

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 464**

21 Número de solicitud: 201690022

51 Int. Cl.:

C10G 17/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

10.11.2014

30 Prioridad:

11.11.2013 US 61/902,388

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.07.2016

71 Solicitantes:

THE WERC SHOP, LLC (100.0%)
Nina Street
91107 Pasadena Ca CALIFORNIA US

72 Inventor/es:

RABER, Jeffrey, C. y
ELZINGA, Sytze

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

54 Título: **PROCESADO SIN DISOLVENTE, SISTEMA Y MÉTODOS**

57 Resumen:

Procesado sin disolvente, sistema y métodos.

Se divulga un proceso para purificar uno o más constituyentes químicos a partir de un material vegetal usando extracción con un fluido que no es un disolvente, por ejemplo, un aceite vegetal. Los constituyentes químicos extraídos se pueden procesar después opcionalmente mediante calentamiento con el fin de inducir las transformaciones químicas deseadas. Los constituyentes químicos extraídos también se procesan mediante concentración a presión reducida, por ejemplo, mediante destilación.

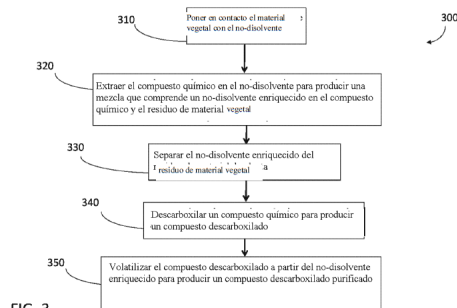


FIG. 3

DESCRIPCIÓN

PROCESADO SIN DISOLVENTE, SISTEMA Y MÉTODOS**REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA**

- 5 La presente invención reivindica el beneficio de, y prioridad frente a, la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º 61/902.388, presentada el 11 de noviembre de 2013, cuyos contenidos completos se incorporan por referencia en la presente memoria.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

- 10 La presente divulgación se refiere a sistemas y métodos para el procesado sin disolvente de materiales vegetales. El sistema y los métodos pueden usar otros materiales, en lugar de un disolvente, tal como un aceite o un líquido iónico, para extraer el material vegetal o para la extracción adicional de un extracto vegetal, seguido de purificación mediante destilación, opcionalmente con la transformación química inducida por calor de los productos naturales en el material vegetal. La transformación química inducida por calor puede incluir descarboxilación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 20 Los productos naturales engloban sustancias químicas y composiciones químicas procedentes de plantas, animales, hongos y microorganismos (véase, por ejemplo, Newman y Cragg (2012) J. Natural Products. 75:311-335). Los productos naturales incluyen taxanos, tales como paclitaxel, que se reconoce por su uso en el tratamiento de cáncer (Heinig y Jennewein (2009) African J. Biotech. 8:1370-1385). Los productos naturales también incluyen terpenos, que incluyen compuestos aromáticos, tales como limoneno, mentol, eugenol y beta-cariofileno, que se usan en alimentos y perfumes. Los análogos de los productos naturales también encuentran uso comercial, y estos incluyen warfarina, un análogo del producto natural, cumarina (Link (1959) Circulation. 19:97-107) y fingolimod, derivado de un producto natural preparado mediante el hongo *Isaria sinclairii*, y que se usa para tratar esclerosis múltiple (Chiba y Adachi (2012) Future Med. Chem. 4:771-781).

- 30 Los cannabinoides administrados, proporcionados mediante fuentes no purificadas o mediante fuentes parcialmente purificadas, han encontrado uso en la reducción de síntomas de diversas enfermedades. Por ejemplo, se ha encontrado que los cannabinoides administrados reducen los fenómenos espasmódicos, dolor neuropático y temblores de esclerosis múltiple (Leussink et al (2012) Ther. Adv. Neurol. Disord. 5:255-266; Lakhani y Rowland (2009) BMC Neurolog. 9:59 (6 páginas)). Además, los cannabinoides pueden liberar el dolor neuropático crónico (Ware et al (2010) Canadian Med. Assoc. J. 182:E694-E701; Grant et al (2012) Open Neurology J. 6:18-25; Lynch y Campbell (2011) Brit. J. Clin. Pharmacol 72:735-744). La presente divulgación cumple una necesidad no satisfecha de proporcionar preparaciones concentradas de cannabinoides purificados que no contienen disolvente, y que no se prepararon usando ningún disolvente.

- 45 Algunos métodos de preparación de compuestos químicos a partir de material vegetales se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 7.700.368 de Flockhart et al.; 8.846.409 expedida el 30 de septiembre de 2014, a Flockhart et al.; y la patente europea número de serie 1 536 810 B1 de Whittle et al.; cuyos contenidos completos se incorporan por referencia en la presente memoria). Los métodos de descarboxilación de cannabinoides también se conocen (véase la patente de Estados Unidos de Número de Serie de Publicación 2012/0046352 de Hospodor, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad por referencia en la presente memoria).

SUMARIO

- 50 Brevemente, la presente divulgación comprende un proceso para purificar sustancias químicas a partir de material vegetal usando extracción con un fluido que no es un disolvente, por ejemplo, un aceite vegetal. Las sustancias químicas extraídas se procesan después de forma adicional mediante calentamiento con el fin de inducir una transformación química, que puede ser descarboxilación de los ácidos carboxílicos extraídos. Las sustancias químicas extraídas también se procesan mediante concentración a temperatura y presiones reducidas, por ejemplo, mediante destilación.

- 60 Los sistemas y métodos de la presente divulgación son particularmente útiles para purificar sustancias químicas tales como ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido cannabigerólico (CBGA); y descarboxilar los mismos hasta tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabigerol (CBG), respectivamente.

- 65 Los métodos, sistemas y productos de la presente divulgación se pueden usar junto con las composiciones, procesos y sistemas descritos en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 14/467.565, presentada el 25 de agosto de 2014, y la Solicitud de Patente Internacional Número de

Serie PCT/US2014/056249, presentada el 18 de septiembre de 2014, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad por referencia en la presente memoria.

5 Un disolvente es una sustancia que disuelve un soluto, dando lugar a una solución. Una solución tiene una fase individual en la que el disolvente y el soluto forman complejos. Esta situación difiere de las mezclas que no son solución en que los compuestos son insolubles, de manera que queda un residuo. En una solución, los compuestos se distribuyen de manera uniforme a nivel molecular, y no queda residuo alguno. Un compuesto se puede definir como un no disolvente en relación con otro compuesto que no se puede disolver en él. Por ejemplo, el aceite de colza es un no- disolvente de THCA. La presente divulgación incluye el uso de una variedad de no-disolventes, tales como aceites o líquidos iónicos.

15 La presente divulgación proporciona un método para purificar uno o más constituyentes químicos a partir de un material vegetal que comprende las etapas de: (i) poner en contacto el material vegetal con un no-disolvente; (ii) permitir que los constituyentes químicos del material vegetal se disocien a partir de del material vegetal y se dispersen en el interior del no-disolvente, produciendo de este modo material vegetal extraído y produciendo un no-disolvente enriquecido en los constituyentes químicos; (iii) separar el material vegetal extraído a partir del no-disolvente enriquecido en los constituyentes químicos; y (iv) volatilizar al menos uno de los constituyentes químicos mediante uno o más de calor, vacío o calor y vacío, y (v) recoger los constituyentes químicos volatilizados, en los que los constituyentes químicos volatilizados se definen como el producto final.

25 También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos contiene uno o más de 6,10,14-trimetil-2-pentadecanona, octacosano, hentriacontano y eicosano, en el que el contenido de 6,10,14-trimetil-2-pentadecanona, octacosano, hentriacontano y eicosano, se define como 100 por ciento (100 %), y en el que el contenido en el producto final de cada uno de 6,10,14-trimetil-2-pentadecanona, octacosano, hentriacontano y eicosano es menor de un 50 %.

30 En otro aspecto, el contenido de 6,10,14-trimetil-2-pentadecanona en el producto final es menor de un 80 %, menor de un 70 %, menor de un 60 %, menor de un 50 %, menor de un 40 %, menor de un 30 %, menor de un 20 %, menor de un 10 %, menor de un 5 %, menor de un 2 %, menor de 1 % y similar.

35 En otro aspecto, el contenido de octacosano en el producto final es menor de un 80 %, menor de un 70 %, menor de un 60 %, menor de un 50 %, menor de un 40 %, menor de un 30 %, menor de un 20 %, menor de un 10 %, menor de un 5 %, menor de un 2 %, menor de 1 % y similar.

40 En otro aspecto, el contenido de hentriacontano en el producto final es menor de un 80 %, menor de un 70 %, menor de un 60 %, menor de un 50 %, menor de un 40 %, menor de un 30 %, menor de un 20 %, menor de un 10 %, menor de un 5 %, menor de un 2 %, menor de 1 % y similar.

45 En otro aspecto, el contenido de eicosano en el producto final es menor de un 80 %, menor de un 70 %, menor de un 60 %, menor de un 50 %, menor de un 40 %, menor de un 30 %, menor de un 20 %, menor de un 10 %, menor de un 5 %, menor de un 2 %, menor de 1 % y similar.

50 También se contempla en método anterior, en el que el no-disolvente enriquecido en los constituyentes químicos comprende constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica; que además incluye las etapas de exposición a condiciones térmicas que sean suficientes para provocar la descarboxilación inducida por calor de al menos parte de los constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica.

55 También se engloba el método anterior que incluye además la etapa de exposición de uno o más constituyentes químicos a condiciones térmicas que sean suficientes para provocar la descarboxilación inducida por calor de al menos parte de los constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica, en el que las condiciones térmicas son más de 100 °C, más de 98 °C, más de 96 °C, más de 94 °C, más de 92 °C, más de 90 °C, más de 88 °C, más de 86 °C, más de 84 °C, más de 82 °C, más de 80 °C y similares.

60 Adicionalmente, se proporciona el método anterior en el que la volatilización se lleva a cabo a una temperatura que es mayor de 100 grados C, mayor de 98 °C, mayor de 96 °C, mayor de 94 °C, mayor de 92 °C, mayor de 90 °C, mayor de 88 °C, mayor de 86 °C, mayor de 84 °C, mayor de 82 °C, mayor de 80 °C y similares.

65 También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos no se procesa mediante contacto con una matriz inerte.

También se proporcionar el método anterior que no comprende adición de un disolvente en la

Etapa (i).

5 También se proporciona el método anterior, en el que los constituyentes químicos comprenden uno o más cannabinoides.

También se proporciona el método anterior, en el que los constituyentes químicos no comprenden un cannabinoide.

10 También se proporciona el método anterior, en el que el material vegetal es una cannabácea, o procede de una cannabácea.

15 También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos comprende un primer constituyente químico y un segundo constituyente, y en el que la etapa de volatilización tiene como resultado una fracción volatilizada, y también tiene como resultado la separación del primer constituyente químico del segundo constituyente químico, en el que la fracción volatilizada está relativamente enriquecida en el primer constituyente químico y relativamente desprovista del segundo constituyente químico.

20 También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos comprende un primer constituyente químico y un segundo constituyente, en el que la etapa de volatilización tiene como resultado una fracción volatilizada, y también tiene como resultado la separación del primer constituyente químico del segundo constituyente químico, en el que la fracción volatilizada está relativamente enriquecida en el primer constituyente químico y relativamente desprovista del segundo constituyente químico, y en el que el no-disolvente que está enriquecido en los
25 constituyentes químicos contiene constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica, y en el que la etapa de volatilización tiene como resultado la descarboxilación inducida por calor de menos de aproximadamente un 5 % de los constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica.

30 En otro aspecto, se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos comprende un primer constituyente químico y un segundo constituyente, y en el que la etapa de volatilización tiene como resultado una fracción volatilizada, y también tiene como resultado la separación del primer constituyente químico del segundo constituyente químico, en el que la fracción volatilizada está relativamente enriquecida en el primer constituyente químico y relativamente desprovista del segundo constituyente químico, y en el que el no-disolvente que está enriquecido en los
35 constituyentes químicos contiene constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica, y en el que la etapa de volatilización tiene como resultado la descarboxilación inducida por calor de menos de aproximadamente un 10 % de los constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica.

40 Además, se proporciona el método anterior, en el que la etapa de separación del material vegetal del no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos comprende uno o más de: (a) centrifugación o filtración; o (b) extraer gas caliente a través del no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos con el fin de volatilizar y retirar al menos parte de los constituyentes químicos.

