fevereiro de 2023.

[57] Laboratórios F. O que é a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência? [Internet]. Freitag Laboratórios. 2018. Disponível em: <https://freitag.com.br/blog/o-que-e-a-cromatografia-liquida-de-alta-eficiencia/>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

[58] Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. British Journal of Clinical Pharmacology. 2018 Aug 7;84(11):2477–82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177698/>. Acesso em 6 de maio de 2023.

[59] CMS Científica do Brasil. O que é a cromatografia de fase reversa? [internet]. Disponível em: <https://cmscientifica.com.br/o-que-e-cromatografia-de-fase-reversa/>. Acesso em 6 de maio de 2023.

[60] Waters Corporation. Separation of 16 Cannabinoids in Cannabis Flower and Extracts Using a Reversed-Phase Isocratic HPLC Method. [Internet]. Disponível em: <https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006426en.pdf>. Acesso em 6 de maio de 2023.