

Evaluación de la solubilidad de Cannabinoides y Terpenos contenidos en aceite de Cannabis en CO₂ supercrítico usando métodos de contribución de grupos para la estimación de sus propiedades

George F. Rodríguez¹, Javier A. Dávila-Rincón¹ , y Jhon J. Basto¹
Universidad de Bogotá Jorge Tadeo Lozano – Colombia.

ACCESO  ABIERTO

Para citaciones: Rodríguez, G., Dávila Rincón, J., & Basto, J. (2022). Evaluación de la solubilidad de Cannabinoides y Terpenos contenidos en aceite de Cannabis en CO₂ supercrítico usando métodos de contribución de grupos para la estimación de sus propiedades. *Ing-NOVA*, 7(1), 99-120. <https://doi.org/10.32997/rin-2022-3730>

Recibido: 01 de agosto 2021

Revisado: 10 de noviembre 2021

Aprobado: 15 de noviembre 2021

Autor de correspondencia:

Javier A. Dávila-Rincón

javiera.davilar@utadeo.edu.co

Editor: Miguel Ángel Mueses. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2022. Rodríguez, G., Dávila Rincón, J., & Basto, J. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando que el original, el autor y la fuente sean acreditados.



RESUMEN

En este estudio se presenta la estimación de propiedades críticas de dos terpenos (Mirreno y α -Pino) y tres cannabinoides (Δ^9 -THC, CBD, CBN) mediante el uso de métodos de contribución de grupos. También se modela la solubilidad en CO₂ supercrítico de los cannabinoides mediante propiedades de fusión. Se evaluaron tres métodos de contribución de grupos para determinar las propiedades críticas y usarlas en el modelamiento de la solubilidad en CO₂ supercrítico. El método de contribución de grupos más efectivo fue el de Marrero-Gani presentando %0.74 de desviación frente a la literatura. Se realizó la estimación de parámetros de interacción binaria (kij) mediante el uso de un modelo teórico que depende de solo un parámetro (volumen crítico) para comparar con los reportados en literatura, ya que este es un parámetro intrínseco en la solubilidad, siendo una de las formas de comparar la solubilidad experimental frente a lo modelado. Se observa que a temperaturas menores la estimación de las interacciones binarias es aproximada a la experimental, pero a temperaturas altas aumenta la desviación. Esto se debe a que la interacción binaria estimada depende de un solo parámetro, en cambio en la literatura se determina por correlaciones de datos experimentales a cada temperatura a través de un método numérico, siendo esta una estimación más precisa. Finalmente se infiere que el modelamiento de la solubilidad en CO₂ supercrítico con propiedades críticas estimadas con métodos de contribución de grupos fue adecuado a pesar de la falta de datos experimentales.

Palabras clave: Propiedades críticas; Cannabinoides; Terpenos; Interacciones binarias; Métodos de contribución de grupos.

Evaluation of the solubility of Cannabinoids and Terpenes contained in Cannabis oil in supercritical CO₂ using group contribution methods to estimate their properties

ABSTRACT

This study presents the estimation of critical properties of two terpenes (Myrcene and α -Pinene) and three cannabinoids (Δ^9 -THC, CBD, CBN) using group contribution methods. The supercritical CO₂ solubility of cannabinoids is also modeled using fusion properties.

¹ Universidad de Bogotá Jorge Tadeo Lozano, Programa de Ingeniería Química, Carrera 4#22-61, Bogotá, Colombia

Three group contribution methods were evaluated to determine critical properties and use them in the modeling of solubility in supercritical CO₂. The most effective group contribution method was that of Marrero-Gani, presenting %0.74 deviation from the literature. The estimation of binary interaction parameters (k_{ij}) was made by using a theoretical model that depends on only one parameter (critical volume) to compare with those reported in literature, since this is an intrinsic parameter in solubility, being one of the ways to compare experimental solubility versus modeling. It is observed that at lower temperatures the estimation of binary interactions is approximate to the experimental one, but at high temperatures the deviation increases. This is because the estimated binary interaction depends on a single parameter, whereas in the literature it is determined by correlations of experimental data at each temperature through a numerical method, this being a more accurate estimate. Finally, it is inferred that the modeling of solubility in supercritical CO₂ with critical properties estimated with group contribution methods was adequate despite the lack of experimental data.

Keywords: Critical properties, Cannabinoids, Terpenes, Binary interactions, Group contribution methods.

1. Introducción

La marihuana conocida como Cannabis es una de las especies medicinales más antiguas y conocidas por la humanidad, que ha sido utilizada en una gran variedad de productos que va desde textiles hasta la elaboración de medicamentos. Se han descubierto aproximadamente 500 compuestos en la flor de Cannabis, entre los que se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas [1]. Se han identificado alrededor de 66 tipos diferentes de cannabinoides entre los cuales, los más estudiados y conocidos son Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), el Cannabidiol (CBD) y el Cannabinol (CBN). A su vez existen alrededor de 100 terpenos de los cuales los más presentes son el Mirceno, Limoneno y pineno [2]. En si los cannabinoides son de gran importancia puesto que son capaces de interactuar con todo un sistema de receptores endógenos, provocando así el efecto psicotrópico [3].

Reciénteme, el uso medicinal del cannabis se ha extendido comercialmente en un mayor número de países en los últimos años, como productos de investigación científica ya que ha demostrado un uso conveniente en el tratamiento de dolores crónicos, trastornos de estrés postraumáticos, obesidad, anorexia, ansiedad y cáncer [4]. Colombia es el país que lidera la industria emergente del cannabis en América Latina por varios factores, entre ellos su ubicación geográfica, su estructura aeroportuaria, marítima y su bajo costo de mano de obra [5]. También, desde los últimos años cuenta con un marco regulatorio en este sector, que ha traído mayor interés en la inversión de proyectos nacionales y extranjeros [6]. Con el fin de seguir estudiando sus aplicaciones médicas y desarrollar nuevos medicamentos, es necesario

encontrar métodos de extracción eficientes para aumentar su disponibilidad en el mercado y a su vez disminuir los costos de producción.

Es así que, la extracción con fluidos supercríticos es una de las tecnologías que actualmente ha demostrado mayor eficiencia y pureza frente a otros métodos tradicionales. El principal disolvente supercrítico utilizado es el dióxido de carbono (CO₂) por sus propiedades críticas bajas (304.25K, 7.39MPa) y porque es un compuesto no tóxico, no inflamable, relativamente inerte, abundante y económico [5]. A su vez, mediante cambios sensibles en la presión y la temperatura, la resistencia del CO₂ se puede ajustar, este hecho permite adecuar sus propiedades de selectividad frente a varios compuestos [7]. Así mismo, esta tecnología permite la recuperación y posterior reutilización de CO₂ varias veces, antes de su liberación al medio ambiente por lo que tampoco se necesita un tratamiento especializado de residuos. Por lo tanto, la extracción supercrítica mediante CO₂ se puede considerar un proceso sostenible y rentable [8].

La aplicación de extracción con fluidos supercríticos para cannabinoides y terpenos requieren datos de solubilidad, estos a su vez dependen de datos de propiedades críticas que experimentalmente no se encuentran, pero actualmente se expresan calculados mediante métodos de contribución de grupos [7]. Por esta razón el objetivo de ese trabajo es evaluar y modelar las propiedades críticas para 3 cannabinoides (Δ^9 -THC, CBD, CBN) y para dos terpenos (Mirceno y α -Pinenos) mediante el uso de métodos de contribución de grupos usando el software MATLAB, a su vez evaluar la solubilidad del (Δ^9 -THC, CBD, CBN) en CO₂ supercrítico y en etanol, con el fin de comparar con datos bibliográficos disponibles [9].