45 También se proporciona el método anterior, en el que la etapa de separación del material vegetal del no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos comprende extraer gas caliente a través del no-disolvente que está enriquecido en los constituyentes químicos con el fin de volatilizar y retirar al menos parte de los constituyentes químicos, seguido de condensación de los constituyentes químicos volatilizados y retirados para generar y recoger una composición que comprenda uno o más constituyentes condensados. También se proporciona el método anterior, en el que la etapa de exposición
50 del constituyente químico a las condiciones térmicas que sean suficientes para provocar la descarboxilación inducida por calor de al menos uno de los constituyentes químicos apto para descarboxilación térmica se lleva a cabo: durante la Etapa (ii); durante la Etapa (iii) con la condición de que la Etapa (iii) comprenda extraer gas caliente a través del no-disolvente que está enriquecido en un compuesto o sustancia química; o tras la Etapa (iii) pero antes de la Etapa (iv). En otro aspecto, las
55 condiciones térmicas son suficientes para provocar la descarboxilación de al menos dos de los constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica, al menos tres de los constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica, al menos en el que la Etapa (iv) comprende un vacío parcial que aumenta la volatilización de al menos parte de los constituyentes químicos a partir del no-disolvente.

60 También se proporciona el método anterior, en el que las Etapas (i-iv) se llevan a cabo de forma continua, y en el que la velocidad de cada etapa se controla individualmente para permitir que las Etapas (i-iv) permitan una operación continua, y evitar la acumulación sustancial de constituyentes químicos parcialmente procesados en el medio de cualesquiera dos etapas adyacentes.

65 También se proporciona el método anterior, en el que el material vegetal comprende una

cannabácea que está secada, cortada, triturada o en forma de polvo.

También se proporciona el método anterior, en el que la extracción con el no-disolvente es por lotes.

También se proporciona el método anterior, en el que la extracción con el no-disolvente es continua y no es por lotes.

Además se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite vegetal, un aceite de fruta, un aceite de semillas, aceite de fruto seco, aceite de pescado, aceite de cera o una mezcla de dichos aceites.

También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite vegetal que es aceite de colza, aceite de girasol, aceite de cártamo o aceite de maíz, o una mezcla de uno o más de dichos aceites vegetales.

También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite de fruto seco que es aceite de cacahuete, aceite de nuez, o aceite de almendra, o una mezcla de uno o más de dichos aceites de fruto seco.

También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un líquido iónico, tal como sulfato de tributilmetilamonio metilo, o una sal de imidazolio tal como cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio.

También se proporciona el método anterior, en el que la etapa de extracción no incluye ningún disolvente en una cantidad (concentración) suficiente para que resulte eficaz a la hora de favorecer la extracción de los constituyentes químicos a partir del material vegetal.

En las realizaciones del sistema, se proporciona un sistema que es capaz de llevar a cabo un método de purificación de uno o más constituyentes químicos a partir del material vegetal que comprende las etapas de: (i) poner en contacto el material vegetal con un no-disolvente; (ii) permitir que los constituyentes químicos del material vegetal se disocien a partir del material vegetal y se dispersen en el no-disolvente, produciendo de este modo un material vegetal extraído y producir un no-disolvente enriquecido en los constituyentes químicos; (iii) separar el material vegetal extraído del no-disolvente enriquecido en los constituyentes químicos; y (iv) volatilizar al menos uno de los constituyentes químicos mediante uno o más de calor, vacío o calor y vacío, y (v) recoger los constituyentes químicos volatilizados, en el que los constituyentes químicos volatilizados se definen como el producto final; en el que el no-disolvente enriquecido en los constituyentes químicos comprende constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica; que además incluye la etapa de exponer a condiciones térmicas que sean suficientes para provocar la descarboxilación inducida por calor de al menos parte de los constituyentes químicos aptos para descarboxilación térmica, en el que el sistema comprende un extractor, una bomba de vacío, un evaporador, un no-disolvente para su uso en la extracción del material vegetal, y una unidad de calentamiento que está configurada para la descarboxilación inducida por calor de los constituyentes químicos aptos para descarboxilación. También se proporciona el sistema anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite vegetal. También se proporciona el sistema anterior, en el que la unidad de calentamiento comprende uno de: (i) un gas caliente que se extrae a través de una composición que comprende los constituyentes químicos y el no-disolvente; (ii) una unidad de calentamiento que está configurada para calentar los constituyentes químicos y volatilizar los constituyentes químicos evaporables, pero no calienta los constituyentes químicos mediante extracción de gas caliente a través de la composición que comprende los constituyentes químicos y el no-disolvente.

Lo siguiente se refiere específicamente a los cannabinoides. Se proporciona un método para purificar uno o más cannabinoides a partir de material vegetal que comprende las etapas de: (i) poner en contacto el material vegetal con un no-disolvente; (ii) permitir que los cannabinoides del material vegetal se disocien del material vegetal y se dispersen en el no-disolvente, produciendo de este modo material vegetal extraído y produciendo en no-disolvente que está enriquecido en los cannabinoides; (iii) separar el material vegetal extraído del no-disolvente que está enriquecido en el constituyente químico; y (iv) concentrar los cannabinoides mediante destilación.

Se proporciona el método anterior, que además incluye la etapa de exponer uno o más cannabinoides a condiciones térmicas que sea suficientes para provocar la descarboxilación inducida por calor de al menos parte de los cannabinoides aptos para descarboxilación. También se proporcionar el método anterior, que excluye el disolvente de la Etapa (i). Se proporcionar el método anterior, en el que el material vegetal procede de una cannabácea. Se engloba el método anterior, en el que la etapa de separar el material vegetal extraído del no-disolvente que está enriquecido en los cannabinoides comprende uno o más de: (a) centrifugar o filtrar; o (b) extraer gas caliente a través del no-disolvente que

está enriquecido en el constituyente químico con el fin de volatilizar y retirar al menos parte de los cannabinoides.

5 Se contempla de forma adicional el método anterior, en el que la etapa de exponer el cannabinoide a condiciones térmicas que sean suficientes para provocar la descarboxilación inducida por calor de al menos parte de los cannabinoides aptos para descarboxilación se lleva a cabo: durante la Etapa (ii); durante la Etapa (ii) con la condición de que la Etapa (iii) comprenda extraer gas caliente a través del no-disolvente que está enriquecido en el cannabinoide; o después de la Etapa (iii) pero antes de la Etapa (iv).
10 Además, se proporciona el método anterior, en el que la Etapa (iv) comprende la evaporación rotatoria o destilación en masa. También se engloba el método anterior, en el que la Etapa (iv) no comprende destilación en masa.

15 Adicionalmente se contempla el método anterior, en el que la Etapa (iv) comprende un vacío parcial que aumenta la volatilización de al menos parte de los constituyentes químicos a partir del no-disolvente. También se proporciona el método, en el que las Etapas (i-iv) se llevan a cabo de forma continua, y en el que la velocidad de cada etapa se controla individualmente para permitir que las Etapas (i-iv) permitan una operación continua, y para evitar la acumulación sustancial de constituyentes químicos parcialmente procesados entre cualesquiera dos etapas adyacentes.

20 También se proporciona el método anterior, en el que el material vegetal comprende una cannabácea que está seca, cortada, triturada o en forma de polvo. Además, se engloba el método anterior, en el que la extracción con el no-disolvente es por lotes. También se proporciona el método anterior, en el que la extracción con el no-disolvente es continua y no es por lotes.

25 Se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite vegetal, aceite de fruta, aceite de semillas o aceite de fruto seco. Se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite vegetal que es aceite de colza, aceite de girasol, aceite de cártamo o aceite de maíz, o una mezcla de uno o más de los citados aceites vegetales. Se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite de fruto seco que es aceite de cacahuete, aceite de nuez, o aceite de almendra, o una mezcla de uno o más de los citados aceites. También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un líquido iónico, tal como sulfato de tributilmetilamonio metilo. También se proporciona el método anterior, en el que la etapa de extracción no incluye ningún disolvente en una cantidad (concentración) suficiente que sea eficaz para favorecer la extracción del constituyente químico a partir del material de planta.

35 En las realizaciones del sistema, se proporciona un sistema que es capaz de llevar a cabo el método, en el que el sistema comprende un extractor, una bomba de vacío, un evaporador, un no-disolvente y una unidad de calentamiento que está configurada para la descarboxilación inducida por calor de un constituyente químico apto para descarboxilación. También se proporciona el sistema anterior, en el que el no-disolvente es un aceite vegetal. Se proporciona el sistema anterior, en el que la unidad de calentamiento comprende uno de: (i) un gas caliente que se extrae a través de una composición que comprende el constituyente químico y el no-disolvente; (ii) una unidad de calentamiento que está configurada para calentar el constituyente químico y volatilizar los constituyentes químicos evaporables, pero que no calienta los constituyentes químicos mediante extracción de gas caliente a través de la
40 composición que comprende los constituyentes químicos y el no-disolvente.

Se proporcionan métodos de operación continua que evitan la acumulación del constituyente químico parcialmente procesado o parcialmente purificado en cualquier etapa intermedia, como se muestra a continuación. Se engloba el método anterior, en el que las Etapas (i-iv) se llevan a cabo de forma continua, y en el que la velocidad de cada etapa se controla individualmente para permitir que las Etapas (i-iv) permitan la operación continua, y eviten la acumulación sustancial del constituyente químico parcialmente procesado entre cualesquiera dos etapas adyacentes.

55 También se engloba el método anterior, en el que las Etapas (i-v) se llevan a cabo de forma continua, y en el que la velocidad de cada etapa se controla individualmente para permitir que las Etapas (i-v) permitan una operación continua, y para evitar la acumulación sustancial de constituyentes químicos parcialmente procesados entre cualesquiera dos etapas adyacentes.

60 En realizaciones, la presente divulgación también proporciona el método anterior en el que el material vegetal comprende uno o más de cannabis seco, cannabis en forma de polvo, cannabis cortado o cannabis triturado. También se proporciona el método anterior, en el que la extracción con el no-disolvente es por lotes. También se contempla el método anterior, en el que la extracción con el no-disolvente es continua y no por lotes. Se proporciona además el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite vegetal o un aceite de fruto seco. Adicionalmente, se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite vegetal que es aceite de colza, aceite de girasol, aceite de cártamo, o aceite de maíz, o una mezcla de uno o más de los citados aceites vegetales.
65

En otro aspecto, se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un aceite de fruto seco que es aceite de cacahuete, aceite de nuez, o aceite de almendra, o una mezcla de uno o más de los citados aceites de fruto seco. También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un líquido iónico, tal como sulfato de tributilmetilamonio metilo. También se proporciona el método anterior, en el que la etapa de extraer no incluye ningún disolvente en una cantidad (concentración) suficiente para que sea eficaz a la hora de favorecer la extracción de cannabinoides a partir del material vegetal.

En la realización del sistema, se proporciona un sistema que sea capaz de llevar a cabo el método, en el que el sistema comprende un extractor, un evaporador, un no-disolvente y una unidad de calentamiento que está configurada para la descarboxilación inducida por calor de cannabinoides. También se proporciona el sistema anterior, en el que el no-disolvente es un aceite vegetal. También se proporciona el método anterior, en el que el no-disolvente comprende un líquido iónico. Además, se engloba el sistema anterior, en el que la unidad de calentamiento que está configurada para la descarboxilación inducida por calor de cannabinoides comprende uno de: (i) un gas caliente que se extrae a través de una composición que comprende cannabinoides y un no-disolvente; (ii) una unidad de calentamiento que no calienta los cannabinoides mediante extracción de gas caliente a través de la composición que comprende cannabinoides y un no-disolvente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra un método de purificación de un compuesto químico a partir del material vegetal.

La Figura 2 muestra un método de purificación de un compuesto químico a partir del material vegetal.

La Figura 3 muestra un método de purificación de un compuesto químico a partir del material vegetal.

La Figura 4 muestra los resultados experimentales de un ensayo de descarboxilación de acuerdo con los métodos de la presente divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación engloba todas las posibles combinaciones de las realizaciones anteriores, y engloba todas las posibles divulgaciones de cada reivindicación independiente con sus reivindicaciones dependientes. Por ejemplo, se engloba una invención que es la combinación de: Reivindicación 1 + Reivindicación 2; o la combinación de: Reivindicación 1 + Reivindicación 2 + Reivindicación 3; o la combinación de Reivindicación 1 + Reivindicación 3 + Reivindicación 4; o la combinación de Reivindicación 1 + Reivindicación 2 + Reivindicación 3 + Reivindicación 4; y similares.

Según se usa en la presente memoria, incluyendo las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de palabras tales como "un", "una", "el" y "ella" incluyen sus correspondientes referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan por referencia en el mismo contexto que si cada publicación individual, patente, y solicitud de patente publicada, así como las figuras y los dibujos de dichas publicaciones y documentos de patente, se indicaran específica e individualmente como incorporados por referencia.

Las expresiones "adaptado a", "configurado para" y "capaz de", significan lo mismo. Cuando se usan más de una de estas expresiones en un conjunto de reivindicaciones, es el caso de que todas y cada una de estas expresiones, como puede ocurrir, significan "capaz de".

