

DESCARBOXILAÇÃO

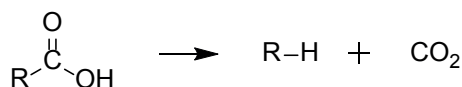
Data de aceite: 02/01/2025

Flávio Alexandre Carvalho

André Gonzaga dos Santos

Sven Zalewski

que a molécula resultante seja neutra. No entanto, é usual tanto no meio acadêmico quanto no mercado da cannabis e, por isso, será empregado neste capítulo.



DEFINIÇÃO E IMPORTÂNCIA

A descarboxilação (**Figura 3.1**) não-enzimática é uma reação química bem comum, onde o grupo ácido carboxílico (-COOH), por apresentar baixa estabilidade, é eliminado na forma de dióxido de carbono (CO₂), sendo substituído por um átomo de hidrogênio (Clayden et al., 2012). A reação de descarboxilação pode ser favorecida pelo aumento da temperatura, presença de luz, oxigênio e armazenamento prolongado. Em relação aos canabinoides, a reação de descarboxilação converte os canabinoides ácidos na sua respectiva forma neutra ou descarboxilada (Ryu et al., 2021). O uso do termo “canabinoides neutros” pode ser controverso, já que a perda do grupo carboxila não implica necessariamente

Figura 3.1. Esquema simplificado da reação de descarboxilação de ácidos carboxílicos.

O processo de descarboxilação pode ser realizado nas inflorescências ou no extrato de *C. sativa*, contudo, é preferencialmente realizada nas inflorescências, pois a degradação térmica é menor nelas (Ryu et al., 2021). Nas inflorescências *in natura* de *C. sativa*, os canabinoides neutros, como o CBD, THC e CBG, estão em baixas concentrações, pois são biossintetizados na forma ácida (CBDA, THCA e CBGA, respectivamente) com a presença do grupo carboxila no C2 do anel aromático. Nesse caso, para obter os canabinoides na forma neutra é necessária a etapa de descarboxilação (**Figura 3.2**), que pode ser realizada por meio de

aquecimento, exposição à luz, condições alcalinas ou oxidação durante o armazenamento prolongado (Tan et al., 2018; Wang et al., 2016). Os parâmetros temperatura e tempo são fundamentais na descarboxilação, sendo a temperatura o fator mais importante. Contudo, o sobreaquecimento e tempo prolongado favorecem as reações de oxidação e isomerização, degradando os canabinoides de interesse e formando produtos de degradação ou artefatos (Pellati et al., 2018a), podendo inclusive queimar as inflorescências e causar incêndios (Chen et al., 2021).

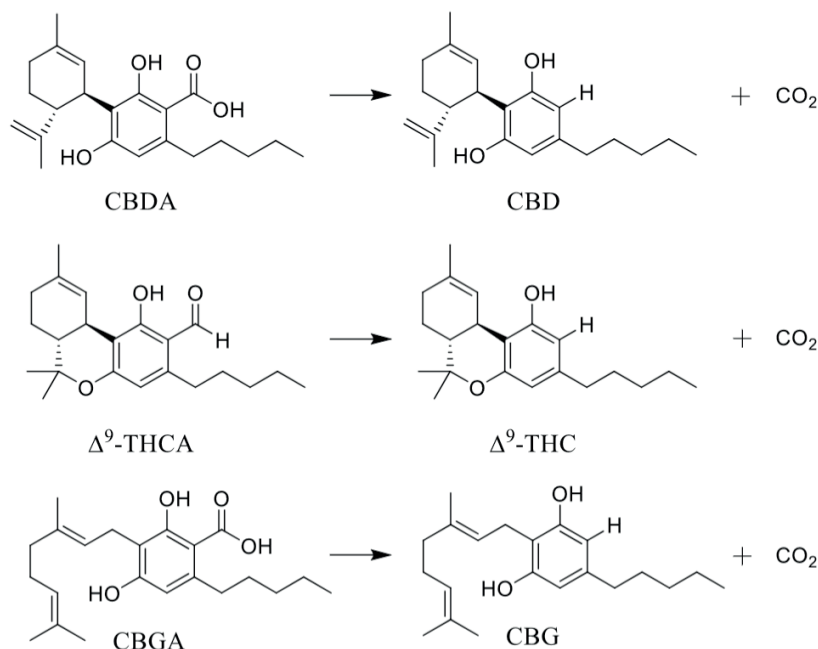


Figura 3.2. Esquema simplificado da reação de descarboxilação dos canabinoides nas formas ácidas para suas respectivas formas neutras. CBDA: ácido canabidiólico, CBD: canabidiol, Δ⁹-THCA: ácido tetrahydrocannabinólico, Δ⁹-THC: tetrahydrocannabinol, CBGA: ácido canabigerólico, CBG: canabigerol.