2. Metodología

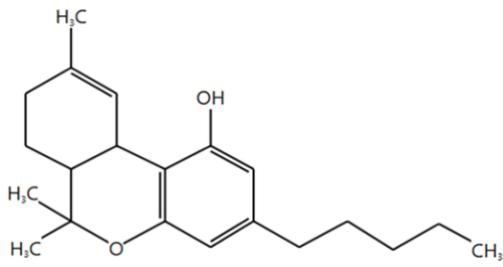
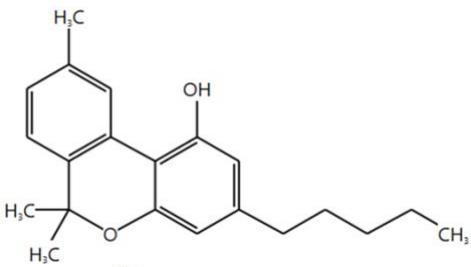
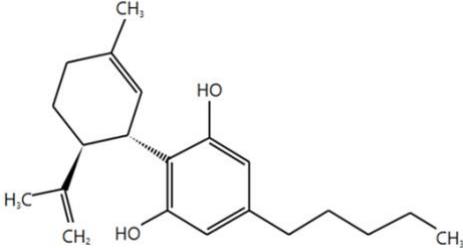
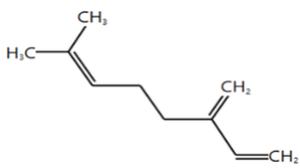
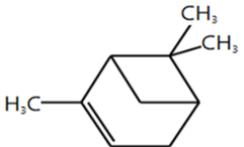
2.1 Materiales y Métodos

El trabajo se constituye de dos partes, en la primera, estimar y evaluar las propiedades críticas de los 3 cannabinoides y 2 terpenos mediante tres métodos de contribución de grupos, en la segunda parte puntualiza la modelación de la solubilidad de estos compuestos en CO₂ y etanol haciendo uso del software MATLAB.

2.1.1 Determinación de propiedades críticas

Los métodos de contribución de grupos (MCG) son procedimientos para estimar propiedades físicas en los cuales las propiedades de las sustancias se relacionan con su estructura molecular [10]. En la Tabla 1 se presentan las estructuras moleculares de los compuestos a determinar:

Tabla 1. Estructura molecular y peso molecular de los compuestos propuestos.

Molécula	Estructura molecular*	Peso Molecular (g mol ⁻¹)
Tetrahidrocannabinol (Δ ⁹ -THC)		314,4617
Cannabinol (CBN)		310,4299
Cannabidiol (CBD)		314,4617
Mirceno		136,234
α-Pineno		136,234

2.1.2 Método de contribución de grupos de Joback

Utiliza la información estructural básica de una molécula como una lista de grupos funcionales simples, calcula las propiedades de transporte y termo físicas como una función de la suma de los parámetros de estos grupos [11].

Para cada propiedad se dispone de una ecuación única, que contiene uno o más términos, donde se recoge la suma de las contribuciones parciales de los grupos que intervienen. Así, para el cálculo en este caso de Temperatura crítica (T_c) se utiliza, respectivamente la siguiente expresión:

$$T_c(K) = T_b(K) [0.584 + 0.965 \sum_i N_i T_{ci} - (\sum_i N_i T_{ci})^2]^{-1} \quad (1)$$

Donde, $T_c(K)$ es la temperatura crítica, $T_b(K)$ es la temperatura de ebullición calculada por el mismo método, N_i es el número de ocurrencias i en la molécula, y T_{ci} es la contribución de grupo i en la molécula

La Tabla 2 muestra la aplicación del método al compuesto Δ^9 -THC. En el anexo se muestra la Figura 1 con estructura Δ^9 -THC con las contribuciones seleccionadas para este método.

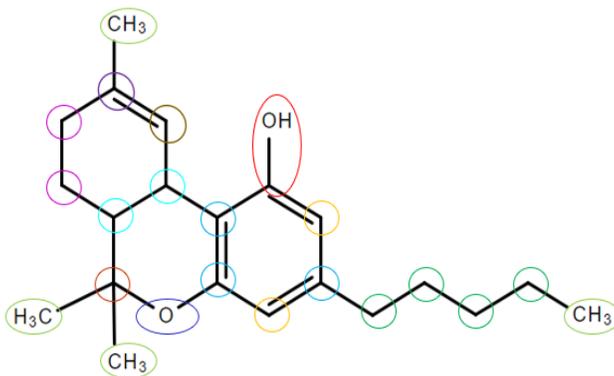


Figura 1. Selección de contribuciones del (Δ^9 -THC) por medio del método Joback.

Tabla 2. Estimación de la $T_c(K)$ del (Δ^9 -THC) por medio del método Joback

Grupos	Ocurrencias	Contribuciones
CH ₃	4	0.0141 x 4
CH ₂	4	0.0189 x 4
CH ₂ (cíclico)	2	0.0100 x 2
>CH-(cíclico)	2	0.0122 x 2
>C<(cíclico)	1	0.0042 x 1
=CH-(cíclico)	3	0.0082 x 3
=C<(cíclico)	4	0.0143 x 4
-OH (cíclico)	1	0.0240 x 1
-O-(cíclico)	1	0.0098 x 1

$$\sum_i N_i T_{ci} = 0.2962$$

$$T_c(K) = 815.01K [0.584 + 0.965(0.2962) - (0.2962)^2]^{-1} = 1042 K \text{ estimación por Joback}$$

2.1.3 Método de contribución de grupos Constantinou-Gani

Es un método de contribución perfeccionado capaz de trabajar con contribuciones de segundo orden y con grupos basados en UNIFAC (UNIQUAC Functional-group Activity Coefficients), mejorando la estimación

de las propiedades termodinámicas [9]. Así, para el cálculo en este caso de la Temperatura crítica (T_c) se utiliza, respectivamente la siguiente expresión:

$$T_c(K) = (181.128) \ln \left[\sum_i N_i T_{c1i} + W * \sum_j M_j T_{c2j} \right] \quad (2)$$

Donde, $T_c(K)$ es la temperatura crítica, N_i el número de ocurrencias de i de primer orden en la molécula, M_j el número de ocurrencias de j de segundo orden en la molécula, T_{c1i} la contribución de grupo de i de primer orden en la molécula, T_{c2j} la contribución de grupo j de segundo orden en la molécula, W el parámetro de contribución, cuando solo es de primer orden $W = 0$, si incluye segundo orden $W = 1$.

La Tabla 3 muestra la aplicación del método Constantinou-Gani al compuesto Δ^9 -THC. En el anexo se muestra la Figura 2, la estructura con las contribuciones seleccionadas de primer orden y la Figura 3 con segundo orden.

