

Análisis multi-elemental del cannabis y el cáñamo mediante ICP-MS

Uso de Agilent 7800 para analizar 25 elementos en una gama de cannabis, cáñamo y productos relacionados



Autores

Craig Jones y Jenny Nelson
Agilent Technologies, EE. UU.

Presentación

En EE. UU., la marihuana sigue siendo una sustancia controlada de Clasificación I. A nivel mundial, el uso de marihuana está permitido para fines medicinales en países como Australia, Canadá, Croacia, República Checa, Macedonia y Polonia. En la actualidad, en 29 estados de EE. UU., el Distrito de Columbia, Guam y Puerto Rico, se permiten programas públicos integrales con marihuana y cannabis medicinales¹. La misma situación ocurre en algunos países como Países Bajos, España, Sudáfrica y Uruguay.

Los países y estados de EE. UU. que permiten el uso medicinal y recreativo de la marihuana requieren pruebas rigurosas del cannabis y los productos asociados para garantizar la seguridad contra los contaminantes, incluidas las impurezas inorgánicas como los elementos tóxicos As, Cd, Pb y Hg. El análisis de elementos minerales y traza adicionales proporciona información de etiquetado que es necesaria cuando estos productos se utilizan como suplementos nutricionales. Dado que puede ocurrir contaminación durante el proceso de fabricación, se requiere un análisis en todas las etapas de producción.

Además, en diciembre de 2018 se promulgó la Ley de Mejora de la Agricultura de EE. UU., también conocida como Farm Bill. A través de una disposición importante de esta ley, se legaliza el cáñamo como materia prima industrial. La Administración de Control de Drogas (DEA), el Departamento de Agricultura de EE. UU. (USDA) y la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) han publicado una Declaración de principios conjunta en el Registro Federal (FR 53365). En esta declaración, se define al cáñamo industrial como una parte o un derivado (incluidas las semillas) de la planta *Cannabis sativa* L. con una concentración de peso seco de tetrahidrocannabinoides no superior a 0.3 % (p/p).

El análisis de los elementos traza de la planta y los materiales del suplemento nutricional está bien establecido². Después de la digestión ácida para descomponer los componentes principales de las muestras de la planta, generalmente se emplea la espectrometría de masas con plasma acoplado por inducción (ICP-MS) para el análisis cuantitativo debido a que posee capacidad de varios elementos, alta sensibilidad, velocidad, robustez y amplio rango dinámico.

En este estudio, se utilizó el ICP-MS Agilent 7800 para analizar 25 elementos en una gama de productos relacionados con cannabis y cáñamo.

Experimento

Instrumentos

Para el análisis, se empleó un sistema ICP-MS Agilent 7800 estándar, que incluye el sistema "High Matrix Introduction" (HMI) patentado de Agilent. La toma de muestras se realizó con un automuestreador Agilent SPS 4. El equipo ICP-MS 7800 se configuró con el sistema de introducción de muestras estándar, que consta de un nebulizador concéntrico de vidrio Micromist, una cámara de nebulización de cuarzo y una antorcha de cuarzo con un inyector de 2.5 mm de diámetro interno. La interfaz consiste en un cono de muestreo de cobre recubierto en níquel y un cono de separación de níquel.

Las condiciones de operación del instrumento se detallan en la Tabla 1. Los ajustes para la HMI se sintonizan automáticamente según corresponda para los niveles de matriz de los tipos de muestra objetivo. En este caso, el factor de dilución de HMI fue de 4 veces. Todos los analitos se adquirieron en el modo de colisión

Tabla 1. Condiciones de operación del ICP-MS (los parámetros sombreados se optimizaron automáticamente durante la preparación para las condiciones de HMI).

Parámetro	Valor
Potencia RF	1.600 W
Profundidad del muestreo	10 mm
Gas portador	0.80 l/min
Gas de dilución (HMI)	0.15 l/min
Gas de celda de helio	4.3 ml/min
Discriminación de energía	3.0 V

de helio (He). Con la metodología simple, el modo He reduce o elimina de manera fiable todas las interferencias poliatómicas frecuentes mediante la discriminación de energía cinética (KED).

