

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 794**

51 Int. Cl.:

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

C07D 311/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/NL2013/050339**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13165251**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13724007 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2844243**

54 Título: **Método para preparar un aislado de planta de Cannabis que comprende delta-9-tetrahidrocannabinol**

30 Prioridad:

03.05.2012 EP 12166661

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

29.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FERNANDEZ CID, MARIA VANESA y
VAN HOUTEN, DENNIS**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 769 794 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

Método para preparar un aislado de planta de Cannabis que comprende delta-9-tetrahidrocannabinol

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a un método para preparar un aislado de Δ 9-tetrahidrocannabinol de planta de cannabis a partir de un extracto crudo por solvente de material de la planta de Cannabis.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Desde hace muchos años, el cannabis se ha utilizado como medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos. El interés en la farmacología del cannabis se remonta a cientos de años atrás. Además de los usos como anestésicos, espasmolíticos e hipnóticos, los cannabinoides se han utilizado para combatir la emesis y las náuseas inducidas por la quimioterapia contra el cáncer, y también en el tratamiento del glaucoma. En los últimos tiempos, los cannabinoides se han observado con escepticismo debido a su potencial de abuso. Una parte considerable del esfuerzo en la síntesis se ha dirigido a la preparación de algunos de los metabolitos urinarios humanos oxigenados de Δ 9-tetrahidrocannabinol para su uso en la ciencia forense como estándares analíticos para la detección del consumo de marihuana.

[0003] Varios desarrollos han contribuido al renovado interés actual de las compañías farmacéuticas en esta área. La identificación de los receptores de cannabinoides (CB1 y CB2) en el cerebro de las ratas (Devane et al., Mol. Pharmacol., 34: 605-613; 1988) fue un avance considerable. La participación de la industria farmacéutica en esta área ha dado como resultado un conocimiento más específico sobre la química y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los cannabinoides.

[0004] Los cannabinoides, que son meroterpenos sustituidos, son los principales componentes activos de la planta Cannabis sativa. El cannabinoide natural más importante es el psicoactivo tetrahidrocannabinol (Δ 9-tetrahidrocannabinol; en adelante THC); otros incluyen los compuestos no psicoactivos (pero farmacéuticamente activos) cannabidiol (en adelante: CBD) y cannabigerol (en adelante CBG).

[0005] Los cannabinoides pueden administrarse por una variedad de vías. Debido a su alta solubilidad en lípidos, la administración tópica es posible en zonas como, por ejemplo, el ojo o la nariz. Sin embargo, esto ha sido de aplicabilidad muy limitada.

[0006] La administración oral da como resultado una absorción lenta y variable con una biodisponibilidad del 10-20%, generalmente de menos del 15%. La inyección o infusión intravenosa es posible pero, debido a la muy baja solubilidad en agua de los cannabinoides, se debe usar una formulación especial, como un complejo del cannabinoide con proteína plasmática, o una solución en un solvente orgánico miscible en agua. La administración intravenosa de preparaciones adecuadas proporciona un inicio de acción muy rápido, pero debido a las limitaciones de dosificación para evitar la intensidad excesiva del efecto máximo, la duración de la acción es relativamente corta.

[0007] Fumar ha sido el método de administración más utilizado, y es la forma típica de usar la marihuana cruda, a diferencia de los cannabinoides puros. Gran parte del THC total presente en el cannabis crudo no es THC libre, sino ácido tetrahidrocannabinólico. El calor que está justo por delante de la zona de combustión que avanza en un cigarrillo o una pipa de cannabis convierte el ácido THC en THC libre y lo volatiliza para que pueda inhalarse con el humo y penetrar en profundidad en los pulmones. La alta solubilidad en lípidos del THC le permite atravesar la membrana alveolar rápidamente, con lo que entra a la sangre de los capilares pulmonares y permite una rápida absorción en el cerebro.