Sin implicar ninguna limitación, la expresión "constituyente químico" engloba sustancias químicas y compuestos. "Compuesto" preferentemente se refiere a una entidad molecular o complejo tal como glicolípido (complejo covalente de oligosacárido y un lípido), un glicopéptido, una lipoproteína, oxalacetato glutámico amino transferasa (complejo de una enzima y fosfato de piridoxal). Cuando se usa el término "compuesto", el complejo puede ser un complejo no covalente, puede ser un complejo covalente, o puede ser un complejo que tenga carácter tanto covalente como no covalente. El término "compuesto" se puede usar hasta la combinación de una sustancia química ionizada con su contra ión.

Los diferentes productos botánicos producen diferentes constituyentes químicos. Con frecuencia, resulta deseable extraer los constituyentes químicos deseados de un material vegetal en bruto para proporcionar un extracto de componentes bien definido, con frecuencia estandarizado, que se pueda usar más fácilmente en las etapas de procesamiento posterior o directamente por parte de mamíferos mediante diversos métodos de consumo. Siempre resulta indeseable utilizar métodos de extracción que puedan dejar residuos químicos no deseados en el extracto que podría limitar los potenciales de consumo humanos. Además, el uso de disolventes normales como alcoholes y alcanos, etanol y hexano, posee peligros adicionales de manipulación e inflamabilidad que aumentan el riesgo económico del método de

procesado. Determinados constituyentes químicos de interés pueden ser bastante polares y podrían conducir hacia la extracción con agua, de la cual los glicósidos de stevia serían un excelente ejemplo, pero con frecuencia la mayoría de los constituyentes deseados son no polares y se extraen de la mejor manera mediante el uso de alcanos como disolvente de extracción. La presente divulgación utiliza aceites vegetales como manipulación no costosa y segura y medio altamente eficaz de extracción de los constituyentes químicos deseados a partir de las sustancias botánicas de interés.

Las Figuras 1-3 muestran métodos de purificación de un compuesto químico a partir de material vegetal de acuerdo con la presente divulgación. Los métodos descritos se pueden llevar a cabo en ausencia de un disolvente. Las realizaciones mostradas en las figuras son ejemplos no limitantes de los métodos y procesos descritos en la presente memoria, y se pueden modificar de acuerdo con otras realizaciones descritas en la presente memoria. Las etapas individuales de las Figuras 1-3 se pueden intercambiar o combinar de acuerdo con la presente divulgación.

La Figura 1 muestra un método 100 de purificación de un compuesto químico. El método se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente. El método implica una primera etapa opcional 110 de destilación de un no-disolvente para retirar una fracción volátil. El no-disolvente puede comprender un aceite tal como un aceite vegetal, un aceite de semilla, un aceite de fruto seco, aceite de colza, aceite de pescado o similar. En otras realizaciones, el no-disolvente comprende un líquido iónico, tal como sulfato de tributilmetilamonio metilo. En la etapa 120, el no-disolvente, que puede haber tenido una fracción volátil retirada en la etapa 110, se pone en contacto con el material vegetal. El material vegetal puede comprender cannabácea o uno de sus derivados. Se extrae un compuesto químico a partir del material vegetal en el no-disolvente de la etapa 130, produciendo (1) una mezcla que comprende un no-disolvente enriquecido en el compuesto químico y (2) un residuo de material vegetal. El compuesto químico puede ser un ácido carboxílico. También o de forma alternativa puede ser un cannabinoide. La extracción puede implicar mezcla, agitación magnética, agitación, agitación vorticial o similar. También puede implicar calentamiento. Opcionalmente, el residuo de material vegetal se puede procesar de manera adicional en la etapa 135 mediante contacto con una alícuota de no-disolvente, y después repitiendo la etapa de extracción 130. Opcionalmente, la mezcla se puede enfriar antes del procesado.

El no-disolvente enriquecido y el residuo de material vegetal se separan en la etapa 140. La separación de los materiales puede comprender filtración o centrifugación. Por ejemplo, la mezcla de no-disolvente y material vegetal se puede colocar en una malla metálica de calidad alimentaria, tal como una bolsa de filtración de nailon, y se puede comprimir mediante una prensa mecánica, tal como una prensa de vino, para separar el producto de aceite enriquecido a partir de un subproducto residual de material vegetal. Alternativamente, o además de, parte o la totalidad de la mezcla se puede separar usando un extractor de aceite de tipo-auger. La etapa de separación 140 se puede repetir múltiples veces para extraer el producto de aceite más enriquecido.

La etapa 150 implica volatilizar el compuesto químico del no-disolvente enriquecido para producir un compuesto químico purificado. La volatilización puede comprender la exposición a calor, vacío, o vacío parcial. En una realización preferida, el calentamiento comprende elevar la temperatura sobre 100 grados C. En realizaciones en las cuales el compuesto químico extraído es un ácido carboxílico, el compuesto químico purificado puede comprender un compuesto descarboxilado.

La Figura 2 muestra un método 200 de acuerdo con la presente divulgación, en el que más de un compuesto químico se puede purificar. El método 200 puede abarcar todas las limitaciones realizadas en la descripción del método 100 de la Figura 1. El método 200 además comprende la etapa 220, que implica extraer dos o más compuestos químicos en el no-disolvente para producir una mezcla que comprende (1) un no-disolvente enriquecido en más de un compuesto químico y (2) residuo de material vegetal.

En la etapa 240, uno o más compuestos químicos se volatilizan fuera del no-disolvente enriquecido para producir uno o más compuestos químicos purificados. Las propiedades de los compuestos pueden ser tales que se volatilicen a diferentes temperaturas. En ese caso, un compuesto se puede volatilizar a temperatura más baja, y el segundo compuesto puede posteriormente volatilizarse a una temperatura más elevada, conduciendo a dos compuestos purificados por separado. Los compuestos purificados se pueden mezclar juntos o se pueden mantener por separado. En realizaciones alternativas, los dos compuestos se pueden volatilizar al mismo tiempo, usando una temperatura a la cual ambos experimental volatilización. La etapa 240 puede dar como resultado una fracción volatilizada que está enriquecida en un compuesto pero no en el otro. O puede tener como resultado una fracción volatilizada que esté enriquecida en ambos compuestos. En realizaciones, el método 200 puede implicar más de dos compuestos con temperaturas de volatilización iguales o diferentes.

La Figura 3 muestra otro método 300 de purificación de un compuesto químico. El método 300 implica la descarboxilación del compuesto químico para producir un compuesto descarboxilado en la etapa 340. En algunas realizaciones, la etapa 340 tiene lugar junto con una etapa de volatilización 350.

En otras realizaciones, las etapas 340 y 350 tienen lugar por separado. La presente divulgación engloba métodos en los cuales la etapa 340 tiene lugar antes de la etapa 350, así como también métodos en los cuales la etapa 350 tiene lugar antes que la etapa 340. La descarboxilación puede implicar calentamiento, tal como elevación de la temperatura del compuesto químico hasta 100 grados C o más. El calentamiento puede ser mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el calentamiento puede comprender extraer gas caliente a través del disolvente no enriquecido. En otras realizaciones, el calentamiento puede comprender poner en contacto el no-disolvente con una superficie caliente, tal como una superficie con un diferencial de temperatura de 70 grados C en comparación con la temperatura de partida del no-disolvente. El calentamiento también puede implicar el uso de un horno o un intercambiador de calor.

Los procedimientos y procesos descritos a continuación proporcionan una divulgación no-limitante a modo de ejemplo de los métodos.

15 Extracción y filtración

Se puede purificar un no-disolvente tal como aceite de colza antes del uso en el material vegetal de extracción, como se muestra a continuación. Se destila el aceite de colza, y se separa el destilado o se desecha. Se conserva la fracción no volátil, para su uso en la extracción del material vegetal. Se mezcla la fracción no volátil con el material vegetal, con extracción mediante agitación durante aproximadamente diez minutos. Preferentemente, la extracción se lleva a cabo a 50 grados C. En diversas realizaciones, la extracción puede ser a aproximadamente 40 °C, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 65 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 75 °C, donde la mezcla se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos y similares. Además del período de extracción anterior, el proceso de extracción puede incluir un período de rampa, por ejemplo, un período de diez minutos en el que la temperatura de la mezcla se somete a una rampa desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 50 °C. Se puede provocar la extracción eficaz mediante agitación, tratamiento por ultrasonidos, balanceo, volteo, rotación de manera que se genere un vórtice y similar.

Tras la extracción, se somete toda la mezcla a filtración, por ejemplo, usando una bolsa de filtración de nailon, dando como resultado un aceite que se encuentra libre de cualquier material planta apreciable. Tras la extracción y antes de la filtración, se enfría opcionalmente la mezcla, por ejemplo, hasta temperatura ambiente. El material vegetal ya extraído se puede re-extraer con una alícuota no usada de fracción no volátil procedente de aceite de colza, dando como resultado una extracción de 2 veces del material vegetal. Alternativamente, o además de, el extracto residual que se mezcla con el material vegetal se puede retirar y se puede recoger, usando un extrusor de aceite de tipo auger.

Centrifugación y calentamiento en horno de vacío

Tras la separación del material vegetal extraído, se aclara el aceite mediante centrifugación a 3.000 rpm durante diez minutos. Se descarta el microgránulo, y se conserva el sobrenadante. Alternativamente, el aclarado puede ser a aproximadamente 3.000 rpm durante aproximadamente 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 60 minutos, 80 minutos, 100 minutos, 120 minutos y similares. También, el aclarado puede ser a aproximadamente 4.000 rpm, 5.000 rpm, 6.000 rpm, 10.000 rpm, durante aproximadamente 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 60 minutos, 80 minutos, 100 minutos, 120 minutos y similares. El aceite aclarado se somete a calentamiento en un horno de vacío a 115 grados C, durante 710 minutos. Los compuestos más volátiles, tales como monoterpenos, se retiran. Opcionalmente, el calentamiento en el horno de vacío se lleva a cabo en condiciones de temperatura y tiempo que puedan conducir a la descarboxilación del ácido -TCH hasta THC. La centrifugación puede ser por lotes o continua.

Para cualquier etapa de la presente divulgación, el vacío puede ser un vacío completo, o un vacío parcial que sea de 0,9 atmósferas, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002, 0,0001, 0,00005, 0,00004, 0,00003, 0,00002, 0,00001 atmósferas y similares.

Etapas de destilación y etapas de re-destilación

Tras el tratamiento en horno de vacío, el aceite se somete después a destilación a vacío. La destilación se lleva a cabo a 175 grados C, o menos, con el fin de proporcionar el producto de interés final. En diversas realizaciones, la destilación es a aproximadamente 140 °C, aproximadamente 145 °C, aproximadamente 150 °C, aproximadamente 155 °C, aproximadamente 160 °C, aproximadamente 170 °C,

aproximadamente 175 °C, aproximadamente 180 °C, aproximadamente 185 °C, aproximadamente 190 °C, aproximadamente 200 °C y similares. En realizaciones excluyentes, la presente divulgación puede excluir cualquier proceso, o puede excluir cualquier etapa, que implique la destilación a una temperatura que esté por encima de 180 °C, aproximadamente 185 °C, por encima de 190 °C, por encima de 195 °C, por encima de 200 °C, por encima de 205 °C, por encima de 210 °C y similares.

Los ejemplos no limitantes del producto final de interés pueden ser, por ejemplo, una fracción rica en cannabinoides con un contenido de 65-75 por ciento de THC. El producto final se puede someter a otra etapa de destilación, por ejemplo, a 165 grados C, para dar lugar a un producto final de interés con un contenido de aproximadamente 70-90 por ciento de THC. La etapa de re-destilación puede ser de aproximadamente 140 °C, aproximadamente 145 °C, aproximadamente 150 °C, aproximadamente 155 °C, aproximadamente 160 °C, aproximadamente 165 °C, aproximadamente 170 °C, aproximadamente 175 °C, aproximadamente 180 °C, aproximadamente 185 °C, aproximadamente 190 °C, aproximadamente 200 °C y similares.

Eliminación de hentriacontano y otros constituyentes químicos

Con un tratamiento en horno de vacío seguido de una etapa de destilación, el producto deseado en un aceite, en el que se eliminan opcionalmente uno o más de pentadecanona, octacosano, hentriacontano y eicosano. La eliminación de hentriacontano, por ejemplo, puede tener como resultado un aceite aclarado que contengan menos de un 80 % de la misma presente en el aceite inmediatamente antes del tratamiento en horno de vacío, menos de un 70 %, menos de un 60 %, menos de un 50 %, menos de un 40 %, menos de un 30 %, menos de un 20 %, menos de un 10 %, menos de un 5 %, menos de un 2 % y similares, de la misma presente en el aceite inmediatamente antes del tratamiento en horno de vacío. En otras realizaciones, se elimina octacosano del producto inmediatamente antes del tratamiento en horno de vacío, hasta uno de los porcentajes anteriormente divulgados, se elimina la pentadecanona, hasta uno de los porcentajes anteriormente divulgados, se elimina el eicosano hasta uno de los porcentajes anteriores, y cualquiera de sus combinaciones. El contenido puede ser en términos de porcentaje el que tenga una sustancia química concreta, en términos de peso de la sustancia química en comparación con el peso de todo el aceite. Los métodos para detectar y cuantificar pentadecanona, octacosano, hentriacontano y eicosano incluyen cromatografía de gases (GC), HPLC, GC-espectrometría de masas (GC-MS), cromatografía de gases-olfactometría (GC-O) (Meyre-Silva et al (1998) Phytomedicine 5:109-113; Usami et al (2003) J. Oleo Sci. 62:563-570; Kuwayama et al (2008) Forensic Sci. Int. 175:85-92).

