

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 005**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)

B01D 15/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2016 PCT/EP2016/051388**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16116628**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2016 E 16703930 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3247371**

54 Título: **Métodos de purificar cannabinoides, composiciones y kits asociados**

30 Prioridad:

22.01.2015 US 201562106644 P

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

07.01.2021

73 Titular/es:

**PHYTOPLANT RESEARCH S.L. (100.0%)
Rabanales 21 The Science and Technology Park
of Córdoba, C/ Astrónoma Cecilia Payne. Edificio
Centauro módulo B-1
14014 Córdoba, ES**

72 Inventor/es:

NADAL ROURA, XAVIER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 801 005 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

Métodos de purificar cannabinoides, composiciones y kits asociados

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere al aislamiento de compuestos cannabinoides.

Antecedentes de la invención

10 [0002] El cannabis es un género de plantas con flores cuyas especies se distinguen por los fenotipos de las plantas y los perfiles de metabolitos secundarios. Se reconocen al menos tres especies, *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*. Las plantas de cannabis se han cultivado para una variedad de usos, incluida la fabricación de fibras (cáñamo), el uso medicinal y el uso de drogas recreativas. El cannabis también se conoce comúnmente como marihuana.

15 [0003] El cannabis ahora se ha reconocido en general por tener beneficios sustanciales para los varios usos médicos. Por ejemplo, el cannabis es utilizado regularmente por una amplia sección de la sociedad para tratar una variedad de enfermedades, dolencias y síntomas que incluyen, entre otros, náuseas, alivio del dolor (como dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer o dolor neuropático), glaucoma, falta de apetito, inflamación de las membranas mucosas, enfermedades inflamatorias (como la enfermedad de Crohn), enfermedades neurodegenerativas, epilepsia, convulsiones, diabetes, lepra, fiebre, obesidad, asma, infecciones del tracto urinario, tos, anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA y trastorno de estrés postraumático (TEPT) y enfermedad autoinmune (como la esclerosis múltiple).

25 [0004] Una de las formas más comunes de que el cannabis se utiliza para uso medicinal en muchos países es a través de fumar. Fumar cannabis medicinal, aunque se ha demostrado que es beneficioso en ciertas indicaciones, tiene desventajas. Por ejemplo, las cantidades de ingredientes activos pueden diferir dependiendo de las diferencias presentes en las variedades de plantas, así como de las condiciones cambiantes de crecimiento que resultan en variaciones intravarietales. Como resultado, puede ser difícil mantener el control sobre la dosis adecuada de cannabis medicinal debido a las fluctuaciones de los ingredientes activos. Otra desventaja de fumar cannabis medicinal es el impacto negativo de algunos de los componentes del humo de cannabis. El humo de la materia vegetal comprende carcinógenos además de los cannabinoides deseados. Además, el consumo excesivo de cannabis a través del tabaquismo se ha asociado con un deterioro pulmonar acelerado.

35 [0005] Los cannabinoides son compuestos activos sobre los receptores de cannabinoides en los seres humanos y son responsables de la obtención de muchos de los efectos farmacológicos de cannabis. Los cannabinoides de origen vegetal, también conocidos como fitocannabinoides, son abundantes en el cannabis. Dos cannabinoides conocidos que están presentes en concentraciones relativamente altas en Cannabis sativa son el tetrahidracannabinolácido (THCA) o su producto descarboxilado tetrahidracannabinol (THC) y el ácido cannabidiólico (CBDA) o su producto descarboxilado cannabidiol (CBD). El THC provoca efectos psicoactivos (calmantes), analgésicos, antioxidantes y aumenta el apetito. Sin embargo, el THC también se asocia con muchos efectos secundarios negativos o indeseables, que incluyen, entre otros, disminución de la memoria a corto plazo, boca seca, alteración de la percepción visual y habilidades motoras, disfunción eréctil, disminución de la fertilidad, ojos rojos (es decir, inyección de sangre), aumento de la ansiedad, infarto ocasional, accidente cerebrovascular, paranoia, psicosis aguda, disminución de la aptitud mental, alucinaciones, comportamiento extraño, ataques de pánico irracionales, pensamientos irracionales y varios otros problemas cognitivos y sociales. Por otro lado, el CBD se está convirtiendo cada vez más en un cannabinoide popular con fines medicinales porque, a diferencia del THC, el CBD no es psicoactivo a las dosis típicas. Además, se descubrió que el CBD tiene efectos neuroprotectores y tiene efectos de mejora en pacientes con esquizofrenia y enfermedad de Parkinson. En consecuencia, los pacientes y los proveedores de atención médica muestran una preferencia por el CBD porque los pacientes necesitan trabajar, conducir y funcionar con claridad mientras se someten a tratamiento.

55 [0006] Se han realizado esfuerzos para reducir la cantidad de THC en el cannabis y productos de cannabinoides sin reducir significativamente los efectos terapéuticos de otros cannabinoides no psicoactivos. Una forma es criar selectivamente variedades de cannabis que tengan una mayor relación CBD:THC. Sin embargo, tales variedades de cannabis aún tendrían que administrarse fumando, exponiendo al paciente a sus desventajas asociadas y efectos perjudiciales para la salud. Otra forma de administrar o eliminar selectivamente el THC utilizando una serie de columnas de fraccionamiento. Se han utilizado diversas técnicas cromatográficas para purificar los compuestos cannabinoides de la planta *Cannabis sativa*. Por ejemplo, cromatografía flash sobre gel de sílice, C8 o C18; HPLC preparativa en columnas de gel de sílice, C8 o C18; y cromatografía supercrítica de CO₂ sobre gel de sílice. Sin embargo, estos procesos cromatográficos son tediosos y caros.

65 [0007] El documento EP 2044935 A1 describe una composición que contiene cannabinoides no psicotrópicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y un fitoextracto obtenido de variedades específicas de *Cannabis sativa*. El documento WO 2004/026857 A2 describe métodos para preparar cannabinoides en forma sustancialmente pura a partir de material vegetal. El documento GB 2393182 A también describe un método para preparar cannabidiol

sustancialmente puro a partir de material vegetal.

[0008] Por lo tanto, lo que se necesita es un proceso simple y menos costoso que purifica selectivamente y concentra médicamente cannabinoides beneficiosos de THC, bajando así el contenido de THC como un porcentaje de la mezcla de cannabinoides. Además, también es deseable desarrollar formulaciones medicinales que comprendan niveles más altos de cannabinoides beneficiosos y, al mismo tiempo, tengan un contenido reducido de THC.

[0009] La presente divulgación resuelve estos y otros problemas proporcionando un método para aislar y purificar compuestos cannabinoides que no utilizan etapas cromatográficas. Mediante este procedimiento, es posible obtener altos rendimientos de compuestos cannabinoides que tienen una pureza del 95% o más.

