

Detección de Cannabinoides en productos comerciales a base de cáñamo (*Cannabis sativa*), disponibles en el mercado paraguayo mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Vera Alvariza, M.^{1,2}; Benítez Penayo, E.^{1,2}; Samudio Oggero, A.¹ ; Nakayama, H. D.^{1*} 

¹Universidad Nacional de Asunción, Centro Multidisciplinario de Investigaciones Tecnológicas, Campus UNA, San Lorenzo, Paraguay

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas, Campus UNA, San Lorenzo, Paraguay

*autor por correspondencia: hnakayama@rec.una.py

Detección de Cannabinoides en productos comerciales a base de cáñamo (*Cannabis sativa*), disponibles en el mercado paraguayo mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución. En el Paraguay, una variedad de la especie *Cannabis sativa* L., denominado comúnmente “cáñamo”, con un contenido de tetrahidrocannabinol (THC) inferior al 0,5% (p/p) se encuentra regulado mediante el decreto N°2725 desde el año 2019, a consecuencia del creciente interés por el alto valor nutricional del aceite de las semillas de esta variedad, ha aumentado la venta de productos a base de cáñamo en el mercado, surgiendo así la necesidad de realizar un control de calidad en cuanto al contenido de cannabinoides en estos productos. Este estudio tuvo como objetivo principal identificar la presencia de cannabinoides en productos comerciales mediante cromatografía líquida de alta resolución. Se llevó a cabo el análisis de 9 productos a base de aceite de semilla de cáñamo, que incluyeron cosméticos y té. Los resultados arrojaron que en ninguna de las muestras se observaron picos con tiempos de retenciones similares al del estándar de THC, sin embargo, en el 44% de las muestras analizadas se observaron la presencia de un pico con un tiempo de retención similar al de la señal del estándar de cannabidiol (CBD). La metodología analítica empleada fue la más indicada para el análisis de las muestras de té, no así para el análisis de productos cosméticos, por lo que se sugiere optimizar el método de extracción para este tipo de productos.

Palabras Clave: Cáñamo, productos comerciales, cannabinoides, HPLC

Detection of Cannabinoids based on hemp (*Cannabis sativa*), in commercial products available in the Paraguayan market by High Performance Liquid Chromatography. In Paraguay, a variety of the species *Cannabis sativa* L., commonly called “hemp”, with a tetrahidrocannabinol (THC) content lower than 0.5% (w/w) is regulated by decree N°2725 since 2019. Due to a growing interest in the high nutritional value of the oil obtained from hemp seeds, commercial sales of hemp-based products have increased, and there is need for quality control regarding the cannabinoid content of these products. The main objective of this study was to identify the presence of cannabinoids in commercial products

by means of high-performance liquid chromatography. Nine hemp seed oil-based products, including cosmetics and tea, were analyzed. The results showed that none of the samples showed peaks with retention times similar to the THC standard; however, 44% of the samples analyzed showed the presence of a peak with a retention time similar to that of the cannabidiol (CBD) standard signal. The analytical methodology used was the most suitable for the analysis of tea samples, but not for the analysis of cosmetic products, so the present study suggests to optimize the extraction method for this type of products.

Key words: Hemp, cannabinoids, commercial products, HPLC

INTRODUCCIÓN

Cannabis sativa L. clasificada botánicamente por Carlos Linneo en el año 1753, es una planta anual, dioica de la familia Cannabaceae, es procedente de Asia, aunque actualmente se la encuentra en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. Tiene un rango de altura que puede ir de 1,6 a 6 metros y sus hojas son de color verde oscuro, tienen forma alargada y bordes dentados. Recubriendo las hojas, tallo y principalmente en las flores femeninas y las brácteas (pequeñas hojas que rodean las semillas) de *C. sativa* se encuentran unas protuberancias epidérmicas denominadas “tricomas”, en estas estructuras se almacena una resina que contiene metabolitos secundarios como los cannabinoides, un grupo de compuestos casi exclusivos de esta planta y terpenos que le otorgan su peculiar aroma a esta especie vegetal (Barrales-Cureño *et al.*, 2020; Bonini *et al.*, 2018; Andre *et al.*, 2016; Ángeles López *et al.*, 2014).