Etapas de proceso

Los métodos de la presente divulgación pueden incluir una o más de las series de etapas indicadas. En algunas realizaciones, el orden de las etapas es obligatorio, mientras que en otras realizaciones, el orden de una o más de las etapas se puede invertir o modificar. Cualesquiera números, incluyendo los pesos, volúmenes, porcentajes y tiempos se pueden variar para producir los resultados deseados, como se comprendería por parte de una persona que tenga experiencia común en la técnica.

Etapas i. Se pone en contacto aceite de colza de bajo contenido en THCA con el material vegetal extraído. Se agita la combinación a bajo calentamiento durante 10 minutos.

Etapas ii. Se filtran los materiales en una prensa de vino a través de una bolsa de filtración de nailon fino, para generar un producto y un sub-producto. El producto es una primera preparación de aceite de colza con un contenido medio de THCA, y el sub-producto es material vegetal extraído con aceite de colza residual.

Etapas iii. Se procesa el sub-producto con una torta de presión de aceite de tipo auger.

Etapas iv. El producto de la Etapa (iii) es una segunda preparación de aceite de colza de contenido medio de THCA, y el sub-producto es un microgránulo de material vegetal que contiene menos de un 5 % de THCA. En realizaciones alternativas, el microgránulo contiene menos de un 10 % de THCA, menos de un 8 % de THCA, menos de un 6 % de THCA, menos de un 4 % de THCA, menos de un 2 % de THCA, menos de un 1,0 de THCA o menos de un 0,5 % de THCA y similares.

Etapas v. Se combina la primera preparación de aceite de colza de contenido medio de THCA y la segunda preparación de aceite de colza de contenido medio de THCA, en la que la combinación es, "aceite de colza de contenido medio de THCA combinado".

La siguiente etapa (Etapas vi) es una etapa opcional, en la que el aceite de colza que ya contiene una cantidad moderada (o concentración moderada) de THCA se mezcla con un material vegetal no extraído, por ejemplo, cannabis, de manera que el resultado es un aceite de colza que además está

enriquecido en THCA. El aceite de colza que está además enriquecido en THCA puede ser denominado "aceite de colza de alto contenido en THCA".

5 Etapa vi. Se combina el aceite de colza de contenido medio de THCA con material vegetal fresco (por ejemplo cannabis fresco). Se filtra la combinación en una prensa de vino a través de una bolsa de filtración de nailon fino, dando como resultado un producto que es aceite de colza de contenido elevado de THCA, y un sub-producto que es material vegetal extraído que contiene aceite de colza residual.

10 La siguiente etapa (Etapa vii) es una etapa opcional.

Etapa vii. Se somete el aceite de colza de contenido elevado de THCA a una etapa de descarboxilación, en la que se provoca la descarboxilación mediante calentamiento en un horno de vacío, mediante calentamiento con un intercambiador de calor en línea, o mediante calentamiento mediante otros métodos relevantes.

15 La siguiente etapa (Etapa viii) es una etapa opcional.

Etapa viii. El aceite de colza de elevado contenido en THCA, cuando se trata con una etapa dedicada a provocar la descarboxilación, o cuando no se trata con una etapa dedicada a provocar la descarboxilación, se procesa opcionalmente además mediante centrifugación para retirar las partículas pequeñas y los residuos. El producto resultante de esta etapa es "aceite de colza de elevado contenido en THC". La presente divulgación proporciona composiciones y métodos, en los cuales el aceite de colza es el no-disolvente, en los cuales se usa aceite de colza mezclado con otro no-disolvente, o en los que se usa otro no-disolvente que no comprende aceite de colza. Por ejemplo, el no-disolvente puede ser aceite de soja, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de oliva y cualquiera de sus mezclas y similares. El no-disolvente puede comprender un líquido iónico, tal como sulfato de tributimetilamonio metilo. El no-disolvente puede comprender una sal de imidazolio, tal como cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio.

30 Equipamiento para purificar y detectar constituyentes químicos

Los cannabinoides se separan, purifican, analizan y cuantifican por un número de técnicas. El equipamiento y los métodos disponibles incluyen, por ejemplo, cromatografía de gases, HPLC (cromatografía de líquidos de alta presión, cromatografía de líquidos de alto rendimiento), espectrometría de masa, espectrometría de masas de tiempo de vuelo, cromatografía de gases-espectrometría de masa (GC-MS) y cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS). El equipamiento para la separación y análisis se encuentra disponible en, por ejemplo, Waters Corp., Milford, MA; Agilent, Foster City, CA; Applied Biosystems, Foster City, CA; Bio-Rad Corp., Hercules, CA). El equipamiento para los procesos de escalado incluye evaporadores rotatorios, intercambiadores de calor, desecadores y procesadores de viscosidad y se encuentra disponible en, Buchi Corp., New Castle, DE; Wolverine Tube, Inc., Decatur, AL; GEA Heat Exchangers, 44809 Bochum, Alemania; LCI Corp., Charlotte, NC. Las bombas y otro equipamiento se encuentran disponibles en Grainger, Inc., Lake Forest, IL. Los métodos, equipamiento y composiciones de la presente divulgación pueden incluir, o se pueden fabricar con, la expulsión de aceite con una torta de presión de aceite de tipo auger, secado y formación de microgránulos. Las tortas de presión de aceite están disponibles, por ejemplo, en IBG Monforts Oekotec, Nordrhein-Westfalen, Alemania; y Nebraska Screw Press, Lyons, NE.

La presente divulgación proporciona el control en línea de la purificación, es decir, la cuantificación de THC así como también la cuantificación de impurezas. El control en línea puede ser mediante métodos de UPLC, o por otros métodos. La cromatografía de líquidos de rendimiento ultra-elevado (UPLC) es similar a HPLC, exceptuando que UPLC usa partículas pequeñas en el lecho de la columna, y presiones más elevadas. Las partículas pueden tener un diámetro menor de 2 micrómetros, y las presiones pueden ser de casi 15.000 psi. UPLC también usa caudales más elevados, y puede proporcionar una resolución superior y tiempos de ensayo dentro del intervalo de aproximadamente 30 segundos (Wren y Tchelitcheff (2006) J. Chromatography A. 1119:140-146; Swartz, M.E. (Mayo 2005) Separation Science Redefined). Se ha descrito la aplicación de UPLC a cannabinoides (véase, por ejemplo, Jamey et al. (2008) J. Analytical Toxicology. 32:349-354; Badawi et al (2009) Clinical Chemistry. 55:2004-2018). Las columnas de UPLC apropiadas para el análisis de cannabinoides incluyen, por ejemplo, columna Acquity® UPLC HSS T3 C18 (100 mm x 2,1 mm, 1,8 micrómetros) y columna Acquity® UPLC BEH C18 (100 mm x 2,1 mm, 1,7 micrómetros) (Waters, Milford, MA). Otros métodos para detectar cannabinoides incluyen, por ejemplo, espectroscopia de infrarrojos (IR), cromatografía de gases y espectrometría de masas (GCMS) y espectrometría de masas en tándem por electropulverización (ESI-MS/MS) (Ernst et al (2012) Forensic Sci. Int. 222:216-222).

65 Extractos brutos

La presente divulgación proporciona el uso de diversas formas de otros productos de extracción botánicos inicialmente preparados mediante otros métodos de extracción. Otros métodos de extracción pueden implicar un disolvente, tal como butano, hexano, metanol, alcohol, agua o un no-disolvente basado en CO₂ sub-crítico, o CO₂ super-crítico u otro gas en un método de extracción similar de tipo crítico. Estos métodos de extracción retiran los constituyentes químicos de los materiales vegetales, por ejemplo, una mezcla tanto de las sustancias químicas deseadas como de las sustancias químicas no deseadas, en el que la sustancia retirada adopta la forma de un aceite que normalmente es un aceite viscoso. El aceite resultante puede diluirse en un aceite vegetal, y después se puede procesar mediante un aparato de destilación.

El dióxido de carbono está en su estado de fluido supercrítico cuando por un lado la temperatura y por otro, la presión igualan o superan el punto crítico de 31 grados C y 73 atmósferas. En su estado supercrítico, CO₂ tiene calidades de tipo gas y tipo líquido, y es la característica dual de los fluidos supercríticos la que proporciona las condiciones ideales para extraer los compuestos con un elevado grado de recuperación en un período de tiempo corto. Los dispositivos de extracción con fluidos supercríticos están disponibles en, por ejemplo, Natex Prozesstechnologie, 2630 Ternitz, Austria; Jasco Analytical Instruments, Easton, MD; Supercritical Fluid Technologies, Inc., Newark, DE.

Sin implicar limitación alguna, la relación (peso seco/peso seco) del no-disolvente/material vegetal, inmediatamente antes de la extracción del material vegetal, es mayor de 100/1 (peso seco/peso seco) o de aproximadamente 100/1 (peso seco/peso seco), 90/1, 80/1, 70/1, 60/1, 50/1, 40/1, 30/1, 20/1, 15/1, 10/1, 9/1, 8/1, 7/1, 6/1, 5/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1 y similares. En realizaciones, la relación (peso seco/peso seco) de no-disolvente/material vegetal, inmediatamente antes de la extracción del material vegetal, es de aproximadamente 1/0,9, 1/0,8, 1/0,7, 1/0,6, 1/0,5, 1/0,4, 1/0,3, 1/0,2, 1/0,1 y similares. También se engloban los intervalos de relación, tal como el intervalo de no-disolvente/material vegetal de 20/1 a 5/1, o el intervalo de no-disolvente/material vegetal de 2/1 a 1/0,5.

Los métodos de la presente divulgación pueden comenzar con un extracto procedente del material vegetal, tal como una planta que es un miembro de las cannabáceas, por ejemplo, cannabis. Cuando el extracto procede de cannabis, y cuando el cannabis se ha extraído con aceite de colza, el resultado es un aceite de colza de elevado contenido en THC. El aceite de colza de elevado contenido en THC se somete después a destilación, tal como destilación en masa, dando como resultado diversas fracciones. Estas fracciones pueden incluir una fracción que es mayor de un 70 % en THC, una fracción de bajo contenido en THC en el aceite de colza, y una fracción de contenido medio de THC en el aceite de colza. En este método, la fracción de contenido medio de THC de la colza se somete a una ronda de destilación adicional, con el fin de obtener una fracción que tenga un elevado contenido de THC y se encuentra desprovista de aceite de colza.

Compuestos purificados

La presente divulgación proporciona, únicamente a modo de ejemplo y sin que ello implique limitación en modo alguno, métodos para purificar cannabinoides que incluyen técnicas específicas, tiempo, y similares. Los métodos para purificación de los siguientes cannabinoides, sin limitación, se proporcionan en la presente divulgación. Algunos ejemplos de cannabáceas, y su clasificación, son los siguientes: *Aphananthe Planchon* (syn. *Mirandaceltis Sharp*); *Cannabis L.*; *Celtis L.* (almez) (syn. *Sparrea Hunz & Dottori*); *Gironniera Gaudich* (syn. *Helminthospermum Thwaites*, *Nematostigma Planchon*); *Humulus L.* (lúpulos) (syn. *Humulopsis Grudz.*); *Lozanella Greenman*; *Parasponia Miguel*; *Pteroceltis Maxim*; *Trema Loureiro* (syn. *Sponia Decaisne*); *Lozanella*; *Parasponia*; *Pteroceltis*. La presente divulgación proporciona métodos para purificar compuestos y sustancias químicas a partir de cada una de esta cannabáceas. La divulgación también proporciona constituyentes químicos purificados, composiciones químicas, compuestos y sustancias químicas, que se preparan mediante estos métodos.

La divulgación proporciona composiciones químicas que comprenden cannabinoides, que comprenden cannabinoides pero no terpenos, que comprenden terpenos pero no cannabinoides, y similares. Sin implicar limitación alguna, la presente divulgación engloba un método en el que los terpenos se volatilizan a temperatura baja, con el fin de separar los terpenos de los cannabinoides, seguido de aumento de la temperatura para volatilizar los cannabinoides, con el fin de producir un lote de terpenos y un lote de cannabinoides. En otro método, tanto los terpenos como los cannabinoides se volatilizan en primer lugar a temperatura elevada, seguido de recogida del lote que contiene tanto terpenos como cannabinoides, seguido de separación de los terpenos y los cannabinoides, por ejemplo, mediante calentamiento.