A fines de comparación, también se adquirieron As y Se con ajuste de media masa, que corrige las superposiciones causadas por los elementos de tierras raras (REE) de doble carga. El instrumento se sintonizó automáticamente para la corrección de media masa en el software MassHunter de ICP-MS. Este software también recopila datos semicuantitativos o de detección en toda la región de masa, proceso conocido como Quick Scan, que proporciona datos para los elementos que pueden no estar presentes en los estándares de calibración.

Materiales de referencia estándar (SRM)

En el presente estudio se analizaron varios SRM que se adquirieron del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) para verificar el proceso de digestión en la preparación de la muestra. Los SRM utilizados fueron hojas de durazno NIST 1547, hojas de tomate NIST 1573a y hojas de pino NIST 1575. Se empleó agua natural NIST 1640a para verificar el procedimiento de calibración.

Muestras

En este estudio se analizó una gama de productos con cannabis y cáñamo, incluidos cannabis, tabletas de cannabis, una tintura de cannabinoides, dulces masticables y una crema corporal con cáñamo.

Preparación del estándar y de la muestra

Los estándares de calibración se prepararon con una mezcla de 1 % de HNO₃ y 0.5 % de HCl. Na, Mg, K, Ca y Fe se calibraron de 0.5 a 10 ppm. Hg se calibró de 0.05 a 2 ppb. Todos los elementos restantes se calibraron de 0.5 a 100 ppb.

Después de pesar las muestras (aproximadamente 0.15 g de planta de cannabis y entre 0.3 y 0.5 g del producto de cannabis) en recipientes de cuarzo, se añadieron 4 ml de HNO₃ y 1 ml de HCl y las muestras se digirieron por microondas usando el programa que se muestra en la Tabla 2. Se incluyó HCl para garantizar la estabilidad de Ag y Hg en la solución. Las muestras digeridas se diluyeron usando la misma mezcla ácida que los estándares. Los SRM se prepararon usando el mismo método para verificar que la digestión se completara y para confirmar la recuperación cuantitativa de los analitos. El cáñamo se puede analizar de manera similar.

Se prepararon cuatro muestras (consulte la Tabla 6) por triplicado y se fortificaron con una solución enriquecida de mezcla medioambiental de Agilent (número de pieza 5183-4686) antes del análisis. Las muestras, las soluciones enriquecidas y los SRM se diluyeron 5 veces antes del análisis para reducir la concentración ácida.

Tabla 2. Parámetros de la digestión por microondas.

Paso	Tiempo de arranque (min)	Temp. (°C)	Tiempo de retención (min)	Presión de inicio del gas de nitrógeno (bar)
1	20	240	15	35

Calibración y verificación de calibración

Las curvas de calibración representativas para los elementos traza tóxicos críticos As, Cd, Pb y Hg se muestran en la Figura 1. Todas muestran una linealidad excelente en el rango de calibración completo.

