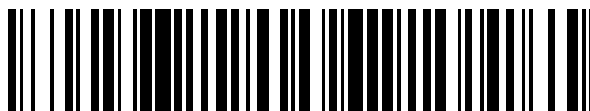


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 568**

51 Int. Cl.:

C07C 37/70 (2006.01)
C07C 39/23 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
C07C 37/70 (2006.01)
C07C 39/23 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2016** **PCT/NL2016/050199**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016** **WO16153347**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2016** **E 16720930 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3274321**

54 Título: **Aislado de cannabidiol de cáñamo industrial y uso del mismo en preparaciones farmacéuticas y/o cosméticas**

30 Prioridad:

23.03.2015 EP 15160293

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.05.2020

73 Titular/es:

ECHO PHARMACEUTICALS B.V. (100.0%)
Robert Boyleweg 4
2333 CG Leiden, NL

72 Inventor/es:

EIROA MARTINEZ, CRISTINA MARIA;
VAN HOUTEN, DENNIS;
FERNANDEZ CID, MARIA VANESA y
WOERLEE, GEERT FEYE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 759 568 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aislado de cannabidiol de cáñamo industrial y uso del mismo en preparaciones farmacéuticas y/o cosméticas

5 Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar aislados de cannabidiol de cáñamo industrial, más en particular de material de residuos de cáñamo industrial.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Desde hace muchos años, el cannabis (*Cannabis sativa*) se ha usado como un medicamento para usar en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos. Cannabinoides, que son monoterpenos sustituidos, son los constituyentes activos mayores de la planta *Cannabis sativa*. A pesar de varias propiedades farmacológicas útiles, el Cannabis siempre se ha mirado con escepticismo debido al potencial abuso.

[0003] Los principales componentes cannabinoides presentes en el cannabis (herbal) son los ácidos cannabinoides ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico (Δ 9 THCA) y ácido cannabidiólico (CBDA), con cantidades pequeñas de los cannabinoides neutros correspondientes, respectivamente Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ 9 THC) y cannabidiol (CBD).

[0004] Durante bastante tiempo, el cannabidiol (y el ácido correspondiente) fue considerado como constituyente inactivo, pero hay ahora una evidencia emergente de que el CBD tiene actividad farmacológica en sí misma que es bastante diferente de este Δ 9 THC en varios aspectos. CBD no enlaza a los receptores de cannabinoides conocidos CB₁ o CB₂ y, por lo tanto, no causa los efectos centrales o periféricos mediados por estos receptores, como hace el THC. Mientras este hace que el CBD sea una elección pobre para usuarios que hacen un uso recreativo, este da al químico una ventaja significativa como medicina, ya que profesionales de la salud prefieren tratamientos con efectos secundarios mínimos. Aunque el CBD y el THC actúan en vías diferentes del cuerpo, estos parecen tener muchos de los mismos beneficios médicos. Según un análisis de 2013 publicado en el diario británico de farmacología clínica, los estudios han descubierto que el CBD posee efectos antieméticos, anticonvulsivos, antipsicóticos, antiinflamatorios, antioxidantes, antitumorales, ansiolíticos y antidepresivos. El CBD también posee un efecto antibacteriano importante.

[0005] Para explotar completamente el potencial farmacológico del CBD será esencial tener preparaciones de cannabidiol altamente puro, especialmente sin los contaminantes psicoactivos tal como el THC. Tales preparaciones se deben obtener usando métodos que son fáciles, relativamente económicos y capaces de crecer en escala.

[0006] Formas sintéticas de cannabidiol están disponibles comercialmente (por ejemplo de Sigma Corp.). Sin embargo, los costes implicados en métodos sintéticos son prohibitivos para la aplicación farmacéutica práctica.

[0007] Por lo tanto, hasta la fecha, la disponibilidad de preparaciones de CBD depende todavía totalmente de la extracción de la fuente natural, es decir material vegetal de cannabis.

[0008] El métodos conocidos en la técnica para la preparación de tales formas purificadas de cannabinoides generalmente no son muy eficientes. Debido a la falta de eficiencia relativamente alta se consumen cantidades de material vegetal. Además de eso, la mayor parte de los métodos propuestos en la técnica se aplican a material plantar obtenido de cultivos de cannabis que son altos en niveles de cannabinoide (por ejemplo hasta 20 % de TC(a) y alrededor de 10 % de CBD(a)). La obtención de tal material vegetal se impide debido a limitaciones reguladoras que son impuestas en vistas al potencial para usos lucrativos.

[0009] En la técnica, se ha sugerido usar cáñamo industrial para la producción de extractos de cannabinoide. El cáñamo industrial tiene muchos usos, incluyendo papel, tejidos, plásticos biodegradables, construcción, alimentos saludables, alimento animal y combustible.

[0010] Los gránulos de cáñamo son producidos del shiv, que es el núcleo leñoso de la planta. La fibra primero se separa y se destina a hacer ropa y otros productos. Las grandes partículas shiv pueden luego ser usadas en construcción en combinación con cal. Después de que todo este procesamiento haya tomado posición hay pequeñas partículas shiv restantes que se pueden procesar en gránulos de cáñamo.

[0011] El cáñamo industrial tiene fuerza atractiva como una fuente de CBD porque está disponible en cantidades enormes, como un producto de residuos de varias industrias. Al mismo tiempo, porque del contenido relativamente bajo de cannabinoides, el uso de cáñamo industrial plantea desafíos adicionales en hacer el proceso de extracción económicamente viable.

[0012] Por ejemplo, el proceso de purificación descrito en la solicitud de patente GB 2393182, que se enseña para ser útil para el aislamiento de CBD altamente puro, no se adecua a la extracción de CBD de cáñamo industrial. Como además se ha demostrado aquí en el ejemplo comparativo 10, este proceso, que ha sido desarrollado para derivar CBD de plantas de cannabis que tienen un "contenido de CBD relativamente alto" (ver GB 2393182 en página 5, líneas 14 a 20), resulta en tal rendimiento bajo cuando se usa en el material de cáñamo industrial que no se puede obtener en realidad ningún cristal de CBD.

[0013] Esto se debe al hecho de que mientras las plantas de cannabis tales como las usadas en la solicitud de patente GB 2393182 tienen normalmente un contenido en CBD de 5% o superior, e incluso de 8% o superior (por peso de materia seca), el material de cáñamo industrial típicamente tiene un contenido en CBD inferior a 5% e incluso tan bajo como menos del 2%, en peso de materia seca. En el caso de material de residuos de cáñamo industrial, el contenido en CBD puede ser tan bajo como menos del 0.5% o incluso menos del 0.3%, en peso de materia seca.

[0014] En la US 2004/0049059 se ha descrito la producción de un extracto que contiene THC y/o CBD de cáñamo industrial usando un proceso que comprende las etapas siguientes:

- extracción con CO₂ supercrítico (60°C, 250 bares);
- descarboxilación (80°C, 2 horas); y
- separación en una columna de alta presión (usando CO₂ como solvente).

El método se muestra para producir un extracto que contiene CBD en aproximadamente 90 % de pureza, que es insuficiente para cumplir con los estándares de pureza en la práctica farmacéutica.

[0015] Por lo tanto, permanece una necesidad de obtener un método para un extracto de CBD de alta pureza de cáñamo industrial en buen rendimiento, este método es relativamente simple, seguro y económico de llevar a cabo y cuyo método es fácilmente extensible. Además, existe una necesidad de un método que produce un extracto bien definido donde los niveles de CBD varían dentro de los límites estrechos, de modo que es útil como un ingrediente en formulaciones farmacéuticas y/o cosméticas.

[0016] Es un objeto de la invención proporcionar un proceso que reúna algunos o todos estos objetivos.