RESUMEN

[0010] Aspectos de la presente memoria dan a conocer procedimientos de purificación de uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal, el método consiste esencialmente en los pasos siguientes: a) incubar el material vegetal con un disolvente no polar seleccionado del grupo que consiste en éter de petróleo (40-60°C), pentano y hexano para formar una primera mezcla de disolventes que extrae uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) reducir el volumen de la primera mezcla de disolventes a aproximadamente el 50% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolventes en el paso (a) concentrando así el uno o más cannabinoides; c) incubar la primera mezcla de disolventes reducida a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70°C a aproximadamente 40°C para cristalizar el uno o más cannabinoides; d) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con el solvente no polar, en donde el solvente no polar es el mismo solvente no polar que en el paso (a) para formar una segunda mezcla de solvente, disolviendo así al menos el 50% de cannabinoides más cristalizados; y e) incubar la segunda mezcla de disolventes en un intervalo de temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 40°C para cristalizar uno o más cannabinoides, lo que da como resultado la purificación de uno o más cannabinoides. Los métodos descritos proporcionan además que uno o más cannabinoides cristalizados del paso (c) se pueden purificar antes del paso (d), usando, por ejemplo, filtración que da como resultado una colección de un licor madre. Las aguas madres pueden recogerse reducidas por evaporación e incubadas de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides.

[0011] Otros aspectos de la presente memoria describen métodos de purificación de uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal. Los métodos descritos consisten esencialmente en los siguientes pasos: a) incubar el material vegetal con disolvente seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éteres de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gas refrigerante 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a), CO₂ líquido, CO₂ subcrítico o CO₂ supercrítico o mezclas de estos disolventes para formar un extracto crudo del uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) filtrar, decantar o centrifugar el extracto crudo; c) reducir el volumen del extracto crudo a aproximadamente el 50% o menos del volumen original del extracto crudo en el paso (a) concentrando así el uno o más cannabinoides en el extracto crudo; d) incubar el extracto crudo con un solvente no polar seleccionado del grupo que consiste en éter de petróleo (40-60°C), pentano y hexano para formar una primera mezcla de disolventes que extrae uno o más cannabinoides del extracto crudo; e) filtrar, decantar o centrifugar la primera mezcla de disolventes; f) incubar la primera mezcla de disolventes a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 40°C para cristalizar uno o más cannabinoides; g) recoger el uno o más cannabinoides cristalizados en el paso (d) usando filtración que da como resultado una colección de un producto cristalino y un licor madre; h) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con el solvente no polar en donde el solvente no polar es el mismo solvente no polar que en el paso (d) para formar una segunda mezcla de solvente, en donde la segunda mezcla de disolventes disuelve al menos 50% del uno o más cannabinoides cristalizados; i) incubar la segunda mezcla de disolventes a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 40°C para cristalizar uno o más cannabinoides; y j) recoger el uno o más cannabinoides cristalizados del paso (i) usando filtración que da como resultado una colección de un producto cristalino y un licor madre, dando como resultado la purificación de uno o más cannabinoides. Los pasos (h) e (i), y los pasos (h), (i) y (j) pueden repetirse una o más veces.

[0012] La presente memoria describe también, pero no reivindica cannabinoides purificados y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más cannabinoides producidoS por los métodos descritos.

[0013] La presente memoria también da a conocer, pero no reivindica métodos de tratamiento de una enfermedad o condición usando cannabinoides purificados y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más cannabinoides producidos por los métodos descritos. Los ejemplos no limitantes de una enfermedad o afección incluyen dolor, esquizofrenia, convulsiones, inflamación, ansiedad, depresión, enfermedad neurodegenerativa, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, cáncer, migrañas, artritis, dolor crónico, náuseas y vómitos, anorexia, glaucoma, epilepsia, asma, adicción, síntomas de dependencia y abstinencia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, síndrome de Tourette, distonía o discinesia tardía.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014]

FIG. 1 muestra un cromatograma de HPLC a 270 nm de CBGA obtenido en el Ejemplo 4 con una pureza superior al 95% con área de pico normalizada.

FIG. 2 muestra el patrón de difracción de cristalografía de rayos X de CBGA obtenido en el Ejemplo 4.

FIG. 3 muestra un cromatograma de HPLC a 210 nm de CBG obtenido en el Ejemplo 13 con una pureza de $99,06 \pm 0,38$ cuantificado con estándar comercial certificado.

FIG. 4 muestra el patrón de difracción de cristalografía de rayos X de CBG obtenido en el Ejemplo 13.

FIG. 5 muestra un cromatograma de HPLC a 210 nm de CBD obtenido en el Ejemplo 17 con una pureza de $97,16 \pm 0,15$ cuantificado con estándar comercial certificado.

FIG. 6 muestra la difracción de cristalografía de rayos X patrón de CDB obtenidas en el Ejemplo 17.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0015] La presente invención proporciona un método para aislar y purificar uno o más cannabinoides. Ejemplos no limitantes de un cannabinoide incluyen el cannabigereol (CBG), el ácido cannabigerol (CBGA) o el cannabidiol (CBD) de una planta que pertenece al género Cannabis.

[0016] También se describe un método de purificación de uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal comprende a) incubar el material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolventes que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) reducir el volumen de la primera mezcla de disolventes a aproximadamente 50% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolventes en el paso (a) de manera que concentre uno o más cannabinoides; c) incubar la primera mezcla de disolventes reducida de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides; d) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolventes; y e) incubar la segunda mezcla de disolventes de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides, dando como resultado la purificación de uno o más cannabinoides. Los métodos descritos proporcionan además que uno o más cannabinoides cristalizados del paso (c) se pueden purificar antes del paso (d), usando, por ejemplo, filtración que da como resultado una colección de un licor madre. Las aguas madres pueden recogerse e incubarse de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides. El paso (a) puede repetirse una o más veces. Los pasos (d) y (e) pueden repetirse una o más veces hasta que la pureza de uno o más cannabinoides sea del 95% o más.

[0017] También se describe un método de purificación de uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal comprende a) incubar el material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolventes que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) filtrar la primera mezcla disolvente; c) reducir el volumen de la primera mezcla de disolventes a aproximadamente 50% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolventes en el paso (a) de manera que concentre uno o más cannabinoides; d) incubar la primera mezcla de disolventes reducida de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides; e) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados en el paso (d) usando filtración que da como resultado una colección de un licor madre; f) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolventes, en donde la segunda mezcla de disolventes disuelve al menos el 50% del uno o más cannabinoides cristalizados; g) incubar la segunda mezcla de disolventes de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides; y h) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados del paso (g) usando filtración que da como resultado una colección de un licor madre, dando como resultado la purificación de uno o más cannabinoides. Los métodos descritos pueden comprender además i) purificar uno o más cannabinoides cristalizados usando filtración que da como resultado una colección de un licor madre; y j) incubar las aguas madres de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides. El paso (a) puede repetirse una o más veces. Los pasos (i) y (j), los pasos (f) y (g) y los pasos (f), (g) y (h) pueden repetirse una o más veces hasta que la pureza de uno o más cannabinoides sea del 95% o más.

[0018] También se describe un método de purificación de uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal comprende a) incubar el material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolventes que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) filtrar la primera mezcla disolvente; c) reducir por evaporación, el volumen del primer disolvente no polar en el filtrado obtenido en el paso (b); d) incubar la primera mezcla de disolventes reducida de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides; e) eliminar el primer disolvente no polar por filtración al vacío; f) reducir aún más la cantidad de primer disolvente no polar del filtrado de (e) por evaporación; g) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolventes, en donde la segunda mezcla de disolventes disuelve al menos el 50% del uno o más cannabinoides cristalizados; h) incubar la segunda mezcla de disolventes de una manera que cristalice el uno o más cannabinoides; i) eliminar el segundo disolvente no polar mediante filtración al vacío y guardar los cristales obtenidos; y j) agregar suficiente solvente no polar por gramo de cannabinoide para disolver los cristales obtenidos en el paso (i) y recrystalizar.