"El material vegetal que procede de cannabáceas" se refiere, sin implicar limitación alguna, a cannabáceas recién recogidas, cannabáceas secadas al sol, cannabáceas cortadas, cannabáceas trituradas, cannabáceas en forma de polvo, cannabáceas que se secan y se cortan o se trituran o se pulverizan (de modo que el secado es antes o después del corte, trituración o pulverización),

cannabáceas que comprenden hongos o mohos y similares.

5 Cuando la composición química no comprende cannabinoides, esto puede hacer referencia a una
composición química en la que menos de un 5,0 %, menos de un 2,0 %, menos de un 1,0 %, menos de
un 0,5 %, menos de un 0,2 %, menos de un 0,1 %, menos de un 0,05 %, menos de un 0,02 %, menos de
un 0,01 %, menos de un 0,005 %, menos de un 0,002 %, menos de un 0,001 %, menos de un 0,0005 %,
menos de un 0,0002 %, menos de un 0,0001 % y similares (en peso) son cannabinoides. Cuando la
10 composición química no comprende terpenos, esta puede hacer referencia a una composición química en
la que menos de un 5,0 %, menos de un 2,0 %, menos de un 1,0 %, menos de un 0,5 %, menos de un
0,2 %, menos de un 0,1 %, menos de un 0,05 %, menos de un 0,02 %, menos de un 0,01 %, menos de
un 0,005 %, menos de un 0,002 %, menos de un 0,001 %, menos de un 0,0005 %, menos de un
0,0002 %, menos de un 0,0001 % y similares (en peso) son terpenos.

15 Los reactivos químicos generales, así como también los cannabinoides, están disponibles (Sigma
Aldrich, St. Louis, MO; Fischer Chemicals, Fair Lawn, NJ; Cerilliant, Round Rock, TX; Promochem,
Molsheim, Francia, Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI). La purificación puede estar seguida de
marcaje de un extracto con un cannabinoide marcado. Marcadores útiles incluyen 33P, 35S, 14C, 3H,
isótopos estables, colorantes fluorescentes o fluorettes (véase, por ejemplo, Rozinov y Nolan (1998)
Chem. Biol. 5:713-728).

20

Descarboxilación inducida por calor

25 La descarboxilación de cannabinoides se puede inducir por calentamiento. Los ácidos de
cannabinoide se pueden descarboxilar hasta los correspondientes cannabinoides. Por ejemplo, se puede
descarboxilar ácido cannabidiólico para producir cannabidiol (Verress, et al (1990) J. Chromatography A.
520:339-347; Jung et al (2007) J. Mass Spectrom. 42:354-360; Harvey (1990) J. Ethnopharmacol. 28:117-
128). Las condiciones alcalinas pueden acelerar la descarboxilación inducida por calor de los ácidos de
cannabinoides (Auwarter et al (2010) Forensic Sci. Int. 196:10-13). La puesta en contacto de biomasa de
30 cannabis con gas a una temperatura de 105-450 grados C, y en particular a 105-225 grados C, puede
provocar la descarboxilación de ácidos de cannabinoides hasta cannabinoides libres. A 145 grados C, por
ejemplo, aproximadamente un 95 % del ácido de cannabinoides se descarboxila en aproximadamente 30
minutos. Se pueden escoger temperaturas inferiores para evitar la oxidación térmica de delta-9-
tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) hasta CBN, y la isomerización térmica de delta-9-THC hasta delta-8-
tetrahydrocannabinol (delta-8-THC).

35

Los cannabinoides que se pueden descarboxilar incluyen THCA (hasta THC), CBGA (hasta CBG)
y CBDA (hasta CBD). En un aspecto de la divulgación, la descarboxilación de THCA es al menos de un
50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al
menos un 98 %, al menos un 99 %, al menos un 99,5 %, al menos un 99,9 % y similares. En otro aspecto,
40 la descarboxilación de CBGA es de al menos 1 %, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un
30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al
menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, al menos un 99,5 %, al menos
un 99,9 % y similares.

45

En una realización no limitante, la presente divulgación volatiliza uno o más constituyentes
químicos, tales como cannabinoides, a una temperatura de 80-85 grados C, 85-90 grados C, 90-95
grados C, 95-100 grados C, 100-105 grados C, 105-110 grados C, 110-115 grados C, 115-120 grados C,
120-125 grados C, 125-130 grados C o a una temperatura de 80-90 grados C, 85-95 grados C, 90-100
grados C, 95-105 grados C, 100-110 grados C, 105-115 grados C, 110-120 grados C, 115-125 grados C,
50 120-130 grados C y similares. En realizaciones excluyentes, la presente divulgación excluye cualquier
método que volatilice los constituyentes químicos por encima de 95 grados C, a aproximadamente 98
grados C, por encima de 100 grados C, a por encima de 103 grados C, a por encima de 105 grados C, a
por encima de 108 grados C, a por encima de 110 grados C y similares.

55

Sin implicar limitación alguna, la presente divulgación engloba un método que implica poner en
contacto un constituyente químico con una matriz, y poner en contacto un gas caliente con la matriz,
dando como resultado la volatilización de uno o más constituyentes químicos a partir de la matriz. La
matriz puede comprender, por ejemplo, uno o más de materiales cerámicos porosos, fibras huecas, lana
de vidrio, perlas de vidrio, celita y similares. En realizaciones excluyentes, la presente divulgación puede
60 excluir cualquier método, y cualquier constituyente químico preparado mediante el método, que implique
poner en contacto un constituyente químico con una matriz. Lo que puede excluirse es cualquier método
que implique poner en contacto un extracto con una matriz, dando como resultado una matriz que esté
revestida con el extracto, y poner en contacto un gas caliente con la matriz revestida, dando como
resultado la volatilización de una o más sustancias químicas o uno o más constituyentes químicos a partir
65 de la matriz.

En realizaciones con gas caliente, la presente divulgación engloba un gas, tal como nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio, aire atmosférico, vapor de agua, para su uso, por ejemplo, en la volatilización de un constituyente químico. Alternativamente, la divulgación engloba dos gases calientes tales como una mezcla de nitrógeno y dióxido de carbono, nitrógeno y vapor de agua, dióxido de carbono y vapor de agua, aire atmosférico y nitrógeno, aire atmosférico y dióxido de carbono, aire atmosférico y argón, por ejemplo, para volatilizar un constituyente químico. En otra realización, la divulgación engloba tres o más gases, por ejemplo, para volatilizar un constituyente químico.

En realizaciones excluyentes, la presente divulgación puede excluir un gas, tal como nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio, aire atmosférico, vapor de agua, para su uso, por ejemplo, en volatilización de un constituyente químico. Alternativamente, la divulgación puede excluir dos gases calientes tales como una mezcla de nitrógeno y dióxido de carbono, nitrógeno y vapor de agua, dióxido de carbono y vapor de agua, aire atmosférico y nitrógeno, aire atmosférico y dióxido de carbono, aire atmosférico y argón, por ejemplo, para la volatilización de un constituyente químico. En otra realización, la divulgación puede excluir tres o más gases, por ejemplo, para la volatilización de un constituyente químico.

A modo de ejemplo no limitante, se puede extraer el cannabis homogeneizado y seco con metanol:cloroformo (9:1, vol/vol), y después se puede someter a descarboxilación, mediante el siguiente procedimiento. Se puede extraer el cannabis seco y homogeneizado en el disolvente mediante formación de un vórtice, seguido de tratamiento por ultrasonidos en un baño de ultrasonidos, con repetición del procedimiento de formación de vórtice transcurridos 5 minutos, 10 minutos, y de nuevo 15 minutos. Después se puede separar el material vegetal sólido del extracto mediante centrifugación. La descarboxilación se puede lograr como se muestra a continuación. El aceite resultante se puede después descarboxilar mediante calentamiento a 210 °C durante 15 minutos.

Descarboxilación inducida durante la vaporización inducida por calor

Los ácidos cannabinoides presentes en un extracto de no-disolvente se pueden descarboxilar mediante un gas caliente, con vaporización de los cannabinoides descarboxilados. Alternativamente, los ácidos cannabinoides presentes en la mezcla del extracto de no-disolvente y material vegetal se pueden descarboxilar mediante un gas caliente, con vaporización de los cannabinoides descarboxilados. En la vaporización inducida por calor, se burbujea un gas caliente a través del extracto (o mezcla de material vegetal y el no-disolvente) dando como resultado la descarboxilación y la vaporización. El gas puede ser, por ejemplo, aire atmosférico, nitrógeno, argón o cualquiera de sus combinaciones. La temperatura del gas puede ser, por ejemplo, menor de 100 grados C, 100-110 grados C, 110-130 grados C, 130-150 grados C, 150-170 grados C, 170-190 grados C, 180-200 grados C, 190-210 grados C, 200-220 grados C, 210-230 grados C, 220-240 grados C, 230-250 grados C, 240-260 grados C y similares. Tras el burbujeo, se puede burbujear el vapor a través de un segundo no-disolvente que tiene una temperatura de enfriamiento controlada, con el fin de recoger los cannabinoides descarboxilados. Este método de descarboxilación inducida por calor, cuando se lleva a cabo con la mezcla de extracto de no-disolvente y material vegetal, puede evitar las etapas de centrifugación, filtración o tanto centrifugación como filtración que son necesarias para retirar el material vegetal extraído y otros residuos sólidos.

La descarboxilación se puede lograr mediante contacto del extracto que contiene ácidos cannabinoides con una superficie caliente. Por ejemplo, la descarboxilación tiene lugar cuando entra en contacto una solución de aceite vegetal de no-disolvente enriquecido con una superficie con una temperatura 70 grados C más elevada que la solución durante un período de 60 minutos. En otras realizaciones, el diferencial de temperatura puede ser mayor de 80 grados C, mayor de 90 grados C, mayor de 100 grados C, mayor de 110 grados C, mayor de 120 grados C, mayor de 130 grados C, mayor de 140 grados C o mayor de 150 grados C. Los tiempos de contacto con la superficie caliente pueden ser de 1 minuto, 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos o similares.

Otros métodos de descarboxilación implican el uso de un horno u otro aparato de calentamiento. Generalmente, más calor equivale a una velocidad de descarboxilación más elevada.

Composiciones de lípidos

La presente divulgación proporciona composiciones de lípidos de no-disolvente para su uso como agente de extracción, para su uso como vehículo, o para su uso por un lado como agente de extracción y por otro, como vehículo, para el procesamiento de los constituyentes químicos y para servir como vehículo para disolver dichos constituyentes químicos. La composición de lípidos puede ser, aceite de colza, aceite de fruto seco, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de aguacate, aceite de pepitas de uva, aceite de anato, aceite de almendra, aceite de mostaza, aceite de nuez, aceite de semillas, aceite de fruto secos, aceite de árbol, aceite de yuyuba,

aceite de guayule, aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao, aceite procedente de una planta recombinante o de un microorganismo recombinante o cualquiera de sus combinaciones, y similares. También se encuentra disponible un aceite tal como aceite de cera, que no es un aceite de triglicérido. Además, la composición de lípidos puede ser una grasa que normalmente es un sólido a temperatura ambiente, y en la que la extracción tiene lugar a una temperatura igual o mayor que la temperatura de fusión de la grasa. La grasa puede ser, por ejemplo, mantequilla, margarina, manteca, aceite vegetal hidrogenado, aceite vegetal parcialmente hidrogenado, cualquiera de sus combinaciones y similares. Además, la composición de lípido puede ser una combinación de un aceite y una grasa, tal como una combinación de aceite de colza y mantequilla. Se engloban aceites procedentes de plantas, aceites procedentes de hongos, aceites procedentes de animales, aceites procedentes de microorganismos, aceites fabricados mediante microorganismos recombinantes o algas recombinantes, y similares.

Antes de uso, la composición de lípido de vehículo se somete a un esquema de purificación. La purificación se puede lograr con destilación a vacío (0,001 mbar) a temperaturas elevadas (195 grados C). El vacío preferido es un vacío de 0,001 torr, o un vacío más intenso. Con respecto a las unidades, es el caso de que 1 mbar es igual a 0,750 torr. Un objetivo es garantizar que los constituyentes químicos proporcionados mediante los presentes métodos y sistemas no contienen residuos procedentes de aceite vegetal o de cualquier otra composición de lípidos que se use. El método mantiene las partes de ebullición más elevada para su uso para la extracción, ya que estas partes requieren un punto de ebullición más elevado que los constituyentes químicos de interés en el interior y el exterior de la planta.

En una realización alternativa, la destilación se lleva a cabo a presión atmosférica (y no bajo ningún vacío parcial). Las presiones atmosféricas para destilación pueden conducir a la capacidad para seleccionar fracciones alternativas en las cuales únicamente resulta deseable separar los constituyentes químicos de ebullición ligera.