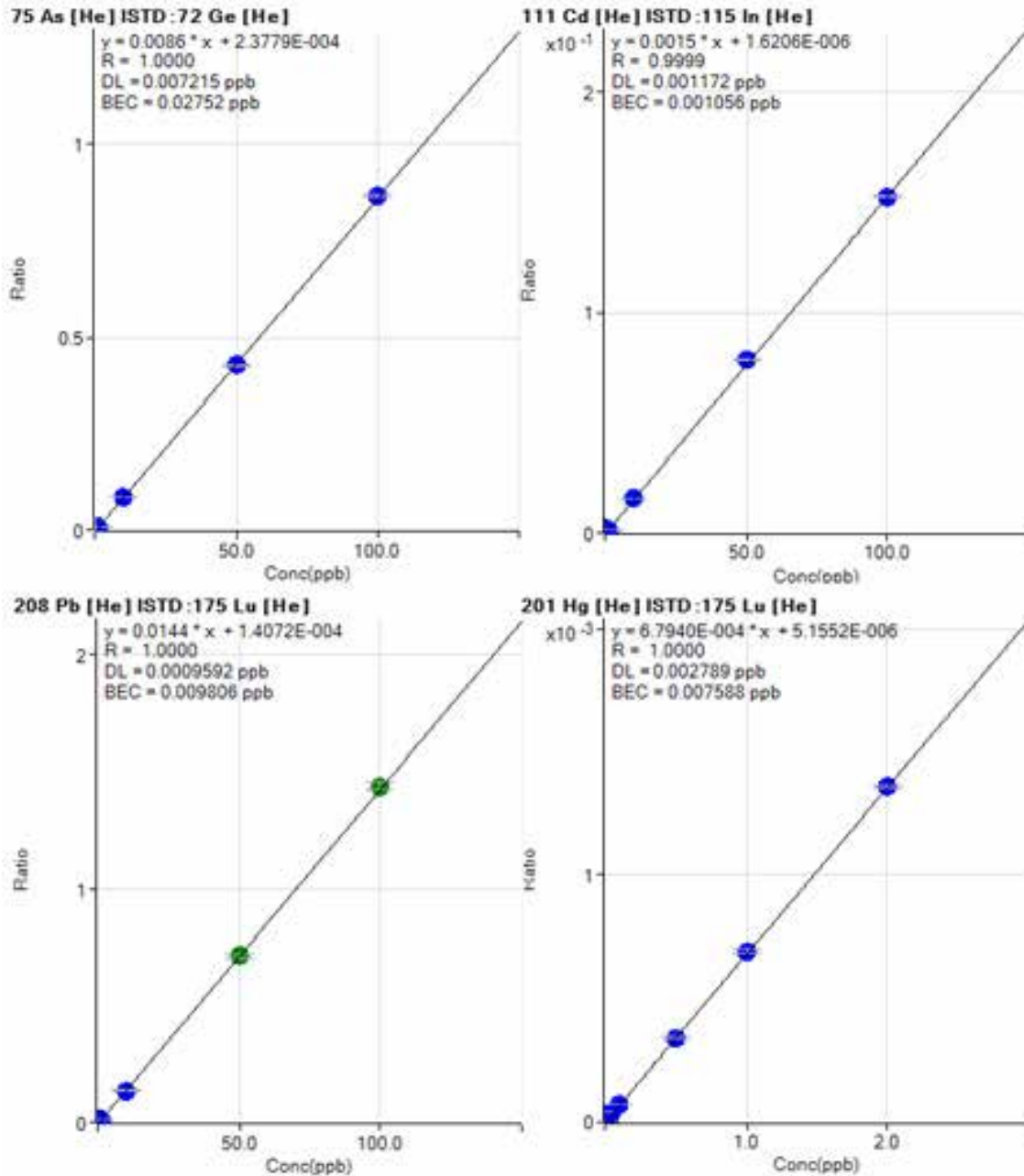


Figura 1. Curvas de calibración para As, Cd, Pb y Hg.

En la Tabla 3, se muestra un resumen de los datos de calibración, incluidos los límites de detección (LD) y las concentraciones equivalentes de fondo (BEC).

Tabla 3. Datos del resumen de calibración adquiridos en el modo He. Los datos para As y Se en las celdas sombreadas se obtuvieron usando el ajuste de corrección de media masa.

Masa	Elemento	ISTD	R	LD (ppb)	BEC (ppb)	
9	Be	⁶ Li	1.0000	0.0130	0.0055	
23	Na	⁴⁵ Sc	1.0000	2.2898	63.9621	
24	Mg		1.0000	0.2617	0.4355	
27	Al	⁶ Li	1.0000	0.2685	0.5958	
39	K	⁴⁵ Sc	0.9999	2.8386	60.8172	
44	Ca	⁶ Li	1.0000	1.0935	14.7211	
51	V	⁴⁵ Sc	1.0000	0.0046	0.0978	
52	Cr		1.0000	0.0070	0.0339	
55	Mn		0.9999	0.0123	0.0772	
56	Fe		0.9999	0.0048	0.7538	
59	Co		1.0000	0.0007	0.0042	
60	Ni		0.9999	0.0127	0.0282	
63	Cu		⁷² Ge	0.9999	0.0060	0.1106
66	Zn		⁴⁵ Sc	0.9999	0.0335	0.2284
75	As	⁷² Ge	1.0000	0.0162	0.0509	
75	As		1.0000	0.0107	0.0420	
78	Se		1.0000	0.2533	0.4015	
78	Se	⁷² Ge	1.0000	0.1102	0.4232	
95	Mo	¹¹⁵ In	0.9998	0.0024	0.0091	
107	Ag		0.9998	0.0048	0.0090	
111	Cd	¹¹⁵ In	0.9999	0.0026	0.0064	
137	Ba	¹⁷⁵ Lu	1.0000	0.0075	0.0361	
201	Hg		1.0000	0.0057	0.0182	
205	Tl	²⁰⁹ Bi	1.0000	0.0068	0.0499	
208	Pb	¹⁷⁵ Lu	0.9999	0.0042	0.0300	
232	Th		1.0000	0.0006	0.0037	
238	U		1.0000	0.0010	0.0027	