C. sativa tiene una composición química compleja, se han identificado más de 500 compuestos químicos incluyendo a cannabinoides, terpenos, flavonoides, estilbenos, alcaloides, lignanamidas y amidas fenólicas (Ángeles López *et al.*, 2014). Los cannabinoides corresponden a un grupo formado por más de 100 compuestos de naturaleza terpenofenólica C_{21} o C_{22} (formas carboxiladas) sintetizados predominantemente por *C. sativa*. Dentro de este grupo se destacan por ser los más abundantes el Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) el principal responsable de los

efectos psicoactivos de *C. sativa* y el cannabidiol (CBD) que no posee propiedades psicoactivas. El cannabinol (CBN) es un compuesto que resulta de la degradación del THC por lo que su efecto psicoactivo es bastante menor, siendo sólo una décima parte de lo que se menciona para el THC. Asimismo, otros compuestos pertenecientes al grupo de los cannabinoides son el Δ^8 -tetrahydrocannabinol formado por la isomerización del Δ^9 -THC, el cannabicromeno (CBC), el cannabigerol (CBG) y el cannabiciolol (Barrales-Cureño *et al.*, 2020; Andre *et al.*, 2016).

En la planta fresca los cannabinoides principales como el Δ^9 -THC y el CBD se producen en sus formas ácidas (carboxiladas) como ácido tetrahydrocannabinólico (ATHC) y ácido cannabidiólico (ACBD) y son sintetizados a partir del ácido cannabigerólico (ACBG), su precursor común, gracias a la acción de cannabinoides sintetas. Estos compuestos se almacenan en la resina producida en los tricomas glandulares los cuales abundan en las flores femeninas, en hojas y tallo están en menor cantidad y, al contrario, están ausentes en las semillas y raíces. Entonces, el contenido de cannabinoides varía en paralelo con la distribución de los tricomas glandulares, según la parte de la planta que se examine. Posteriormente, de forma no enzimática por temperatura o exposición a la luz ocurre la descarboxilación y transformación de los ácidos cannabinoides a sus correspondientes formas neutras como Δ^9 -THC y CBD, durante el secado y almacenamiento del material vegetal pero principalmente durante el consumo de los productos

del *Cannabis* (calentamiento) (Farinon *et al.*, 2020; Martínez *et al.*, 2020; ElSohly *et al.*, 2017; Andre *et al.*, 2016; De Backer *et al.*, 2012). En la Figura 1 se puede observar un esquema general de la síntesis de los principales cannabinoides.

Es bien sabido que *C. sativa* es una planta controversial en cuanto a la presencia de THC debido a que este compuesto con propiedades psicoactivas cuenta con importantes limitaciones legales, siendo considerado una sustancia ilícita en la mayoría de los países. Sin embargo, es posible clasificar y distinguir al cannabis en distintas variedades que difieren en el porcentaje (%) de THC lo cual define sus distintos propósitos (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2010; García y Sánchez, 2006).

Cannabis tipo droga (marihuana), se caracteriza por un alto contenido en THC (entre 5 y 20% dependiendo de la presentación) y es de donde se deriva su uso con fines recreativos (García y Sánchez, 2006).

Cannabis tipo fibra (cáñamo), su contenido en THC es bajo, inferior al 0,5% (límite superior

legal en Paraguay) y se cultiva con fines industriales (García y Sánchez, 2006).

Cannabis medicinal, debido a sus niveles más elevados del componente no psicoactivo CBD que de THC se utiliza con fines médicos en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades incluyendo el dolor, las epilepsias y las enfermedades neurodegenerativas (Amin y Ali, 2019).

Cáñamo (*Cannabis industrial*)

El cáñamo o *Cannabis* industrial como variedad no psicoactiva de *C. sativa* se cultiva ampliamente alrededor del mundo incluyendo países como Estados Unidos, Canadá, China y África principalmente para la obtención de fibra a partir de su tallo y de semillas que se pueden utilizar enteras o descascaradas. Sin embargo, prácticamente a la totalidad de la planta de cáñamo se le puede dar distintos usos, abarcando así múltiples y bien diversos campos de aplicación desde la agricultura hasta las industrias de alimentos, cosméticos, farmacéuticas, construcción y la fitoremediación (Farinon *et al.*, 2020).