Resumen de la invención

[0017] Los presentes inventores han desarrollado un proceso para el aislamiento de cannabidiol altamente puro (CBD) de material de cáñamo industrial, preferiblemente material de residuos de cáñamo industrial, dicho proceso comprende:

- a) proporcionar material de cáñamo industrial, preferiblemente material de residuos de cáñamo industrial, con un contenido total de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico (THCA) inferior a 0.5 % en peso de materia seca y un contenido total de cannabidiol (CBD) y ácido cannabidiólico (CBDA) de más del 0.2%, preferiblemente de más del 0.5%, en peso de materia seca;
- b) contactar el material de cáñamo industrial con CO₂ supercrítico a una temperatura de 40-140 °C y una presión de 100-400 bares para producir un extracto de CBD crudo;
- c) someter el extracto de CBD crudo a evaporación de película delgada con una temperatura de 100-180 °C y una presión de $2 \cdot 10^{-1}$ - $1 \cdot 10^{-3}$ mbares para producir un extracto de CBD refinado;
- d) disolver el extracto de CBD refinado en un solvente orgánico para producir una solución de CBD, dicho solvente orgánico es seleccionado de alcanos C₄₋₈ y combinaciones de los mismos;
- e) inducir la cristalización de CBD disuelto para formar cristales CBD; y
- f) recoger los cristales CBD y eliminar cualquier rastro de solventes residuales;

donde CBDA se descarboxila a CBD antes de la etapa c) calentando el material de cáñamo industrial o el extracto de CBD crudo a una temperatura de 80-140 °C durante al menos 60 minutos.

[0018] El proceso de la invención permite el uso de (residuos) de cáñamo industrial como el material de partida en una manera económicamente realizable. El proceso no implica el uso de productos químicos que plantean un riesgo para la salud. Además, el método implica el uso del equipo que es relativamente fácil de implementar, relativamente económico y que permite el crecimiento en escala sin dificultades sustanciales.

[0019] El método de aislamiento de la presente invención ofrece la ventaja de que produce un extracto de CBD con alta pureza en buen rendimiento. El método además ofrece la ventaja de que es altamente reproducible en el caso de que produce CBD aislado con un perfil de cannabinoides específico. Más particularmente, el método produce un CBD aislado que contiene al menos un 95.0 % de CBD en peso de materia seca (p/p) y menos del 5%, preferiblemente menos del 4%, más preferiblemente menos del 3%, de otros cannabinoides combinados, en peso de materia seca (p/p).

Breve descripción de las figuras

[0020]

La Figura 1 ilustra la purificación de cromatografía en columna rápida del destilado CBD como se ha descrito en el ejemplo 3. La Figura 1 es un cromatograma (absorbencia UV con respecto a la fase móvil a lo largo del tiempo) de la purificación, muestra que las fracciones han sido producidas (1-21).

La Figura 2 ilustra los resultados obtenidos por purificación de fracciones de CBD por cristalización (ejemplo 4). El valor máximo CBD se sitúa en 6 minutos.

La Figura 3 muestra el cromatograma de los cristales CBD obtenidos por purificación de un CBD aislado (ejemplo 5).

La Figura 4 muestra el cromatograma de los cristales CBD obtenidos por la purificación de un CBD aislado (ejemplo 7).

Las Figuras 5 y 6 ilustran la estabilidad de la pureza en CBD en un peso de base (figura 5) y basándose en el área de valor máximo de HPLC (figura 6), para los aceites CBD hechos con aceite de oliva y aceite de girasol, durante 6 meses de almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C (ejemplo 9).

Definiciones

[0021] El término "cannabinoide" o "cannabinoides" como se utiliza en este caso abarca al menos las sustancias siguientes: Δ -8 tetrahidrocannabinol, Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabinol (CBN), (CBD) de cannabidiol, cannabigerol (CBG), Δ -9(11)-tetrahidrocannabinol (exo-TC), cannabícromeno (HC), tetrahydrocannabinol-C3 (THC-C3), tetrahydrocannabinol-C4 (THC-C4).

[0022] El término "ácido cannabinoide", se refiere a la forma ácida de los cannabinoides mencionados anteriores.

[0023] La abreviatura 'CBDA' se utiliza en este caso para referirse a ácido cannabidiólico, que es la forma ácida de cannabidiol (CBD).

[0024] Para facilidad de referencia, la abreviatura CBD(a) se puede usar para referirse a la combinación de cannabidiol y ácido cannabidiólico. De forma similar, el término the THC(a) se puede usar para referirse a la combinación de Δ -9-tetrahydrocannabinol y ácido Δ -9-tetrahydrocannabinólico.

[0025] El término "planta(s) de Cannabis" se refiere a Cannabis sativa tipo salvaje y también variantes del mismo, incluyendo cannabis chemovar (variedades caracterizadas por medios de composición química) que contienen naturalmente cantidades diferentes de los cannabinoides individuales, también las subespecies de *Cannabis sativa* indican incluyendo las variantes *var. indica* y *var. kafirstánica*, Cannabis *indica* y también plantas que son el resultado de cruces genéticos, autocruces o híbridos de los mismos.

[0026] El término "material de planta de Cannabis" abarca una parte de planta o planta, por ejemplo corteza, madera, hojas, vástagos, raíces, flores, semillas o partes de los mismos.

[0027] El término "cáñamo" es el nombre común para plantas de todo el género *Cannabis*.

[0028] El término "cáñamo industrial" como se utiliza en este caso se refiere a cepas de *Cannabis* cultivadas para uso industrial, es decir cualquier uso excepto uso medicinal y/o recreativo, en su mayoría como una fuente de fibra. Cultivos de cáñamo típicamente industrial contienen menos del 0.5 % o menos del 0.3 % de THC, basado en el material vegetal seco. *Cannabis sativa* L. subesp. *sativa* var. *sativa* es la variedad de planta de cáñamo crecida típicamente para producción de cáñamo industrial. Adicionalmente, el material de cáñamo industrial contiene típicamente menos del 5% o incluso menos del 2% de CBD, en peso de materia seca. En el caso de material de residuos de cáñamo industrial, el contenido en CBD puede ser tan bajo como menos del 0.5% o incluso menos del 0.3%, en peso de materia seca.

[0029] El término 'material de residuos de cáñamo industrial' se refiere a la biomasa restante después del procesamiento del cáñamo industrial, típicamente extrayendo la fibra de cáñamo.

[0030] Los términos "tratamiento decarboxilación", "decarboxilación", "decarboxilado", como se utiliza en este caso, se refieren a una etapa de proceso donde el material vegetal de Cannabis ha sido tratado de manera que los ácidos cannabinoides presentes en el material vegetal de cannabis no tratado se han transformado en los cannabinoides neutros correspondientes. Conforme a esta invención, la descarboxilación se realiza típicamente calentando el material vegetal de Cannabis o el extracto de CBD crudo.

[0031] El término "hibernación" como se utiliza en este caso se refiere a un proceso que implica el enfriamiento de un extracto solvente de material vegetal de Cannabis por debajo de 0° C para eliminación de, entre otros, grasas y ceras, combinados opcionalmente con filtración y/o centrifugación.

[0032] El término "evaporación de película delgada" como se utiliza en este caso tiene su significado científico normal y se refiere a un método de evaporación donde la mezcla que se va a evaporar fluye (calentado) hacia abajo por las paredes de un evaporador como una película.

[0033] El término "evaporación de película limpia" como se utiliza en este caso tiene su significado científico normal y se refiere a un método de evaporación donde la mezcla que se va a evaporar se ensancha por cuchillas limpiadoras en las paredes (calentadas) de un evaporador como una película.

5 [0034] El término "cromatografía en columna rápida" como se utiliza en este caso tiene su significado científico normal como se describe entre otros en Still et al., in J. Org. Chem. Vol. 43, nº 14., 1978.

[0035] El término "portador" o "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra un agente terapéutico, es decir el aislado CBD.