O Δ⁹-THCA é o único canabinoide que apresenta dois isômeros que diferem em relação à posição do ácido carboxílico (**Figura 3.3**). O THCA-A (2-COOH) é a forma predominante e o THCA-B (4-COOH) representa cerca de 0,5 % do THCA biosintetizado nas inflorescências de *C. sativa*. Ao serem descarboxiladas, ambas as formas de THCA formam o Δ⁹-THC (Filer, 2022).

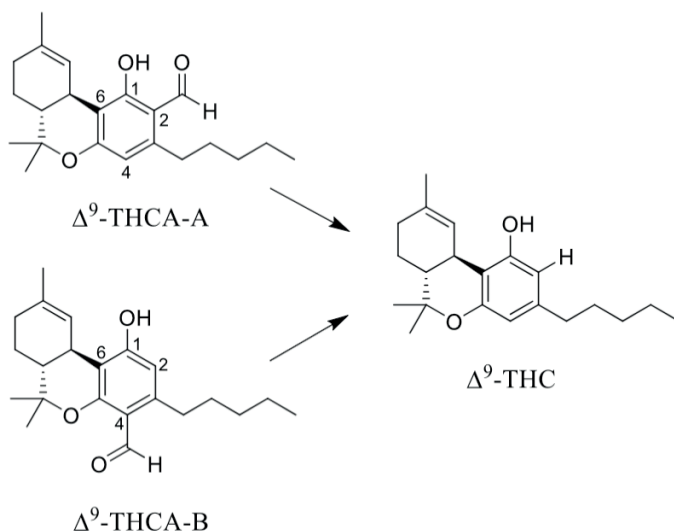


Figura 3.3. Representação estrutural das duas formas do Δ^9 -THCA (THCA-A e THCA-B) que ao descarboxilarem formam o mesmo componente, o Δ^9 -THC.

A descarboxilação é importante, pois apenas os canabinoides na forma neutra apresentam alta afinidade pelos receptores de canabinoides (CB1 e CB2), sendo responsáveis pelas atividades farmacológicas nos mamíferos (Lewis-Bakker et al., 2019). A importância da descarboxilação também pode ser observada na extração dos canabinoides, pois as formas neutras são mais solúveis em solventes com baixa polaridade ou apolares, como o CO_2 supercrítico, do que as formas ácidas (Moreno et al., 2020a). Como exemplo, o rendimento dos canabinoides é maior na extração por fluido supercrítico após a descarboxilação das inflorescências.

Para determinar a concentração total de um determinado canabinoide, é realizada a somatória do teor do canabinoide na forma neutra com o teor do respectivo canabinoide na forma ácida, multiplicando-se pelo fator de conversão correspondente para ajustar a massa molecular, conforme o exemplo para cálculo do teor de CBD total na Equação 1 (AHP, 2014).

Equação 1.

$$CBD\ total = \% CBD + (\% CBDA \times 0,877)$$

A seguir, são apresentados os fatores de conversão utilizados para calcular o teor total de alguns canabinoides: CBDA, THCA e CBCA – 0,877; CBGA – 0,878; CBNA – 0,875, CBDVA e THCVA – 0,867 (Stack et al., 2021).

Quando o objetivo é identificar e quantificar os canabinoides ácidos, recomenda-

se a análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), pois trata-se de um método não destrutivo, onde os canabinoides ácidos permanecem na sua forma íntegra. Diferentemente das análises por cromatografia gasosa (CG), onde os canabinoides ácidos são descarboxilados devido à alta temperatura do injetor e da coluna de separação, não sendo possível a identificação e quantificação dos canabinoides ácidos. Contudo, esse método pode ser utilizado se o objetivo for quantificar canabinoides totais. Entretanto, se for realizada uma derivatização, é possível identificar e quantificar os canabinoides ácidos por CG (AHP, 2014).

Em relação aos efeitos da descarboxilação térmica nas inflorescências de *C. sativa*, ocorre a perda ou oxidação de alguns componentes do óleo essencial (OE) (Moreno et al, 2020a; Calzolari et al., 2017; Carvalho et al., 2023) e a diminuição do teor dos flavonoides na descarboxilação tanto por 1 h à 120 °C quanto por 2 h à 80 °C (Pellati et al., 2018b). Conforme resultados sobre a secagem com ar quente à 90 °C por 210 min, a perda de componentes do OE foi de 82,1 % (Chen et al., 2021). Os dados na literatura científica sobre os efeitos da descarboxilação em outros componentes, além dos canabinoides, em inflorescências ou extratos de *C. sativa* são muito escassos, porém tem grande relevância devido à atividades farmacológicas demonstradas por terpenos voláteis, flavonoides e ao efeito *entourage* ou comitiva.