[0008] Aunque la marihuana cruda suelen utilizarla pacientes que padecen enfermedades y trastornos para los cuales los cannabinoides proporcionan alivio, tales productos crudos son menos adecuados para su uso en formulaciones farmacéuticas. Para tales aplicaciones, preferiblemente se hace uso de formas purificadas de ciertos cannabinoides (por ejemplo, THC) presentes en el cannabis en forma de hierba. Los métodos conocidos en la técnica para preparar tales formas purificadas de cannabinoides son laboriosos y no son muy eficientes, es decir, requieren cantidades relativamente altas de material vegetal de cannabis y usan solventes costosos y tóxicos. Esto es particularmente el caso de la preparación de extractos de cannabis en los que el componente principal es el THC.

[0009] WO2004/026857 proporciona un método para preparar un extracto de cannabis purificado, en el que los cannabinoides se purifican a al menos el 99% en peso de THC (Δ -9-tetrahidrocannabinol). En este método, se pasa un extracto etanólico crudo de material vegetal de cannabis a través de una columna de carbón activado y se evapora mediante evaporación rotatoria. El extracto enriquecido en THC resultante se pasa posteriormente por una columna empacutada con Sephadex LH20 y se eluye con cloroformo/diclorometano. El solvente utilizado se elimina mediante evaporación rotativa. Para aumentar aún más la pureza del extracto enriquecido con THC, el

extracto se disuelve en metanol y posteriormente en pentano y se somete a evaporación rotativa dos veces. Aunque este método proporciona un extracto con al menos 99% en peso de THC, es muy laborioso y utiliza solventes para la separación cromatográfica, como el cloroformo y el diclorometano, que se consideran un riesgo para la salud. Además, puede quedar algo de solvente, como el metanol, en el producto obtenido. Además, debido a la columna de cromatografía utilizada, se producirá con frecuencia una variabilidad de lote a lote con respecto a la pureza del cannabinoide obtenido. El rendimiento de producción de THC obtenido con este método también es relativamente bajo.

[0010] Por lo tanto, sigue siendo necesario un método para obtener un extracto de THC de alta pureza a partir de cannabis con un buen rendimiento de producción, que sea relativamente sencillo de llevar a cabo y en el que no se utilicen solventes que se consideren un riesgo para la salud, o en donde los solventes utilizados se eliminen hasta tal punto que no representen un riesgo para la salud. Además, existe la necesidad de un método que produzca un extracto bien definido en el que los niveles de cannabinoides activos, por ejemplo THC, CBN y CBD varíen dentro de límites estrechos. Tal aislado sería muy útil como componente farmacéuticamente activo en composiciones farmacéuticas.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0011] Los inventores han desarrollado un método de aislamiento que cumple con lo mencionado anteriormente. El método según la presente invención comprende:

- a) proporcionar un extracto crudo por solvente de material de la planta de Cannabis;
- b) someter el extracto crudo a evaporación de película delgada para obtener un extracto refinado;
- c) fraccionar mediante cromatografía el extracto refinado para producir una o más fracciones de alta pureza con un contenido de THC mayor que un valor predeterminado y una o más fracciones de baja pureza con un contenido de THC menor que dicho valor predeterminado, en donde el valor predeterminado está en el rango de 95-99% en peso de materia seca;
- d) someter la fracción o fracciones de alta pureza a otra evaporación de película delgada; y
- e) recoger un aislado de THC que contiene al menos un 97% de THC en peso de materia seca; y en donde en el paso b) y/o en el paso d) la evaporación de película delgada se lleva a cabo usando evaporación de película limpia.

[0012] El método de aislamiento de la presente invención presenta la ventaja de que produce un extracto de THC de alta pureza con un buen rendimiento de producción y sin usar solventes que supongan un riesgo para la salud. El método ofrece además la ventaja de que es altamente reproducible, ya que produce un aislado de THC con un perfil de cannabinoides específico. Más particularmente, el método produce un aislado de THC que contiene al menos 97,0-99,5% de THC y 0,4-2,0% de otros cannabinoides, incluyendo al menos 0,3% de Cannabinol y Cannabidiol (todos son porcentajes en peso de materia seca).