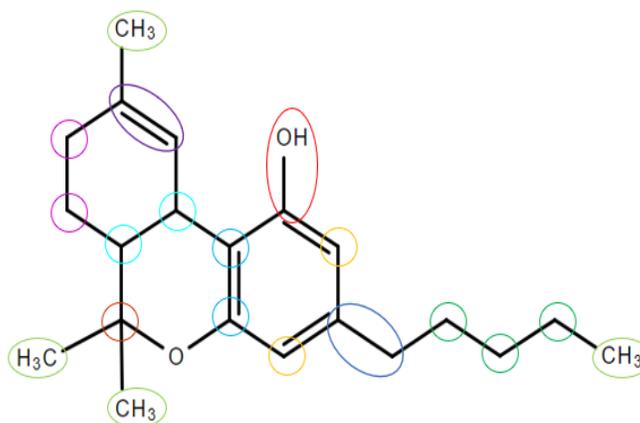


Figura 2. Selección de contribuciones de primer orden del (Δ^9 -THC) por medio del método Constantinou-Gani.

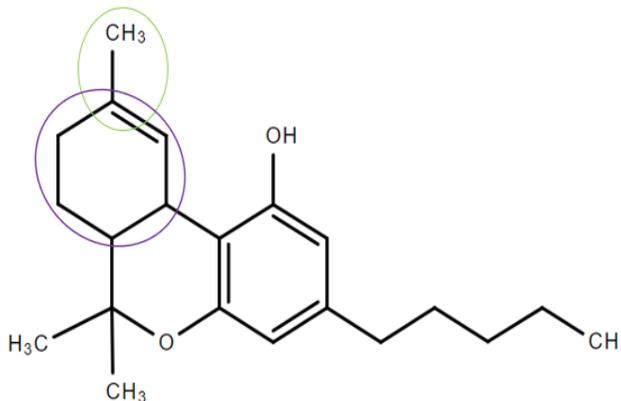


Figura 3. Selección de contribuciones de segundo orden del (Δ^9 -THC) por medio del método Constantinou-Gani.

Tabla 3. Estimación de la $T_c(K)$ del (Δ^9 -THC) por medio del método Constantinou-Gani

Grupos de primer orden	Ocurrencias	Contribuciones
CH ₃	4	1.6781 x 4
CH ₂	5	3.4920 x 5
CH	2	4.0330 x 2
C	1	4.8823 x 1
CH=C	1	8.9582 x 1
ACH	2	3.7337 x 2
AC	2	14.6409 x 2
ACCH ₂	1	10.3239 x 1
ACOH	1	25.9145 x 1

$$\sum_i N_i T_{c1i} = 119.067$$

$$T_c(K) = (181.128 K) \ln(119.067 + 2.9639) = 870.19 K \text{ estimación por Constantinou - Gani}$$

Grupos de segundo orden	Ocurrencias	Contribuciones
6 anillos miembros	1	0.8479 x 1
Cíclico de cadena lateral		
Alicíclica C(cíclico)C _m , m > 1	1	2.1160 x 1

$$\sum_j M_j T_{c2j} = 2.9639$$

2.1.4 Método de contribución de grupos Marrero-Gani

Este considera que la estructura molecular esta compuesta por un conjunto de tres tipos de grupos. El primero que puede denominarse convencional, identifica los grupos funcionales de la molecula. En el segundo y tercer orden utiliza agrupamientos seleccionados para mejorar la capacidad del modelo y representar moleculas polifuncionales [12]. La única diferencia entre estos dos es que el tercer orden está orientado de manera más específicas a moléculas policíclicas. Este método de multinivel plantea mejorar la precisión, fiabilidad y aplicabilidad puesto que, se ha utilizado un conjunto significativamente mayor de datos en el desarrollo de este. Así, para el cálculo en este caso de la Temperatura crítica (T_c) se utiliza, respectivamente la siguiente expresión:

$$T_c(K) = (231.239 K) \ln \left[\sum_i N_i T_{c1i} + \sum_j M_j T_{c2j} + \sum_k O_k T_{c3k} \right] \quad (3)$$

Donde $T_c(K)$ es la temperatura crítica, N_i el número de ocurrencias de i de primer orden en la molécula, M_j el número de ocurrencias de j de segundo orden en la molécula, O_k el número de ocurrencias k de tercer orden en la molécula, $T_{c_{1i}}$ es la contribución de grupo i de primer orden en la molécula, $T_{c_{2j}}$ la contribución de grupo j de segundo orden en la molécula, y $T_{c_{3k}}$ la contribución de grupo k de tercer orden en la molécula.

La Tabla 4 muestra la aplicación del método Marrero-Gani al compuesto Δ^9 -THC. En el anexo se muestra la Figura 4, la estructura con las contribuciones seleccionadas de primer orden la Figura 5 con segundo orden y la Figura 6 con tercer orden, respectivamente.

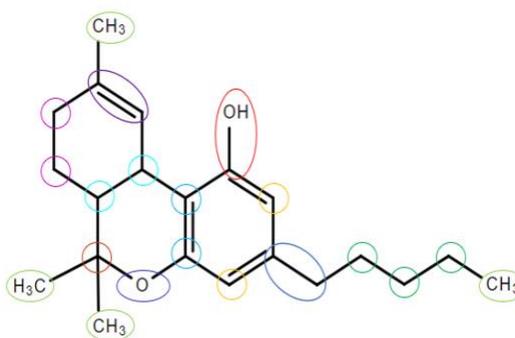


Figura 4. Selección de contribuciones de primer orden del (Δ^9 -THC) por medio del método Marrero-Gani.

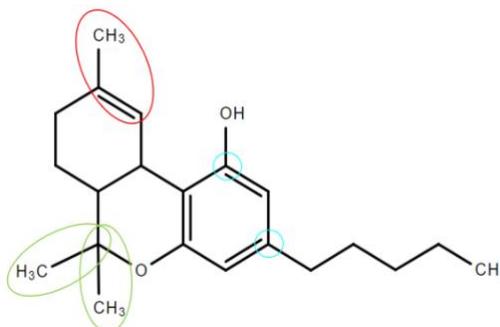


Figura 5. Selección de contribuciones de segundo orden del (Δ^9 -THC) por medio del método Marrero-Gani.

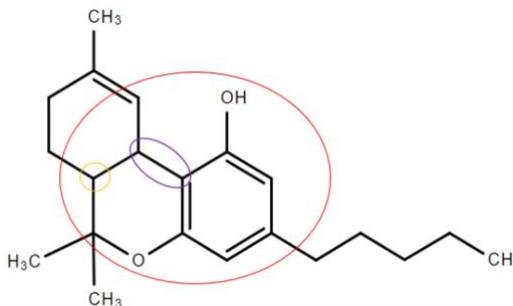


Figura 6. Selección de contribuciones de Tercer orden del (Δ^9 -THC) por medio del método Marrero-Gani.