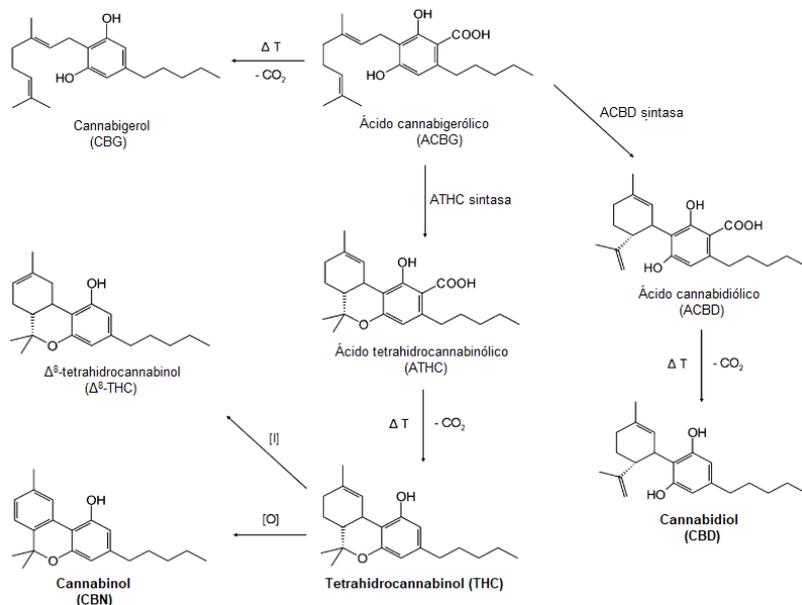


Figura 1. Ruta sintética de principales cannabinoides. ΔT , calentamiento; [O], oxidación; [I], isomerización. Adaptado de De Backer *et al.* (2012)

Las semillas de cáñamo al pasar por un proceso de prensado en frío permiten la obtención de harinas y aceites de alto valor nutricional que pueden ser utilizados en el campo de los alimentos y cosméticos. Así también extractos puros de THC y CBD obtenidos de las flores de la planta de cáñamo son componentes valiosos en la elaboración de cosméticos como aceites esenciales y productos farmacéuticos. Además, el tallo de la planta de cáñamo sirve como fuente de fibra la cual es útil en la elaboración de papeles, tejidos y prendas de vestir. De igual manera, otro campo de aplicación interesante del cáñamo es la fitorremediación ya que estudios anteriores han reportado su capacidad para remover metales y otros contaminantes de suelos contaminados. Entonces, teniendo en cuenta todas las propiedades mencionadas anteriormente es que la planta de cáñamo es considerada una planta muy versátil que puede ser cultivada con múltiples propósitos (Crini *et al.*, 2020; Farinon *et al.*, 2020).

Legislación paraguaya. Cáñamo industrial

A nivel país, la regulación del cultivo del cáñamo industrial data del año 2019 en el cual fue promulgado el decreto N°2725 que establece las condiciones generales para la producción del cáñamo industrial (no psicoactivo) que se entiende como la planta, sumidades floridas con o sin fruto de la planta de cáñamo, cuyo contenido de THC es inferior a 0,5% (peso seco de la planta). Posteriormente, en el año 2020 mediante el decreto N°3999 fue creado el programa nacional para la promoción, fomento, cultivo, desarrollo de la producción, comercialización, investigación del cáñamo industrial e incluso se lo declaró como cultivo de interés nacional. La máxima autoridad de aplicación de estos decretos es el Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG). Es importante también tener en cuenta que más recientemente, durante el año 2021 mediante la resolución

N°1634 del MAG fue aprobado el procedimiento para la autorización de investigaciones científicas relacionadas al cáñamo industrial.

En la actualidad y como resultado de la legislación que autoriza y regula la producción del cáñamo industrial, Paraguay se ha convertido en uno de los mayores productores a nivel mundial y, de hecho, también como consecuencia del interés creciente por el cáñamo y sus beneficios es que se ha observado un aumento en la venta de productos a base de cáñamo en el mercado paraguayo. Debido a esto surge la necesidad de realizar controles de calidad a estos productos que declaran como parte del producto *C. sativa*, en cuanto al contenido de cannabinoides (THC, CBD) en los mismos. Por lo expuesto, este estudio tuvo como objetivo principal identificar la presencia de cannabinoides en productos comerciales mediante cromatografía líquida de alta resolución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Obtención de productos comerciales a base de cáñamo