En realizaciones excluyentes, la presente divulgación puede excluir cualquier sistema, método y composición, que implique un disolvente, un disolvente que sea al menos 95 % puro, un disolvente que sea al menos 99 % puro, y similares, tales como acetona, un éter, éter di metílico, éter di etílico, un alcohol, metanol, etanol, propanol, isopropanol, cloruro de metileno, cloroformo o cualquiera de sus combinaciones y similares. En las realizaciones excluyentes, se excluye cualquiera sistema, método o composición, preparado con el uso de mantequilla, margarina, manteca, aceite de pescado, aceite vegetal hidrogenado, aceite vegetal parcialmente hidrogenado y similar. En otras realizaciones excluyentes, se puede excluir cualquier sistema, método o composición, que se prepare con o que contenga, un aceite de semillas, un aceite de fruto seco, un aceite de fruto seco molido, un aceite de fruto seco de árbol, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de oliva o cualquiera de sus combinaciones, y similares.

Se puede excluir un procedimiento de extracción, en el que la extracción es con una mezcla de disolvente y no-disolvente. También, se puede excluir un procedimiento de extracción, en el que la extracción con un disolvente va seguida de extracción con un no-disolvente, o en el que la extracción con un no-disolvente va seguida de extracción con un disolvente. Se puede excluir, por ejemplo, un procedimiento de extracción en el que la extracción es con un aceite vegetal/metanol, (10 %/90 %), aceite vegetal/metanol (20 %/80 %) en peso, aceite vegetal/metanol (40 %/60 % en peso), aceite vegetal/metanol (50 %/50 % en peso), aceite vegetal/metanol (80 %/20 % en peso), aceite vegetal/metanol (90 %/10 % en peso) y similares.

Se puede excluir, por ejemplo, un procedimiento de extracción en el que la extracción es con un aceite vegetal/cloruro de metileno (20 %/80 % en peso), aceite vegetal/cloruro de metileno (40 %/60 % en peso), aceite vegetal/cloruro de metileno (50 %/50 % en peso), aceite vegetal/cloruro de metileno (80 %/20 % en peso), aceite vegetal/cloruro de metileno (90 %/10 % en peso) y similares.

También se proporciona un procedimiento de extracción que usa un no-disolvente tal como aceite de colza, en el que la extracción es con un líquido que es una mezcla de un no-disolvente y un disolvente. La mezcla puede adoptar la forma, o base de peso en porcentaje, de aproximadamente un 95 % de no-disolvente/ 5 % de disolvente, aproximadamente 90 % de no-disolvente/10 % de disolvente, aproximadamente 85 % de no-disolvente/15 % de disolvente, aproximadamente 80 % de no-disolvente/20 % de disolvente, aproximadamente 75 % de no-disolvente/25 % de disolvente, aproximadamente 70 % de no-disolvente/30 % de disolvente y similares. Los métodos y mezcla anteriores también pueden ser excluyentes.

Localización de la etapa de descarboxilación inducida por calor en el esquema de proceso

La descarboxilación inducida por calor se puede llevar a cabo en un material vegetal no extraído. No obstante, es preferible llevar a cabo la descarboxilación inducida por calor sobre el extracto de no-disolvente, ya que el extracto tiene un volumen menor que el material vegetal, y también porque cabe

5 esperar que la presencia del material vegetal genere malos sabores y malos olores. La descarboxilación inducida por calor preferentemente se lleva a cabo antes de la destilación (u otra etapa de proceso que implica presión y calentamiento), ya que cualquier descarboxilación que tenga lugar dentro del aparato de destilación podría alterar el vacío, dando como resultado una destilación ineficiente, por ejemplo, adoptando la forma de ebullición intermitente.

Recuperación

10 Se puede definir un cien por cien (100 %) de cannabinoides como la cantidad total, en términos de moles, que inicialmente está presente en el material vegetal no extraído. Alternativamente, se puede definir el 100 % como la cantidad total, en términos de moles, que inicialmente está presente en el extracto de no-disolvente. En otra alternativa, se puede definir el 100 % como la cantidad total, en términos de moles, que está presente al comienzo de cualquier etapa de proceso. En una realización preferida, el producto final de la presente divulgación adopta la forma de una resina rica en cannabinoides. Esta resina rica en cannabinoides se puede re-destilar opcionalmente para lograr elevada pureza. Preferentemente, la re-destilación a 165 grados C, de forma que el resultado es una resina que contiene THC a una pureza mayor de un 80 %.

20 Las reducciones de la proporción de no-disolvente, tal como aceite vegetal, resultan deseables. Los aceites vegetales inhalados pueden tener como resultado la denominada "neumonía lipóide exógena" (Annobil et al (1997) Trop. Med. Int. Health. 2:383-388; Hoffman et al (2005) Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 159:1043-1048; Betancourt et al (2010) Am. J. Roentgenol. 194:103-109).

25 En realizaciones, la pureza de cannabinoides es mayor de un 70 %, mayor de un 75 %, mayor de un 80 %, mayor de un 85 %, mayor de un 90 %, mayor de un 95 %, mayor de un 96 %, mayor de un 97 %, mayor de un 98 %, mayor de un 99 %, mayor de un 99,5 %, cuando está presente en términos de peso de cannabinoide como porcentaje en peso del aceite resultante, en el que el porcentaje de cannabinoides puede estar en términos de moles de moléculas de cannabinoides como porcentaje en moles de las moléculas totales.

30 La recuperación de cannabinoides se puede medir después de cada etapa de proceso. Cuando resulte aplicable, la recuperación también se puede medir después de cada reiteración de una etapa de proceso que se repite.

35 Se puede hacer referencia a la recuperación total como la diferencia entre el número de moles de cannabinoides que inicialmente se extrae con el reactivo de extracción de no-disolvente, y el producto purificado final. Alternativamente, se puede hacer referencia a la recuperación total como la diferencia entre el número de moles de cannabinoides y el material vegetal no extraído, y el producto final purificado.

40 En realizaciones, la recuperación total puede ser de al menos 99 %, al menos 98 %, al menos 97 %, al menos 96 %, al menos 95 %, al menos 90 %, al menos 85 %, al menos 80 %, al menos 75 %, al menos 70 %, al menos 65 %, al menos 60 %, al menos 55 %, al menos 50 %, al menos 45 %, al menos 40 %, al menos 35 %, al menos 30 %, al menos 25 %, al menos 20 %, al menos 15 %, al menos 10 % y similares. Cuando se extraen alícuotas de muestra del proceso, en una o más etapas, se corrige la recuperación para la cantidad extraída. Se pueden extraer las alícuotas para el análisis, para control de calidad o para almacenamiento.

50 Un método alternativo para el cálculo de la recuperación, es factorizar en una reducción de la recuperación, en la que se ha encontrado que uno o más cannabinoides se convierten en una entidad no deseable, tal como un cannabinoide que se isomeriza, oxida, oxida para crear un aldehído, experimenta apertura de anillo, se condensa con otro constituyente químico derivado de cannabis, se condensa con un componente del agente de extracción de no-disolvente, o por el contrario se destruye. En otras palabras, se ha descubierto que cuando un 5 % en moles de cannabinoide se oxida hasta un aldehído, se puede reducir de manera proporcional la recuperación calculada.

Etapas limitantes de velocidad

60 La presente divulgación proporciona un proceso de multi-etapa que evita, o reduce, la tendencia de cualquier etapa concreta a ser una etapa limitante de la velocidad. Por ejemplo, en un proceso de multi-etapa que procesa 100 gramos de cannabinoide por hora (producción total, medido inmediatamente después de la etapa final), el proceso se puede operar para minimizar la acumulación de cannabinoides inmediatamente antes de una etapa intermedia concreta que se identifica potencialmente como una etapa limitante de la velocidad. Los métodos de la presente divulgación se pueden ajustar, para minimizar la acumulación de cannabinoides inmediatamente antes de la potencial etapa limitante de la velocidad por debajo de 20 gramos de cannabinoide por hora, por debajo de 15 gramos, por debajo de 10 gramos, por debajo de 5 gramos, por debajo de 4 gramos, por debajo de 3 gramos, por debajo de 2 gramos, por

debajo de 1 gramo, por debajo de 0,5 gramos, por debajo de 0,2 gramos, por debajo de 1 gramo, por debajo de 0,5 gramos, por debajo de 0,2 gramos, por debajo de 0,1 gramos y similares. Como se ha comentado anteriormente, esto es con respecto a un proceso de multi-etapa que produce una composición a una velocidad de 100 gramos de cannabinoide por hora. En realizaciones no limitantes, estos 100 gramos de cannabinoide puede ser al menos un 70 % de pureza, al menos 80 % de pureza, al menos 90 % de pureza, al menos 95 % de pureza, al menos 98 % de pureza y similares.

El término "acumulación" se refiere a un cannabinoide que se acumula inmediatamente antes de esa etapa, dando como resultado un retardo o retención del flujo de constituyentes químicos a través de las etapas posteriores. Expresado de otra forma, el método mantiene un límite superior de acumulación cannabinoide por debajo de un 20 %, por debajo de un 15 %, por debajo de un 10 %, por debajo de un 5 %, por debajo de un 2 %, por debajo de un 1 %, por debajo de un 0,5 %, por debajo de un 0,2 %, por debajo de un 0,1 % y similares, con respecto al "100 %" que se ha definido anteriormente. Para repetir, el término "acumulación" no se refiere a la cantidad total de cannabinoide que pasa a través de una etapa concreta por hora, sino que hace referencia a la cantidad que se acumula en esta concreta, lo cual da como resultado un ligero retardo (o quizás un retardo más largo) en el procesamiento del cannabinoide a través de etapas posteriores.

Realizaciones excluyentes

Sin implicar limitación alguna, la presente divulgación puede excluir cualquier método que extraiga material vegetal con un alcohol (por ejemplo, metanol, etano, isopropanol), que extraiga material vegetal con dióxido de carbono de fluido supercrítico, que extraiga material vegetal con un disolvente no acuoso, que extraiga material vegetal con, por ejemplo, diclorometano, hexano, éter y similares. Se puede excluir cualquier método que use un separador ciclónico, o cualquier método en el que se lleve a cabo la descarboxilación inducida por calor sobre el material vegetal no extraído, o en el que la descarboxilación inducida por calor se lleve a cabo antes de la extracción del material vegetal.

Procesos

Tras la retirada del material vegetal gastado, se puede calentar el extracto con el fin de provocar la descarboxilación de cannabinoides inducida por calor. Alternativamente, la etapa de calentamiento se puede llevar a cabo en una parte preliminar del esquema, en la cual el extracto se somete a calentamiento con el fin de volatilizar los cannabinoides, de manera que tiene lugar la descarboxilación durante este calentamiento, y en la cual los cannabinoides volatilizados son capturados usando un condensador. En una realización preferida pero no limitante, los cannabinoides volatilizados se condensan y se capturan mediante extracción a través de aceite de colza, de forma que el aceite de colza esta a una temperatura igual o menor que la temperatura ambiente. Una vez capturados, los cannabinoides pueden: (1) considerarse como el producto final, (2) dispersarse en un no-disolvente tal como aceite de colza y después someterse a purificación adicional, o (3) someterse a purificación adicional. Al final del proceso, se puede utilizar el aceite de colza usado de nuevo para extraer el material vegetal.

En una realización, el material de partida es aceite de colza que tiene un elevado contenido de THC. El aceite de colza de elevado contenido de THC se somete opcionalmente a destilación. Inmediatamente después del procesamiento mediante la etapa de destilación, los productos son aceite de colza de contenido medio de THC, aceite de colza de contenido bajo de THC y una composición de THC que tiene más de un 50 % de THC. El aceite de colza de contenido medio de THC se puede re-procesar mediante destilación.

Además, cada uno de los diversos elementos de la invención y las reivindicaciones también se puede lograr de varias maneras. La presente divulgación debería comprenderse para englobar cada una de dichas variaciones, variación de una realización de cualquier realización del aparato, método o realización de proceso, o incluso simplemente una variación de cualquiera elemento de estos.

Particularmente, debería comprenderse que ya que la divulgación se refiere a elementos de la invención, las palabras de cada elemento se pueden expresar mediante términos equivalentes de aparato o términos de método - incluso si únicamente la función o resultado son los mismos.

Debería considerarse que dichos términos equivalentes, más amplios o incluso más genéricos quedan englobados en la descripción de cada elemento o acción. Dichos términos se pueden sustituir cuando se desee para explicitar el alcance amplio que da título a la presente invención.

Debería comprenderse que todas las acciones se pueden expresar como medio para adoptar esa acción o como elemento que provoca esa acción.

Debería entenderse que, similarmente, cada elemento físico divulgado engloba una divulgación de la acción que facilita el elemento físico.

5 Cualesquiera patentes, publicaciones u otras referencias mencionadas en la presente solicitud para la patente se incorporan por referencia.

10 Finalmente, todas las referencias listadas en Information Disclosure Statement u otra información presentada con la solicitud se adjuntan e incorporan por referencia; no obstante, como todo lo anterior, el alcance de dicha información o afirmaciones incorporadas por referencia podría considerarse incoherente con el patentado de la presente/s invención(es), ya que no debe considerarse que dichas afirmaciones han sido realizadas de forma expresa por el solicitante.