Tabla 4. Estimación de la $T_c(K)$ del (Δ^9 -THC) por medio del método Marrero – Gani

Grupos de primer orden	Ocurrencias	Contribuciones
CH ₃	4	1.7506 x 4
CH ₂	3	1.3327 x 3
aCH	2	2.0337 x 2
aC (fusionado con un anillo no aromático)	2	3.1058 x 2
aC-CH ₂	1	2.9003 x 1
aC-OH	1	9.3472 x 1
CH ₂ (cíclico)	2	1.8815 x 2
CH (cíclico)	2	1.1020 x 2
C (cíclico)	1	-0.2399 x 1
CH=C (cíclico)	1	3.5475 x 1
O (cíclico)	1	2.7409 x 1
$\sum_i N_i T_{c1i} = 45.5425$		

$$T_{c1i}(K) = (231.239 K) \ln(45.5425) = 883.02 K \text{ estimación con primer grupo}$$

Grupos de segundo orden	Ocurrencias	Contribuciones
(CH _n =C) _{cic} -CH ₃ (n entre 0...2)	1	-0.2509 x 1
C _{cic} -CH ₃	2	0.1607 x 2
AROMRINGs ¹ s ²	1	-0.0693 x 1
$\sum_j M_j T_{c2j} = 0.0012$		

$$T_{c2j} = (231.239 K) \ln(45.5425 + 0.0012) = 883.026 K \text{ estimación con segundo grupo}$$

Grupos de tercer orden	Ocurrencias	Contribuciones
aC-CH _{n, cic} (fusionado en anillo) (n entre 0...1)	1	0.5060 x 1
CH multianillo	1	0.4963 x 1
AROMFUSED [2]	1	-1.0095 x 1

$$\sum_k O_k T_{c3k} = -0.0072$$

$$T_c(K) = (231.239 K) \ln(45.5425 + 0.503 - 0.0072) = 882.99 K \text{ estimación con tercer grupo}$$

2.2 Modelado de la solubilidad en CO₂ y etanol

La propiedad clave para los procesos que utilizan fluidos supercríticos es la solubilidad de componentes de baja volatilidad en gases supercríticos [13]. Garnier propone el modelado de solubilidades en CO₂ por medio de modelos basados en ecuaciones cúbicas de estado con el uso de correlaciones de propiedades sólidas. Sin embargo, para la mayoría de estos compuestos estas propiedades sólidas no se han determinado experimentalmente, por lo que frecuentemente es estimada con correlaciones empíricas. Por lo tanto, el uso de MCG y constantes generalizadas para estimar propiedades de fusión hace posible el cálculo de solubilidad.

La solubilidad en CO₂ de un componente puro (Componente 2) en fluidos supercrítico es estimado usando la siguiente expresión:

$$y_2 = \frac{P_2^{sub} \phi_2^{sub}}{P \phi_2} \exp\left(\frac{V_s(P - P_2^{sub})}{RT}\right) \quad (4)$$

Donde V_s es el volumen molar del sólido del componente 2 (m³/mol) (Ec. 23), P_2^{sub} es la presión de sublimación del componente 2 (MPa), ϕ_2 el coeficiente de fugacidad del componente 2, ϕ_2^{sub} el coeficiente de fugacidad de sublimación del componente 2, P la presión del sistema (MPa), R la constante de los gases (J/mol·K), $T(K)$ la temperatura del sistema, y y_2 la solubilidad del componente 2 en la fase gaseosa. Para todos los sistemas estudiados, $P_2^{sub} < P$ y $\phi_2^{sub} \approx 1$.

2.3 Estimación de presión de sublimación

La presión de sublimación del sólido es estimada usando la ecuación de Clapeyron:

$$\ln\left(\frac{P_2^{sub}}{P_t}\right) = -\frac{\Delta H^{sub}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_t}\right) \quad (5)$$

Donde P_t y T_t hace referencia a condiciones de punto triple del componente 2 puro y ΔH^{sub} es la entalpía de sublimación a esta temperatura (T_t), esta entalpía puede ser expresada con respecto a la entalpía de fusión y vaporización:

$$\Delta H^{sub} \left(\frac{J}{mol} \right) = \Delta H^{vap} \left(\frac{J}{mol} \right) + \Delta H^{fus} \left(\frac{J}{mol} \right) \quad (6)$$

Donde ΔH^{vap} y ΔH^{fus} se encuentran a condiciones de punto triple [14].

2.4 Estimación de propiedades de fusión para la presión de sublimación

Para la mayoría de los compuestos, las condiciones de punto triple no son conocidas experimentalmente, por eso, se requiere ciertas suposiciones. La primera es asumir que la T_t puede ser estimada como la T_f . Puesto que, para la mayoría de los compuestos esta correlación experimental, expresa que la diferencia entre T_t y T_f es 0.1K [13] siendo así, una estimación adecuada. La segunda es que, para el cálculo de P_t se propone unas constantes generalizadas para sustancias puras, la cual se basa en el cálculo de presión de vapor con relación al factor acéntrico (ω) de cada sustancia [15]. Para determinar el factor acéntrico (ω) de cada sustancia se hace uso del método de contribución de grupos Constantinou & Gani [16] ya que, es el único que mediante grupos funcionales calcula este parámetro de una forma adecuada en comparación de los dos métodos Marrero-Gani y Joback que no estipulan cálculos para determinar este parámetro.

Para el cálculo de P_t se usa la siguiente ecuación:

$$P_t = P_c \exp \left(\frac{A\tau^{0.9729} + B\tau^3 + C\tau^4}{1 - \tau^{0.9979}} \right) \quad (7)$$

$$A = 0.2311\omega^2 - 4.6419\omega - 5.2298 \quad (8)$$

$$B = -2.0552\omega^2 - 5.6564\omega + 1.1013 \quad (9)$$

$$C = -1.9227\omega^2 - 2.1789\omega - 2.7157 \quad (10)$$

Donde P_t es la presión en el punto triple (MPa), P_c la presión crítica (MPa), T_c la temperatura crítica (K), T_t la temperatura en el punto triple (K), $Tr = T_t/T_c$ la temperatura reducida, A, B, C son constantes generalizadas, ω el factor acéntrico de la sustancia, y $\tau = 1 - Tr$.

Para determinar ΔH^{vap} a condiciones en el punto triple. Esta se estima con la siguiente ecuación [17]:

$$\Delta H^{vap} = d1(1 - Tr)^{d2+d3Tr+d4Tr^2} \quad (11)$$

$$d1 = RT_c(7.8149 + 11.409\omega + 2.1674\omega^2 - 0.65342\omega^3) \quad (12)$$

$$d2 = 0.81892 - 0.67637\omega + 1.2798\omega^2 - 0.47594\omega^3 \quad (13)$$

$$d3 = -0.84408 + 1.8297\omega - 3.2435\omega^2 + 1.1449\omega^3 \quad (14)$$

$$d4 = 0.41923 - 1.0892\omega + 1.9138\omega^2 - 0.65758\omega^3 \quad (15)$$

Donde ΔH^{vap} es la entalpía de vaporización (J/mol), R la constante de los gases (J/mol·K), T_c la temperatura crítica (K), T_t la temperatura en el punto triple (K), T_r la temperatura reducida (K), $d1, d2, d3, d4$ son constantes generalizadas, y ω es el factor acéntrico.

En el caso de ΔH^{fus} se determina por medio de método de contribución de grupos ya que actualmente no existe un método de alta precisión para la estimación de este. A su vez, este método solo es válido a la T_f puesto que, está basado en ΔS^{fus} entre sólido a 0 K y a líquido a T_f por lo que no se tienen en cuenta transiciones sólido-sólido [18] Tabla 5.

Tabla 5. Valores de método de contribución de grupos Chickos.