DEFINICIONES

[0013] El término "cannabinoide" o "cannabinoides" como se usa en este documento abarca al menos las siguientes sustancias: Δ -8 tetrahidrocannabinol, Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabinol (CBN), olivetol, cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), Δ -9(11)-tetrahidrocannabinol (exo-THC), cannabicromeno (CBC), tetrahidrocannabinol-C3 (THC-C3), tetrahidrocannabinol-C4 (THC-C4).

[0014] El término "ácido cannabinoide" se refiere a la forma ácida de los cannabinoides mencionados anteriormente.

[0015] El término "planta(s) de cannabis" se refiere a Cannabis sativa de tipo salvaje y también a sus variantes, incluidos los quimiotipos de cannabis (variedades caracterizadas mediante composición química) que contienen de manera natural diferentes cantidades de los cannabinoides individuales, también la subespecie indica de Cannabis sativa, incluyendo las variantes var. Indica y var. kafiristanica, Cannabis indica y también plantas que son el resultado de cruces genéticos, autocruces o híbridos de estos.

[0016] El término "material de la planta de cannabis" abarca una planta o parte de la planta, por ejemplo hojas, tallos, raíces, flores, semillas o partes de estos.

[0017] El término "extracto crudo por solvente de material de la planta de cannabis" se refiere a un extracto de material de la planta de cannabis, cuyo extracto comprende en peso de materia seca 20-90% de THC, 0,1-2,0% de CBN y 0,1-1,0% de CBD.

[0018] El término "tratamiento de descarboxilación", como se usa en el presente documento, se refiere a un paso del proceso en el que el material de la planta de cannabis se ha tratado de manera que los ácidos cannabinoides presentes en el material de la planta de cannabis no tratado se han transformado en los correspondientes

cannabinoides libres. La descarboxilación generalmente se lleva a cabo calentando el material de la planta de cannabis.

5 [0019] El término "acondicionamiento para el invierno", como se usa en el presente documento, se refiere a un proceso que implica el enfriamiento de un extracto por solvente de material de la planta de cannabis por debajo de los 0°C para la eliminación de, entre otros, grasas y ceras, opcionalmente combinado con filtración y/o centrifugación.

10 [0020] El término "evaporación de película delgada", como se usa en el presente documento, tiene su significado científico normal y se refiere a un método de evaporación en el que la mezcla que se desea evaporar fluye por las paredes (calentadas) de un evaporador como una película.

15 [0021] El término "evaporación de película limpia", como se usa en el presente documento, tiene su significado científico normal y se refiere a un método de evaporación en el que la mezcla que se desea evaporar se extiende mediante cuchillas rasantes en las paredes (calentadas) de un evaporador como una película.

[0022] El término "cromatografía flash", como se usa en este documento, tiene su significado científico normal como se describe en, entre otros, Still et al., en J. Org. Chem Vol. 43, núm. 14., 1978.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0023] Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar un aislado de THC (Δ^9 -tetrahidrocannabinol) de una planta de cannabis a partir de un extracto crudo por solvente de material de la planta de cannabis, que comprende:

25 a) proporcionar un extracto crudo por solvente de material de la planta de cannabis que contenga, en peso de materia seca, 20-90% de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), 0,1-2,0.% de cannabinol (CBN) y 0,1.-1,0.% de cannabidiol (CBD);

b) someter el extracto crudo a evaporación de película delgada para obtener un extracto refinado;

30 c) fraccionar mediante cromatografía el extracto refinado para producir una o más fracciones de alta pureza con un contenido de THC mayor que un valor predeterminado y una o más fracciones de baja pureza con un contenido de THC menor que dicho valor predeterminado, en donde el valor predeterminado está en el rango de 95-99% en peso de materia seca;

d) someter la fracción o fracciones de alta pureza a otra evaporación de película delgada; y

35 e) recoger un aislado de THC que contiene al menos 97% de THC en peso de materia seca; y en donde en el paso b) y/o en el paso d) la evaporación de película delgada se lleva a cabo usando evaporación de película limpia, preferiblemente tanto en el paso b) como en el paso d) se hace uso de evaporación de película limpia.