Fueron adquiridos en un supermercado localizado en la ciudad de Asunción, Dpto. Central, nueve productos de origen paraguayo que incluían cosméticos (n= 7) como shampoo, acondicionador, crema de tratamiento capilar, perfume capilar, crema corporal, perfume corporal, jabón de tocador y té (n= 2) para la identificación de cannabinoides mediante HPLC (High-Performance Liquid Chromatography). En su etiqueta declaraban contener aceite de semilla de cáñamo en el caso de los cosméticos y en el caso del té, estos declaraban contener aceite de semilla de cáñamo y semillas de cáñamo descortezadas como ingredientes. Los productos fueron numerados de L1 a L9 (Tabla 1). Una vez en el laboratorio, los productos fueron almacenados a temperatura ambiente.

Tabla 1. Productos comerciales a base de cáñamo con sus respectivos códigos de identificación

Tipo de producto	Código
Shampoo	L1
Acondicionador	L2
Crema de tratamiento capilar	L3
Perfume capilar	L4
Crema corporal	L5
Jabón de tocador	L6
Perfume corporal	L7
Té digestivo	L8
Té calmante	L9

Preparación de las muestras

Las muestras comerciales fueron preparadas según lo descrito por Menezes *et al.* (2012), se diluyeron con metanol grado HPLC (solvente de extracción) en una proporción 1:4 (producto: metanol) con excepción de las muestras L2 y L3 para las cuales se utilizó el doble de solvente, es decir, se diluyeron en proporción 1:8 (producto: metanol). Luego, se agitaron durante aproximadamente 30 segundos y se dejaron reposar en viales de tamaño apropiado. Se protegieron a las muestras de la luz durante la preparación. Con respecto a las muestras de té (L8 y L9) primeramente se procedió a realizar una infusión; para esto se colocó el saquito de té en un vaso de precipitado con 200 mL de agua a temperatura de 100 °C, se dejó infundir por 5 minutos y luego se procedió de la misma manera que con las demás muestras para su preparación. Posteriormente las muestras fueron filtradas a través de un filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) de 0,45 µm (Whatman, EE.UU) previamente activado con metanol. Se obtuvieron aproximadamente 2 mL de cada muestra lista para su inyección en el equipo de HPLC las cuales se almacenaron en viales de color ámbar de tamaño apropiado.

Preparación de las soluciones estándar

Las soluciones estándares certificadas de THC y CBD (Sigma-Aldrich, EE.UU) contenidas en ampollas de concentración 1 mg/mL por

separado se prepararon diluyendo la totalidad de las ampollas con metanol grado HPLC (J.T. Baker, EE.UU) en un matraz de 10 mL. Luego se filtraron a través de un filtro de jeringa PTFE de 0,45 µm (Whatman, EE.UU) previamente activado con metanol y se almacenaron en viales de color ámbar.

Preparación de la fase móvil

Se preparó una solución de fosfato dipotásico (Merck, Alemania) 5mM disolviendo los gramos necesarios de sal en agua desionizada y se llevó a pH 3,45 utilizando HCl 12M (J.T. Baker, EE.UU). Posteriormente, se mezcló acetonitrilo grado HPLC (J.T.Baker, EE.UU) con el buffer fosfato pH 3,45 en relación 75:25 (v/v). La mezcla obtenida fue filtrada utilizando un equipo de filtración al vacío y se almacenó en un frasco ámbar cerrado.

Condiciones para el análisis cromatográfico HPLC-UV

Para la identificación de cannabinoides en muestras de productos a base de cáñamo se utilizó el sistema HPLC Prominence LC-20AT (Shimadzu corporation, Japón) equipado el detector UV-Vis (SPD-20A). Se utilizó una columna C₁₈ (5 µm, tamaño de partícula) de 250 x 4,6 mm (Restek, EE.UU) que se mantuvo a una temperatura de 53 °C. La fase móvil utilizada fue la

mezcla de acetonitrilo y buffer fosfato a pH 3,45 en proporción 75:25 (v/v) con elución isocrática a un flujo de 0,8mL/min. La longitud de onda de detección UV se fijó en 210 nm. El volumen de inyección de los estándares o muestras fue de 20 μ L y el tiempo total de análisis para cada estándar o muestra de 30 minutos. Cabe resaltar que las condiciones en las que se realizaron los análisis cromatográficos fueron estandarizadas previamente por Ayala (2021) en el laboratorio del Centro Multidisciplinario de Investigaciones Tecnológicas (CEMIT) para el análisis de THC y CBD. Para la adquisición de los datos e integración de los picos fue utilizado el software LabSolutions (Shimadzu, Japón) versión 5.87.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los resultados y la presentación de los mismos se realizó en tablas y figuras.