Grupo	Descripción	Cs	Δs
-CH ₃	Metil	1	18.33
>CH ₂	Metileno	1	9.41
>CH-	Secundario C	0.69	-16.91
>C<	Ternario C	0.67	-38.70
CH ₂ =	Termina en alqueno	1	14.56
-CH=	Alqueno	3.23	4.85
>C=	Subst. Alqueno	1	-11.38
≡CH	Term. Alquino	1	10.88
C-	Alquino	1	2.18
-CH _{AR}	Aromático C	1	6.44
-C _{AR} -	ar. C unido a C parafínico	1	-10.33
-C _{AR} -	ar. C unidos al grupo olefínico	1	-4.27
	C o no aromático C		
-C _{AR} -	ar. C unido a C acetilénico	1	-2.51
>C _r H-	Estructura con anillo	0.76	-15.98
>C _r <	Estructura con anillo	1	-32.97
-C _r H=	Estructura con anillo	0.62	-4.35
>C _r =	Estructura con anillo	0.86	-11.72
≡C _r - o =C _r =	Estructura con anillo	1	-5.36

Para el cálculo de ΔH^{fus} se usa la siguiente ecuación:

$$\Delta H^{fus} \left(\frac{J}{mol} \right) = \Delta S^{fus} \left(\frac{J}{molK} \right) T_f(K) = T_f(a + b) \quad (16)$$

$$a = \begin{cases} 0 & \text{ningún compuesto cíclico no aromático} \\ 35.19N_R + 4.289(N_{CR} - 3N_R) & \text{compuesto cíclico no aromáticos} \end{cases} \quad (17)$$

$$b = \sum_i^{n_g} Ng_i T \Delta s_i + \sum_j^{n_s} Ns_j Cs_j \Delta s_j + \sum_k^{n_f} Nf_k Ct_k \Delta s_k \quad (18)$$

Donde Ng_i es el número de grupos $C-H$ tipo i , unidos a otros átomos de carbono, n_g el número de grupos ($C-H$) diferentes compuestos cíclicos no aromáticos o aromáticos unidos a otros átomos de carbono; Ns_j es el número de grupos ($C-H$) tipo j , unidos a un grupo funcional o átomo, n_s el número de grupos ($C-H$) diferentes a cíclicos no aromáticos o aromáticos unidos a un grupo funcional o átomo; Nf_k es el número de grupos funcionales tipo k , n_f el número de diferentes grupos funcionales o átomos, t el número total de grupos funcionales o átomos con excepción de que los átomos F cuentan con uno, independientemente del número de ocurrencias; Cs_j es el valor de la unión ($C-H$) a un grupo funcional o átomo tipo j , Ct_k el valor del grupo funcional tipo k , N_R el número de cíclicos no aromáticos, N_{CR} el número de grupos CH_2 en un compuesto cíclico no aromático que se requieren para formar una parafina cíclica, Δs_i es la contribución del grupo i (Tabla 5), y Δs_k es la contribución del grupo k (Tabla 5).

Estimada la ΔH^{fus} y ΔH^{vap} se procederá al cálculo de ΔH^{sub} siguiendo la Ecuación (6), con esta propiedad estimada se obtendrá por último la P^{sub} , la cual será determinada por la siguiente ecuación:

$$P^{sub}(MPa) = P_t(MPa) \exp\left(-\frac{\Delta H^{sub}\left(\frac{J}{mol}\right)}{R}\left(\frac{1}{T(K)} - \frac{1}{T_t(K)}\right)\right) \quad (19)$$

2.5 Estimación coeficiente de fugacidad ϕ y Volumen molar del sólido V_s

Para calcular el coeficiente de fugacidad en fluido supercrítico se utiliza la ecuación de estado Peng-Robison (PR-EoS) la cual se rescribe en función del factor de compresibilidad [19]. Esta ecuación de estado se ha escogido, ya que se ha empleó con éxito para otros cannabinoides en el pasado [9]. A su vez, este incorpora los parámetros de mezcla de Van der Waals [20] mejorando así la precisión al estimar la solubilidad y_2 . Esta se muestra en la Ecuación (20) donde los parámetros B_i , A , B , A_{ij} relacionan las reglas de mezclado de Van der Waals con los parámetros de covolumen y término atractivo de PR-EoS:

$$\ln(\phi_i) = -\ln(Z - B) + \frac{B_i}{B}(Z - 1) - \frac{A}{2B\sqrt{2}} \ln\left(\frac{z + (1 + \sqrt{2})B}{z + (1 - \sqrt{2})B}\right) \left(\frac{2\sum_i y_i A_{ij}}{A} - \frac{B_i}{B}\right) \quad (20)$$

El parámetro de interacción binaria ha sido determinado mediante la propiedad de volumen crítico ya que este, relaciona los parámetros de covolumen de componentes puros y a su vez representa adecuadamente la fase equilibrio para mezclas CO₂/Hidrocarburos [22].

$$k_{12} = 1 - \left(\frac{2V_{c1}^{\frac{1}{6}}V_{c2}^{\frac{1}{6}}}{V_{c1}^{\frac{1}{3}} + V_{c2}^{\frac{1}{3}}} \right)^{1.2} \quad (21)$$

Donde k_{12} es la interacción binaria entre el compuesto 1 y 2, y V_c el volumen molar crítico (m³/mol).

El volumen molar del sólido ha sido determinado mediante la siguiente ecuación:

$$\rho_s = \frac{NM}{V_{cristal} N_A} \quad (22)$$

$$v_s = \frac{1}{\rho_s} M \quad (23)$$

Donde ρ_s es la densidad del sólido (g/m³), V_s el volumen molar del sólido (m³/mol), M el peso molecular (g/mol), N el número de átomos asociados a cada celda (en este caso es 1 átomo por celda), y $V_{cristal}$ el volúmen cristal (suma de incrementos de cada uno de sus átomos), así:

$$V_{cristal}(m^3) = \sum_i^n N_i * C.V \quad (24)$$

Siendo, N_i el número de grupos funcionales de cada uno de sus átomos, y $C.V$ valor de invrementos de cristal para cada grupo funcional.

Tabla 6. Tabla de incrementos para cada grupo funcional.

Grupos	C.V (Incrementos de cristal)
-H	6.9
-C≡	15.3
-C≤	13.7
>C<	11
=O	14
-O-	9.2
-NH ₂	21

-NO ₂	25.6
-N	16
-F	12.8
-Cl	26.7
-Br	33
≡CH	17.9
≥CH	22.2
>CH ₂	24.8
-CH ₃	31.7

Estas ecuaciones están empleadas mediante la suma de incrementos (Volumen de unidades) de cada uno de sus átomos o grupos funcionales del compuesto, a su vez estos están asociados con su especie, número de coordinación y carga iónica [23] (Tabla 6).