MÉTODOS DE DESCARBOXILAÇÃO TÉRMICA PARA *C. sativa*

Os métodos de descarboxilação reportados na literatura científica com os maiores rendimentos de descarboxilação do CBDA e THCA estão listados na **Tabela 3.1**. No entanto, estes métodos carecem de informações sobre os teores de CBD e THC formados e se houve degradação. No único método que usou temperatura abaixo de 100 °C (90 °C), mesmo com o maior tempo de exposição o rendimento da descarboxilação em estufa do CBDA foi muito baixo – 13,7%. Os métodos de purificação mais promissores foram o 10 e 12, pois apresentaram 100 % de descarboxilação de CBDA e THCA, utilizando temperaturas e tempos de 100 °C, 6 min e 120 °C, 30 min, respectivamente.

Tabela 3.1. Métodos de descarboxilação em estufa utilizados nas inflorescências de *C. sativa* e porcentagens de descarboxilação dos canabinoides.

Métodos	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Descarboxilação (%)	Referências
1	160 (à vácuo)	30	CBDA: 97,1	Qamar et al. (2021)
2	120	45	CBDA: 95,3	Fernández et al. (2021)
3	100	1 e 2	CBDA: N. I.	Marzorati et al. (2020)
4	100	6	CBDA: 100	Marzorati et al. (2020)
5	142,5	59	CBDA: N. I.	Bouali et al. (2023)
6	90	210	CBDA: 13,7	Chen et al. (2021)
7	160 (à vácuo)	30	THCA: 99,3	Qamar et al. (2021)
8	145	30	THCA: 99,1 – 100	Ternelli et al. (2020)
9	115	40	THCA: 97,4	Ternelli et al. (2020)
10	100	120	THCA: 97,6	Fischedick et al. (2009)
11	120	45	THCA: 96,8	Fernández et al. (2021)
12	120	30	CBDA: 100 THCA: 100	Binello et al. (2023)
13*	120	45	CBDA: 100 THCA: 100	Binello et al. (2023)

*Microondas (Ethos® Lean). N. I. Não informado

O THCA apresenta uma taxa de descarboxilação maior do que o CBDA (Ryu et al., 2021), o que implica em tempos de descarboxilação diferentes. Ou seja, cada variedade de *C. sativa* pode ter uma temperatura e um tempo de descarboxilação específicos, de acordo com o teor de canabinoides.

Moreno et al. (2020a) avaliaram a eficiência da descarboxilação do CBDA, THCA e CBGA nas inflorescências frescas moída de *C. sativa* à 150 °C, por 20, 50 e 60 min (**Tabela 3.2**). Os resultados indicaram que a descarboxilação por 60 min foi a mais eficiente. No entanto, de forma controversa, 30 % dos canabinoides totais foram degradados na descarboxilação por 50 min, enquanto, por 60 min, não houve degradação. A descarboxilação por 20 min apresentou baixo teor de descarboxilação.

Tabela 3.2. Porcentagem de descarboxilação do CBDA, THCA e CBGA à 150 °C (adaptado de Moreno et al., 2020a).

Tempo (min)	CBDA (%)	THCA (%)	CBGA (%)
20	63	86	63
50	96	*	100
60	100	96	96

*Variedade não contém THCA.

A descarboxilação de CBDA, THCA e CBGA nas inflorescências frescas moídas foi avaliada em temperaturas variando de 80 – 160 °C por 5 – 140 min (Moreno et al., 2020b). Esta variedade de *C. sativa* é composta predominantemente por CBDA, sendo que os demais canabinoides foram biossintetizados em quantidades muito baixas. O perfil de descarboxilação do CBDA e CBGA foi semelhante. Nas temperaturas de 80 e 100 °C, nenhum canabinoide descarboxilou completamente. A descarboxilação do CBDA à 120, 140 e 160 °C foi de 100 % após 90, 60 e 30 min, respectivamente. Entretanto, antes de atingir o ápice da descarboxilação, o CBD formado começou a degradar após 60, 30 e 20 min nas temperaturas de 120, 140 e 160 °C, respectivamente. Para obter a descarboxilação total do THCA à 120, 140 e 160 °C foram necessários 60, 50 e 20 min, respectivamente. Contudo, as maiores quantidades de THC foram detectados com 50, 30 e 15 min, respectivamente. Conforme Moreno et al. (2020b), os canabinoides neutros começaram a degradar antes que seus análogos ácidos completassem a descarboxilação.