Consideraciones éticas

Los productos comerciales analizados en este trabajo fueron nombrados utilizando códigos alfanuméricos por lo cual se mantuvo el anonimato de las empresas de las cuales provienen y se aseguró la confidencialidad de los resultados. Los reactivos y residuos generados recibieron el debido tratamiento para su correcta eliminación asegurando la integridad del medio ambiente. Los estándares THC y CBD fueron adquiridos en una distribuidora local autorizada y mantenidos en todo momento dentro de las instalaciones del CEMIT siendo su uso estrictamente analítico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Preparación de las muestras y extracción de cannabinoides

La metodología descrita por Menezes *et al.* (2012) fue seleccionada para la preparación de las muestras, utilizando un solvente orgánico

como el metanol que permita la extracción de los cannabinoides THC y CBD de los diferentes tipos de matrices (shampoo, acondicionador, crema, perfume, etc.). En el caso de las muestras L2 y L3 se utilizó el doble de solvente (8 mL) debido a las características de estas muestras, su formulación además contiene excipientes que dificultaban la filtración a través del filtro de 0,45 μ m.

Cabe resaltar que se decidió utilizar metanol como solvente de extracción debido a que en un estudio previo realizado por Hsu *et al.* (2021) an efficient and reliable analytical method for THC and other cannabinoids in cannabis-infused cosmetic products was in need. A liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) reportaron un buen rendimiento de extracción utilizando metanol en comparación con otros solventes en productos cosméticos a base de aceite de semilla de cáñamo similares a los tipos de muestras analizados en este estudio, también teniendo en cuenta que la mayoría de las muestras a ser analizadas en este trabajo incluían productos cosméticos.

Análisis de cannabinoides en productos comerciales a base de cáñamo mediante HPLC

Se llevó a cabo el análisis por HPLC de 9 productos comerciales que incluyeron shampoo (n=1), acondicionador (n=1), jabón de tocador (n=1), crema (n=2), perfume (n=2) y té (n=2). Cada una de las muestras fueron analizadas por triplicado. Los estándares de THC y CBD fueron analizados en condiciones idénticas a las muestras.

Teniendo en cuenta los cromatogramas del estándar de CBD y del estándar de THC (Figura 2) se pudo demostrar que en las condiciones empleadas en este trabajo el CBD tuvo un tiempo de retención de alrededor de 12,2 minutos y el THC tiene un tiempo de retención de alrededor de 21,7 minutos.

Tabla 2. Valores de tiempo de retención del estándar de CBD y de los picos de las muestras a un tiempo de 12 minutos

Muestra	Tiempo de retención (minutos)
Estándar de CBD 1	12,234
Estándar de CBD 2	12,231
Estándar de CBD 3	12,126
L1	12,587 12,594 12,592
L3	12,325 12,319 12,317
L6	12,591 12,583 12,589
L7	12,448 12,456 12,462

En los cromatogramas del 44% (4/9) de las muestras analizadas (L1, L3, L6 y L7) correspondientes a shampoo, crema de tratamiento capilar, jabón de tocador y perfume corporal respectivamente, se observó un pico con un tiempo de retención similar al tiempo de retención del pico del estándar de CBD como se puede observar en la tabla 2 y en la figura 3. Estos resultados coinciden

con el estudio realizado por Hsu y colaboradores en el que se detectó el compuesto CBD en el 38% (34/90) de muestras cosméticas que contenían como ingrediente aceite de semilla de cáñamo (Hsu *et al.*, 2021). No obstante, cabe resaltar que si bien la técnica HPLC-UV utilizada en el presente trabajo mediante el parámetro de tiempo de retención permite el análisis cualitativo y así la identificación del compuesto, se requiere realizar una confirmación de la identidad (Skoog *et al.*, 2008).

Con respecto a los resultados del análisis de las muestras L2, L4, L5 (Figura 4), L8 y L9 (Figura 5) pertenecientes a acondicionador, perfume capilar, crema corporal, té digestivo y té calmante, respectivamente, en los cromatogramas no se observaron picos con tiempos de retención similar al tiempo de retención de la señal del estándar de CBD.