40 [0024] Con el método de la presente invención, es posible preparar, con un rendimiento de producción relativamente alto y, en unos pocos pasos, un aislado de THC de una planta de cannabis que comprende una alta cantidad de THC. Además, con la presente invención es posible usar solventes que no se consideran perjudiciales para los humanos.

45 [0025] El extracto crudo por solvente del material de la planta de cannabis que se usa como material de partida en el presente método contiene, en peso de materia seca, 20-90%, más preferiblemente 20-70%, de la manera más preferible 20-40% de THC.

50 [0026] El extracto crudo por solvente se prepara adecuadamente usando un extracto de cannabis seco obtenido extrayendo flores femeninas de cannabis (Cannabis flos) con alcano C5-C8, preferiblemente hexano. Incluso más preferiblemente, el extracto crudo por solvente se prepara extrayendo este último extracto de cannabis seco con un alcohol C1-C3, especialmente metanol o etanol.

55 [0027] El extracto crudo por solvente contiene típicamente 5-30% en peso, más preferiblemente 10-20% en peso de un solvente. Los ejemplos de solventes que pueden estar contenidos en el extracto de solvente crudo incluyen alcoholes, alcano C5-C8 y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el solvente es un alcohol, más preferiblemente un alcohol C1-C3, tal como metanol o etanol.

60 [0028] Preferiblemente, el extracto crudo por solvente del material de la planta de cannabis se ha sometido a descarboxilación. Típicamente, el extracto de solvente crudo se ha descarboxilado calentándolo a una temperatura de al menos 100 °C durante al menos 7 horas.

[0029] El extracto de solvente crudo se ha sometido preferiblemente a un tratamiento de acondicionamiento para el invierno que comprende el enfriamiento del extracto crudo por solvente a una temperatura inferior a -10 °C.

65 [0030] En una forma de realización preferida de la presente invención, el evaporador de película limpia utilizado es un evaporador de película limpia de corto recorrido.

5 [0031] Durante el paso de evaporación de película delgada, en particular usando evaporación de película limpia, se evapora la mayor cantidad de solvente posible, como por ejemplo metanol, del extracto crudo por solvente. Típicamente, la cantidad de solvente presente en el extracto refinado se reduce a menos del 0,5% en peso, incluso más preferiblemente a menos del 0,3% en peso y de la manera más preferible a menos del 0,03% en peso en este paso de evaporación de película delgada.

10 [0032] El uso de la evaporación de película limpia ofrece la ventaja de que el solvente residual puede eliminarse de manera muy eficiente.

15 [0033] De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida del presente método, el extracto crudo se somete primero a evaporación rotatoria, es decir, hasta que se obtiene una composición relativamente viscosa, y posteriormente a una evaporación de película delgada, preferiblemente evaporación de película limpia, de modo que se obtiene el extracto refinado.

20 [0034] Típicamente, el contenido de solvente del extracto crudo por solvente se reduce al 1-15% en peso, más preferiblemente el 1-10% en peso y de la manera más preferible al 1-5% en peso por evaporación rotatoria antes de que se someta a evaporación de película delgada, preferiblemente a evaporación de película limpia, para producir el extracto refinado.

25 [0035] En un paso adicional, el extracto refinado se somete a fraccionamiento por cromatografía, preferiblemente cromatografía flash. Se prefiere usar particularmente una mezcla de alcano C5-C8 y acetato de etilo como eluyente para el fraccionamiento cromatográfico. Dicha mezcla comprende preferiblemente 1-10% en volumen de acetato de etilo, de la manera más preferible 5-10% en volumen de acetato de etilo. Según una forma de realización particularmente preferida, el eluyente empleado es una mezcla de alcano C5-C6 y acetato de etilo. De la manera más preferible, el eluyente es una mezcla de hexano y acetato de etilo.