10 [0036] "Aproximadamente" como se utiliza en este caso en referencia a un valor que se puede medir tal como un parámetro, una cantidad, una duración de temporal y similar, se entiende que abarca variaciones de +/-10% o menos, más preferiblemente +/-5% o menos, aún más preferiblemente +/-1% o menos de y del valor específico, en la medida en que tales variaciones son apropiadas para realizar en la invención descrita. Sin embargo, debe entenderse que el valor al que el modificador "aproximadamente" se refiere en sí mismo también está específicamente descrito.

Descripción detallada de la invención

20 [0037] Un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para el aislamiento de cannabidiol (CBD) altamente puro de material de cáñamo industrial, material de residuos de cáñamo preferiblemente industrial, dicho proceso comprende:

- a) proporcionar material de cáñamo industrial, preferiblemente material de residuos de cáñamo industrial, con un contenido total de THC y THCA inferior a 0.5 % en peso de materia seca y un contenido total de CBD y CBDA de más del 0.2%, preferiblemente de más del 0.5%, en peso de materia seca;
 - 25 b) contactar el material de cáñamo industrial con CO₂ supercrítico en una temperatura de 40-140 °C y una presión de 100-400 bares para producir un extracto de CBD crudo;
 - c) someter el extracto de CBD crudo a evaporación de película delgada a una temperatura de 100-180 °C y una presión de $2 \cdot 10^{-1}$ - $1 \cdot 10^{-3}$ mbares para producir un extracto CBD refinado;
 - 30 d) disolver el extracto de CBD refinado con un solvente orgánico para producir una solución CBD, dicho solvente orgánico está seleccionado de C₄₋₈ alcanos y combinaciones de los mismos;
 - e) inducir la cristalización de CBD disuelto para formar cristales CBD; y
 - f) recoger los cristales CBD y eliminar cualquier rastro de solventes residuales;
- donde CBDA se decarboxila a CBD antes de la etapa c) calentando el material de cáñamo o el extracto de CBD
35 crudo a una temperatura de 80-140 °C durante al menos 60 minutos.

[0038] Preferiblemente, el material de cáñamo industrial comprende material vegetal fresco o procesado obtenido de cáñamo industrial, preferiblemente *Cannabis sativa L. subsp. sativa var. sativa*. Variedades adecuadas incluyen por ejemplo Fedora 19, Felina 45, Futura 77, Futura 75, Kompolti, Uniko-B, Finola 314, etc.

40 [0039] El contenido total de THC(a) del material de cáñamo industrial está preferiblemente por debajo de 0.4 % en peso de materia seca, más preferiblemente por debajo de 0.3 % y más preferiblemente por debajo de 0.2 %. El total de contenido CBD(a) del material de cáñamo industrial es preferiblemente más del 1% en peso de materia seca, más preferiblemente más del 1.5 % en peso de materia seca.

45 [0040] Material de cáñamo industrial adecuado para el uso conforme a la invención incluye partes de planta frescas y/o procesadas seleccionadas de flores, hojas, corteza, madera, tallos y combinaciones de los mismos. Como se ha notado antes, se prefiere particularmente conforme a la invención, que el material de partida sea material de residuos de cáñamo industrial, es decir, partes de planta, tales como las que se ha mencionado aquí antes, que han sido sometidas a tratamientos enfocados para conseguir componentes de planta distintos a los cannabinoides, tales como, en particular, fibra. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida de la invención, la etapa a) del proceso comprende proporcionar un material de cáñamo industrial que permanece (como residuo) después de la extracción de fibra por ejemplo material de paja de cáñamo fresco o seco. Por lo tanto, en una forma de realización de la invención, el material de residuos de cáñamo industrial comprende paja de cáñamo caracterizada por el hecho de que un contenido en fibra relativamente bajo, por ejemplo material de paja de cáñamo que comprende menos del 90 kg de fibra por 100 kg de material de paja de cáñamo, basado en peso en seco, más preferiblemente menos de 80 kg, por 100 kg de material de paja de cáñamo, más preferiblemente menos de 70 kg por 100 kg de material de paja de cáñamo. En una forma de realización de la invención, el material de residuos de cáñamo industrial comprende material de paja de cáñamo caracterizado por una proporción CBD(a) a fibra es significativamente superior que la de paja de cáñamo no procesado, por ejemplo al menos 10 g de CBD(a) por kg de material de paja de cáñamo, preferiblemente al menos 20 g de CBD(a) por kg de material de paja de cáñamo, más preferiblemente al menos 30 g CBD(a) por kg de material de paja de cáñamo.

65 [0041] En una forma de realización preferida de la invención, el material de (residuos) cáñamo industrial está sujeto a un tratamiento que da como resultado una reducción del tamaño de partícula, tal como corte o molienda.

[0042] La etapa de extracción comprende el contacto del cáñamo industrial con CO₂ supercrítico. Típicamente, el material de cáñamo se coloca en un recipiente a presión seguido del que el CO₂ supercrítico se pasa al recipiente. El CO₂ supercrítico está preferiblemente a una temperatura de 35-120°C, más preferiblemente en una temperatura de 40-100°C. En el proceso de la invención, el CO₂ supercrítico está preferiblemente a una presión de 100-350 bares, más preferiblemente en una presión de 150-300 bares.

[0043] Para obtener el extracto crudo, el CO₂ que contiene compuestos disueltos se recoge típicamente en un vaso donde la presión es baja de modo que los compuestos disueltos se precipitan para formar el extracto crudo. Típicamente, para este fin el CO₂ que contiene compuestos disueltos se transporta a un vaso separador, donde la presión se baja y los compuestos disueltos se precipitan para producir el extracto de CBD crudo.

[0044] Ya que el material de cáñamo industrial de donde se prepara el CBD contiene típicamente cantidades significativas del ácido de cannabidiol CBDA, el material vegetal o extracto crudo está sujeto a una etapa de descarboxilación para convertir CBDA en CBD. La descarboxilación se realiza preferiblemente calentando el CBD(a) que contiene material a una temperatura en el rango de 90-130°C, más preferiblemente en el rango de 100-120°C. La descarboxilación de ácidos de cannabinoide es una función de tiempo y temperatura y el experto en la técnica es capaz de determinar la cantidad apropiada de tiempo necesaria para la conversión completa. En una forma de realización preferida de la invención, la etapa de descarboxilación se realiza calentando el precipitado recogido en el vaso separador a las temperaturas citadas arriba, típicamente durante un periodo de tiempo que varía de 0.5-8 horas, preferiblemente 0.5-2 horas.

[0045] El extracto de CBD crudo está sujeto a evaporación de película delgada para producir un extracto refinado. La evaporación de película delgada se realiza preferiblemente en una temperatura en el rango de 100-160°C, más preferiblemente en el rango de 120-140°C. Preferiblemente, la evaporación de película delgada se realiza a una presión en el rango de 8×10^{-2} - 1×10^{-3} mbares, preferiblemente en el rango de 6×10^{-2} - 1×10^{-3} mbares. En una forma de realización preferida de la presente invención, se usa un evaporador de película limpia (WFE), más preferiblemente un evaporador de película limpia de camino corto.

[0046] El experto en la materia sabría ajustar los parámetros WFE para optimizar valores de emisión tales como % de CBD en el flujo de emisión o para obtener un color adecuado para el flujo de emisión (un color de naranja oro para la resina es indicativo de una mejor calidad de emisión CBD que una resina más oscura, tal como negra).

[0047] Durante la etapa de evaporación de película delgada tantos compuestos no cannabinoides como sea posible están separados del extracto de solvente crudo. Típicamente, la cantidad de compuestos no cannabinoides en el extracto refinado se reduce a menos del 50 % en peso, aún más preferiblemente a menos del 40 % en peso y más preferiblemente a menos del 30 % en peso en esta etapa de evaporación de película delgada.