La detección de CBD en productos que tienen como ingrediente el aceite de semilla de cáñamo puede deberse a variedades de cáñamo con alto contenido de este compuesto (Rupasin-

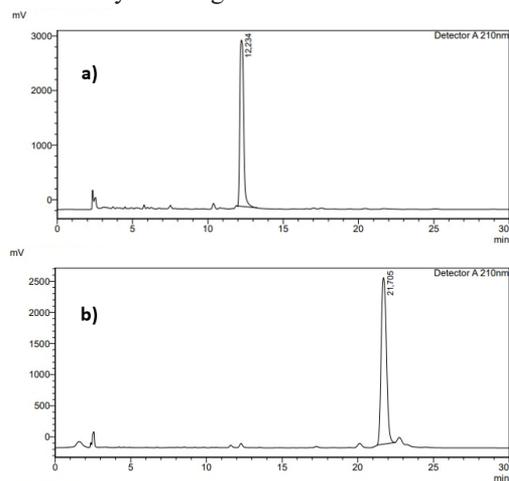


Figura 2. Cromatogramas de a) estándar de CBD y b) estándar de THC

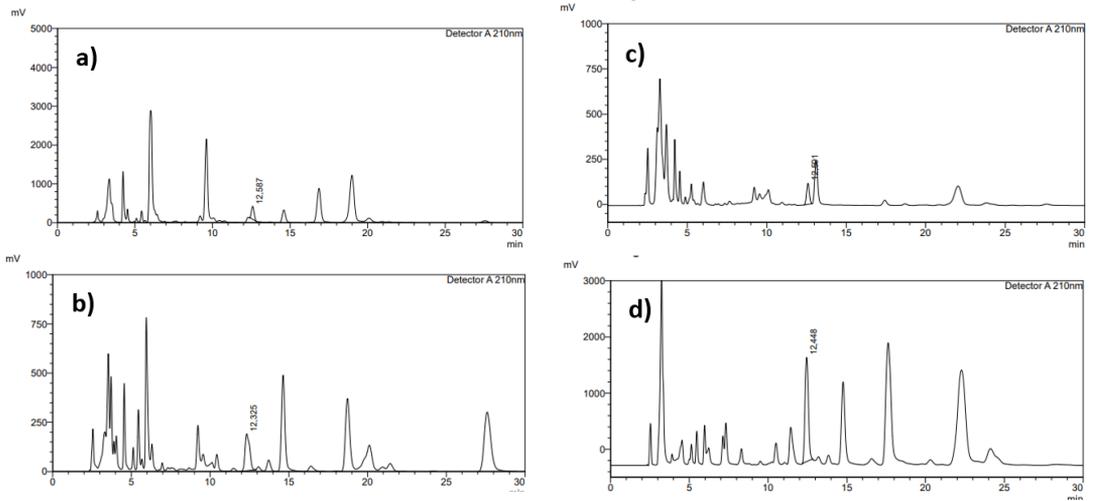


Figura 3. Cromatogramas de muestras cosméticas a) L1, b) L3, c) L6 y d) L7

ghe *et al.*, 2020). Además, los niveles de CBD pueden variar debido a las diferentes condiciones de cultivo, el tiempo de cosecha, la variabilidad genética de las plantas de cáñamo que influyen en la composición de cannabinoides (Hsu *et al.*, 2021) Es importante mencionar que, en Paraguay el decreto N°2725 que regula la producción del cáñamo industrial no hace mención con respecto a los niveles de CBD.

Por otro lado, en los cromatogramas del 100% (9/9) de las muestras analizadas no se observó ningún pico con tiempo de retención similar al tiempo de retención del estándar de THC, lo que podría indicar la ausencia de dicho compuesto. Esto concuerda con el hecho de que las variedades de cáñamo autorizadas en Paraguay para la producción de semillas son aquellas con un nivel de THC inferior al 0,5% (p/p) por lo cual este compuesto debería estar ausente o bien, en cantidades muy bajas o indetectables en los productos a base de aceite de semilla de cáñamo. Considerando también que los cannabinoides se sintetizan y almacenan en las estructuras glandulares de la planta (Rupasinghe *et al.*, 2020).