[0019] Los aspectos de la presente memoria descriptiva, describen, en parte, incubando el material vegetal con un

5 primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolventes que extrae los uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal. El extracto obtenido de una planta se puede obtener por maceración en un disolvente no polar. Un "disolvente no polar" como se usa en este documento incluye un disolvente líquido no polar que comprende cadena lineal inferior C₅-C₁₂, o C₅-C₈, o alcanos de cadena ramificada. Los ejemplos no limitantes del disolvente no polar incluyen pentano, hexano, éter de petróleo (60-80°C bp), ciclohexano, heptano, cloroformo, benceno, tolueno o éter dietílico. En una realización, el solvente no polar usado en cualquiera de los pasos de extracción presentes o en todos ellos es hexano. En un aspecto de esta realización, al menos uno de los pasos de extracción y/o purificación para la extracción de CBG y/o CBGA se realiza con un hexano. En otra realización, el disolvente no polar utilizado en cualquiera de o en todas las etapas de extracción presentes es pentano o éter de petróleo (40-60°C bp). En un aspecto de esta realización, uno o más de los pasos de extracción y/o purificación para la extracción/purificación de CBD se realiza con pentano o éter de petróleo (40-60°C bp).

15 **[0020]** Además el disolvente no polar particular, la extracción de los uno o más cannabinoides de una planta de material es una función de la temperatura, el tiempo y el número de etapas de extracción. En aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un primer disolvente no polar se produce durante un período de tiempo de, por ejemplo, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, al menos 45 minutos, durante al menos 1 hora, durante al menos 1,25 horas, durante al menos 1,5 horas, durante al menos 1,75 horas, durante al menos 2 horas, durante al menos 2,25 horas, durante al menos 2,5 horas, durante al menos 2,75 horas, durante al menos 3,0 horas, durante al menos 3,25 horas, durante al menos 4,5 horas, durante al menos 4,75 horas, o durante al menos 5,0 horas. En otros aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un primer disolvente no polar se produce durante un período de tiempo de, por ejemplo, como máximo 5 horas, como máximo 4,75 horas, como máximo 4,5 horas, como máximo 4,25 horas, durante un máximo de 4,0 horas, como máximo 3,75 horas, como máximo 3,5 horas, como máximo 3,25 horas, como máximo 3,0 horas, como máximo 2,75 horas, como máximo 2,5 horas, como máximo 2,25 horas, durante al menos máximo 2,0 horas, máximo 1,75 horas, máximo 1,5 horas, máximo 1,25 horas, máximo 1,25 horas, máximo 1,0 horas, máximo 45 minutos, máximo 30 minutos, o máximo 15 minutos. En otros aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un primer disolvente no polar se produce durante un período de tiempo de, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3,0 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2,25 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1,75 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,25 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,75 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,25 horas, o aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1 hora.

40 **[0021]** En aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un primer disolvente no polar se produce a una temperatura de, por ejemplo, 0°C o superior, 4°C o superior, 8°C o superior, 12°C o superior, 16°C o superior, 20°C o superior o 24°C o superior. En otros aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un primer disolvente no polar se produce a una temperatura de, por ejemplo, 0°C o inferior, 4°C o inferior, 8°C o inferior, 12°C o inferior, 16°C o inferior, 20°C o inferior o 24°C o inferior. En otros aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un primer disolvente no polar se produce a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 0°C a aproximadamente 4°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 8°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 12°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 8°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 12°C aproximadamente 4°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 12°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 16°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 16°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 16°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 28°C o aproximadamente 24°C a aproximadamente 28°C.

60 **[0022]** Aspectos de la presente memoria dan a conocer, en parte, la purificación de la primera mezcla de disolventes. En un aspecto de esta realización, la primera mezcla disolvente se purifica por filtración.

65 **[0023]** Los aspectos de la presente memoria descriptiva, describen, en parte, la reducción del volumen de la primera mezcla de disolventes en una manera que se concentra el uno o más cannabinoides. En aspectos de esta realización, el volumen de la primera mezcla de disolventes se reduce por evaporación. En aspectos de esta realización, el volumen de la primera mezcla de disolventes se reduce, por ejemplo, 60% o inferior, 50% o inferior, 45% o inferior, 40% o inferior, 35% o inferior, 30% o inferior, 25% o inferior, 20% o inferior, 15% o inferior, 10% o inferior, 5% o inferior, 4%

o inferior, 3% o inferior, 2% o inferior, o 1% o inferior del volumen original de la primera mezcla solvente utilizada para extraer uno o más cannabinoides de un material vegetal. En aspectos de esta realización, el volumen de la primera mezcla de disolventes se reduce, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 35%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 45%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 35%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 45%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50%, aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, aproximadamente 1% a aproximadamente 45%, aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, aproximadamente 1% a aproximadamente 55%, aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, 5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 5% a aproximadamente 35%, aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, aproximadamente 5% a aproximadamente 55%, aproximadamente 5% a aproximadamente 60%, aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, aproximadamente 10% a aproximadamente 25%, aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, aproximadamente 10% a aproximadamente 45%, aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, aproximadamente 10% a aproximadamente 55%, aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, aproximadamente 15% a aproximadamente 45%, aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, aproximadamente 15% a aproximadamente 55%, aproximadamente 15% a aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, aproximadamente 20% a aproximadamente 35%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 20% a aproximadamente 45%, aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 55%, aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, aproximadamente 25% a aproximadamente 35%, aproximadamente 25% a aproximadamente 40%, aproximadamente 25% a aproximadamente 45%, aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, aproximadamente 25% a aproximadamente 55%, aproximadamente 25% a aproximadamente 60%, aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, aproximadamente 30% a aproximadamente 40%, aproximadamente 30% a aproximadamente 45%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 30% a aproximadamente 55%, aproximadamente 30% a aproximadamente 60%, aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, aproximadamente 35% a aproximadamente 45%, aproximadamente 35% a aproximadamente 50%, aproximadamente 35% a aproximadamente 55%, aproximadamente 35% a aproximadamente 60%, aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, aproximadamente 40% a aproximadamente 55%, aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, aproximadamente 45% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, aproximadamente 50% a aproximadamente 60% o aproximadamente 55% a aproximadamente 60%.