[0048] Según una forma de realización particularmente preferida del presente método, el extracto crudo primero está sometido a evaporación giratoria, es decir, se obtiene hasta que una composición relativamente viscosa y posteriormente la evaporación de película delgada, preferiblemente, la evaporación de película limpia, para obtener el extracto refinado.

[0049] El extracto de CBD refinado luego se somete preferiblemente a cristalización. Este paso comprende disolver el extracto de CBD refinado en un solvente orgánico, dicho solvente orgánico es seleccionado de C₄₋₈ alcanos y sus mezclas derivadas. En una forma de realización preferida de la invención, el solvente es pentano. La cantidad de solvente usada no es crítica. Por razones prácticas se prefiere usar la cantidad mínima necesaria para disolver el extracto refinado. En una forma de realización preferida el solvente se calienta antes de y/o durante la etapa de combinación con el extracto de CBD refinado, por ejemplo a una temperatura en el rango de 20-60°C, preferiblemente 25-50°C, más preferiblemente 30-45°C. La solución de CBD posteriormente se enfría para inducir la cristalización del CBD. Típicamente, para este fin, la solución CBD se enfría y se mantiene a una temperatura por debajo de 0°C, preferiblemente en el rango de -20 a 0°C, más preferiblemente en el rango de -20 a -10°C. El periodo de tiempo exacto requerido para cristalización completa del CBD dependerá de las condiciones exactas. Típicamente, conforme a la invención, la solución CBD se mantiene bajo las temperaturas arriba citadas durante un periodo de al menos 12 horas, preferiblemente durante un periodo de 12-60 horas, más preferiblemente durante un periodo de 24-48 horas.

[0050] Después de la cristalización, los cristales CBD se recogen, por ejemplo por filtración. Para mejorar además la eficiencia del proceso de la invención, el filtrado no se descarta pero se somete a un paso de cristalización adicional.

[0051] El proceso de la invención puede comprender una o más etapas de lavado de los cristales CBD obtenidos en la etapa f), cada paso de lavado comprende combinar los cristales con un líquido adecuado, por ejemplo n-pentano y filtración para eliminar material insoluble. El solvente luego se elimina, por ejemplo por evaporación

giratoria, para producir CBD cristalino. Por medio de ilustración, la evaporación giratoria se puede realizar durante aproximadamente 3 horas o más, a alrededor de 40°C. Todas las etapas se realizan según procedimientos de laboratorio estándar, tal como sería conocido para los expertos en la técnica.

5 [0052] Los cristales recogidos se someten a un proceso de fresado para homogeneizar el tamaño de partícula y posteriormente para evaporación giratoria para eliminar cualquier solvente residual.

[0053] Los cristales molidos y secos se adecuan para incorporación en formulaciones farmacéuticas cosméticas y/o dermatológicas, como se explicará más detalladamente aquí abajo.

10 [0054] En ejemplos de realización determinados de la invención, el proceso comprende la etapa adicional de someter el extracto refinado obtenido en la etapa c) a hibernación o cromatografía, donde después del proceso de cristalización según las etapas d)-e) como se ha descrito aquí arriba se realiza en la fracción(s) de CBD altamente refinado resultante.

15 [0055] La hibernación está típicamente dirigida a la eliminación de componentes cerosos, que se realiza típicamente disolviendo el extracto refinado en un solvente orgánico, dicho solvente siendo seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, otros alcoholes de alquilo y sus mezclas derivadas. El uso de metanol es particularmente preferido. La solución que contiene CBD así obtenido luego se enfría típicamente y se mantiene a una temperatura por debajo de 0°C, preferiblemente en el rango de -30 a -5°C, más preferiblemente en el rango de -25 a -10°C, que causa precipitación de los componentes cerosos. Típicamente, conforme a la invención, la solución CBD se mantiene bajo las temperaturas arriba citadas durante un periodo de al menos 10 horas, preferiblemente durante un periodo de 12-60 horas, más preferiblemente durante un periodo de 24-48 horas. Después del enfriamiento, el líquido obtenido está sujeto a un tratamiento dando como resultado la separación de un precipitado y una solución. Por ejemplo, el líquido se puede someter a centrifugación y/o filtración. Por medio de ilustración, la centrifugación se puede realizar durante aproximadamente 10 min a alrededor de 6000 r.p.m. y a alrededor de 0°C. La solución que contiene CBD así obtenido se somete típicamente a evaporación, preferiblemente por evaporación de película delgada, evaporación de película limpia más preferiblemente, antes de someterse al proceso de cristalización de las etapas d) y e). Preferiblemente, la evaporación se aplica para reducir la cantidad de solvente a menos del 0.5 % en peso, aún más preferiblemente a menos del 0.3. % en peso y más preferiblemente a menos del 0.03 % en peso.

35 [0056] Conforme a la invención, el proceso de fraccionamiento cromatográfico preferido es cromatografía en columna rápida. El fraccionamiento cromatográfico está hecho preferiblemente usando una mezcla de C5-C8 alcano y etilacetato como eluyente. Tal mezcla comprende preferiblemente 1-10 vol% de etilacetato, más preferiblemente 1-5 vol% de etilacetato. Según una forma de realización particularmente preferida, el eluyente empleado es una mezcla de C5-C6 acetato de etilo y alcano. Más preferiblemente, el eluyente es una mezcla de hexano y acetato de etilo. Conforme a la invención, la fase estacionaria para el proceso de fraccionamiento cromatográfico es seleccionada del grupo que consiste en sílice, gel de sílice y xerogel de sílice. El gel de sílice sintético amorfo más preferiblemente se usa como la fase estacionaria.

45 [0057] Para mejorar además la eficiencia (por ejemplo rendimiento) del método según la presente invención la una o más fracciones de pureza baja producidas en la etapa de fraccionamiento cromatográfico se combinan con el extracto de solvente crudo y/o el extracto refinado. Más preferiblemente, la una o más fracciones de pureza baja se evaporan y se combinan con el extracto de solvente crudo. Según la presente invención, la fracción con alta pureza obtenida en la etapa de fraccionamiento cromatográfico está sujeta a un segundo paso de evaporación de película o adicionalmente fina, preferiblemente a una evaporación giratoria. En esta etapa, los solventes usados en la etapa de fraccionamiento cromatográfico son sustancialmente eliminados.

50 [0058] Las fracciones de alta pureza que contienen CBD así obtenido se someten típicamente a evaporación, preferiblemente por evaporación de película delgada, más preferiblemente evaporación de película limpia, antes de someterla al proceso de cristalización de las etapas d) y e). Preferiblemente, la evaporación se aplica para reducir la cantidad de solvente a menos del 0.5 % en peso, aún más preferiblemente a menos del 0.3. % en peso y más preferiblemente a menos del 0.03 % en peso.

55 [0059] Para aumentar además la eficiencia del presente método se prefiere primero someter las fracciones con alta pureza obtenidas del paso de fraccionamiento cromatográfico a evaporación giratoria.

60 [0060] Aunque el presente método es altamente eficaz en la separación CBD de los otros cannabinoides presentes en el material de cáñamo (residuos) industrial, algunas trazas de los otros cannabinoides típicamente encontrados en el cáñamo industrial pueden permanecer en el aislado de CBD de la presente invención. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el aislado de CBD se caracteriza por la presencia de al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis componentes seleccionados de c) - i) tal como se ha definido anteriormente.

65

[0061] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende 0.001 - 0.1 % Δ 8-THC en peso de materia seca, más preferiblemente 0.002 - 0.05%, más preferiblemente 0.005 - 0.01 %.

5 [0062] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende 0.001 - 0.5% HC en peso de materia seca, más preferiblemente 0.005 - 0.1%, más preferiblemente 0.01 - 0.05 %.

10 [0063] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende 0.001 - 0.1 % CBN en peso de materia seca, más preferiblemente 0.002 - 0.05%, más preferiblemente 0.005 - 0.01 %.