Cabe resaltar que en cuanto a productos cosméticos (L1 a L7) en los cromatogramas de las muestras (Figuras 3 y 4) se observó la presencia

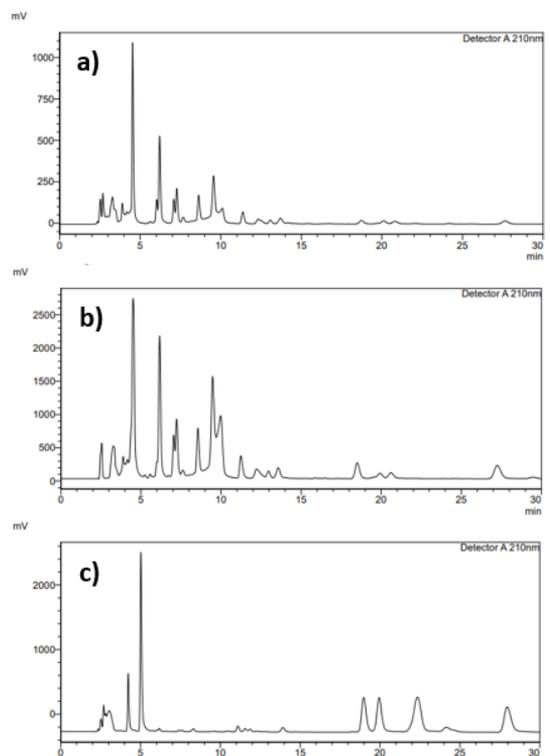


Figura 4. Cromatogramas de muestras cosméticas a) L2, b) L4 y c) L5

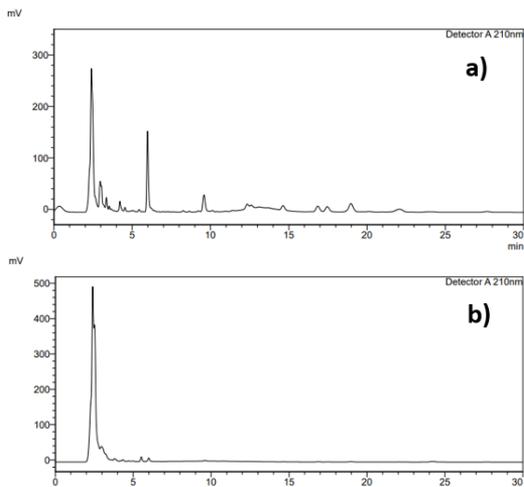


Figura 5. Cromatogramas de muestras de té a) L8 y b) L9

de varios picos con tiempos de retención distintos al del estándar de THC y CBD. Esto indicaría que otros compuestos presentes en estas muestras absorben en la longitud de onda empleada en este trabajo, resaltando la propia naturaleza compleja de esta clase de productos y la presencia de excipientes en los mismos. En cuanto a las muestras de té, en los cromatogramas correspondientes (Figura 5) prácticamente no se observó la presencia de picos con tiempos de retención distintos al de los estándares de THC y CBD, lo cual sugiere que la metodología utilizada fue más adecuada para las muestras de té.

CONCLUSIONES

En este estudio se logró realizar el análisis de cannabinoides en productos comerciales a base de aceite de semilla de cáñamo. No se identificó la presencia de THC, el compuesto psicoactivo de *C. sativa*, considerado ilícito en Paraguay en ninguna de las muestras analizadas. Con respecto al CBD, el compuesto sin propiedades psicoactivas, se observó en los cromatogramas correspondientes, la presencia de un pico con un tiempo de retención similar al de la señal del estándar de CBD.

Se sugiere evaluar otros métodos de extracción teniendo en cuenta los diferentes tipos de productos para minimizar interferencias por parte de otras sustancias, de manera a poder utilizar esta metodología analítica para la identificación y cuantificación de THC y CBD en productos que contengan aceite de semilla de cáñamo.