Para analisar a influência do oxigênio, parte das inflorescências foram embaladas em papel alumínio, lavadas com nitrogênio, seladas e aquecidas à 140 °C por 60 min. Na ausência de oxigênio, a descarboxilação do THCA, CBDA e CBGA foi mais rápida e a evaporação dos canabinoides foi evitada. Além disso, a estabilidade do THC foi maior, com a degradação em CBN ocorrendo de forma mais lenta. A altura da camada das inflorescências foi avaliada com 0,9 cm (camada fina) e 3,5 cm (camada profunda). Ao analisar a influência da altura das camadas de inflorescências, verificou-se que, na camada fina, a descarboxilação foi de 100 % para todos os canabinoides com 60 min, enquanto na camada profunda a descarboxilação foi de 89, 88 e 85 % para o CBDA, THCA e CBGA, respectivamente. Os autores sugeriram que a descarboxilação nas inflorescências em camada profunda foi mais lenta devido à menor área superficial exposta à circulação de ar e evaporação, ou as taxas mais lentas de transferência de calor (Moreno et al., 2020b).

Estudos cinéticos resultaram em cálculos para prever as condições de descarboxilação (tempo e temperatura) necessárias para obter as maiores quantidades de CBD e THC. As condições ideais sugeridas para a descarboxilação do CBDA foram à 80 °C por 25 h, sendo que a 90 °C por 12 h os resultados foram semelhantes. No caso do THCA, o método que apresentou os melhores resultados foi à 160 °C, por 6,5 min (Moreno et al., 2020b).

O método de descarboxilação utilizado por Romano e Hazekamp (2013) foi à 145 °C por 30 min em estufa. Os resultados mostraram que a descarboxilação foi completa, não sendo detectado os canabinoides THCA, CBGA e CBCA. Pacifici et al. (2017) também usaram método de descarboxilação à 145 °C por 30 min, que converteu todo o CBDA em CBD e THCA em THC. Contudo, nos dois casos, cerca de 5 – 10 % do THC formado foi degradado e converteu-se em CBN, sugerindo que os métodos foram mais eficientes para a descarboxilação do CBDA. A conversão do THC em CBN pode ocorrer por

superaquecimento, exposição à luz ou armazenamento prolongado (Carbone et al., 2010). Além disso, no estudo de Romano e Hazekamp (2013) foi verificada a redução significativa no teor dos componentes do OE, principalmente o β -pineno, mirceno, β -felandreno, *cis*-ocimeno, terpinoleno, β -cariofileno, humuleno, elemeno, δ -guaieno e γ -cadieneno.

Ryu et al. (2021) realizaram estudos de descarboxilação em estufa à 90, 105, 120 e 135 °C por 60 min. Os perfis de descarboxilação do CBDA e THCA foram semelhantes, sendo que à 90 e 105 °C o processo de descarboxilação foi ineficiente. Já nas temperaturas de 120 e 135 °C, a descarboxilação do CBDA e THCA foi de cerca de 100 % com 50 min, assim como foram observadas as maiores quantidades de CBD e THC. Portanto, o método à 120 °C, por 50 min foi o mais eficiente.

Já os estudos de descarboxilação realizados por Grijó et al (2018) com inflorescências de *C. sativa* à 90, 100 e 140 °C por 3 h, indicaram que as maiores quantidades de CBD nas temperaturas de 90, 100 e 140 °C foram obtidos após 120, 93 e 30 min de descarboxilação, respectivamente. Em relação ao THC, as maiores quantidades à 90, 100 e 140 °C foram obtidos após 150, 90 e 30 min de descarboxilação, respectivamente. As quantidades de CBD e THC diminuíram após atingirem os valores máximos, indicando que houve degradação. Nestes estudos, os autores não monitoraram as concentrações de CBDA e THCA, portanto não é possível avaliar a eficiência dos métodos de descarboxilação.

Carvalho et al. (2023) realizaram estudos de descarboxilação com inflorescências secas e moídas de duas variedades de *C. sativa*: uma variedade CBD e outra CBD: THC 1:1. As condições de descarboxilação em estufa foram: a) 100, 110, 120, 130, 140 e 150°C por 5 h para a variedade CBD, e b) 100, 110 e 120 por 5 h para a variedade CBD/THC 1:1. Os resultados de descarboxilação da variedade CBD mostraram que à 100 °C, 80 % do CBDA descarboxilou em 5 h; à 110 e 120 °C, 90 % do CBDA descarboxilou em 4 h; à 130 °C, > 95% do CBDA descarboxilou em 3 h e à 140 e 150 °C quase 100 % do CBDA descarboxilou com 1 h. Na descarboxilação da variedade CBD/THC 1:1, o teor máximo de THCA (90 %) descarboxilado foi obtido com 1 h em todas as temperaturas (100, 110 e 120°C), sendo que na sequência apresentou redução nas quantidades de THC formado. No entanto, o máximo de descarboxilação do CBDA (90 – 95 %) foi obtido com 5 h à 100 e 110 °C; enquanto à 120 °C, mais de 95 % de CBDA descarboxilou com 1 h, chegando a quase 100 % com 2 h. Conforme observado por Carvalho et al. (2023), a composição química das inflorescências de *C. sativa* influenciou no processo de descarboxilação, sendo a descarboxilação do CBDA mais rápida (mesma temperatura) na variedade CBD: THC 1:1.