[0024] Los aspectos de la presente memoria descriptiva, describen, en parte, la incubación de la primera mezcla de disolventes reducida en una forma que cristaliza uno o más cannabinoides. Generalmente, la cristalización de uno o más cannabinoides en la primera mezcla reducida de disolvente es función de la temperatura y el tiempo. En aspectos de esta realización, la primera mezcla de disolventes reducida se incuba a una temperatura de, por ejemplo, -70°C o superior, -60°C o superior, -50°C o superior, -40°C o superior, -30°C o superior, -20°C o superior o 0°C o superior, 4°C o superior, 8°C o superior, 12°C o superior, 16°C o superior, 20°C o superior, 24°C o superior o 28°C o superior. En otros aspectos de esta realización, la primera mezcla reducida de disolvente se incuba a una temperatura de, por ejemplo, -70°C o inferior, -60°C o inferior, -50°C o inferior, -40°C o inferior, -30°C o inferior, -20°C o inferior o 0°C o superior, 4°C o inferior, 8°C o inferior, 12°C o inferior, 16°C o inferior, 20°C o inferior, 24°C o inferior o 28°C o inferior. En otros aspectos de esta realización, la primera mezcla de disolventes reducida se incuba a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente -70°C a aproximadamente 40°C, -70°C a aproximadamente 30°C, -70°C a aproximadamente 20°C, -70°C a aproximadamente 10°C, -70°C a aproximadamente 0°C, -20°C a aproximadamente 40°C, -20°C a aproximadamente 30°C, -20°C a aproximadamente 20°C, -20°C a aproximadamente 10°C, -20°C a aproximadamente 0°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 15°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 45°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 55°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, aproximadamente 16°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente

8°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 12°C aproximadamente 4°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 28°C C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 12°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 28°C C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 16°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 16°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 16°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 28°C o alrededor de 24°C a aproximadamente 28°C.

[0025] En aspectos de esta realización, la primera mezcla de disolventes reducida se incuba para un período de tiempo de, por ejemplo, 1 hora o más, 2 horas o más, 3 horas o más, 4 horas o más, 5 horas o más, 6 horas o más, 7 horas o más, 8 horas o más, 9 horas o más, 10 horas o más, 12 horas o más, 14 horas o más, 16 horas o más, 18 horas o más, 20 horas o más, 22 horas o más, 24 horas o más, 28 horas o más, 32 horas o más, 36 horas o más, 40 horas o más, 44 horas o más, 48 horas o más, 52 horas o más, 56 horas o más, 60 horas o más, 64 horas o más, 68 horas o más, 72 horas o más, 76 horas o más, 80 horas o más, 84 horas o más, 88 horas o más, 92 horas o más o 96 horas o más. En otros aspectos de esta realización, la primera mezcla de disolventes reducida se incuba durante un período de tiempo de, por ejemplo, 1 hora o menos, 2 horas o menos, 3 horas o menos, 4 horas o menos, 5 horas o menos, 6 horas o menos, 7 horas o menos, 8 horas o menos, 9 horas o menos, 10 horas o menos, 12 horas o menos, 14 horas o menos, 16 horas o menos, 18 horas o menos, 20 horas o menos, 22 horas o menos, 24 horas o menos, 28 horas o menos, 32 horas o menos, 36 horas o menos, 40 horas o menos, 44 horas o menos, 48 horas o menos, 52 horas o menos, 56 horas o menos, 60 horas o menos, 64 horas o menos, 68 horas o menos, 72 horas o menos, 76 horas o menos, 80 horas o menos, 84 horas o menos, 88 horas o menos, 92 horas o menos o 96 horas o menos. En otros aspectos de esta realización, la primera mezcla de disolventes reducida se incuba durante un período de tiempo de, por ejemplo, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 48 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 48 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas.

[0026] Los aspectos de la presente memoria descriptiva, describen, en parte, la purificación de los uno o más cannabinoides cristalizados después de la incubación en la primera mezcla de disolventes reducida. En un aspecto de esta realización, la purificación de uno o más cannabinoides cristalizados se realiza usando filtración que da como resultado una colección de un licor madre.

[0027] Los aspectos de la presente memoria descriptiva, describen, en parte, la incubación de los uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una mezcla de segundo disolvente. La incubación del uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolventes disuelve al menos parcialmente el uno o más cannabinoides cristalizados. En aspectos de esta realización, la incubación de uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolventes se disuelve, por ejemplo, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95% del uno o más cannabinoides cristalizados. En otros aspectos de esta realización, la incubación del uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolventes se disuelve, por ejemplo, como máximo 50%, como máximo 55%, como máximo 60%, como máximo 65%, como máximo 70%, como máximo 75%, como máximo 80%, como máximo 85%, como máximo 90% o como máximo 95% de uno o más cannabinoides cristalizados. En otros aspectos de esta realización, la incubación de uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolventes se disuelve, por ejemplo, aproximadamente 50% a aproximadamente 95%, aproximadamente 55% a aproximadamente 95%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 95%, aproximadamente 75% a aproximadamente 95%, aproximadamente 80% a aproximadamente 95%, aproximadamente 85% a aproximadamente 95%, aproximadamente 90% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a 100%, aproximadamente 55% a 100%, aproximadamente 60% a 100%, aproximadamente 65% a 100%, aproximadamente 70% a 100%, aproximadamente 75% a 100%, aproximadamente 80% a 100%, aproximadamente 85% a 100%, aproximadamente 90% a 100% o aproximadamente 95% a 100%.

[0028] En general, la disolución de los uno o más cannabinoides en la segunda mezcla de disolventes es una función de temperatura y tiempo. En aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolvente se incuba a una temperatura de, por ejemplo, 20°C o más, 25°C o más, 30°C o más, 35°C o más, 40°C o más, 45°C o más, 50°C o más, 55°C o más o 60°C o más. En otros aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolventes se incuba a una temperatura de, por ejemplo, 20°C o inferior, 25°C o inferior, 30°C o inferior, 35°C o inferior, 40°C o inferior, 45°C o inferior, 50°C o inferior, 55°C o inferior o 60°C o inferior. En otros aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolventes se incuba a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 45°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 55°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C, aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C, aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C, aproximadamente 25°C a aproximadamente 45°C, aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C, aproximadamente 25°C a aproximadamente 55°C, aproximadamente 25°C a aproximadamente 60°C, aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C, aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C, aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C, aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C, aproximadamente 30°C a aproximadamente 55°C, aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C, aproximadamente 35°C a aproximadamente 40°C, aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C, aproximadamente 35°C a aproximadamente 50°C, aproximadamente 35°C a aproximadamente 55°C, aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C, aproximadamente 40°C a aproximadamente 45°C, aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C, aproximadamente 40°C a aproximadamente 55°C, aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C, aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C, aproximadamente 45°C a aproximadamente 60°C, aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C, aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C o aproximadamente 55°C a aproximadamente 60°C.

[0029] En aspectos de esta realización, se incuba la segunda mezcla de disolventes para un período de tiempo de, por ejemplo, en menos de 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, durante al menos 30 minutos, durante al menos 45 minutos, durante al menos 1 hora, durante al menos 1,25 horas, durante al menos 1,5 horas, durante al menos 1,75 horas, durante al menos 2 horas, durante al menos 2,25 horas, durante al menos 2,5 horas, durante al menos 2,75 horas, durante al menos al menos 3,0 horas, al menos 3,25 horas, al menos 4,5 horas, al menos 4,75 horas o al menos 5,0 horas. En otros aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolventes se incuba durante un período de tiempo de, por ejemplo, como máximo 5 horas, como máximo 4,75 horas, como máximo 4,5 horas, como máximo 4,25 horas, como máximo 4,0 horas, para como máximo 3,75 horas, para como máximo 3,5 horas, para como máximo 3,25 horas, para como máximo 3,0 horas, para como máximo 2,75 horas, para como máximo 2,5 horas, para como máximo 2,25 horas, para como máximo 2,0 horas, a aproximadamente 1,75 horas, como máximo 1,5 horas, como máximo 1,25 horas, como máximo 1,25 horas, como máximo 1,0 horas, como máximo 45 minutos, como máximo 30 minutos o como máximo 15 minutos. En otros aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un período de tiempo de, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3,0 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2,25 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1,75 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,25

horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,75 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,25 horas, o aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1 hora.