15 [0064] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende 0.001 - 0.1 % exo-TC en peso de materia seca, más preferiblemente 0.002 - 0.05%, más preferiblemente 0.005 - 0.01 %.

20 [0065] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende 0.001 - 0.1 % CBG en peso de materia seca, más preferiblemente 0.002 - 0.05%, más preferiblemente 0.005 - 0.01 %.

[0066] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende 0.001 - 0.1 % THC-C3 en peso de materia seca, más preferiblemente 0.002 - 0.05%, más preferiblemente 0.005 - 0.01 %.

25 [0067] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende 0.001 - 0.1 % THC-C4 en peso de materia seca, más preferiblemente 0.002 - 0.05%, más preferiblemente 0.005 - 0.01 %.

30 [0068] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende cantidades detectables de CBD, de Δ 9-THC, de Δ 8-THC, de HC, de CBN y de THC-C4.

[0069] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende cantidades detectables de CBD, de Δ 9-THC, de Δ 8-THC, de HC y de THC-C4.

35 [0070] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende los compuestos siguientes en las siguientes cantidades, como medido basándose en las áreas de valor máximo de HPLC:

Compuesto	% por área
CBD	aproximadamente 99.6
Δ 9-THC	aproximadamente 0.04
Δ 8-THC	menos del 0.05
HC	aproximadamente 0.03
CBN	aproximadamente 0.01
THC-C4	menos del 0.05

40 [0071] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende los compuestos siguientes en las siguientes cantidades, como se ha medido basándose en las áreas de valor máximo de HPLC:

Compuesto	% por área
CBD	aproximadamente 97.75
Δ 9-THC	aproximadamente 0.02
Δ 8-THC	menos del 0.05
HC	aproximadamente 0.03
THC-C4	menos del 0.05

45 [0072] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende los compuestos siguientes en las siguientes cantidades, como se ha medido basándose en las áreas de valor máximo de HPLC:

Compuesto	% por área
CBD	aproximadamente 96.76
Δ 9-THC	aproximadamente 0.02
Δ 8-THC	menos del 0.05
HC	aproximadamente 0.01

THC-C4

| menos del 0.05

[0073] En una forma de realización de la invención, un aislado de CBD obtenido usando el proceso de la invención comprende los compuestos proporcionados en uno de los perfiles seleccionados de aquellos enumerados en la tabla 2, en la tabla 3 o en la tabla 4 de los ejemplos, en aproximadamente las cantidades proporcionadas en dichas tablas, incluyendo las impurezas enumeradas en los tiempos de retención dados.

[0074] Preferiblemente, la cantidad residual de solventes residuales en el aislado de CBD de la presente invención está por debajo de 10.000 ppm, más preferiblemente por debajo de 5000 ppm. De esta manera, un producto es obtenido donde la cantidad de solventes es tan baja que no plantea un riesgo para la salud.

[0075] La invención ahora se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: producción de extracto de CBD

[0076] El material de cáñamo se obtiene de gránulos de residuos de cáñamo industrial, 200 g de este material se coloca en un vaso de extracción. La extracción se realiza usando el CO₂ en una temperatura de 60 °C y presión de 300 bares que se bombea sobre el material vegetal en el recipiente de extracción. El CO₂ se transporta del recipiente de extracción a un recipiente separador. En el recipiente de separador, el CO₂ se lleva a una temperatura de 50-60 °C y una presión de 59-60 bares u otro como necesario para precipitar los compuestos. Un precipitado se forma en el recipiente separador. Después de 6 horas, el CO₂ suministrado se detiene. La presión se reduce a condiciones atmosféricas y la temperatura se reduce a temperatura ambiente. Se recoge la muestra. Las condiciones aplicadas durante la extracción de CO₂ se resumen en la tabla 1.

Tabla 1 extracción de CO₂

Parámetro	Condiciones establecidas
recipiente de extracción de temperatura	60 °C
recipiente de extracción de presión	300 Bares
CO ₂ Flujo	9.5 Kg/h
Tiempo de extracción	2 h
Tamaño de lote	200 g de material vegetal

[0077] La muestra está sujeta a tratamiento de decarboxilación mientras todavía está contenida en el recipiente separador, calentando a 120°C durante 1 hora. Se obtiene una resina negra que contiene un 20 % de extracto CBD.

Ejemplo 2: purificación de extracto de CBD por destilación

[0078] El extracto CBD obtenido como se ha descrito en el ejemplo 1 se puede someter a varias etapas de purificación. Este material se destila usando un evaporador de película limpia de camino corto (WFE). Los cannabinoides principales están separados de los no cannabinoides. La fracción de cannabinoide recogida se pesa y se analiza.

[0079] El destilado CBD obtenido después del tratamiento WFE tiene un tanto por ciento en peso de aproximadamente 60 %.

Ejemplo 3: purificación de destilado de CBD por cromatografía

[0080] El aislado de CBD producido como el ejemplo 2 se usa para una purificación adicional. La purificación se realiza por separación cromatográfica con cromatografía en columna rápida. La fase móvil usada en la columna es hexano con 3 % de acetato de etilo. La fase estacionaria usada es sílice.

[0081] Varias fracciones obtenidas de la cromatografía en columna rápida se analizan por HPLC y las fracciones con pureza similar son combinadas.

[0082] La Figura 1 es un cromatograma (absorbancia UV con respecto a la fase móvil a lo largo del tiempo) de la purificación, mostrando las fracciones que se han producido (1-21). Las fracciones principales obtenidas que tienen alto contenido en CBD se combinan y se someten a evaporación de Rotavapor. Este aislado contiene un alto porcentaje de CBD (≥ 90 %).

Ejemplo 4: purificación de fracción combinada de CBD por cristalización

[0083] El aislado CBD creado como se ha descrito en el ejemplo 3 está sujeto a un paso de cristalización por disolución de la fracción combinada en la cantidad mínima de pentano caliente. La muestra se introduce en el

congelador durante 24 h para inducir la cristalización. La muestra se filtra y los cristales obtenidos luego son secados por evaporación de los solventes en un Rotavapor. La temperatura usada en el secado es 40 °C en vacío continuo durante al menos 3 horas.

- 5 [0084] Los cristales obtenidos creados usando el método con cromatografía en columna rápida tienen una alta pureza > 99.5%. Tabla 2 muestra las impurezas presentes en los cristales de CBD final. La Figura 2 ilustra los resultados obtenidos por ejemplo 4. El valor máximo CBD se sitúa en 6 minutos.

Tabla 2 ejemplo de cristales de CBD de perfil de pureza

10

Compuesto	% por área
CBD	99.60
Δ^9 -THC	0.04
Δ^8 -THC	<0.05
HC	0.03
CBN	0.01
exo-TC	n.d.
CBG	n.d.
THC-C3	n.d.
THC-C4	<0.05
Imp 1 (RRT 0.56)	n.d.
Imp 2 (RRT 0.71)	0.03
Imp 3 (RRT 0.83)	0.11
Imp 4 (RRT 1.33)	0.03
Imp 5 (RRT 1.58)	0.14
Imp 6 (RRT 1.62)	n.d.
Imp 7 (RRT 2.09)	n.d.
n.d.: no detectado	

Ejemplo 5: purificación de destilado de CBD por cristalización

- 15 [0085] Un aislado CBD producido como se explica en el ejemplo 2 está sujeto a cristalización realizada disolviendo la muestra en la cantidad mínima de pentano caliente (40°C) posible. Después de que la muestra se enfría en un baño de hielo de agua y se introduce en el congelador al menos 24 h. Los cristales obtenidos se filtran y se lavan. Los cristales se secan luego por evaporación de los solventes en un Rotavapor. La temperatura usada en el secado es 40 °C en vacío continuo durante al menos 3 horas.

- 20 [0086] Los cristales obtenidos creados con cristalización después de WFE tienen una pureza > 95 %. Un cromatograma de los cristales de CBD obtenidos se puede ver en la figura 3 y la tabla 3 muestra las impurezas presentes en los cristales de CBD final.