15 En este sentido, debería comprenderse que por motivos prácticos y con el fin de evitar la adición potencial de cientos de reivindicaciones, el solicitante ha presentado las reivindicaciones únicamente con las dependencias iniciales.

20 Debe entenderse que existe soporte hasta el grado requerido bajo la nueva normativa - incluyendo pero sin limitarse a 35 § 132 u otra normativa - para permitir la adición de cualesquiera diversas dependencias u otros elementos presentados bajo una reivindicación o concepto independiente como dependencias o elementos bajo cualquiera otra reivindicación o concepto independiente.

25 Hasta el punto de que se realizan sustitutos insustanciales, hasta el punto de que el solicitante de hecho no redactó de forma preliminar ninguna reivindicación para englobar literalmente ninguna realización particular, y hasta el punto que de lo contrario resulta aplicable, no debe entenderse que el solicitante haya pretendido en modo alguno, o haya renunciado realmente, a dicha cobertura, ya que puede ocurrir que el solicitante no haya sido capaz de anticiparse a todas la eventualidades; el experto en la técnica, no debería esperar de forma razonable el haber redactado una reivindicación de forma preliminar que literalmente englobase dichas realizaciones alternativas.

30 Además, el uso de la frase transicional "comprender" se usa para mantener las reivindicaciones de "extremo abierto" de la presente memoria, de acuerdo con la interpretación tradicional de las reivindicaciones. De este modo, a menos que el contexto requiera lo contrario, debería entenderse que se pretende que el término "comprender" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" implique la inclusión de un elemento afirmado o etapa o grupo de elementos o etapas pero no la inclusión de
35 ningún otro elemento o etapa o grupo de elementos o etapas.

Dichos términos deberían interpretarse en sus formas más expansivas para permitir al solicitante el cubrimiento más amplio legalmente permisible.

40 También debería entenderse que se pueden realizar una diversidad de cambios sin apartarse de la esencia de la invención. Dichos cambios también se incluyen explícitamente en la descripción. Se encuentran dentro del alcance de la invención. Debería entenderse que se pretende que esta divulgación dé lugar a una patente que abarque numerosos aspectos de la invención tanto de forma independiente como en forma de sistema global y en los modos de método y de aparato.

45 Aunque se han descrito el sistema, las composiciones y los métodos en los términos que actualmente se consideran más prácticos y en las realizaciones preferidas, debe entenderse que la divulgación no necesariamente se limita a las realizaciones divulgadas. Se pretende abarcar diversas modificaciones y configuraciones similares incluidas dentro del espíritu y alcance de las reivindicaciones, cuyo alcance debería estar de acuerdo con la interpretación más amplia para englobar todas las modificaciones y estructuras similares. La presente divulgación incluye cualquiera y todas las realizaciones de las siguientes reivindicaciones.

55 Ejemplo 1

El siguiente ejemplo destaca un ensayo de descarboxilación llevado a cabo usando los métodos y sistemas de la presente divulgación. El objetivo del ensayo consistió en descarboxilar THCA y THC a 145 grados C durante un tiempo de exposición de 10 minutos. Se usó una tubería de descarboxilación en línea con un área superficial interna total de aproximadamente 46,8 pulgadas² (1 pulgada = 2,54 cm).

60 El accionamiento de una bomba fuerza al material de interés, tal como aceite de colza enriquecido con THCA, a pasar a través del aparato a un tasa de 10 ml/min. Se calentó el aparato con fluido de calentamiento de temperatura constante. Para el presente ensayo, el fluido de calentamiento se ajusta a 200 grados C. Termopares en la entrada y salida midieron la temperatura del material de interés antes de
65 la descarboxilación y después. La temperatura media de la entrada fue de 77,2 grados C, y la temperatura media de la salida fue de 149,3 grados C, medido mediante los termopares.

El recipiente de recogida se situó sobre la placa de agitación, de manera que se podía usar la agitación para garantizar la homogeneidad de la solución recogida.

5 Se transfirió un volumen inicial de 250 ml de aceite de colza enriquecido con THCA al recipiente de recogida. Se midieron THC y THCA del material antes de la descarboxilación. El nivel de partida de THC fue de 21,91 mg/g; y el nivel de partida de THCA fue de 11,05 mg/g. Se recirculó el material a través del aparato a una tasa de 10 ml/min como vino determinado por la bomba. Cada paso teórico de 250 ml a través del aparato por tanto requirió 25 minutos.

10 Se midieron los niveles de THC y THCA en el material a intervalos de 25-30 minutos. En cada intervalo, se tomó una muestra de material directamente a partir de la salida. Además de la medición inicial a $t=0$, se midieron doce pasos teóricos, para un tiempo total de experimento de aproximadamente 354 minutos. Se muestran los resultados experimentales en la Tabla 1 y en el gráfico correspondiente de la Figura 4.

15

Tabla 1

Muestra	Tiempo (m)	% THC	% THCA	% CNB	% Unk. Deg	THC [mg/g]	THCA [mg/g]	% elim. carbono
1	0	2,191	1,105	0,216	0,215	21,91	11,05	49,56
2	29	2,707	0,076	0,211	0,276	27,07	0,76	97,19
3	58	2,844	0	0,213	0,267	28,44	0	100
4	87	2,867	0	0,227	0,292	28,67	0	100
5	116	2,979	0	0,238	0,27	29,79	0	100
6	150	3,041	0	0,244	0,288	30,41	0	100
7	176	3,117	0	0,252	0,276	31,17	0	100
8	205	3,18	0	0,256	0,241	31,8	0	100
9	234	3,151	0	0,273	0,259	31,51	0	100
10	260	3,185	0	0,275	0,26	31,85	0	100
11	291	3,067	0	0,28	0,253	30,67	0	100
12	325	3,159	0	0,295	0,293	31,59	0	100
13	354	3,136	0	0,301	0,271	31,36	0	100

20 Los puntos de muestra 2-13 del gráfico de la Figura 4 representan cada uno un ensayo teórico de 25-30 minutos. El primer punto de muestra representa el material antes del ensayo a través del aparato. Tras los 2 primeros ensayos teóricos, no se detectó concentración alguna de THCA. La concentración absoluta máxima de THC medida en el experimento tiene lugar trascurridos 10 ensayos teóricos a 260 minutos. La segunda concentración de THC medida más elevada fue tras 7 ensayos teóricos a 176 minutos.

25

Ejemplo 2

30 Usando un aparato con un área superficial más grande que la descrita en el Ejemplo 1, es posible descarboxilar de manera más eficaz. En otro experimento que usa una tubería de descarboxilación en línea que tiene un área superficial total de 249,6 pulgadas² (1 pulgada = 2,54 cm) (o más de 5 veces el área superficial interna del dispositivo del Ejemplo 1, la eficacia de descarboxilación aumenta. En este aparato modificado, un ensayo teórico a 10 ml/min crea 198 segundos de tiempo de exposición. Factorizando en 8,25 ml estimados de volumen muerto de la tubería, un ensayo teórico crea 49,5 segundos de tiempo de exposición.

35

40 En el primer ensayo teórico, se convirtió un 97,19 % de THCA en THC. Esto es aproximadamente el doble de eficiencia del dispositivo del Ejemplo 1, en el que únicamente un 49,56 % de THCA se descarboxiló en el primer ensayo. El 97,19 % de la descarboxilación equivalió a 2,367 g de THCA o 6,602 moles de THCA en 37,2 segundos de tiempo de exposición.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para purificar un compuesto descarboxilado a partir de un material vegetal, comprendiendo el método:
 poner en contacto el material vegetal con aceite para producir: un aceite enriquecido en un ácido carboxílico; y un residuo de material vegetal.
 separar el aceite enriquecido y el residuo de material vegetal; y
10 descarboxilar el ácido carboxílico en el aceite enriquecido para producir un aceite enriquecido en un compuesto descarboxilado.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el aceite se selecciona de un grupo que consiste en aceite vegetal, aceite de plantas comestibles, aceite de frutos, aceite de semillas, aceite de frutos secos, aceite de pescado, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de nuez, aceite de almendra o una mezcla de los mismos.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de separación implica uno o más de mezcla, agitación, calentamiento, colado, filtración y centrifugación.
- 20 4. El método de la reivindicación 3, en el que la mezcla se filtra usando uno o más de una malla metálica de filtración de calidad alimentaria, una prensa mecánica y un extractor de tipo auger.
5. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de descarboxilación comprende calentamiento.
- 25 6. El método de la reivindicación 5, en el que el calentamiento comprende elevar la temperatura del compuesto químico por encima de 100 grados C.
7. El método de la reivindicación 5, en el que el calentamiento comprende extraer un gas caliente a través del aceite enriquecido.
- 30 8. El método de la reivindicación 5, en el que el calentamiento comprende poner en contacto el aceite enriquecido con una superficie que tiene una temperatura de más de 70 grados C mayor que la temperatura del aceite enriquecido antes del contacto con la superficie.
- 35 9. El método de la reivindicación 1, que además comprende volatilizar el compuesto descarboxilado para producir un compuesto descarboxilado purificado.
10. El método de la reivindicación 9, en el que la etapa de descarboxilación tiene lugar junto con la etapa de volatilización.
- 40 11. El método de la reivindicación 9, en el que la etapa de volatilización comprende la exposición a uno o más de calor, vacío y vacío parcial.
- 45 12. El método de la reivindicación 9, en el que el aceite además está enriquecido con un segundo compuesto químico y en donde el método además comprende volatilizar el segundo compuesto químico para producir un compuesto químico purificado.
13. El método de la reivindicación 12, en el que se volatilizan dos compuestos químicos de forma simultánea.
- 50 14. El método de la reivindicación 12, en el que se volatilizan dos compuestos químicos por separado uno de otro a diferentes temperaturas.
- 55 15. El método de la reivindicación 12, en el que la volatilización tiene como resultado una fracción volatilizada que está enriquecida en uno de los compuestos químicos pero no en el otro.
16. El método de la reivindicación 1, en el que el material vegetal comprende una cannabácea o uno de sus derivados.
- 60 17. El método de la reivindicación 1, en donde el método se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.
18. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto químico comprende un cannabinoide.
- 65

19. El método de la reivindicación 1, en el que el aceite enriquecido comprende un primer porcentaje en peso de uno o más de 6,10,14-trimetil-2-pentadecanona, octacosano, hentriacontano o eicosano; y en el que el compuesto químico purificado comprende un segundo porcentaje en peso que es menor que el primer porcentaje en peso.
- 5
20. El método de la reivindicación 1, en donde el método se lleva a cabo a una presión de operación mayor de una (1) atmósfera.
- 10
21. Un aceite enriquecido en un compuesto descarboxilado, producido mediante un proceso que comprende:
poner en contacto un material vegetal con aceite para producir; un aceite enriquecido en un ácido carboxílico; y un residuo de material vegetal;
separar el aceite enriquecido y el residuo de material vegetal; y
descarboxilar el ácido carboxílico en el aceite enriquecido para producir un aceite enriquecido en un compuesto descarboxilado.
- 15
22. El aceite enriquecido de la reivindicación 21, en el que el compuesto descarboxilado procede de una cannabácea.
- 20
23. El aceite enriquecido de la reivindicación 21, en el que el compuesto descarboxilado es un cannabinoide.
24. El aceite enriquecido de la reivindicación 21, que no contiene un disolvente.