30 [0036] Con el fin de mejorar aún más la eficiencia (por ejemplo, el rendimiento de producción) del método de acuerdo con la presente invención, la fracción o fracciones de baja pureza producidas en el paso c) del método según la presente invención se combinan con el extracto de solvente crudo y/o el extracto refinado. De la manera más preferible, la fracción o fracciones de baja pureza se combinan con el extracto crudo por solvente.

35 [0037] Según la presente invención, la fracción de alta pureza obtenida en el paso c) del método de la presente invención se somete a un segundo o más pasos de evaporación de película delgada, preferiblemente evaporación de película limpia. En este paso, los solventes utilizados en el paso c) se eliminan sustancialmente.

40 [0038] Típicamente, la cantidad de solvente contenida en la fracción o fracciones de alta pureza se reduce a menos del 0,5% en peso, incluso más preferiblemente a menos del 0,3 % en peso y más preferiblemente a menos del 0,03% en peso en el paso de evaporación de película delgada, preferiblemente el paso de evaporación de película limpia.

45 [0039] Con el fin de aumentar aún más la eficiencia del presente método, se prefiere someter primero una o más fracciones de alta pureza obtenidas del paso c) a evaporación rotatoria y someter posteriormente estas fracciones a evaporación de película delgada, preferiblemente evaporación de película limpia.

50 [0040] De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, el contenido de solvente del extracto de solvente crudo se reduce al 1-15% en peso, más preferiblemente al 1-10% en peso y de la manera más preferible al 1-5% en peso por evaporación rotatoria antes de someterlo a evaporación de película delgada, preferiblemente evaporación de película limpia, para producir el aislado de THC.

55 [0041] Preferiblemente, el aislado de THC de la planta de cannabis obtenido mediante el presente método comprende 97,2 - 98,0% de THC en peso de materia seca. Se prefiere además que dicho aislado de THC comprenda al menos 0,02% de CBN en peso de materia seca.

[0042] En una forma de realización preferida de la presente invención, el aislado de THC de la planta de cannabis obtenido por el presente método comprende al menos 0,05% de CBD en peso de materia seca.

60 [0043] Se prefiere además que el aislado de THC de la planta de cannabis obtenido por el presente método comprenda al menos 0,02% de CBC en peso de materia seca.

[0044] En una forma de realización preferida de la presente invención, el aislado de THC de la planta de cannabis obtenido por el presente método comprende al menos 0,02% de THC-C3 en peso de materia seca.

65 [0045] Preferiblemente, el aislado de THC de la planta de cannabis obtenido por el presente método comprende al menos 0,02% de THC-C4 en peso de materia seca.

[0046] En una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, los componentes a) a j), como se ha mencionado anteriormente, representan juntos al menos el 99,0% en peso de materia seca.

5 [0047] Preferiblemente, la cantidad residual de metanol en el aislado de THC obtenido por el presente método es inferior a 10 000 ppm, más preferiblemente inferior a 5000 ppm. De esta forma se obtiene un producto en el que la cantidad de metanol es tan baja que no representa un riesgo para la salud.

[0048] La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1

15 [0049] Una planta de cannabis aislada de 9-tetrahidrocannabinol (THC) de acuerdo con la presente invención se preparó como sigue.

[0050] Se obtuvieron 2kg de Cannabis flos (es decir, las flores) de plantas de Cannabis sativa y se calentaron a aproximadamente 100 °C, para descarboxilar los ácidos cannabinoides presentes en las flores de cannabis. Las flores de cannabis descarboxiladas (1,8 kg) se mezclaron posteriormente con hexano (proporción 1 g de flores de cannabis por 10 ml de hexano) para extraer los cannabinoides de las flores de cannabis. El extracto se separó de las flores y se secó en un evaporador rotativo hasta que se secó. El extracto por solvente (aproximadamente 600 g) comprendía aproximadamente un 55% de THC en peso seco.