Tabla 3 ejemplo de cristales de CBD de perfil de pureza 5

25

Compuesto	% por área
CBD	97.75
Δ^9 -THC	0.02
Δ^8 -THC	<0.05
HC	0.03
CBN	n.d.
exo-TC	n.d.
CBG	n.d.
THC-C3	n.d.
THC-C4	<0.05
Imp 1 (RRT 0.56)	n.d.
Imp 2 (RRT 0.71)	1.62
Imp 3 (RRT 0.83)	0.15
Imp 4 (RRT 1.33)	0.08
Imp 5 (RRT 1.58)	0.09
Imp 6 (RRT 1.62)	0.04
Imp 7 (RRT 2.09)	0.21
n.d.: no detectado	

Ejemplo 6: purificación de destilado de CBD por hibernación

[0087] La muestra después de WFE como se descrito en el ejemplo 2 fue disuelta en MeOH e introducida en el congelador a -20°C durante 48 horas. Después de que la muestra fue centrifugada a 6000 r.p.m. a 0°C durante 10 minutos para eliminar las ceras. Después de la centrifugación, la muestra fue filtrada y evaporada.

5 **Ejemplo 7:** purificación de muestra de CBD después de la hibernación por cristalización

[0088] El aislado de CBD obtenido en el ejemplo 6 fue sometido a un paso de cristalización. La muestra se disuelve en la cantidad mínima de pentano caliente. La muestra se introduce en el congelador durante 24 h para inducir la cristalización. Los cristales se secan luego por evaporación de los solventes en un Rotavapor. La temperatura usada en el secado es 40°C en vacío continuo al menos 3 horas.

[0089] Los cristales obtenidos después de WFE, hibernación y cristalización tienen una pureza > 95 %. Un cromatograma de los cristales de CBD obtenido se puede ver en la figura 4 y la tabla 4 muestra las impurezas presentes en los cristales de CBD final.

15

Tabla 4 ejemplo de cristales de CBD de perfil de pureza 7

Compuesto	% por área
CBD	96.76
Δ^9 -THC	0.02
Δ^8 -THC	<0.05
HC	0.01
CBN	n.d.
exo-TC	n.d.
CBG	n.d.
THC-C3	n.d.
THC-C4	<0.05
Imp 1 (RRT 0.56)	0.15
Imp 2 (RRT 0.71)	2.45
Imp 3 (RRT 0.83)	0.29
Imp 4 (RRT 1.33)	0.06
Imp 5 (RRT 1.58)	0.07
Imp 6 (RRT 1.62)	n.d.
Imp 7 (RRT 2,09)	0.18
n.d.: no detectado	

Ejemplo 8: uso de aislado de CBD en una crema

[0090] Un aislado de CBD producido de material de residuos de cáñamo fue usado como sustancia activa para la creación de una crema. Cristales de CBD puros están dispersados en un aceite vegetal y emulsionados en una crema de base nutritiva y relajante. La preparación de un 0.5 % en peso de crema de CBD se realiza en dos etapas: solución de CBD en el aceite y emulsión de este aceite CBD en la crema de base. Una solución de 17 % en peso de CBD en aceite de girasol se prepara disolviendo los cristales de CBD en el aceite vegetal a 40°C por agitación magnética. Luego la solución de CBD en aceite se añade a una crema de base y se emulsiona con un mezclador de laboratorio, tal como ULTRA-TURRAX® digital T 25 de IKA, mezclando con velocidad 3 durante 10 minutos. Finalmente, la formulación se dispensa en el paquete.

[0091] La composición cualitativa de la crema CBD se da en la tabla 5. La crema final contiene 0.5 % en peso de CBD puro natural.

30

Tabla 5 composición de crema de CBD

CBD puro y natural
Aceite vegetal
Crema base (agua, vaselina, glicerina, alcohol de cetearilo, urea, estearato de glicerilo Se, ácido esteárico, dimeticona, ciclopentasiloxano, fenoxietanol, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, perfume, ácido caprilhidroxámico, metilpropanediol)

Ejemplo 9: uso de aislado de CBD en preparaciones de aceite y estudios de estabilidad

35

[0092] Un aislado de CBD producido de material de residuos de cáñamo fue usado como sustancia activa para la creación de aceites de CBD que se pueden usar para fines cosméticos, farmacéuticos o nutricionales.

[0093] Los cristales de CBD puro se disuelven en los aceites vegetales diferentes. La tabla 6 proporciona el % de contenido de CBD para cada experimento.

40

Tabla 6 porcentaje de contenido de CBD para diferentes preparaciones de aceite

Experimento	% de CBD
CBD en aceite de oliva	36.2
CBD en aceite de girasol	35.0
CBD en el aceite de arroz	33.2
CBD en aceite de cacahuete	35.4

[0094] Fuera de los cuatro aceites de CBD diferentes, dos de estos fueron sometidos a un estudio de estabilidad a temperatura ambiente y a 40°C durante hasta 6 meses.

- 5 [0095] La estabilidad de la pureza en CBD fue controlada en una base de peso (figura 5) al igual que basándose en el área de valor máximo de HPLC (figura 6).

[0096] Como se puede observar en las figuras, la estabilidad satisfactoria se observa durante hasta 6 meses de tiempo con las preparaciones usando el extracto CBD de la invención, haciéndolo una fuente adecuada de suministro para preparaciones en ambientes altamente regulados, tal como para aplicaciones farmacéuticas o cosméticas.

10

Ejemplo comparativo 10: aplicación de un método previamente conocido de preparación de cannabidiol a material de cáñamo industrial

- 15 [0097] El proceso de preparación descrito en la solicitud de patente GB 2393182 se aplicó al material de cáñamo industrial usado en el ejemplo 1 de arriba y, como un control, a un extracto de planta de cannabis con un contenido en CBD mayor de 8% en peso de materia seca.

20 [0098] Brevemente, el material de partida se somete primero a un paso de extracción de CO₂ y un paso de descarboxilación. Posteriormente, el extracto se somete a una etapa de hibernación y una etapa de limpieza de carbón. La cristalización se realiza luego usando un solvente adecuado que se evapora posteriormente para formar los cristales.

- 25 [0099] Conforme a las instrucciones de GB 2393182, este proceso aplicado al extracto (control) de planta de cannabis es capaz de producir cristales de CBD con más del 98% de pureza.

[0100] Por contraste, aplicando del mismo proceso al material de cáñamo industrial usado en el ejemplo 1 anterior produce un extracto que contiene solo aprox. 40% de CBD, que es imposible de cristalizar debido a que la concentración es demasiado baja.

30

[0101] Esta diferencia es fácilmente comprensible desde la primera fase del proceso (etapa de extracción de CO₂) produce una concentración de CBD de 55 a 60% cuando empieza el extracto de planta de cannabis, pero de solo 20 a 25% cuando empieza del material de cáñamo industrial.