3. Resultados y Discusión

3.1 Análisis de propiedades críticas

Se realizó la aplicación de los MCG propuestos para estimar las propiedades críticas de los cannabinoides y terpenos; los resultados de la estimación con distintos métodos se presentan en las tablas 8, 9 y 10. Donde la Tabla 8 muestra la estimación mediante el método Joback, la Tabla 9 mediante Constantinou & Gani y la Tabla 10 mediante Marrero-Gani. Actualmente no se encuentra datos experimentales de las propiedades críticas de estos compuestos, pero se encontró en literatura que varios autores estiman estas propiedades usando algunos de estos MCG [7], [20]. En la Tabla 7 se puede observar la comparación entre estos métodos del Δ^9 -THC de estos autores y los propuestos en este trabajo. Se valora a través de un parámetro de error establecido (24), comparando cada método de este trabajo frente al método de cada autor, donde %ER1Tc indica el porcentaje de error estimado del autor 1 (referencia 1, R1) usando la temperatura crítica (Tc), y él %ER2Tc lo mismo, pero en el caso del autor 2 (referencia 2, R2).

$$\%ER1Tc = \frac{|R1Tc - \text{Método}1Tc|}{R1Tc} \times 100 \quad (24)$$

Para el Δ^9 -THC se observar que los valores de Tc disponibles entre los dos autores difieren entre sí, esto hace que ocurra errores distintos frente a los métodos propuestos. Es así, que la referencia 1 ubica errores mayores frente a la referencia 2, ya que esta demuestra errores menores al 2% en dos métodos (2 y 3). Así pues, el método 3 muestra una estimación adecuada al valor de la referencia 2 con un error del 0.74% siendo este una aproximación adecuada de la Tc(K) del Δ^9 -THC, puesto que método Marrero-Gani presenta una precisión y una gama considerable de aplicabilidad para hacer frente a

compuestos con peso molecular alto y estructuras complejas como es en el caso de estos compuestos [11].

Tabla 7. Estimación de T_c , P_c y T_b de la sustancia Δ^9 -THC

Método	T_c (K)	P_c (MPa)	T_b (K)	%ER1 T_c	%ER2 T_c	Referencia
Método 1 ^a	1042	1,66	815,01	5.46	18.08	Este trabajo
Método 2 ^b	870,19	1,60	642,24	11.92	1.38	Este trabajo
Método 3 ^c	882,99	1,66	664,12	10.62	0.74	Este trabajo
R1 (Referencia 1)	988	1,95	-	-	-	(Perrotin-Brunel et al., 2010)
R2 (Referencia 2)	882,4	1,66	674,5	-	-	(Lovestead & Bruno., 2017)

^aMétodo Joback. ^bMétodo Constantinou. ^cMétodo Marrero.

Tabla 8. Estimación de propiedades usando el método Joback & Reid

Sustancia	T_b (K)	T_c (K)	P_c (MPa)	T_f (K)	V_c (m ³ /mol)	Hv_{298K} (kJ/mol)	Hf_{298K} (kJ/mol)
Δ^9 -THC	815,01	1042	1,66	540,94	0.00093	80,07	42,45
CBN	859,36	1094	1,78	584,11	0.00095	85,14	43,08
CBD	737,37	959,77	1,68	433,68	0.00075	77,16	36,45
Mirceno	425,68	609,87	2,42	165,94	0.00053	36,63	16,68
α -Pino	445,86	655,13	2,89	267,76	0.00051	37,35	11,43

Tabla 9. Estimación de propiedades usando el método Constantinou & Gani

Sustancia	T_b (K)	T_c (K)	P_c (MPa)	T_f (K)	V_c (m ³ /mol)	Hv_{298K} (kJ/mol)	ω
Δ^9 -THC	642,24	870,19	1,60	337,89	0.0010	144,26	0,87
CBN	659,35	897,74	1,72	348,38	0.00099	165,32	0,96
CBD	678,90	897,72	1,55	379,66	0.0010	181,32	1,20
Mirceno	452,17	623,61	2,11	240,40	0.00053	48,03	0,47
α -Pino	429,20	663,67	3,13	135,54	0.00044	42,28	0,15

Tabla 10. Estimación de propiedades usando el método Marrero – Gani

Sustancia	T_b (K)	T_c (K)	P_c (MPa)	T_f (K)	V_c (m ³ /mol)	Hv_{298K} (kJ/mol)	Hf_{298K} (kJ/mol)
Δ^9 -THC	664,12	882,99	1,66	406,20	0.0010	133,37	39,29
CBN	681,49	916,72	1,66	408,02	0.00098	138,10	31,89
CBD	677,11	907,26	1,73	422,08	0.0010	156,72	42,76
Mirceno	448,16	628,33	2,33	231,39	0.00053	50,41	14,02
α -Pino	421,31	614,65	2,67	177,23	0.00051	48,03	12,40

3.2 Análisis del modelado de la solubilidad en CO₂ y etanol

En la Tabla 11 se muestra la comparación entre los parámetros de interacción binaria (k_{ij}) de literatura y el estimado mediante propiedades de covolumen

dado en la Eq (21). Esta comparación es dada frente al uso de MAPE (Error porcentual medio absoluto), Eq (25) donde n representa el número de puntos de datos experimentales de literatura evaluados. Este error porcentual medio absoluto relaciona la estimación de la solubilidad mediante el parámetro de interacción binaria propuesto por [7] y el estimado en este trabajo.

$$MAPE(\%) = \frac{\sum_{i=1}^n |y_{2literatura} - y_{2estimado}|}{n \cdot y_{2literatura}} \times 100 \quad (25)$$

El método de estimación de interacción binaria propuesto demuestra una aproximación adecuada a la interacción binaria de literatura, ya que para el caso del Δ^9 -THC a una temperatura de 315K %MAPE^a es de 16 y el %MAPE^b es de 10 siendo una estimación adecuada a esta temperatura (La estimación del parámetro de V_c (21) se calculó mediante el método de contribución de grupos Marrero-Gani). En cambio, a temperaturas mayores se observa que el %MAPE^a es mayor en comparación al %MAPE^b. Esto se debe a que la estimación de interacción binaria propuesta depende de un solo parámetro el cual es el covolumen (Ecuación 4) y el de literatura se determina por correlaciones de datos experimentales a cada temperatura a través de algún método numérico [7] siendo así una estimación más robusta y adecuada a datos experimentales.

Tabla 11. Parámetros de interacción binaria para los distintos sistemas de Cannabinoides

CO ₂ + Δ^9 -THC				
T(K)	k_{ij}^a	k_{ij}^b	%MAPE ^a	%MAPE ^b
315	0.0896	0.137	16	10
327		0.112	26	15
334		0.095	26	11
345		0.076	49	33
CO ₂ + CBD				
T(K)	k_{ij}^a	k_{ij}^b	%MAPE ^a	%MAPE ^b
315	0.0896	0.166	16	5
326		0.188	17	10
334		0.187	56	36
CO ₂ + CBN				
T(K)	k_{ij}^a	k_{ij}^b	%MAPE ^a	%MAPE ^b
315	0.0855	0.113	10	6
327		0.173	18	10
334		0.212	18	7

^aParámetro binario estimado , ^bParámetro de la literatura

En la Figura 7 demuestra el comportamiento de la solubilidad del sistema CO₂ + Δ⁹-THC con la estimación del parámetro binario a distintas temperaturas, como se puede ver la estimación es adecuada para bajas temperaturas, pero a altas tiende a no predecir este comportamiento. Ya que %MAPE^a son 16, 26, 26 y 49 a 315K, 327K, 334K y 345K, respectivamente.

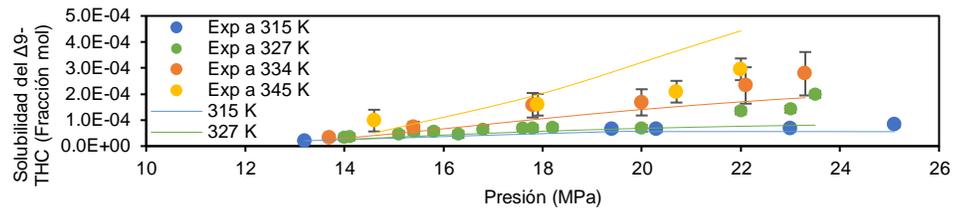


Figura 7. Solubilidad del (Δ⁹-THC) en CO₂ supercrítico resultados experimentales (puntos) y resultados del modelamiento con PR- EoS (Líneas) con parámetros de interacción binaria estimada.