Como parte del control de calidad (QC) del instrumento, se utilizó agua natural NIST 1645a como un estándar de Verificación de calibración inicial (ICV). Los resultados de la Tabla 4 muestran que las recuperaciones para todos los elementos certificados presentes en 1640a fueron excelentes, en un rango del 93 % al 104 %. Se utilizó un estándar de calibración de nivel intermedio compuesto de 5 ppm de elementos minerales, 1 ppb de Hg y 50 ppb de todos los elementos traza como la solución de Verificación de calibración continua (CCV). La CCV se analizó seis veces durante el ciclo.

Las recuperaciones medias y el rango también se muestran en la Tabla 4. Todas las recuperaciones de CCV estuvieron dentro del rango de ± 10 % del valor esperado.

Tabla 4. Pruebas de recuperación de ICV y CCV. Los datos para As y Se en las celdas sombreadas se obtuvieron usando el ajuste de corrección de media masa.

Masa	Elemento	ICV (NIST 1640a)	Valor certificado de NIST 1640a (ppb)	Recuperación de ICV (%)	Recuperación de CCV media $\pm 1\sigma$, (n = 6)%	Rango de recuperación de CCV, %
9	Be	3.048	3.026	101	96 \pm 4	92-102
23	Na	3,082	3,112	99	97 \pm 3	93-100
24	Mg	1,031	1,050.2	98	98 \pm 2	95-101
27	Al	52.79	53.00	100	100 \pm 3	93-104
39	K	597.29	575.3	104	100 \pm 3	97-105
44	Ca	5,553	5,570	100	103 \pm 3	96-106
51	V	14.58	15.05	97	97 \pm 2	95-100
52	Cr	38.56	40.54	95	97 \pm 3	95-103
55	Mn	40.65	40.39	101	99 \pm 2	97-102
56	Fe	36.48	36.80	99	99 \pm 2	97-102
59	Co	19.65	20.24	97	96 \pm 3	93-101
60	Ni	24.50	25.32	97	96 \pm 3	92-99
63	Cu	82.79	85.75	97	96 \pm 2	94-100
66	Zn	54.23	55.64	97	95 \pm 3	92-99
75	As	7.854	8.075	97	95 \pm 3	92-99
75	As	7.780	8.075	96	93 \pm 3	90-97
78	Se	19.67	20.12	98	95 \pm 3	93-99
78	Se	19.74	20.12	98	94 \pm 4	90-99
95	Mo	44.18	45.60	97	96 \pm 3	91-100
107	Ag	7.810	8.081	97	98 \pm 2	96-100
111	Cd	3.884	3.992	97	95 \pm 3	92-99
137	Ba	152.2	151.8	100	97 \pm 2	94-100
201	Hg	0.0304	–	–	95 \pm 4	92-101
205	Tl	1.592	1.619	98	101 \pm 4	98-109
208	Pb	11.89	12.10	98	98 \pm 2	94-100
232	Th	0.0025	–	–	97 \pm 2	94-100
238	U	23.64	25.35	93	96 \pm 2	93-98

Estabilidad del estándar interno

En la Figura 2, se muestra la estabilidad de señal del estándar interno (ISTD) para la secuencia de 58 muestras analizadas en un lapso aproximado de cuatro horas. Las recuperaciones del ISTD para todas las muestras se ubicaron dentro del rango $\pm 20\%$ del valor en el estándar de calibración inicial. Estas recuperaciones del ISTD son comparables con los resultados obtenidos de manera rutinaria usando ICP-MS, lo que demuestra la robustez del sistema ICP-MS 7800 con HMI.