- 35 [0102] Para producir un grado de CBD cosmético o farmacéutico, el proceso de la técnica anterior es por lo tanto no adecuado para procesar material de cáñamo industrial.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para el aislamiento de cannabidiol (CBD) altamente puro de material de cáñamo industrial, preferiblemente material de residuos de cáñamo industrial, dicho proceso comprende:
5 a) proporcionar material de cáñamo industrial, preferiblemente material de residuos de cáñamo industrial, con un contenido total de $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y ácido $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinólico (THCA) inferior a 0.5 % en peso de materia seca y un contenido total de cannabidiol (CBD) y ácido cannabidiólico (CBDA) de más del 0.2 % en peso de materia seca;
10 b) poner en contacto el material de cáñamo industrial con un CO₂ supercrítico en una temperatura de 40-140 °C y una presión de 100-400 bares para producir un extracto de CBD crudo;
15 c) someter el extracto de CBD crudo a evaporación de película delgada con una temperatura 100-180°C y una presión de $2 \cdot 10^{-1}$ - $1 \cdot 10^{-3}$ mbares para producir un extracto de CBD refinado;
20 d) disolver el extracto de CBD refinado en un solvente orgánico para producir una solución de CBD, dicho solvente orgánico es seleccionado de alcanos C₄₋₈ y combinaciones de los mismos;
25 e) inducir la cristalización de CBD disuelto para formar cristales CBD; y
30 f) recoger los cristales de CBD y eliminar solventes residuales,
donde CBDA se decarboxila a CBD antes de la etapa c) calentando el material de cáñamo o el extracto de CBD crudo a una temperatura de 80-140 °C durante al menos 60 minutos.
2. Proceso según la reivindicación 1, donde en la etapa c) la evaporación de película delgada se realiza por evaporación de película limpia.
3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, donde el evaporador de película limpia usado en la etapa c) es un evaporador de película limpia de camino corto.
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el extracto crudo obtenido en la etapa c) está sujeto a fraccionamiento cromatográfico para producir una fracción de CBD con alta pureza.
5. Proceso según la reivindicación 4, donde la fracción de CBD con alta pureza está sujeta a evaporación antes de someterla al proceso de cristalización que comprende las etapas d) y e).
6. Proceso según la reivindicación 4 o 5, donde el fraccionamiento cromatográfico comprende una cromatografía en columna rápida, que se lleva a cabo con una mezcla hexano/etilacetato como eluyente.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el extracto crudo obtenido en la etapa c) está sujeto a hibernación, para producir una solución que contiene CBD.
8. Proceso según la reivindicación 7, donde la solución que contiene CBD está sujeta a evaporación antes de someterla al proceso de cristalización que comprende las etapas d) y e).
9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el material de cáñamo industrial o el material de residuos de cáñamo industrial provisto en la etapa a) contiene menos del 5%, preferiblemente menos del 2%, de CBD en peso de materia seca.