5 **[0030]** Los aspectos de la presente memoria descriptiva, describen, en parte, la incubación de la segunda mezcla de disolventes de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides. Generalmente, la cristalización de uno o más cannabinoides en la segunda mezcla de disolventes es función de la temperatura y el tiempo. En aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolvente se incuba a una temperatura de, por ejemplo, -70°C o superior, -60°C o superior, -50°C o superior, -40°C o superior, -30°C o superior, -20°C o superior o 0°C o superior, 4°C o superior, 8°C
10 o superior, 12°C o superior, 16°C o superior, 20°C o superior, 24°C o superior o 28°C o superior. En otros aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolvente se incuba a una temperatura de, por ejemplo, -70°C o inferior, -60°C o inferior, -50°C o inferior, -40°C o inferior, -30°C o inferior, -20°C o inferior o 0°C o superior, 4°C o inferior, 8°C o inferior, 12°C o inferior, 16°C o inferior, 20°C o inferior, 24°C o inferior o 28°C o inferior. En otros aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolventes se incuba a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente -70°C
15 a aproximadamente 40°C, -70°C a aproximadamente 30°C, -70°C a aproximadamente 20°C, -70°C a aproximadamente 10°C, -70°C a aproximadamente 0°C, -20°C a aproximadamente 40°C, -20°C a aproximadamente 30°C, -20°C a aproximadamente 20°C, -20°C a aproximadamente 10°C, -20°C a aproximadamente 0°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 15°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 4°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 8°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 12°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 0°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 8°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 12°C aproximadamente 4°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 4°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 12°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 8°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 16°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 20°C, ab fuera 12°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 12°C a aproximadamente 28°C,
20 aproximadamente 16°C a aproximadamente 20°C, aproximadamente 16°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 16°C a aproximadamente 28°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 24°C, aproximadamente 20°C a aproximadamente 28°C o aproximadamente 24°C a aproximadamente 28°C.

[0031] En aspectos de esta realización, se incuba la segunda mezcla de disolventes para un período de tiempo de, por ejemplo, 1 hora o más, 2 horas o más, 3 horas o más, 4 horas o más, 5 horas o más, 6 horas o más, 7 horas o más, 8 horas o más, 9 horas o más, 10 horas o más, 12 horas o más, 14 horas o más, 16 horas o más, 18 horas o más, 20 horas o más, 22 horas o más, 24 horas o más, 28 horas o más, 32 horas o más, 36 horas o más, 40 horas o más, 44 horas o más, 48 horas o más, 52 horas o más, 56 horas o más, 60 horas o más, 64 horas o más, 68 horas o más, 72 horas o más, 76 horas o más, 80 horas o más, 84 horas o más, 88 horas o más, 92 horas o más o 96 horas o más. En otros aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un período de tiempo de, por ejemplo, 1 hora o menos, 2 horas o menos, 3 horas o menos, 4 horas o menos, 5 horas o menos, 6 horas o menos, 7 horas o menos, 8 horas o menos, 9 horas o menos, 10 horas o menos, 12 horas o menos, 14 horas o menos, 16 horas o menos, 18 horas o menos, 20 horas o menos, 22 horas o menos, 24 horas o menos, 28 horas o menos, 32 horas o menos, 36 horas o menos, 40 horas o menos, 44 horas o menos, 48 horas o menos, 52 horas o menos, 56 horas o menos, 60 horas o menos, 64 horas o menos, 68 horas o menos, 72 horas o menos, 76 horas o menos, 80 horas o menos, 84 horas o menos, 88 horas o menos, 92 horas o menos o 96 horas o menos. En otros aspectos de esta realización, la segunda mezcla de disolventes se incuba durante un período de tiempo de, por ejemplo, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 72 horas,

aproximadamente 8 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 16 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 24 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 96 horas, aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 48 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas o aproximadamente 72 horas a aproximadamente 96 horas.

[0032] Los aspectos de la presente memoria descriptiva describen, en parte, la purificación de los uno o más cannabinoides cristalizados obtenidos a partir de la segunda mezcla de disolventes. En un aspecto de esta realización, el uno o más cannabinoides cristalizados se purifica usando filtración que da como resultado una colección de un licor madre.

[0033] Los métodos descritos pueden comprender además la incubación de la solución madre de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides. El uno o más cannabinoides se pueden cristalizar usando las mismas condiciones de temperatura y tiempo usadas para cristalizar el uno o más cannabinoides de la primera mezcla reducida de disolvente y/o el segundo disolvente o mezcla de disolventes.

[0034] El resultado de los métodos descritos es una preparación sustancialmente pura de uno o más cannabinoides. Una preparación "sustancialmente pura" de un cannabinoide o un ácido cannabinoide se define como una preparación que tiene una pureza cromatográfica (del cannabinoide o ácido cannabinoide deseado) de 90% o superior, 91% o superior, 92% o superior, 93% o superior, 94% o superior, 95% o superior, 96% o superior, 97% o superior, 98% o superior o 99% o superior según lo determinado por la normalización del área de un perfil de HPLC o por un porcentaje de cuantificación de pureza respecto a un estándar comercial certificado.

[0035] En un aspecto de esta realización, los métodos descritos dan como resultado que la purificación de CBGA tenga una pureza que es 90% o superior, 91% o superior, 92% o superior, 93% o superior, 94% o superior, 95% o superior, 96% o superior, 97% o superior, 98% o superior o 99% o superior según lo determinado por la normalización del área de un perfil de HPLC o por un porcentaje de cuantificación de pureza respecto a un estándar comercial certificado. En un aspecto de esta realización, los métodos descritos dan como resultado que la purificación de CBG tenga una pureza que es 90% o superior, 91% o superior, 92% o superior, 93% o superior, 94% o superior, 95% o superior, 96% o superior, 97% o superior, 98% o superior o 99% o superior según lo determinado por la normalización del área de un perfil de HPLC o por un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un estándar comercial certificado. En un aspecto de esta realización, los métodos descritos dan como resultado que la purificación de CBD tenga una pureza que es 90% o superior, 91% o superior, 92% o superior, 93% o superior, 94% o superior, 95% o superior, 96% o superior, 97% o superior, 98% o superior o 99% o superior según lo determinado por la normalización del área de un perfil de HPLC o por un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un estándar comercial certificado.

[0036] Los métodos descritos pueden lograr preparaciones sustancialmente puras de uno o más cannabinoides sin el uso de técnicas cromatográficas. Dicho de otra manera, los métodos descritos no utilizan técnicas cromatográficas para purificar el uno o más cannabinoides. Por lo tanto, en una realización, los métodos descritos dan como resultado una preparación sustancialmente pura de uno o más cannabinoides sin el uso de técnicas cromatográficas. En un aspecto de esta realización, los métodos descritos dan como resultado una preparación sustancialmente pura de CBGA sin el uso de técnicas cromatográficas. En otro aspecto de esta realización, los métodos descritos dan como resultado una preparación sustancialmente pura de CBG sin el uso de técnicas cromatográficas. En otro aspecto más de esta realización, los métodos descritos dan como resultado una preparación sustancialmente pura de CBD sin el uso de técnicas cromatográficas.