Os estudos de descarboxilação de Fućak et al. (2023) foram realizados com kief. As inflorescências secas de *C. sativa* foram colocadas em uma peneira com malha de 100 mm para retirar os tricomas, produzindo um material concentrado em canabinoides. A descarboxilação foi realizada à 100, 110, 120, 130 e 140 °C, por 180 min. Nas temperaturas de 100 – 120 °C, a descarboxilação foi acima de 90 %. Contudo, o teor de CBD total apresentou redução após 40 min à 100 °C. Fućak et al. (2023) afirmaram que

em estufa à 130 e 140 °C, cerca de 100 % do CBDA foi descarboxilado em 140 e 60 min, respectivamente. Entretanto, a quantidade de CBD em ambas as temperaturas foi obtido com 20 min, apresentando redução em seguida. A maior quantidade CBDA descarboxilado à 140 °C foi com 20min, assim como a quantidade de CBD formado. Portanto, entende-se que o melhor método de descarboxilação do CBDA foi à 140 °C por 20 min. No modelo calculado para a cinética de descarboxilação do CBDA, os autores apontaram como melhor método a temperatura de 140 °C por 30 min, que foi semelhante ao observado (140 °C, por 20 min).

Em estudo sobre descarboxilação do THCA utilizando cabine de secagem à 50, 100 e 150 °C por 24 h, Taschwer e Schmid (2015) observaram que a temperatura de 50 °C pouco influenciou na descarboxilação, pois a quantidade do THCA reduziu de 12,2 para 11,7 % após 24 h, sem degradação do THC formado. À 100 e 150 °C, o THCA descarboxilou completamente com 2 e 1 h, respectivamente, enquanto a maior quantidade de THC foi obtido com 3 e 1 h, respectivamente. Contudo, o THC começou a degradar e, ao final do experimento (24 h), os teores de THC foram de 4,8 e 0,2 % nas temperaturas de 100 e 150 °C, respectivamente. Os autores concluíram que altas temperaturas (100 e 150 °C) por curto período (1 – 2 h) são ideias para a eficácia da descarboxilação do THCA, sem a degradação do THC.

Em estudos sobre a cinética de descarboxilação do CBDA no óleo da semente de *C. sativa* nas temperaturas de 80 e 90 °C, a perda de CBD total foi de 1 e 2 %, respectivamente, e não foram detectados produtos de degradação (artefatos) do CBD, sugerindo que a o CBDA formou apenas CBD, embora a descarboxilação não tenha sido completa (Citti et al., 2018). Em temperaturas acima de 100 °C, pode haver a evaporação do CBD e/ou a formação de artefatos. Portanto, Citti et al. (2018) sugerem que quanto maior a temperatura de descarboxilação, menor será o teor de CBD. Após a formação do CBD (**Figura 3.4**), este pode ser ciclizado e formar o Δ^9 -THC, que pode ser convertido em CBN ou Δ^8 -THC na presença de oxigênio. Por meio da fotoxidação ou pirólise, o CBD pode formar a CBE (Fućak et al., 2023).