Fig. 1

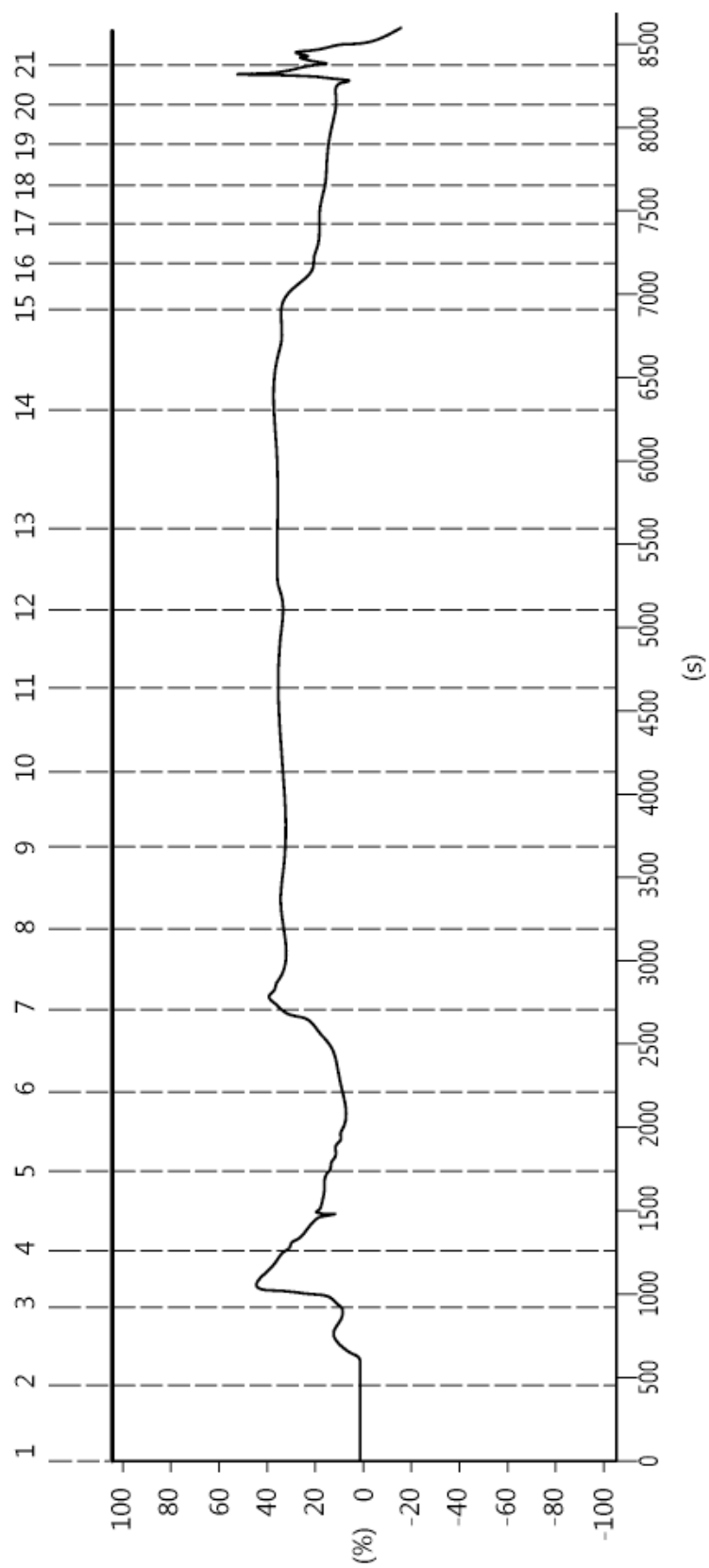


Fig. 2

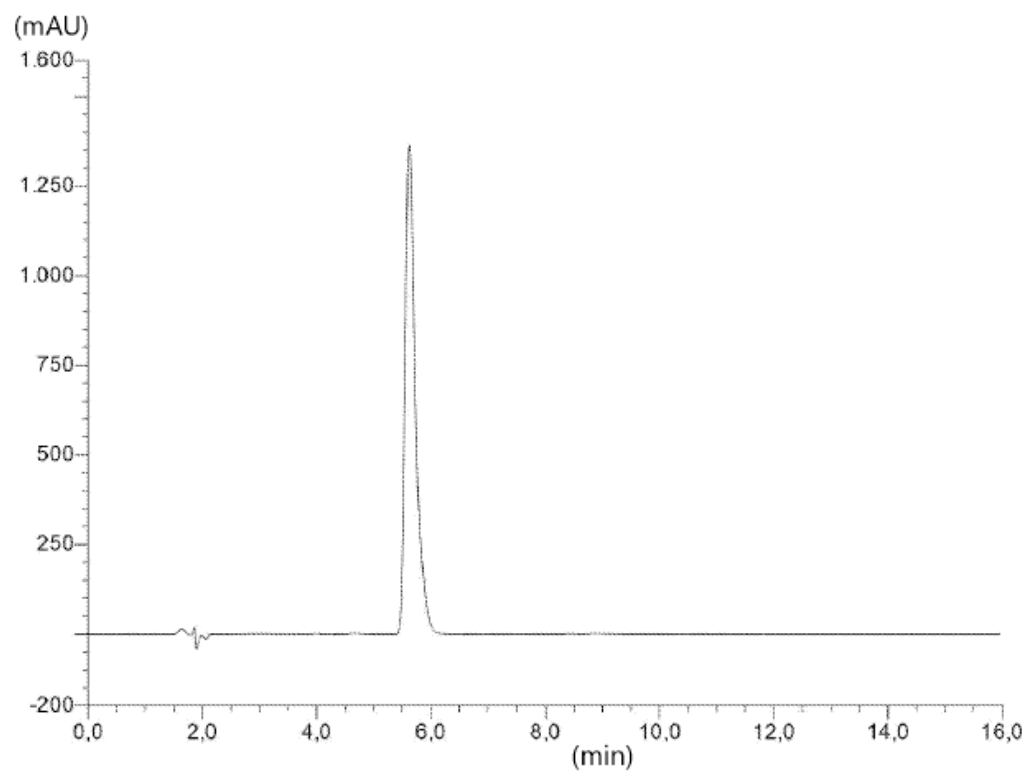


Fig. 3

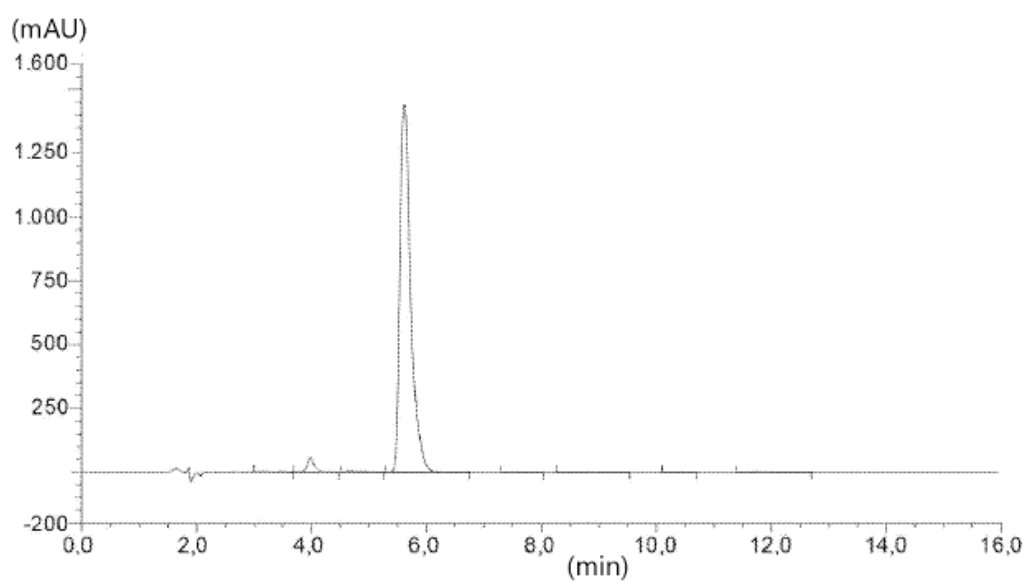


Fig. 4

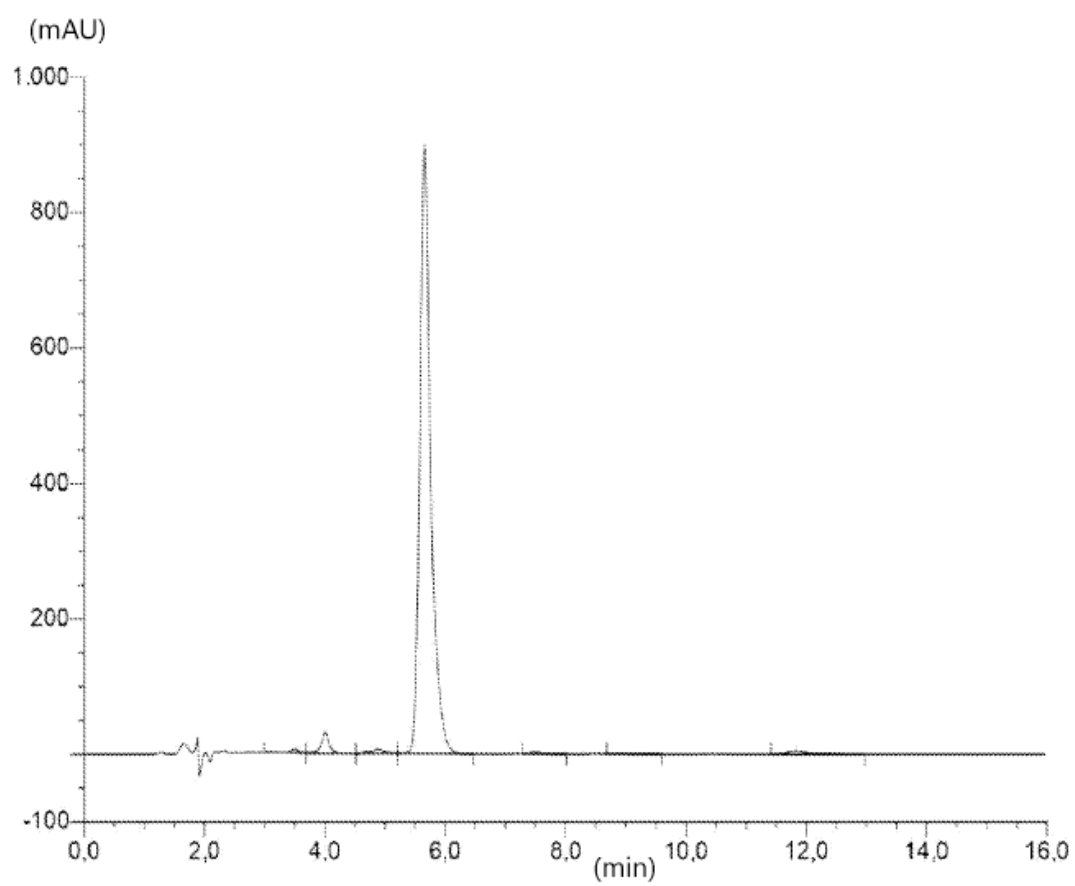


Fig. 5

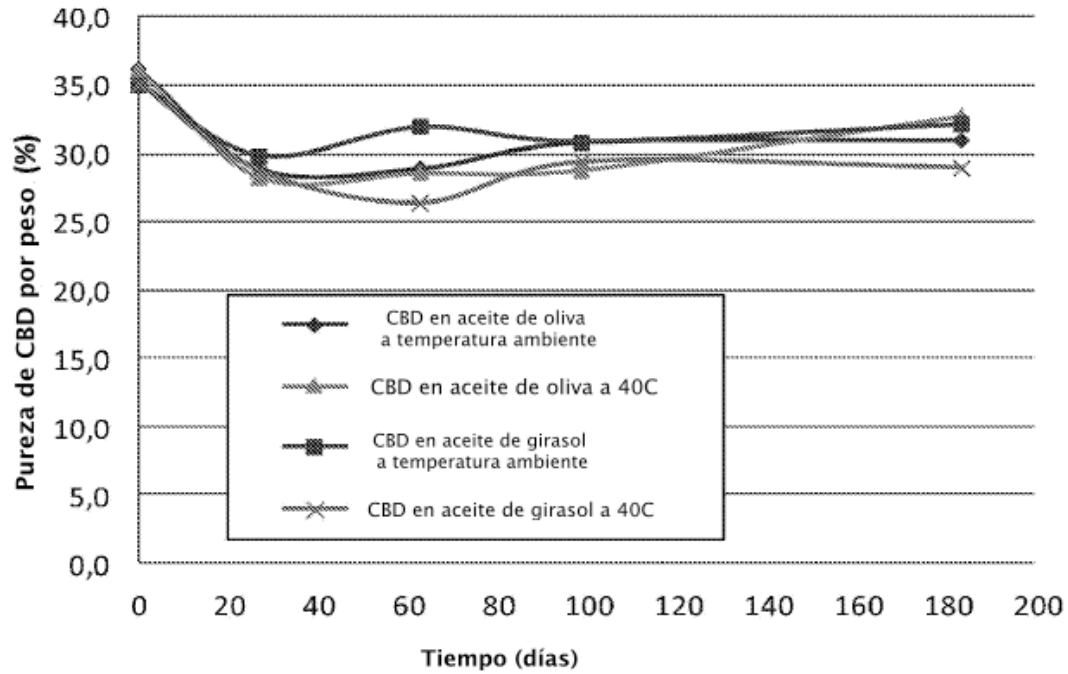


Fig. 6