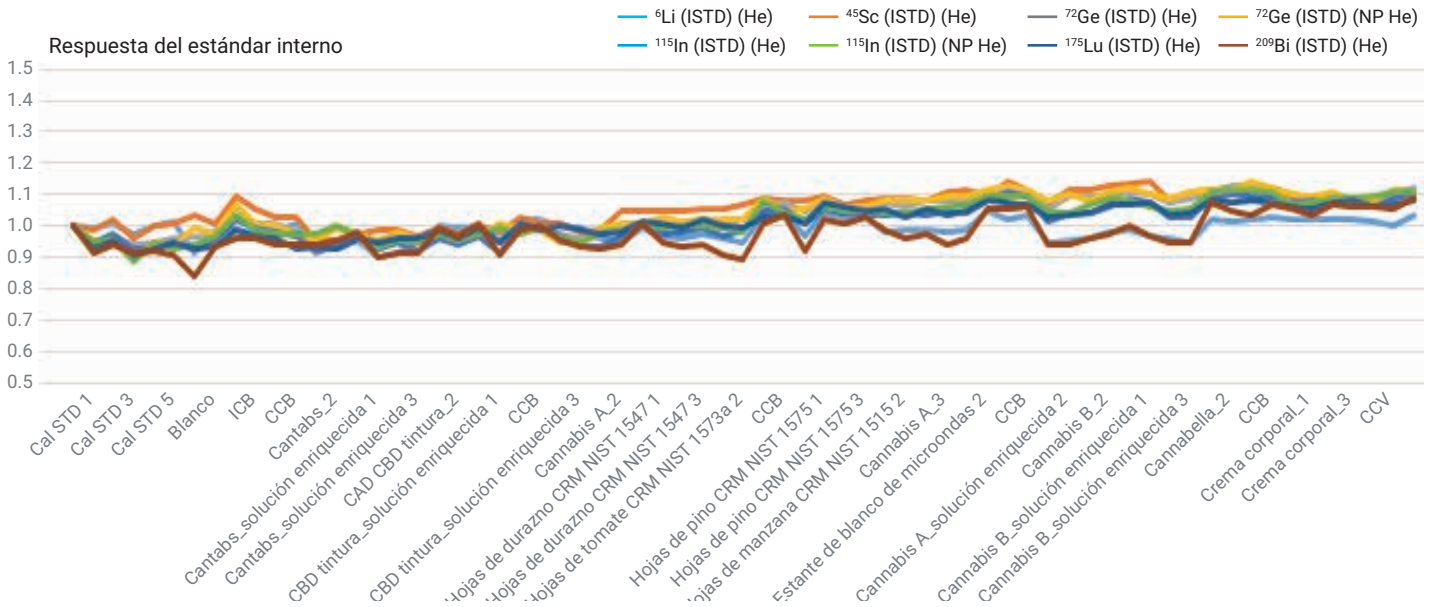


Figura 2. Estabilidad de la señal del estándar interno para la secuencia de 58 muestras analizadas en un lapso aproximado de cuatro horas.

Resultados y comentarios

Se analizaron tres SRM para verificar el proceso de digestión (Tabla 5). En la mayoría de los elementos, los resultados medios mostraron una buena conformidad con las concentraciones certificadas, cuando se proveen los valores certificados. Los resultados medidos para As en NIST 1547 y Se en NIST 1547 y 1573a no mostraron una conformidad tan buena. Algunos materiales de la planta pueden contener niveles altos de elementos de tierras raras (REE), también conocidos como lantánidos (LA). Estos elementos presentan potenciales de segunda ionización bajos, por lo que forman directamente iones de doble carga (REE⁺⁺). Cuando el espectrómetro de masas de cuadrupolo separa los iones según su relación de masa/carga (*m/z*), estos iones de doble carga aparecen con la mitad de su verdadera masa. Los iones de doble carga de los REE ¹⁵⁰Nd,