En la Figura 8 demuestra el comportamiento de la solubilidad del sistema CO₂ + Δ⁹-THC con el parámetro binario propuesto por el autor [7] a distintas temperaturas, como se puede ver la estimación es adecuada para bajas temperaturas, pero a altas tiende a no predecir este comportamiento. Cabe mencionar que las interacciones binarias propuestas por el autor son en base a su estimación de propiedades críticas lo cual hace que los %MAPE^a sean menores con respecto al %MAPE^a.

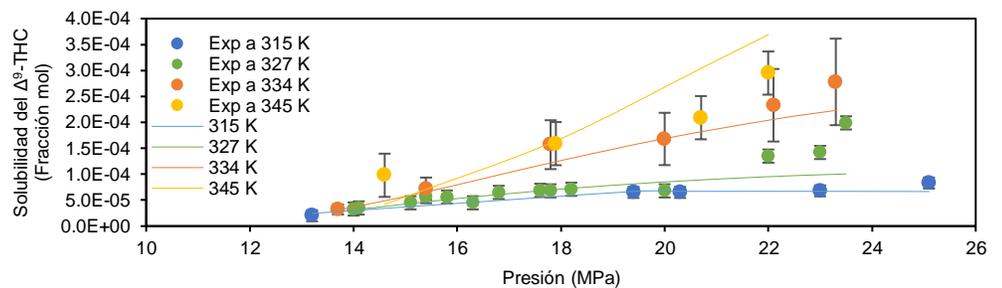


Figura 8. Solubilidad del (Δ⁹-THC) en CO₂ supercrítico resultados experimentales (puntos) y resultados del modelamiento con PR- EoS (Líneas) con parámetros de interacción binaria de literatura.

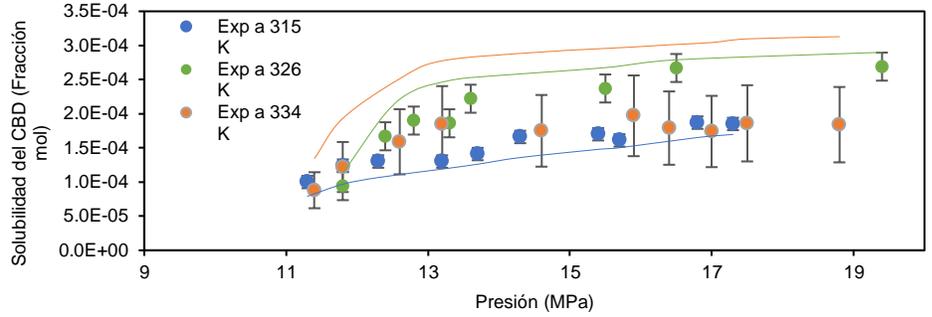


Figura 9. Solubilidad del CBD en CO₂ supercrítico resultados experimentales (puntos) y resultados del modelamiento con PR- EoS (Líneas) con parámetros de interacción binaria de estimada.

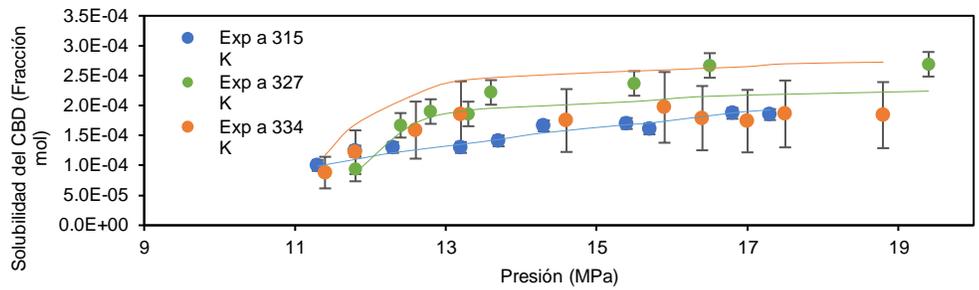


Figura 10. Solubilidad del CBD en CO₂ supercrítico resultados experimentales (puntos) y resultados del modelamiento con PR- EoS (Líneas) con parámetros de interacción binaria de literatura.

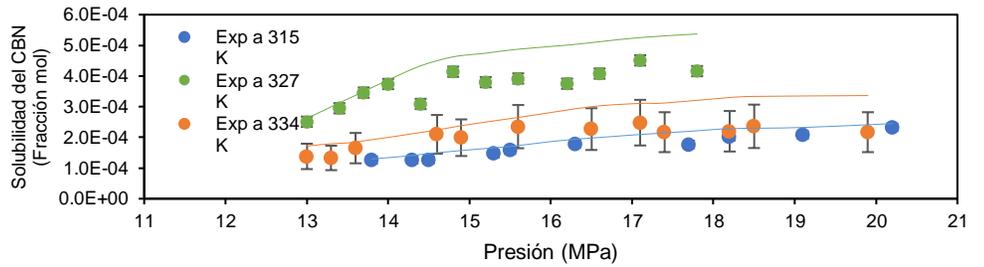


Figura 11. Solubilidad del CBN en CO₂ supercrítico resultados experimentales (puntos) y resultados del modelamiento con PR- EoS (Líneas) con parámetros de interacción binaria de estimada.

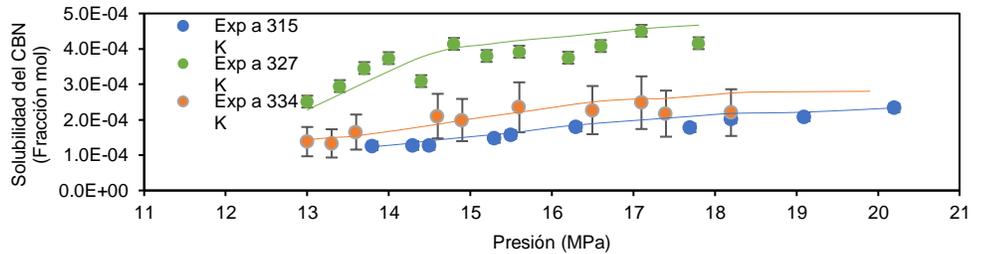


Figura 12. Solubilidad del CBN en CO₂ supercrítico resultados experimentales (puntos) y resultados del modelamiento con PR- EoS (Líneas) con parámetros de interacción binaria de literatura.

Los sistemas de solubilidad CBD en CO₂ se muestran en las figuras 9 y 10. A su vez los sistemas de solubilidad CBN en CO₂ se muestran en las figuras 11 y 12, respectivamente.

Se observó que, para la mayoría de los sistemas la precisión frente a los datos de literatura tiende a ser imprecisas a mayores temperaturas, puesto que %MAPE para los dos escenarios (Interacciones binarias propuestas, interacciones binarias de literatura) son mayores al 10%. Esto es causado por la falta de parámetros experimentales para cada Cannabinoide (Propiedades críticas) ya que al tener un punto de referencia para cada parámetro se podrá validar su aproximación mediante estimaciones matemáticas. Es por eso, que en el caso de las propiedades de fusión que a su vez dependen de propiedades críticas, como no hay un punto de referencias para validarlas su estimación matemática puede que no esté aproximado al dato experimental. Siendo esta una de las posibles causas de mayores desviaciones a altas y bajas temperaturas.