20 [0051] Posteriormente, el extracto seco se introdujo en metanol (relación de 1 g de extracto seco por 2 ml de metanol) y se enfrió a -10 °C y posteriormente se filtró y centrifugó a 5000 RPM (Beckman Coulter, tipo Avanti J-26xp) durante 25 minutos a 6 °C. Para la mezcla metanólica obtenida, la pureza p.a. del carbón activo se añadió en una concentración del 10% en peso sobre extracto seco. La mezcla se filtró y se centrifugó nuevamente. El extracto por solvente (aproximadamente 440 g) obtenido comprendía aproximadamente un 60% de THC en peso de materia seca.

25 [0052] Para eliminar el metanol de la mezcla, la mezcla se introdujo en un evaporador rotativo (Rotavapor® Buchi R-210) y se secó con una temperatura de baño de aceite de 60 °C y la rotación en la posición 5 hasta que el vacío fue inferior a 25 mbar. La mezcla (parcialmente) seca y viscosa con no más del 3% en peso de metanol se introdujo en un evaporador de película limpia (UIC, tipo KDL-1) con una temperatura de baño de aceite de 180 °C, una temperatura de baño de agua de 70 °C y una velocidad del rotor de 100 RPM durante 45 minutos y se secó adicionalmente de manera que se obtuvo un extracto de THC refinado de aproximadamente 380 g.

30 [0053] El extracto de THC refinado se fraccionó posteriormente en una fracción de alta pureza con una pureza de THC \geq 98% y una fracción de baja pureza con una pureza de THC \leq 20% por medio de cromatografía flash (Büchi, Fraction Collector tipo C-660 y detector de UV tipo C-635) usando una mezcla de acetato de etilo/hexano (acetato de etilo al 7% v/v en hexano) como eluyente y una columna precargada de sílice normal, con un flujo de eluyente de 250 ml/min, flujo de muestra de 50 ml/min, longitud de onda de detección de 275 nm durante 30 min. Las fracciones se secaron (parcialmente) en un evaporador rotativo (Rotavapor® Buchi R-210) con una temperatura del baño de aceite de 60 °C y rotación en la posición 5 hasta que el vacío fue inferior a 25 mbar. La fracción de alta pureza de aproximadamente 195 g se secó completamente con un evaporador de película limpia (UIC, tipo KDL-1) con una temperatura de baño de aceite de 180 °C, una temperatura de baño de agua de 70 °C y una velocidad del rotor de 100 RPM para 45 minutos y el aislado de THC obtenido de aproximadamente 160 g se envasó en jeringas de vidrio para su uso posterior.

35 [0054] El análisis del aislado de THC de la planta de cannabis así obtenido demostró que el aislado de THC comprende más del 98% de THC y aproximadamente 0,13% de CBN, 0,3% de CBD, 0% de delta-8-THC, 0% de exo-THC, 0% de CBG, 0,1% de CBC, 0,1% de THC-C3 y 0,1% THC-C4 en peso de materia seca.

Ejemplo 2

40 [0055] Un comprimido que comprendía el aislado de 9-tetrahidrocannabinol (THC) de la planta de cannabis obtenido con el método descrito en el Ejemplo 1 se preparó como sigue.

45 [0056] El monolaurato de sacarosa (HLB = 15) y el aislado de THC de la planta de cannabis se calentaron bajo una corriente de nitrógeno hasta 120 °C. La relación de THC a monolaurato de sacarosa fue de 1:15 en peso. Después de mezclar bien, la sustancia de tipo masa se saturó con CO₂ (y por lo tanto se ablandó) siguiendo uno de los siguientes métodos:

50 - La masa fundida tibia se vertió en un autoclave precalentado a 120 °C y se llevó a 250 bares. El autoclave se presurizó con dióxido de carbono usando una bomba de pistón (LeWa) y se calentó por medio de una camisa, usando aceite de calefacción. El grumo se licuó aún más por saturación con CO₂ agitando la

masa fundida en el CO₂ supercrítico durante al menos 30 minutos usando un agitador magnético Buchi (TM).