[0037] El término "cannabinoide crudo", "cannabinoide en bruto" o "producto enriquecido en un cannabinoide dado" abarca preparaciones que tienen al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, o al menos 90% de pureza cromatográfica para el cannabinoide deseado. Tal producto generalmente contendrá una mayor proporción de impurezas, materiales no diana y otros cannabinoides que una preparación "sustancialmente pura".

Cannabinoides

[0038] Los cannabinoides purificados por los métodos descritos no están particularmente limitados e incluyen cannabinoides de tipo cannabigerol (tipo CBG); cannabinoides de tipo cannabícromeno (tipo CBC); cannabinoides de tipo cannabidiol (tipo CBD); cannabinoides de tipo tetrahidrocannabinol (tipo THC); cannabinoides de tipo cannabínol (tipo CBN); y derivados de los mismos. Los derivados cannabinoides pueden no ser cannabinoides. Sin embargo, su química se reconoce como derivada del cannabigerol, el cannabínol o el cannabidiol. Por ejemplo, los cannabinoides de interés incluyen los siguientes y sus ácidos correspondientes: CBG (Cannabigerol), CBC (Cannabícromeno), CBL (Cannabíciclol), CBV (Cannabivarina), THCV (Tetrahidrocannabivarina), CBDV (Cannabidivarina), CBCV (Cannabícromevarina) (Cannabigerovarina), CBGM (Éter de Monometilo de Cannabigerol), THC (tetrahidrocannabinol), CBT (tipo Cannabicitran), Iso-THC (tipo Iso-Tetrahidrocannabinol) y CBE (tipo Cannabielsoin). En el material vegetal fresco del cannabis, la mayoría de los cannabinoides están presentes en forma de ácido carboxílico conocido como ácidos cannabinoides o "ácidos cannabinoides". Las formas fenólicas libres de los cannabinoides también se conocen como cannabinoides neutros.

[0039] Los métodos descritos pueden usarse para extraer/purificar cannabinoides o ácidos cannabinoides a partir de cualquier material vegetal se sabe que contienen tales cannabinoides o ácidos cannabinoides. La fuente de los cannabinoides es el material vegetal. El término "material vegetal" abarca una planta o parte de la planta (por ejemplo, corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutas, semillas, bayas o partes de los mismos), así como exudados, resinas y extractos de plantas, e incluye material que cae dentro de la definición de "materia prima botánica" en la Guía para el Proyecto de Guía de Productos Botánicos de la Industria, agosto de 2000, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU., Centro de Administración de Alimentos y Medicamentos para la Evaluación e Investigación de Medicamentos.

[0040] Los métodos descritos pueden usarse para extraer/purificar cannabinoides o ácidos cannabinoides a partir de cualquier material vegetal se sabe que contienen tales cannabinoides o ácidos cannabinoides. Por lo general, pero no necesariamente, el "material vegetal" se derivará de una o más plantas de cannabis. Las plantas de las que se pueden aislar los cannabinoides incluyen: *Cannabis sp.* incluyendo *Cannabis sativa* L. y todas las subespecies, la supuesta especie *Cannabis indica* Lam., *Cannabis ruderalis* Janisch e híbridos y variedades de los mismos, como se discute más adelante. La planta *Cannabis sativa* L. puede ser de la variedad Carma o de cualquier otra variedad del quimiotipo IV, cuyo cannabinoide principal es CBG o CBGA (Meijer EP, Hammond KM. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. (II): Cannabigerol predominant plants. *Euphytica*. 2005. 145:189-198.) o de cualquier variedad perteneciente al quimiotipo II o III (de Meijer EP, Bagatta M, Carboni A, Crucitti P, Moliterni VM, Ranalli P, Mandolino G. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics* 2003. ene; 163 (1): 335-46).

[0041] En una realización, los métodos descritos utilizan material de la planta *Cannabis sativa* variedad L. perteneciente a quimiotipo IV, que tiene CBGA/CBG como cannabinoides principales. En otra realización, los métodos descritos utilizan material de la planta *Cannabis sativa* L. variedad perteneciente al quimiotipo III, que tiene CBGA/CBD como cannabinoides principales. En otra realización más, los métodos divulgados usan material de la planta *Cannabis sativa* L. variedad perteneciente al quimiotipo II, que tiene THCACBDA/THC-CBD como cannabinoides principales.

[0042] El término "Planta de cannabis(s)" abarca *Cannabis sativa* de tipo silvestre y también sus variantes, incluyendo quimiovariedades del cannabis (variedades caracterizadas en virtud de su composición química) que contienen naturalmente diferentes cantidades de los cannabinoides individuales, también *Cannabis sativa* subespecie L. *indica* incluyendo las variantes *var. indica* y *var. kafiristanica*, *Cannabis indica* y también plantas que son el resultado de cruces genéticos, autocruces o híbridos de los mismos. El término "material vegetal de cannabis" debe interpretarse en consecuencia como un material vegetal derivado de una o más plantas de cannabis. Para evitar dudas, se declara que el "material vegetal de cannabis" incluye el cannabis a base de hierbas y la biomasa de cannabis seca.

[0043] "Material vegetal de cannabis descarboxilado" se refiere a material de planta de cannabis que ha sido objeto de una etapa de descarboxilación a fin de convertir ácidos cannabinoides para los cannabinoides libres correspondientes.

Resinas

[0044] La "resina" tal como se usa en el presente documento incluye resinas producidas a partir de cualquiera de los tipos de plantas discutidos anteriormente, y en una realización, incluye productos de las glándulas de resina acechadas de *Cannabis sp.*, incluyendo la especie putativa *Cannabis indica*, la especie *Cannabis sativa* y *Cannabis ruderalis*, e híbridos o variedades de los mismos. Estas glándulas de resina acechadas pueden provenir de plantas femeninas, no fertilizadas o fertilizadas o de variedades dioicas o monoicas de cannabis.

[0045] El método de la invención hace que sea posible aislar los cannabinoides de interés (por ejemplo, CBG, CBGA o CBD) directamente por cristalización con un disolvente no polar (por ejemplo, hexano o pentano), de la planta, de resina o extractos obtenidos de la planta, si el extracto se obtiene con pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gases refrigerantes (p. ej.:1,1,1,2-Tetrafluoroetano (R134a)) o, CO₂ líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de estos solventes. En esta realización, el método divulgado obtiene los cannabinoides de interés (por ejemplo, CBG, CBGA o CBD) con una pureza del 60%

al 85%, que se denominará "crudo" con un alto rendimiento y además con una pureza de al menos 60%, al menos 61%, al menos 62%, al menos 63%, al menos 64% al menos 65%, al menos 66%, al menos 67%, al menos 68%, al menos 69%, al menos 70%, al menos 71%, al menos 72%, al menos 73%, al menos 74% al menos 75%, al menos 76%, al menos 77%, al menos 78%, al menos 79%, al menos 80%, al menos 81%, al menos 82%, al menos 83%, al menos 84% o al menos 85% (el rendimiento varía entre 50%-90% dependiendo del tipo de materia prima vegetal o el tipo de extracto). Con las recristalizaciones posteriores de esta composición "cruda" en un disolvente no polar (p. ej., hexano), es posible obtener una pureza superior al 90%, logrando una pureza del 95% de CBG, CBGA y CBD sin utilizar técnicas cromatográficas, y además, en donde la pureza es mayor que 90%, mayor que 91%, mayor que 92%, mayor que 93%, mayor que 94% o mayor que 95%, mayor que 96%, mayor que 97%, mayor que 98%, mayor que 99% de CBG, CBGA y CBD sin utilizar técnicas cromatográficas.