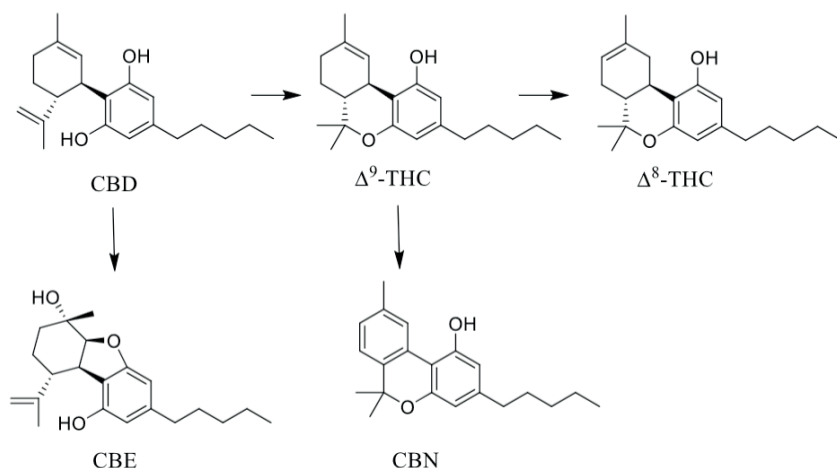


Figura 3.4. Canabinoides formados por meio da degradação do CBD (cannabidiol) durante a descarboxilação térmica: CBE (cannabielsoína), Δ^9 -THC (*delta*-9-tetrahydrocannabinol), Δ^8 -THC (*delta*-8-tetrahydrocannabinol), CBN (cannabinol).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Em sua maioria, os estudos sobre descarboxilação de canabinoides ácidos descritos na literatura realizaram experimentos com inflorescências de *C. sativa* e poucos com extratos. O método mais utilizado é a descarboxilação em estufa e outro método promissor é a descarboxilação em microondas.

Os parâmetros ideais do método de descarboxilação de canabinoides ácidos devem ser determinados para a temperatura, o tempo e a quantidade de inflorescências (ou de extrato) a fim de garantir sua descarboxilação completa e, ao mesmo tempo, evitar sua degradação e a formação de artefatos. Um fator independente do método que pode afetar a eficiência da descarboxilação é a composição química do material, sendo que um método de descarboxilação ideal para uma quimiovariante de *C. sativa* pode ser ineficiente para outra.

É importante ressaltar que a finalidade para a qual as inflorescências ou extratos serão utilizados também pode determinar os parâmetros de descarboxilação mais focados em CBD, THC, outros canabinoides, terpenos e/ou flavonoides. Dependendo da aplicação, a obtenção de extratos *full spectrum* (CBD, THC ou CBD: THC 1:1), outros tipos de extratos ou canabinoides isolados, o rendimento da descarboxilação dos canabinoides, a degradação de compostos de interesse ou a formação de artefatos podem ser moduladas de acordo com as condições do método. Além dos canabinoides, é importante também estudar os efeitos da descarboxilação das inflorescências sobre terpenos os voláteis e flavonoides e há poucos dados sobre a formação de artefatos a partir destes metabólitos secundários.

Dentre os métodos de descarboxilação para THCA e CBDA descritos na literatura, o método desenvolvido por Binello et al. (2023) à 120 °C por 30 min em estufa parece ser o mais eficiente, considerando o rendimento da descarboxilação, a temperatura e tempo menores do que os utilizados em outros métodos com alto rendimento da descarboxilação. Neste trabalho, as quantidades de CBDA e THCA descarboxilados foram de 100 %, no entanto, não foi determinado se houve a formação artefatos.

A maioria dos estudos científicos mencionam o rendimento da descarboxilação dos canabinoides, mas muitas vezes não determina os teores dos canabinoides neutros formados, principalmente, a cinética de descarboxilação. A identificação e quantificação de canabinoides ácidos, neutros e artefatos é muito importante, pois o método de descarboxilação (temperatura e tempo) pode levar à degradação dos produtos formados (ex. CBD e THC), além da formação de artefatos (ex. CBN e CBE) antes que os canabinoides ácidos (ex. CBDA e THCA) seja completamente descarboxilados.

A descarboxilação em estufa permite a utilização de grandes quantidades de inflorescências e pode incluir uma etapa de secagem prévia/posterior ou combinar a secagem e descarboxilação em uma única etapa, o que reduziria o tempo e o gasto energético. Uma desvantagem é que a descarboxilação em estufa pode causar alterações quantitativas e qualitativas nos componentes do OE.

Um método muito promissor é a descarboxilação por microondas, que demonstrou eficiência equivalente ao método realizado em estufa em tempo menor. Embora, os resultados mostrem a viabilidade do equipamento e método em escala laboratorial, ainda é necessário desenvolver equipamentos e otimizar o método para aplicação em escala industrial a custos acessíveis. Comparado ao custo de implementação das estufas, os equipamentos de microondas tem alto custo, porém, além da redução no tempo de descarboxilação, podem realizar outros processos como a extração do OE, secagem e descarboxilação em uma etapa sequencial, além de que pode ser utilizado para realizar a extração dos canabinoides. A ausência de circulação de ar durante a descarboxilação no microondas pode reduzir a degradação dos canabinoides neutros, como o CBD e THC, em comparação com a descarboxilação em estufa a temperaturas acima de 100 °C. A utilização de estufa à “vácuo” demonstrou ser eficiente na descarboxilação e poderia reduzir a degradação dos canabinoides neutros. Dados sobre a composição dos produtos formados durante a descarboxilação precisam ser mais explorados para verificar se há a degradação dos canabinoides neutros, além do estudo de outros metabólitos secundários.