- La masa fundida se enfrió a -20 ° C y se aplastó para obtener el área superficial máxima. Para este fin, se usó un mortero preenfriado a 20 ° C en una atmósfera inerte y seca. El polvo obtenido se vertió en un autoclave precalentado a 60 ° C y se llevó a 250 bares. El autoclave se presurizó con dióxido de carbono usando una bomba de pistón (LeWa) y se calentó por medio de una camisa, usando aceite de calefacción. El recipiente se calentó adicionalmente a 120 ° C con aceite de calefacción y CO₂ caliente (120 ° C) bajo agitación continua, lo que permitió una disolución de CO₂ óptima.

[0057] Después de terminar la agitación, se permitió que la masa fundida se depositara en el fondo del autoclave. Se abrió la válvula del fondo del autoclave. La alta presión en el autoclave forzó el paso de la masa fundida a través de un tubo calentado en superficie a 120 ° C a una boquilla de 340 µm calentada en superficie a 120 ° C (Spraying Systems Inc). El polvo se formó tras la despresurización de 250 bares a presión atmosférica. Los microgranulados tenían un diámetro promedio de 30 µm según lo determinado por microscopía óptica. Se mezcló un polvo de formación de comprimidos para compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 50 mg del microgranulado
- 4 mg de SiO₂ (aerosol)
- 15 mg de almidón glicolato sódico (Primojel (TM))
- 60 mg de NaHCO₃
- 50 mg de ácido cítrico (1 aq.)

[0058] El polvo se comprimió aplicando una fuerza de 15 kN para obtener un comprimido de 10 mm con un peso total de 129 mg. La resistencia del comprimido fue de 4ON y el comprimido se desintegró en 60 segundos en agua a 37 ° C, formando una microemulsión. La mezcla de polvo y la formación de comprimidos se realizó en una atmósfera seca e inerte.

Ejemplo comparativo

[0059] Para la comparación, se siguió sustancialmente el método como ya se ha descrito en el ejemplo 1, pero en lugar de evaporación de película limpia se utilizó evaporación rotatoria. Como se mostrará a continuación, la diferencia en el producto obtenido es sorprendente y notable.

[0060] El aislado de 9-tetrahidrocannabinol (THC) en este ejemplo comparativo se preparó como sigue:

[0061] Se obtuvieron 700 g de Cannabis flos (es decir, las flores) de plantas de Cannabis sativa y se calentaron a aproximadamente 100 ° C, para descarboxilar los ácidos cannabinoides presentes en las flores de cannabis. Posteriormente, se mezclaron las flores de cannabis descarboxiladas (615 g) con hexano (proporción 1 g de flores de cannabis por 10 ml de hexano) para extraer los cannabinoides de las flores de cannabis. El extracto se separó de las flores y se secó en un evaporador rotativo hasta que se secó. El extracto por solvente (aproximadamente 250 g) comprendía aproximadamente 28% de THC en peso seco.

[0062] Posteriormente, el extracto seco se introdujo en metanol (proporción 1 g de extracto seco por 2 ml de metanol) y se enfrió a -100°C y posteriormente se filtró y centrifugó a 5000 RPM (Beckman Coulter, tipo Avanti J-26xp) durante 25 minutos a 60 ° C. Para la mezcla metanólica obtenida, la pureza p.a. del carbón activo se añadió en una concentración del 10% en peso sobre extracto seco. La mezcla se filtró y se centrifugó nuevamente. El extracto por solvente (aproximadamente 170,3 g) obtenido comprendía aproximadamente 30% de THC en peso de materia seca.

[0063] Parte del extracto de THC obtenido (aproximadamente 40 g) se procesó posteriormente. Para eliminar el metanol de la mezcla, la mezcla se introdujo en un evaporador rotativo (Rotavapor® Buchi R-210) y se secó con una temperatura del baño de aceite de 60 ° C y una rotación en la posición 5 hasta que el vacío fue inferior a 25 mbar.