APORTES DE LOS AUTORES

Todos los actores participaron de los ensayos, evaluaciones y escritura del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amin, M. R., & Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. En A. N. Bukiya (Ed.), *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology* Vol., 1162, 151-165. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
- Andre, C. M., Hausman, J.-F., & Guerriero, G. (2016). *Cannabis sativa*: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7, 19. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
- Ángeles López, G. E., Brindis, F., Cristians Niizawa, S., & Ventura Martínez, R. (2014). *Cannabis sativa* L., una planta singular. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45(4), 1-6
- Ayala, J. (2021). *Desarrollo de una metodología para la cuantificación de cannabidiol y el tetrahidrocannabinol mediante cromatografía líquida de alta eficacia* [Tesis de grado. Universidad Nacional de Asunción]
- Barrales-Cureño, H. J., López-Valdez, L. G., Reyes, C., Cetina-Alcalá, V. M., Vasquez-García, I., Diaz-Lira, O. F., & Herrera-Cabrera, B. E. (2020). Chemical Characteristics,

- Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of *Cannabis sativa*: A Review. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 63. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020190222>
- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227, 300-315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
- Crini, G., Lichtfouse, E., Chanut, G., & Morin-Crini, N. (2020). Applications of hemp in textiles, paper industry, insulation and building materials, horticulture, animal nutrition, food and beverages, nutraceuticals, cosmetics and hygiene, medicine, agrochemistry, energy production and environment: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 18(5), 1451-1476. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01029-2>
- De Backer, B., Maebe, K., Verstraete, A., & Charlier, C. (2012). Evolution of the Content of THC and Other Major Cannabinoids in Drug-Type *Cannabis* Cuttings and Seedlings During Growth of Plants. *Journal of forensic sciences*, 57, 918-922. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2012.02068.x>
- Decreto 2725 de 2019 [Presidencia de la República del Paraguay]. Por el cual se estable las condiciones generales para la producción del Cáñamo Industrial (*Cannabis* no psicoactivo). 21 de octubre de 2019
- Decreto 3999 de 2020 [Presidencia de la República del Paraguay]. Por el cual se crea el programa nacional para la promoción, fomento, cultivo, desarrollo de la producción, comercialización e investigación del Cáñamo Industrial (*Cannabis* no psicoactivo), y se declara de interés nacional. 28 de agosto de 2020
- ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. En A. D. Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, & J. Kobayashi (Eds.), *Phytocannabinoids* Vol., 103, 1-36 Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
- Farinon, B., Molinari, R., Costantini, L., & Merendino, N. (2020). The Seed of Industrial Hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. *Nutrients*, 12(7), 1935. <https://doi.org/10.3390/nu12071935>
- García, E. C., y Sánchez, J. P. E. (2006). Una revisión histórica sobre los usos del Cannabis y su regulación. *Salud y drogas*, 6(1), 47-70
- Hsu, Y.-H., Fang, M.-C., Huang, S.-C., Kao, Y.-M., Tseng, S.-H., & Wang, D.-Y. (2021). Determination of cannabinoids in hemp oil based cosmetic products by LC-tandem MS. *Journal of Food and Drug Analysis*, 29(3), 502-509. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3370>
- Martínez, V., Iriondo De-Hond, A., Borrelli, F., Capasso, R., del Castillo, M. D., & Abalo, R. (2020). Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/ijms21093067>
- Menezes, M. M. T., Andrade, J., De Oliveira, M., Tristão, H., Saczk, A., & Okumura, L. (2012). Analysis of δ^9 -THC in cosmetics by high performance liquid chromatography with UV-Vis detection. *Brazilian Journal of Analytical Chemistry*, 2, 341-344
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. (2010). *Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis: Manual para uso de los laboratorios nacionales de estupefacientes*. Naciones Unidas
- Resolución 1634 [Ministerio de Agricultura y Ganadería]. Por el cual se aprueba el procedimiento para la autorización de investiga-

● ● ● Vera Alvariza, M. et al “**Detección de Cannabinoides en productos comerciales a base de cáñamo (*Cannabis sativa*)**”

ciones científicas relacionadas al Cáñamo Industrial (*Cannabis* no psicoactivo). 2 de noviembre de 2021

Rupasinghe, H. P. V., Davis, A., Kumar, S. K., Murray, B., & Zheljzkov, V. D. (2020). Industrial Hemp (*Cannabis sativa* subsp. *sativa*) as an Emerging Source for Value-Added Functional Food Ingredients and Nutraceuticals. *Molecules*, 25(18), Article 18. <https://doi.org/10.3390/molecules25184078>

Skoog, D. A., Holler, F. J., y Crouch, S. R. (2008). *Principios de análisis instrumental* (6ta ed.)