[0046] El disolvente no polar usado para obtener un extracto crudo en el método de la invención ofrece buenos resultados con extractos obtenidos con cualquiera de pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éteres de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, éter dietílico, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gases refrigerantes (p. ej.: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a)) y CO₂ líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de estos disolventes.

Aislamiento de ácidos cannabinoides

[0047] En formas de realización en donde el método que se utiliza es para el aislamiento de ácidos cannabinoides, un disolvente acidificado de extracción para preparar el extracto inicial se puede usar opcionalmente para asegurar la extracción de altos niveles de ácidos cannabinoides. El objetivo principal de esta acidificación es prevenir/minimizar la ionización del ácido cannabinoide, que de lo contrario podría afectar negativamente el proceso de purificación. En una realización, el método usa disolventes no polares acidificados, de los tipos descritos anteriormente. La acidificación se puede lograr mediante la adición de un pequeño volumen de ácido al disolvente. En general, es suficiente agregar un ácido relativamente débil, como el ácido acético. Para cualquier proceso de purificación dado, la cantidad óptima y el tipo de ácido utilizado pueden determinarse empíricamente. Un ejemplo de un solvente acidificado es ácido acético al 0,1% en hexano. Otros solventes incluyen pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éteres de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gas refrigerante 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a), CO₂ líquido, CO₂ subcrítico o CO₂ supercrítico o mezclas de estos disolventes Este es el disolvente de extracción de elección para preparar un extracto inicial a partir de la puesta en material vegetal en la preparación de ácidos cannabinoides.

Aislamiento de cannabigerol, cannabidiol o tetrahidrocannabinol-previa descarboxilación

[0048] En realizaciones del método en donde se desea purificar cannabinoides libres, en vez de los ácidos cannabinoides, el material vegetal se puede someter a una etapa de descarboxilación. El objetivo del paso de descarboxilación es convertir los ácidos cannabinoides presentes en el material vegetal en los correspondientes cannabinoides libres. La descarboxilación se puede llevar a cabo calentando el material vegetal a una temperatura definida durante un período de tiempo adecuado. La descarboxilación de los ácidos cannabinoides es una función del tiempo y la temperatura, por lo tanto, a temperaturas más altas, se tomará un período de tiempo más corto para la descarboxilación completa de una cantidad dada de ácido cannabinoide. En la selección de las condiciones apropiadas para la descarboxilación se debe tener en cuenta, sin embargo, la minimización de la degradación térmica de los cannabinoides farmacológicos deseables en productos de degradación indeseables, en particular la degradación térmica del Δ^9 THC a cannabinoil (CBN).

[0049] Por lo tanto, en otra realización de los presentes métodos, cannabigerol (CBG), cannabidiol (CBD) cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabinol (THC) o tetrahidrocannabinol (THCV) se aíslan y purifican, y en donde antes de realizar el paso (a), el material vegetal, la resina o los extractos de la planta se descarboxilan durante al menos aproximadamente 1 hora, 1,1 horas, 1,2 horas, 1,3 horas, 1,4 horas, 1,5 horas, 1,6 horas, 1,7 horas, 1,8 horas, 1,9 horas, 2 horas, 2,1 horas, 2,2 horas, 2,3 horas, 2,4 horas, 2,5 horas, 2,6 horas, 2,7 horas, 2,8 horas, 2,9 horas, 3 horas, 3,1 horas, 3,2 horas, 3,3 horas, 3,4 horas, 3,5 horas, 4 horas, 4,5 horas, 5 horas, 5,5 horas, 6 horas, 6,5 horas, 7 horas, 7,5 horas, 8 horas a aproximadamente 60°C, 65°C, 70°C, 75°C, 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, 105°C, 110°C, 111°C, 112°C, 113°C, 114°C, 115°C, 116°C, 117°C, 118°C, 119°C, 120°C, 121°C, 122°C, 123°C, 124°C, 125°C, 126°C, 127°C, 128°C, 129°C o 130°C, 135°C, 140°C, 145°C, 150°C, 155°C, 160°C, 165°C, 170°C, 175°C o 180°C. En una realización, la descarboxilación se realiza durante al menos 2 horas a una temperatura de 120°C. En una realización, la descarboxilación se lleva a cabo durante al menos 1 hora a una temperatura de 150°C.

[0050] En una realización, la descarboxilación se realiza a una temperatura de al menos 60°C, 65°C, 70°C, 75°C, 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, 105°C, 110°C, 115°C, 120°C, 125°C, 130°C, 135°C, 140°C, 145°C, 150°C, 155°C, 160°C, 165°C, 170°C, 175°C o 180°C. En una realización, la descarboxilación se realiza a una temperatura máxima de 175°C, 170°C, 165°C, 160°C, 155°C, 150°C, 145°C, 140°C, 135°C, 130°C, 125°C, 120°C, 115°C, 110°C, 100°C, 95°C, 90°C, 85°C, 80°C, 75°C, 70°C, 65°C, o 60°C. En una realización, la descarboxilación se realiza a una temperatura que varía de 60°C a 180°C, que varía de 70°C a 175°C, 75°C a 170°C, 80°C a 165°C, 85°C a 160°C, 90°C a 155°C, 95°C a 150°C, 100°C a 145°C, 105°C a 140°C, 110°C a 135°C, 115°C a 130°C, o 120°C a 130°C.

[0051] En una realización, la descarboxilación se lleva a cabo durante un período que va desde al menos aproximadamente 1 hora a 10 horas. En un aspecto, la descarboxilación se realiza durante un período de aproximadamente al menos 1 hora, al menos 1,1 horas, al menos 1,2 horas, al menos 1,3 horas, al menos 1,4 horas, al menos 1,5 horas, al menos 1,6 horas, al menos 1,7 horas, al menos 1,75 horas, al menos 1,8 horas al menos 1,9 horas, al menos 2,0 horas, al menos 2,1 horas, al menos 2,2 horas, al menos 2,25 horas, al menos 2,3 horas, al menos 2,4 horas, al menos 2,5 horas, al menos 2,75 horas, al menos 3,0 horas, al menos 3,25 horas, al menos 3,5 horas, al menos 3,75 horas, al menos 4,0 horas, al menos 4,25 horas, al menos 4,5 horas, al menos 4,5 horas, al menos 4,75 horas, al menos 5,0 horas, al menos 5,5 horas, al menos 6,0 horas, al menos 6,5 horas, al menos 7,0 horas, al menos 8,0 horas, al menos 8,5 horas, al menos 9,0 horas, al menos 9,5 horas, o al menos 10 horas. En un aspecto, la descarboxilación se realiza como máximo durante 10 horas, como máximo 9,5 horas, como máximo 9,0 horas, como máximo 8,5 horas, como máximo 8,5 horas, como máximo 7,5 horas, como máximo 7,0 horas, como máximo 6,5 horas, como mínimo más de 6,0 horas, como máximo 5,5 horas, como máximo 5,0 horas, como máximo 4,75 horas, como máximo 4,5 horas como máximo 4,25 horas, como máximo 4,0 horas, como máximo 3,75 horas, como máximo 3,5 horas, como máximo 3,25 horas, como máximo 3,0 horas, como máximo 2,75 horas, como máximo 2,5 horas como máximo 2,25 horas, o como máximo 2,0 horas.