4. Conclusiones

Los resultados en este estudio indican la viabilidad del uso de modelamiento matemático para determinar la solubilidad en extracciones de cannabinoides con fluidos supercríticos en este caso con CO₂. Los parámetros de interacción binaria estimados para cada sistema demuestran una aproximación adecuada frente a la literatura. No obstante, el no conocer datos experimentales de las propiedades críticas y de fusión hacen que su estimación sea difícil por la simple razón de no conocer su aproximación al dato real. En cuanto al uso de métodos de contribución de grupos el método más atractivo es el de Marrero-Gani, ya que teniendo en cuenta su aplicación a estructuras moleculares complejas fue el más preciso frente a los propuestos en literatura y a los propios de esta investigación. Para concluir, a pesar de la falta de datos experimentales, el modelamiento de la solubilidad y de las propiedades fue el adecuado en todos los sistemas.

Referencias

- [1] G. E. Ángeles-López, F. Brindis, S. Cristians-Niizawa, R. Ventura-Martínez, "Cannabis sativa L., una planta singular," *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, vol. 45, no. 4, pp. 1-6, 2014.
- [2] J. López Moncholí, "Diseño de un sistema de extracción de aceite de Cáñamo para su uso en la industria farmacéutica y cosmética" Ph.D. Thesis

- Dissertation, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain, 2021, <https://riunet.upv.es/handle/10251/163467>
- [3] I. J. Flores-Sanchez, R. Verpoorte, "Secondary metabolism in cannabis," *Phytochem. Rev.*, vol. 7, no. 3, pp. 615-639, 2008, 10.1007/s11101-008-9094-4.
- [4] N. M. Kogan, R. Mechoulam, "Cannabinoids in health and disease," *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 9, No. 4, pp. 413, 2007, 10.31887%2FDCNS.2007.9.4%2Fnkogan
- [5] S. Vera-Torres, SD. Y. Álvarez Vanegas, "Evaluación de la viabilidad técnico-financiera para la obtención de terpenos partiendo del cannabis mediante una revisión del arte," B.S. Thesis, Fundación Universidad de América, Bogotá, Colombia, 2021, <https://hdl.handle.net/20.500.11839/8294>
- [6] J. V. Pastrana-Cotrino, "Diseño de una planta para la fabricación de derivados de Cannabis en el mercado emergente colombiano y evaluación del layout propuesto," B.S. Thesis, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia, 2020, <https://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/36809>
- [7] H. Perrotin-Brunel, M. C. Kroon, M. J. Van Roosmalen, J. Van Spronsen, C. J. Peters, G. J. Witkamp, "Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids," *J. Supercrit. Fluids.*, vol. 55, no. 2, pp. 603-608, 2010, DOI: 10.1016/j.supflu.2010.09.011
- [8] M. Viguera-Sáenz, "Influencia de los parámetros de operación y de la condición del sólido en el proceso de extracción con CO₂ supercrítico," en "Aplicación en el desarrollo de procesos sostenibles de interés comercial", 2019 <https://eprints.ucm.es/id/eprint/56621/>
- [9] H. Perrotin-Brunel, P.C. Perez, M. J. van Roosmalen, J. van Spronsen, G. J. Witkamp, C. J. Peters, "Solubility of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in supercritical carbon dioxide: Experiments and modeling," *J. Supercrit. Fluids.*, vol. 52, no. 1, pp. 6-10, 2010, DOI: 10.1016/j.supflu.2009.12.001.
- [10] B. E. Poling, J. M. Prausnitz, J. P. O'connell, "The properties of gases and liquids" Vol. 5, New York: McGraw-hill, 2001, <https://www.accessengineeringlibrary.com/content/book/9780070116825>
- [11] K. G. Joback, R. C. Reid, "Estimation of pure-component properties from group-contributions," *Chem. Eng. Commun.*, vol. 57, no. 1-6, pp. 233-243, 1987, DOI: 10.1080/00986448708960487

- [12] J. Marrero, R. Gani, R. "Group-contribution based estimation of pure component properties," *Fluid Phase Equilib.*, vol. 183, pp. 183-208, 2001, DOI: 10.1016/S0378-3812(01)00431-9
- [13] S. Garnier, E. Neau, P. Alessi, A. Cortesi, I. Kikic, "Modelling solubility of solids in supercritical fluids using fusion properties," *Fluid Phase Equilib.*, vol. 158, pp. 491-500, 1999, DOI: 10.1016/S0378-3812(99)00151-X
- [14] E. Neau, S. Garnier, L. Avauillé, "A consistent estimation of sublimation pressures using a cubic equation of state and fusion properties," *Fluid Phase Equilib.*, vol. 164, no. 2, pp. 173-186, 1999, DOI: 10.1016/S0378-3812(99)00251-4
- [15] L. F. Cardona-Palacio, "Nueva correlación generalizada para estimar la presión de vapor." *Rev. Cient.*, vol. 2, no. 25, pp. 280-289, Ago. 2016, DOI: 10.14483/udistrital.jour.RC.2016.25.a10
- [16] L. Constantinou, R. Gani, "New group contribution method for estimating properties of pure compounds," *AIChE J.*, vol. 40, no. 10, pp. 1697-1710, 1994, DOI: 10.1002/aic.690401011
- [17] E. Sanjari, M. Honarmand, N. Afshar, R. S. Esfahani, "A new general correlation for the prediction of the boiling vaporization enthalpy of hydrocarbons," *Thermochim. Acta.*, vol. 556, pp. 30-33, 2013, DOI: 10.1016/j.tca.2013.01.012
- [18] J. S. Chickos, C. M. Braton, D. G. Hesse, J. F. Liebman, "Estimating entropies and enthalpies of fusion of organic compounds," *J. Org. Chem.*, vol. 56, no. 3, pp. 927-938, 1991, DOI: 10.1021/jo00003a007
- [19] D. Y. Peng, D. B. Robinson, "A new two-constant equation of state," *Ind. Eng. Chem. Fund.*, vol. 15, no. 1, pp. 59-64, 1976, DOI: 10.1021/i160057a011
- [20] J.D. van der Waals, "Over de Continuïteit van den Gas- en Vloeïstofoestand," Ph.D. Thesis Dissertation, University of Leiden, Netherland, 1873. DOI: 10.1021/cr60137a013
- [21] J. A. Coutinho, G. M. Kontogeorgis, E. H. Stenby, "Binary interaction parameters for nonpolar systems with cubic equations of state: a theoretical approach 1. CO₂/hydrocarbons using SRK equation of state," *Fluid Phase Equilib.*, vol. 102, no. 1, pp. 31-60, 1994, DOI: 10.1016/0378-3812(94)87090-X
- [22] A. T. T. Immirzi, B. Perini, "Prediction of density in organic crystals," *Acta Crystallogr. Sec. A.*, vol. 33, no. 1, pp. 216-218, 1997, DOI: 10.1107/S0567739477000448

- [23] T. M. Lovestead, T. J. Bruno, "Determination of cannabinoid vapor pressures to aid in vapor phase detection of intoxication," *Forensic Chem.*, vol. 5, pp. 79-85, 2017, DOI: 10.1016/j.forc.2017.06.003