¹⁵⁰Sm, ¹⁵⁶Gd, ¹⁵⁶Dy, ¹⁶⁰Gd y ¹⁶⁰Dy, por ende, aparecen con una *m/z* de 75, 78 y 80, lo que potencialmente causa superposiciones que pueden sesgar los resultados para As y Se en muestras que contienen niveles altos de REE. ICP-MS 7800 corrige estas interferencias usando la "corrección de media masa", que se configura automáticamente en el software MassHunter del ICP-MS. La mejora que provee la corrección de media masa se ejemplifica en los resultados corregidos para As y Se mostrados en las celdas sombreadas en la Tabla 5.

Cabe mencionar que las recuperaciones para As y Se que se muestran en la Tabla 5 (indicado por ††) se calculan en relación con los valores certificados originales (revisión de 1991). Posteriormente, estos valores certificados se han eliminado del certificado (revisión de 2017), por lo que probablemente no sean confiables.

Tabla 5. Concentración media (ppm) de tres mediciones repetidas de tres SRM, incluidas las concentraciones de elementos certificadas, según corresponda, y % de recuperación.

Elemento	Hojas de durazno NIST 1547				Hojas de tomate NIST 1573a				Hojas de pino NIST 1575			
	Conc. medida media*	Conc. certificada	% de recuperación **	Criterios de QC (80-120 %)§	Conc. medida media*	Conc. certificada	% de recuperación **	Criterios de QC (80-120 %)§	Conc. medida media*	Conc. certificada	% de recuperación **	Criterios de QC (80-120 %)§
9 Be	‡				‡				‡			
23 Na	27.86	23.8	117	Aprueba	119.2	136	88	Aprueba	77.241	63 ^R	123	
24 Mg	4,264.2	4,320	99	Aprueba	10,213.1	12,000 ^R	85		952.9	1,060	90	Aprueba
27 Al	251.7	248.9	101	Aprueba	513.3	598	86	Aprueba	584.8	580	101	Aprueba
39 K	24,330	24,300	100	Aprueba	25,728.4	27,000	95	Aprueba	4004.2	4,170	96	Aprueba
44 Ca	17,371.6	15,590	111	Aprueba	53,983.3	50,500	107	Aprueba	2,467.6	2,500	99	Aprueba
51 V	0.349	0.367	95	Aprueba	0.698	0.835	84	Aprueba	‡			
52 Cr	1.118	1 ^R	112		1.988	1.99	100	Aprueba	2.429	3 ^R	81	
55 Mn	99.6	97.8	102	Aprueba	238.7	246	97	Aprueba	473.4	488 ^R	97	
56 Fe	222.8	219.8	101	Aprueba	331.1	368	90	Aprueba	53.167	46	116	Aprueba
59 Co	0.069	0,07 ^R	99		0.510	0.57	89	Aprueba	0.074	0,061 ^R	121	
60 Ni	0.788	0.689	114	Aprueba	1.442	1.59	91	Aprueba	1.462	1,47 ^R	99	
63 Cu	3.649	3.75	97	Aprueba	4.330	4.7	92	Aprueba	3.330	2.8	119	Aprueba
66 Zn	17.378	17.97	97	Aprueba	25.953	30.9	84	Aprueba	34.630	30.9	112	Aprueba
75 As	0.183	0.06	304	Desaprueba	0.128	0.112	114	Aprueba	0.048	0,039 ^R	123	
75 As	0.059	0.06 ††	98	Aprueba	0.109	0.112	97	Aprueba	0.047	0,039 ^R	121	
78 Se	0.448	0.12	373	Desaprueba	0.143	0.054	265	Desaprueba	0.118	0.099 ^R	119	
78 Se	0.108	0.12 ††	90	Aprueba	0.064	0.054	119	Aprueba	0.110	0.099 ^R	111	
95 Mo	0.054	0.0603	90	Aprueba	0.445	0.46 ^R	97		‡			
107 Ag	‡				0.019	0.017 ^R	112		‡			
111 Cd	0.028	0.0261	107	Aprueba	1.330	1.52	88	Aprueba	0.225	0.233	97	Aprueba
137 Ba	124.9	123.7	101	Aprueba	56.500	63 ^R	90	Aprueba	5.371	6	90	Aprueba
201 Hg	0.028	0.0317	88	Aprueba	0.033	0.034	97	Aprueba	0.039	0.0399	98	Aprueba
205 Tl	‡				‡				‡			
208 Pb	0.846	0.869	97	Aprueba	‡				0.170	0.167 ^R	102	
232 Th	0.050	0.05 ^R	100		0.091	0.12 ^R	76		‡			
238 U	0.014	0.015 ^R	93		0.028	0.035 ^R	80		‡			