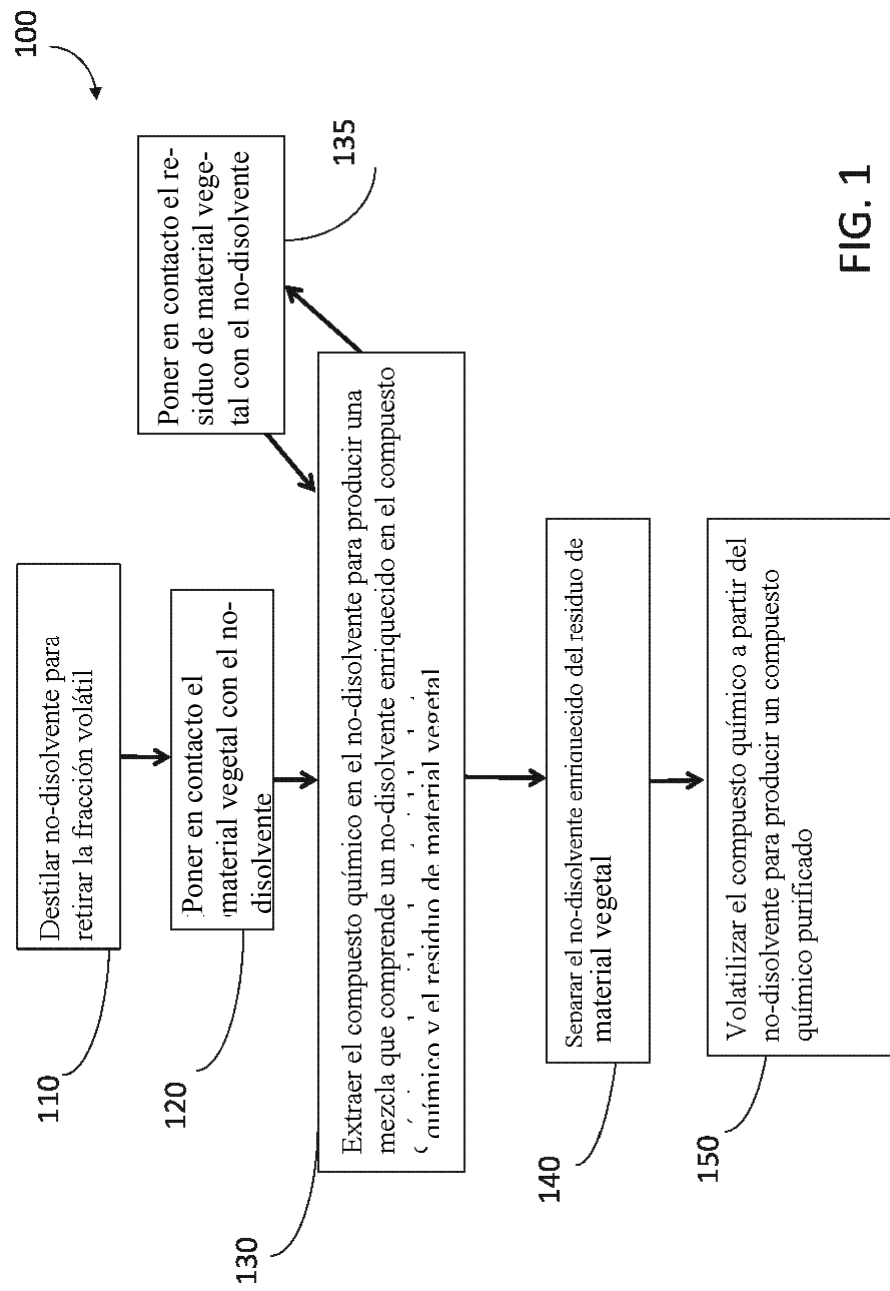


FIG. 1

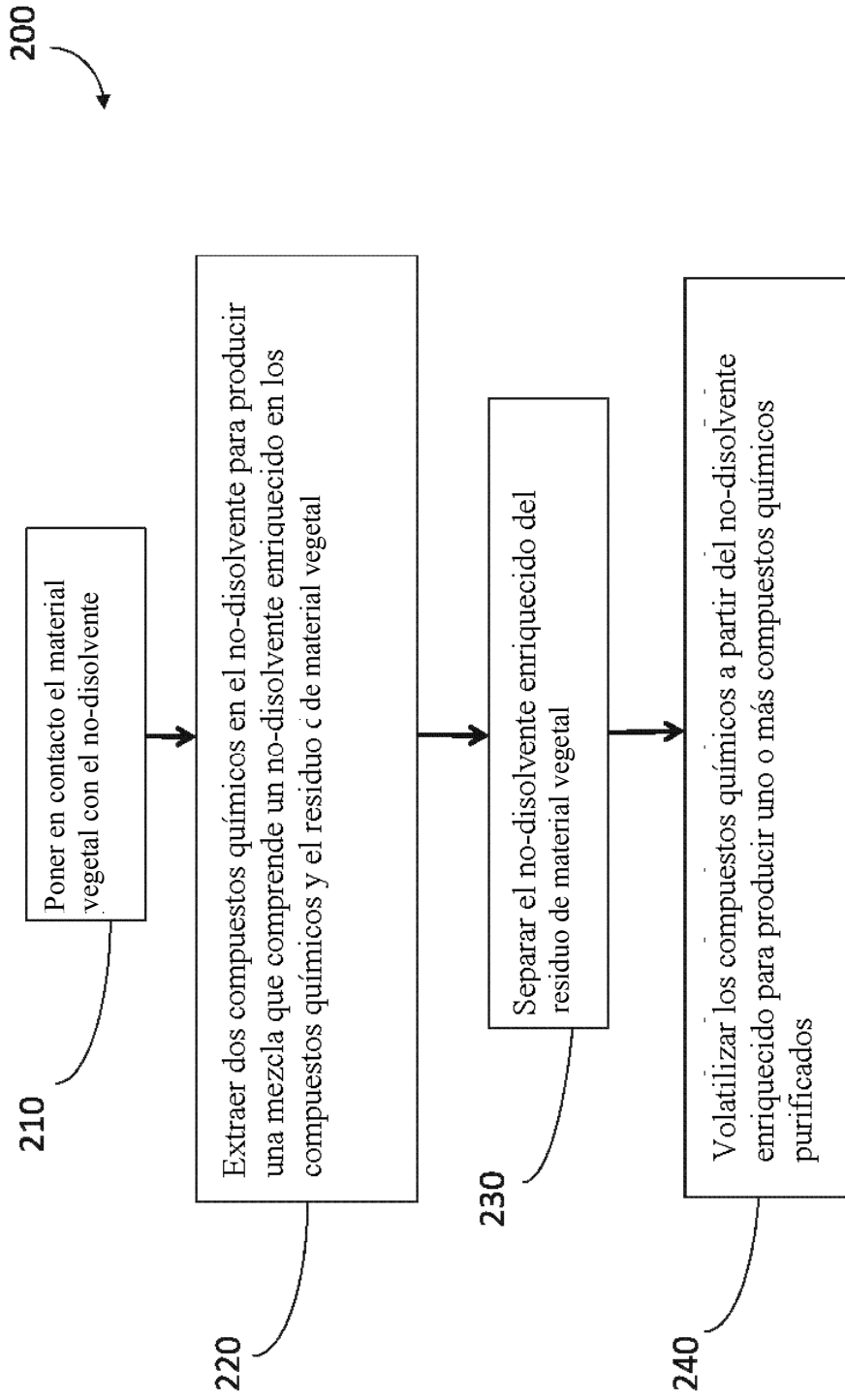


FIG. 2

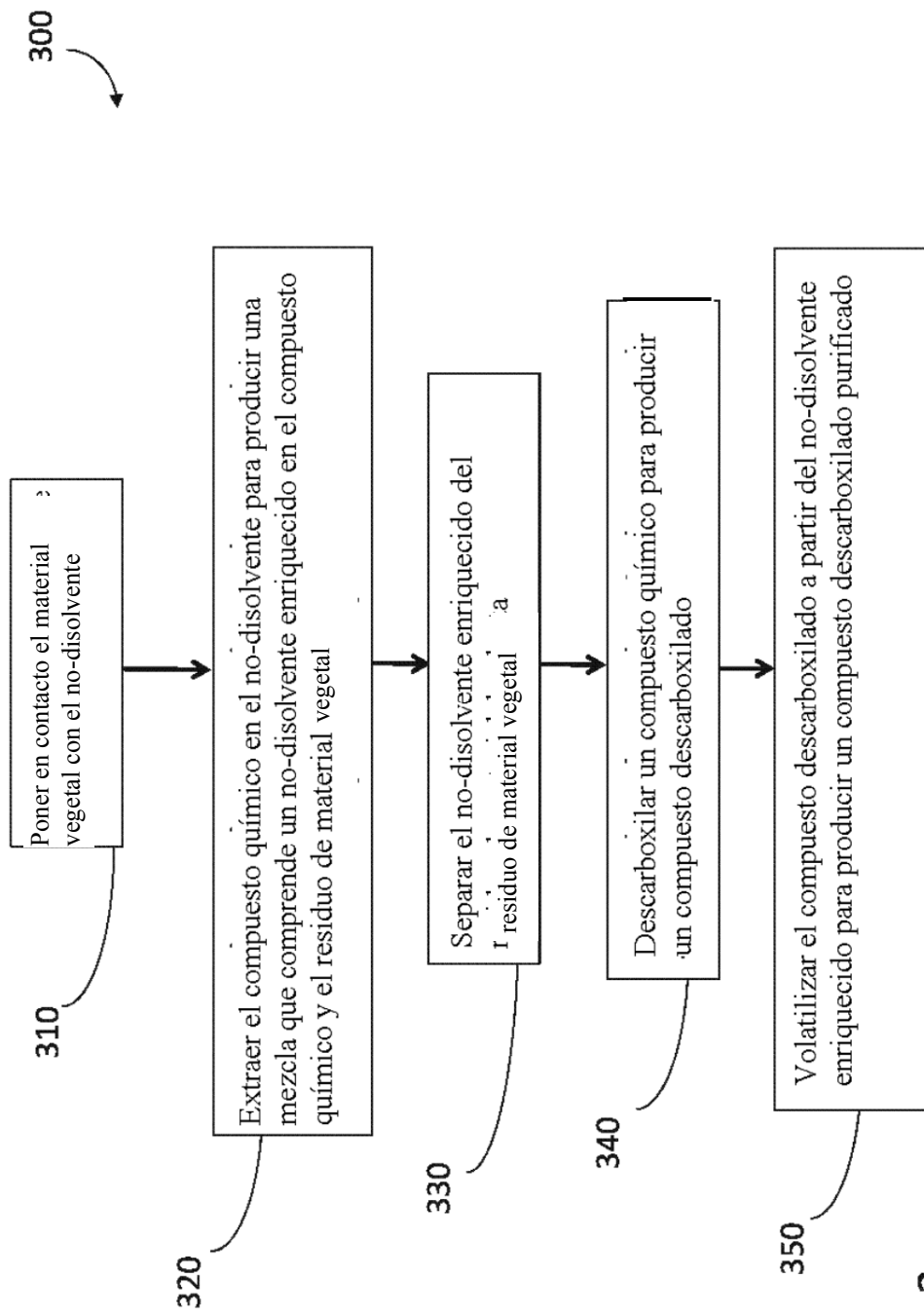


FIG. 3

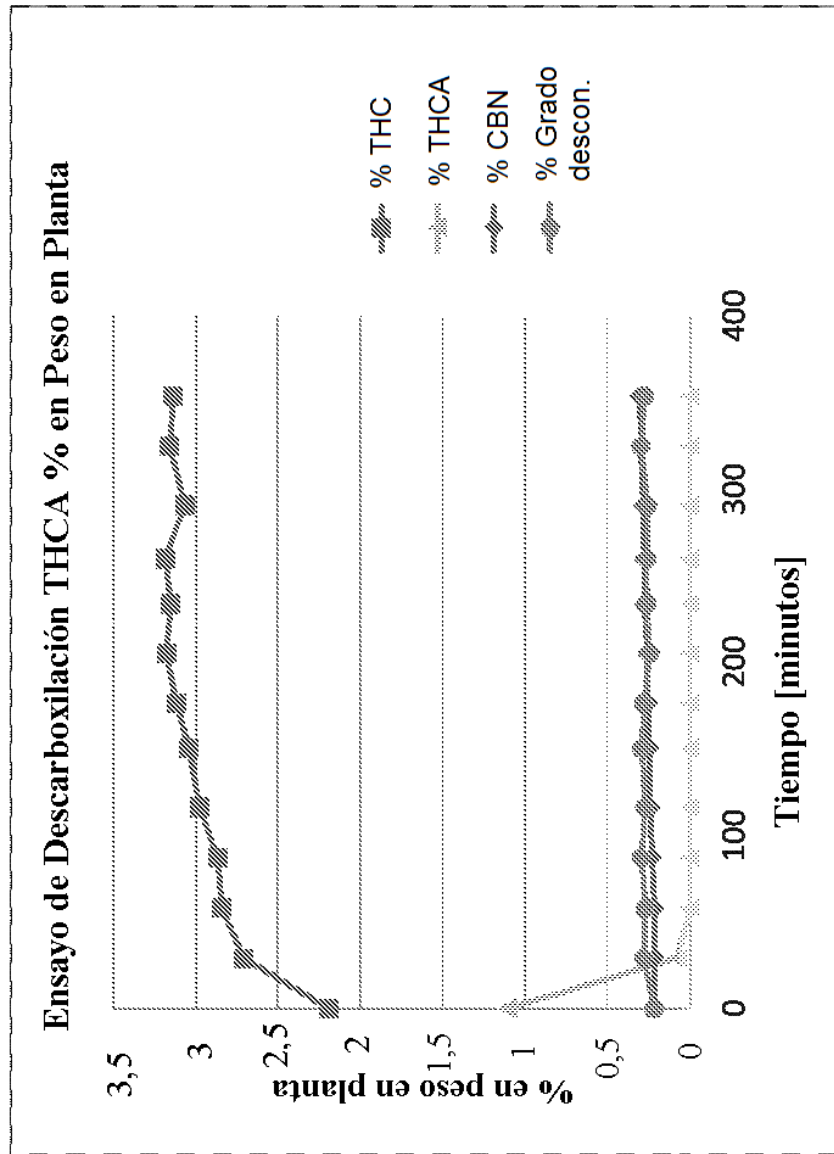


FIG. 4