[0064] El extracto de THC se fraccionó posteriormente en una fracción de alta pureza con una pureza de THC ≥ 98% y una fracción de baja pureza con una pureza de THC de ≤ 20% mediante cromatografía flash (Büchi, Fraction Collector tipo C-660 y detector de UV tipo C -635) utilizando una mezcla de acetato de etilo/hexano (acetato de etilo al 7% v/v en hexano) como eluyente y una columna precargada de sílice normal, con un flujo de eluyente de 100 ml/min, flujo de muestra de 50 ml/min, longitud de onda de detección de 275 nm.

[0065] La fracción de alta pureza se secó completamente en un evaporador rotativo (Rotavapor® Buchi R-210) con una temperatura del baño de aceite de 600°C y rotación en la posición 5 hasta que el vacío fue inferior a 25 mbar. El producto final fue de 7,8 g.

[0066] El aislado de THC obtenido se analizó y se observó que comprendía, en peso de materia seca:

- a) 77% de Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC);
- b) 0,46% de cannabinol (CBN)
- c) 0% de Δ 8-tetrahidrocannabinol (Δ 8-THC);
- d) 0% Δ 9(11)-tetrahidrocannabinol (exo-THC)
- e) 0% de cannabidiol (CBD)
- f) 0,4% cannabigerol (CBG)
- g) 0,38% de cannabicromeno (CBC)
- h) 0% de tetrahidrocannabinol-C3 (THC-C3)
- i) 0,22% de tetrahidrocannabinol-C4 (THC-C4)

[0067] Claramente, el aislado de THC obtenido tiene un contenido de THC significativamente menor que el obtenido con el método de la presente invención, como se ejemplifica en el ejemplo 1. Además, el aislado de THC de la presente invención comprendía una cantidad considerablemente menor de metanol que el aislado de THC obtenido con el método de este ejemplo comparativo. Además, el rendimiento de producción del extracto al aislado de THC final fue con el método de la presente invención considerablemente mayor que el rendimiento de producción obtenido con el método de este ejemplo comparativo. A este respecto, se hace referencia a la Tabla 1 siguiente:

	Rendimiento (%) del extracto al producto final	Pureza de THC (% en peso)	Solvente residual
			Metanol
Con evaporación de película limpia (como en el ejemplo 1)	36,4 %	> 98 %	≤ 3000 ppm
Con evaporador rotativo (como en el ejemplo comparativo)	19,5 %	77 %	40751 ppm

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar un aislado de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) de planta de cannabis a partir de un extracto crudo por solvente de material de la planta de cannabis, que comprende:

5

a) proporcionar un extracto crudo por solvente de material de la planta de cannabis que contenga, en peso de materia seca, 20-90% de THC, 0,1-2,0% de cannabinol (CBN) y 0,1-1,0% de cannabidiol (CBD);

b) someter el extracto crudo a evaporación de película delgada para obtener un extracto refinado;

10

c) fraccionar por cromatografía el extracto refinado para producir una o más fracciones de alta pureza con un contenido de THC mayor que un valor predeterminado y una o más fracciones de baja pureza con un contenido de THC menor que dicho valor predeterminado, en donde el valor predeterminado está en el rango de 95-99% en peso de materia seca;

d) someter la fracción o fracciones de alta pureza a otra evaporación de película delgada; y

15

e) recoger un aislado de THC que contiene al menos un 97% de THC en peso de materia seca;

y en donde en el paso b) y/o en el paso d) la evaporación de película delgada se lleva a cabo mediante evaporación de película limpia.

20

2. Método según la reivindicación 1, en el que en el paso b) y en el paso d) la evaporación de película delgada se lleva a cabo mediante evaporación de película limpia.

3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que el evaporador de película limpia usado en el paso b) y/o d) es un evaporador de película limpia de corto recorrido.

25

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fraccionamiento cromatográfico del paso c) se lleva a cabo mediante cromatografía flash.

30

5. Método según la reivindicación 4, en el que la cromatografía flash se lleva a cabo con una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente, preferiblemente la mezcla comprende 1-10% en volumen de acetato de etilo.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una o más de las fracciones de baja pureza producidas en el paso c) se combinan con el extracto crudo por solvente y/o el extracto refinado.