*n = 3, digestión de muestra replicada, cada una por triplicado. ** Manual de análisis elemental de la FDA (sección 3.4 sobre cálculos especiales) 3.4 ecuación 20.

§Criterios de QC de la FDA EAM 4.7 (80-120 %) para valores certificados NIST^R. Valor de referencia no certificado. ‡ Los elementos no tienen un valor certificado o tienen un valor no certificado para el SRM asociado.

Resultados cuantitativos

Los resultados cuantitativos se muestran en la Tabla 6 para dos productos relacionados con cannabis, tabletas de cannabis y una tintura de cannabidiolos y dos lotes de muestras de cannabis (A y B). Si bien arrojaron valores muy por debajo de los niveles regulatorios o recomendados existentes, las concentraciones de As (160.0 ppb), Cd (11.33 ppb), Pb (24.00 ppb) y Co (162.1 ppb) fueron relativamente altas en la muestra de cannabis A. Pb y Co también fueron altos en la muestra de cannabis B, con valores de 55.40 y 143.4 ppb, respectivamente.

Recuperaciones de soluciones enriquecidas

Para comprobar la precisión del método para el análisis de muestras reales, se llevó a cabo una prueba de recuperación de soluciones enriquecidas. Las cuatro muestras se enriquecieron con un estándar premezclado de solución enriquecida de mezcla medioambiental de Agilent, que contiene varios elementos a 200 ppb, Na, Mg, K, Ca, Fe a 2,000 ppb y Hg a 4 ppb. Usando el método de análisis directo de ICP-MS 7800, se lograron recuperaciones en las soluciones enriquecidas excelentes para la mayoría de los elementos en las muestras enriquecidas. Todas las recuperaciones estuvieron dentro del rango de $\pm 20\%$ para todos los elementos en las tabletas de cannabis, una tintura de cannabidiolos y dos muestras de cannabis, como se muestra en la Tabla 6. Los resultados en las soluciones enriquecidas para K, Ca y Mn en las dos muestras de cannabis fueron inválidos porque los niveles de enriquecimiento eran demasiado bajos (20 veces menos) en relación con los niveles presentes en las muestras sin enriquecer.

Tabla 6. Datos cuantitativos para los dos productos relacionados con cannabis y las dos muestras de cannabis con los resultados de las recuperaciones de soluciones enriquecidas medias. Todas las unidades están en ppb, excepto los elementos principales, que se reportan en ppm.