A descarboxilação com inflorescências secas e moídas, tanto em estufa quanto em microondas, possibilitam a utilização de maior quantidade de material em relação a utilização das inflorescências integras e/ou frescas, proporcionando redução de tempo e de gasto energético. Como demonstrado, a altura da camada de inflorescências moídas influenciou na descarboxilação (Moreno et al., 2020b), o que indica a necessidade de mais estudos para determinar a altura ideal e outras variáveis, como a velocidade da circulação do ar.

Os modelos matemáticos podem ajudar a selecionar o método mais viável e reduzir o tempo de análise, quantidade de material, consumíveis e gasto energético. No entanto, esses modelos precisam ser analisados e comprovados experimentalmente quanto a sua eficiência. Alguns estudos envolvendo modelos matemáticos para prever um método ideal de descarboxilação em estufa foram realizados. Em um dos estudos, os parâmetros de tempo e temperatura indicados pelo modelo matemático foram testados em estufa demonstrando sua eficiência. As condições de secagem indicadas pelo modelo matemático e testadas em estufa que apresentaram maior eficiência na descarboxilação do CBDA para as inflorescências frescas foram à 140 °C por 20 min.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEIA. ***Cannabis* Inflorescence - *Cannabis* spp: Standards of Identity, Analysis, and Quality Control**. 2014.
- BINELLO, A.; ROSSO, E.; GANDLEVSKIY, N.; CARNAROGLIO, D.; VISINONI, F.; DI FRANCO, M.; BARGE, A.; CRAVOTTO, G. A new prototype reactor for the fast microwave-assisted decarboxylation and extraction of cannabinoids in olive oil from *Cannabis* inflorescences. ***Sustainable Chemistry and Pharmacy***, 36, 101303, 2023.
- BOUALI, M.; BABACAN, U.; AL BAYATI, M. H. M.; GULMEZ, E.; CENGİZ, M. F. Validation of high-performance liquid chromatographic methods for the optimization of decarboxylation and quantitative analysis of major cannabinoids in different parts of *Cannabis* plants. Available at SSRN 4604497.
- CALZOLARI, D.; MAGAGNINI, G.; LUCINI, L.; GRASSI, G.; APPENDINO, G.B.; AMADUCCI, S. High added-value compounds from *Cannabis* threshing residues. ***Industrial Crops and Products***, 108, 558-563, 2017.
- CARBONE, M.; CASTELLUCCIO, F.; DANIELE, A.; SUTTON, A.; LIGRESTI, A.; DI MARZO, V.; GAVAGNIN, M. Chemical characterisation of oxidative degradation products of Δ^9 -THC. ***Tetrahedron***, 66, 49, 9497-9501, 2010.
- CARVALHO, V. M.; CARMO, J. S.; SANTOS, L. M. G.; ALMEIDA, F. G.; ROCHA, E. D.; VIEIRA, A. C. M.; FERREIRA, J. A. B.; JACOB, S. C.; STRONGIN, R. M.; SILVA, A. J. R. Pharmaceutical evaluation of medical *Cannabis* extracts prepared by artisanal and laboratory techniques. ***Revista Brasileira de Farmacognosia***, 1-12, 2023.
- CHEN, C.; WONGSO, I.; PUTNAM, D.; KHIR, R.; PAN, Z. Effect of hot air and infrared drying on the retention of cannabidiol and terpenes in industrial hemp (*Cannabis sativa* L.). ***Industrial Crops and Products***, 172, 114051, 2021.
- CLAYDEN, J. P.; GREEVES, N.; WARREN, S. ***Organic Chemistry***. 2nd. Edition. Oxford University Press, USA. 2012, 1234p.
- CITTI, C.; PACCHETTI, B.; VANDELLI, M. A.; FORNI, F.; CANNAZZA, G. Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA). ***Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis***, 149, 532-540, 2018.

FERNANDEZ, S.; CARRERAS, T.; CASTRO, R.; PERELMUTER, K.; GIORGI, V.; VILA, A.; ROSALES, A.; PAZOS, M.; MOYNA, G.; CARRERA, I.; FOGOLÍN, M. B.; GARCÍA-CARNELLI, C.; CARRERA, I.; VIEITEZ, I. A comparative study of supercritical fluid and ethanol extracts of cannabis inflorescences: Chemical profile and biological activity. **The Journal of Supercritical Fluids**, 179, 105385, 2022.

FILER, C. N. Acidic cannabinoid decarboxylation. **Cannabis and Cannabinoid Research**, 7, 3, 262-273, 2022.