Elemento	Tabletas de cannabis	Tintura de cannabidiolos	Cannabis A	Cannabis B	Recuperación de solución enriquecida media $\pm 1\sigma$ (%)
	Conc. medida n = 3 (ppb)	Conc. medida n = 3 (ppb)	Conc. medida n = 3 (ppb)	Conc. medida n = 3 (ppb)	
9 Be	3.785	2.869	5.323	3.660	109 \pm 6
23 Na (ppm)	20.03	<0.250**	7.372	50.02	110 \pm 4
24 Mg (ppm)	33.19	0.385	5.426	5,807	113 \pm 10
27 Al (ppm)	2.310	0.240	5.024	4.586	112 \pm 12
39 K (ppm)	46.30	<250.0**	41,156	34,101	NA
44 Ca (ppm)	18.38	0.119	11,394	9,681	NA
51 V	16.46	1.102	37.04	25.09	116 \pm 8
52 Cr	104.8	28.52	81.39	272.5	114 \pm 5
55 Mn	183.7	16.34	114,103*	229,650*	NA
56 Fe	1,914	569.4	252,188	219,811	114 \pm 6
59 Co	5.624	3.177	162.1	143.4	114 \pm 5
60 Ni	38.98	16.06	108.2	185.7	113 \pm 3
63 Cu	121.6	24.87	10,865	13,467	108 \pm 1
66 Zn	172.2	644.7	72,504	126,816	96 \pm 9
75 As	7.045	8.855	159.7	24.43	105 \pm 6
75 As	7.840	10.10	160.0	25.94	103+6
78 Se	29.08	51.20	50.68	83.80	95 \pm 14
78 Se	27.40	38.50	45.78	72.68	94 \pm 13
95 Mo	24.12	34.20	3,280	1,589	118 \pm 4
107 Ag	0.877	2.847	8.612	10.78	100 \pm 10
111 Cd	4.537	5.579	11.33	7.471	110 \pm 5
137 Ba	99.94	7.978	345.6	888.7	111 \pm 12
201 Hg	<LD	12.72	29.19	27.06	107 \pm 4
205 Tl	<LD	1,017	1,739	2,038	97 \pm 5
208 Pb	17.49	6.892	24.00	55.40	112 \pm 4
232 Th	4.564	2.462	5.548	4.047	113 \pm 6
238 U	5.355	2.142	4.794	3.238	115 \pm 5

Los datos para As y Se en las celdas sombreadas se obtuvieron usando el ajuste de corrección de media masa. * Los niveles de enriquecimiento fueron demasiado bajos (<5 %) en relación con la concentración sin enriquecer. ** Estimaciones, sobre la base de los datos de LD y BEC a partir de los datos de resumen de calibración.

Conclusiones

El análisis de un rango amplio de elementos traza y elementos menores en los productos con cannabis, cáñamo y productos relacionados se realiza fácilmente usando el ICP-MS Agilent 7800. La función HMI del 7800 permite el análisis de rutina de las muestras que contienen niveles de matriz altos y variables, al mismo tiempo que minimiza la necesidad de dilución de líquidos convencional. Mediante la automatización de la dilución en la fase de aerosol, se pueden reducir los pasos de manipulación manual de la muestra y el potencial de contaminación durante su preparación, lo que genera resultados más precisos. La función Quick Scan MassHunter del ICP-MS Agilent provee un panorama completo de los elementos presentes en la muestra, dado que se pueden informar datos de elementos que no están incluidos en los estándares de calibración.

La sintonización automática del ICP-MS para la corrección de media masa permite determinar As y Se con buena precisión, lo que reduce el efecto de la interferencia de doble carga causada por los altos niveles de REE.

La validación del método de preparación de la muestra asistido por microondas quedó demostrada con los buenos resultados de recuperación obtenidos para los SRM de la planta.

El ICP-MS 7800 es adecuado para detectar metales traza de productos recreativos y medicinales con cannabis, cáñamo y productos relacionados. El análisis se puede realizar en todas las etapas de producción para garantizar el control de calidad y la ausencia de metales tóxicos en los productos.

Agilent no será responsable por los errores contenidos en el presente documento o por los daños accidentales o consecuentes en conexión con la ejecución, realización o uso de este material.

El uso previsto de los productos y soluciones de Agilent incluye el control de calidad de cannabis y la prueba de seguridad en laboratorios en los que está permitido dicho uso conforme a la legislación estatal/nacional.

www.agilent.com/chem

DE.6702662037

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2018, 2019, 2020
Impreso en EE. UU., 22 de mayo de 2020
5991-8482SPL

Referencias

1. National Conference of State Legislatures, NCSL, State Medical Marijuana Laws, consultado en octubre del 2017, <http://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>
2. Filipiak-Szok, A. et al. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **2015**, 30, 54–58
3. Gray, P. J.; Mindak, W. R.; Cheng, J. *Elemental Analysis Manual for Food and Related Products, ICP-MS Determination of Arsenic, Cadmium, Chromium, Lead, Mercury, and Other Elements in Food Using Microwave Assisted Digestion*, *publicación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA)*, **2015**.