FISCHEDICK, J. T.; GLAS, R.; HAZEKAMP, A.; VERPOORTE, R. A qualitative and quantitative HPTLC densitometry method for the analysis of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. **Phytochemical Analysis**, 20, 5, 421-426, 2009.

FUČAK, T.; KREFT, S.; SVEDRUŽIĆ, Ž. M.; TAVČAR, E. Mechanism and kinetics of CBDA decarboxylation into CBD in hemp. **Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology**, 32, 3, 608-621, 2023.

GRIJÓ, D. R.; OSORIO, I. A. V.; CARDOZO-FILHO, L. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from Cannabis hybrid flowers. **Journal of CO₂ Utilization**, 28, 174-180, 2018.

LEWIS-BAKKER, M. M.; YANG, Y.; VYAWAHARE, R.; KOTRA, L. P. Extractions of medical cannabis cultivars and the role of decarboxylation in optimal receptor responses. **Cannabis and Cannabinoid Research**, 4, 3, 183-194, 2019.

MARZORATI, S.; FRISCIONE, D.; PICCHIB, E.; VEROTTA, L. Cannabidiol from inflorescences of *Cannabis sativa* L.: Green extraction and purification processes. **Industrial Crops and Products**, 155, 112816, 2020.

MORENO, T.; MONTANES, F.; TALLON, S. J.; FENTON, T.; KING, J. W. Extraction of cannabinoids from hemp (*Cannabis sativa* L.) using high pressure solvents: An overview of different processing options. **The Journal of Supercritical Fluids**, 161, 104850, 2020a.

MORENO, T.; DYER, P.; TALLON, S. Cannabinoid decarboxylation: a comparative kinetic study. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, 59, 46, 20307-20315, 2020b.

PACIFICI, R.; MARCHEI, E.; SALVATORE, F.; GUANDALINI, L.; BUSARDÒ, F. P.; PICHINI, S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, 55, 10, 1555-1563, 2017.

PELLATI, F.; BORGONETTI, V.; BRIGHENTI, V.; BIAGI, M.; BENVENUTI, S.; CORSI, L. *Cannabis sativa* L. and nonpsychoactive cannabinoids: Their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. **BioMed Research International**, 1691428, 2018a.

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**, 23, 10, 2639, 2018b.

QAMAR, S.; TORRES, Y. J.; PAREKH, H. S.; FALCONER, J. R. Effects of ethanol on the supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from near equimolar (THC and CBD balanced) cannabis flower. **Separations**, 8, 9, 154, 2021.

ROMANO, L. L.; HAZEKAMP, A. Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. **Cannabinoids**, 1, 1, 1-11, 2013.

RYU, B. R.; ISLAM, M. J.; AZAD, M. O. K.; GO, E. J.; RAHMAN, M. H.; RANA, M. S.; LIM, Y. S.; LIM, J. D. Conversion characteristics of some major cannabinoids from hemp (*Cannabis sativa* L.) raw materials by new rapid simultaneous analysis method. **Molecules**, 26, 14, 4113, 2021.

STACK, G. M.; TOTH, J. A.; CARLSON, C. H.; CALA, A. R.; MARRERO-GONZÁLEZ, M. I.; WILK, R. L.; GENTNER, D. R.; CRAWFORD, J. L.; PHILIPPE, G.; ROSE, J. K. C.; VIANDS, D. R.; SMART, C. D.; SMART, L. B. Season-long characterization of high-cannabinoid hemp (*Cannabis sativa* L.) reveals variation in cannabinoid accumulation, flowering time, and disease resistance. **GCB Bioenergy**, 13, 4, 546-561, 2021.

TAN, Z.; CLOMBURG, J. M.; GONZALEZ, R. Synthetic pathway for the production of olivetolic acid in *Escherichia coli*. **ACS Synthetic Biology**, 7, 8, 1886-1896, 2018.

TASCHWER, M.; SCHMID, M. G. Determination of the relative percentage distribution of THCA and Δ^9 -THC in herbal cannabis seized in Austria—Impact of different storage temperatures on stability. **Forensic Science International**, 254, 167-171, 2015.

TERNELLI, M.; BRIGHENTI, V.; ANCESCHI, L.; POTO, M.; BERTELLI, D.; LICATA, M.; PELLATI, F. Innovative methods for the preparation of medical Cannabis oils with a high content of both cannabinoids and terpenes. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 186, 113296, 2020.

WANG, M.; WANG, Y.; AVULA, B.; RADWAN, M. M.; WANAS, A. S.; ANTWERP, J. V.; PARCHER, J. F.; ELISOHLI, M. A.; KHAN, I. A. Decarboxylation study of acidic cannabinoids: a novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry. **Cannabis and Cannabinoid Research**, 1, 1, 262-271, 2016.