[0052] Siguiendo los métodos descritos, con el fin de aumentar la pureza del compuesto cannabinoide a valores mayores que 98% a cromatografía puede llevarse a cabo. Se pueden utilizar técnicas de cromatografía convencionales como Flash, HPLC preparativa e incluso técnicas de cromatografía líquido-líquido como la cromatografía de contracorriente (CCC) o la cromatografía de partición centrífuga (CPC).

[0053] En otra realización, el método divulgado proporciona una etapa cromatográfica que se lleva a cabo antes de cada etapa de cristalización. En una realización, se puede agregar una etapa cromatográfica a los presentes métodos. En una realización, la técnica cromatográfica puede incluir cromatografía en columna (tal como cromatografía FLASH o HPLC) y cromatografía líquido:líquido (tal como cromatografía en contracorriente y cromatografía de partición centrífuga). En una realización, los pasos de la cromatografía de contracorriente (CCC) o la cromatografía de partición centrífuga (CPC) son opcionales, y pueden incluirse después de uno o más de los otros pasos. En un aspecto de la realización cromatográfica, la etapa cromatográfica se aplica después de cada etapa de cristalización (por ejemplo, después del paso (c), (e), (h) o (i)).

[0054] Tanto CCC y CPC son métodos cromatográficos de base líquida, donde tanto la fase estacionaria como la fase móvil son líquidos. Al eliminar los soportes sólidos, se evita la adsorción permanente del analito en la columna y se puede lograr una alta recuperación del analito. El instrumento también se cambia fácilmente entre los modos de operación de fase normal y de fase inversa simplemente cambiando las fases móvil y estacionaria. Con la cromatografía líquida, la operación está limitada por la composición de las columnas y los medios disponibles comercialmente para el instrumento. Casi cualquier par de soluciones inmiscibles se pueden usar en líquido: cromatografía líquida, siempre que la fase estacionaria se pueda retener con éxito. En una realización, la fase móvil es orgánica y/o no polar, y la fase estacionaria es el reactivo acuoso y/o polar.

[0055] Costes de solventes para líquido: cromatografía líquida también son más bajos en general que para los líquidos de alta eficacia cromatografía (HPLC), y el costo de la compra y la eliminación de adsorbentes sólidos es eliminado. Otra ventaja es que los experimentos realizados en el laboratorio pueden escalarse a volúmenes industriales. Cuando GC o HPLC se lleva a cabo con grandes volúmenes, la resolución se pierde debido a problemas con las relaciones superficie-volumen y la dinámica de flujo; esto se evita cuando ambas fases son líquidas.

[0056] En una realización, la fase orgánica móvil puede incluir hexano, ciclohexano, o heptano. En una realización, la fase estacionaria puede incluir etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo y/o agua. En una realización, la fase móvil es hexano, ciclohexano, o heptano y la fase estacionaria es agua y etanol, metanol o isopropanol. En una realización, la fase móvil es heptano, y la fase estacionaria es acetona y acetonitrilo.

[0057] En cromatografía a contracorriente (CCC) y cromatografía de partición centrífuga (CPC), se utiliza un sistema de dos fases. En una realización de los métodos que se mencionan actualmente, el sistema de dos fases incluye Hexano:Etanol:Agua utilizado en proporciones de (20:19:1) a (20:8:12), en una realización, utilizando proporciones de (20:13:7) para el aislamiento de cannabinoides de tipo CBG, utilizando relaciones de (20:14: 6) para el aislamiento de CBD y CBDV, utilizando relaciones de (20:17: 3) para el aislamiento de THC y THCV o utilizando un gradiente inverso La fase se ejecuta con etanol y mezcla de agua como fase móvil aumentando la concentración de etanol gradualmente de la proporción (20:12:8) a (20:18:2), con sustituciones de heptano y/o ciclohexano con hexano y metanol o isopropanol en lugar de etanol, con la fase orgánica del hexano como fase móvil o el sistema de dos fases.

[0058] Otra realización de los presentes procedimientos incluye un sistema de dos fases que tiene Hexano:Etanol:Agua en proporciones que van de 20:20:1 a 20:1:20 y de 20:1:5 a 20:1:10 y de 1:20:10 a 30:20:1. Por ejemplo, la relación de hexano a etanol puede variar de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 20:1, por ejemplo, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:10, aproximadamente 3:20, aproximadamente 4:20, 5:20, aproximadamente 6:20, aproximadamente 7:20, aproximadamente 8:20, aproximadamente 9:20, aproximadamente 10:20, aproximadamente 11:20, aproximadamente 12:20, aproximadamente 13:20, aproximadamente 14:20, aproximadamente 15:20, aproximadamente 16:20, aproximadamente 17:20, aproximadamente 18:20,

aproximadamente 19:20, aproximadamente 20:20, aproximadamente 20:19, aproximadamente 20:18, aproximadamente 20:17, aproximadamente 20:16, aproximadamente 20:15, aproximadamente 20:14, aproximadamente 20:13, aproximadamente 20:12, aproximadamente 20:11, aproximadamente 20:10, aproximadamente 20:9, aproximadamente 20:8, aproximadamente 20:7, aproximadamente 20:6, aproximadamente 20:5, aproximadamente 20:4, aproximadamente 20:3, aproximadamente 20:2, o aproximadamente 20:1. De manera similar, la relación de etanol a agua puede variar de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20, por ejemplo, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:10, aproximadamente 3:20, aproximadamente 4:20, 5:20, aproximadamente 6:20, aproximadamente 7:20, aproximadamente 8:20, aproximadamente 9:20, aproximadamente 10:20, aproximadamente 11:20, aproximadamente 12:20, aproximadamente 13:20, aproximadamente 14:20, aproximadamente 15:20, aproximadamente 16:20, aproximadamente 17:20, aproximadamente 18:20, aproximadamente 19:20, aproximadamente 20:20, aproximadamente 20:19, aproximadamente 20:18, aproximadamente 20:17, aproximadamente 20:16, aproximadamente 20:15, aproximadamente 20:14, aproximadamente 20:13, aproximadamente 20:12, aproximadamente 20:11, aproximadamente 20:10, aproximadamente 20:9, aproximadamente 20:8, aproximadamente 20:7, aproximadamente 20:6, aproximadamente 20:5, aproximadamente 20:4, aproximadamente 20:3, aproximadamente 20:2 o aproximadamente 20:1.

[0059] En un aspecto, la proporción de Hexano:Etanol:Agua es de (20:19:1) a (20:8:12), y con sustituciones de heptano y/o ciclohexano con hexano y metanol y/o isopropanol en lugar de etanol, con la fase orgánica del hexano como fase móvil o el sistema de dos fases. En particular, las relaciones del sistema de dos fases Hexano:Etanol:Agua son (20:13:7) para el aislamiento de los cannabinoides de tipo CBG, (20:14:6) para el aislamiento de los cannabinoides de tipo CBD y (20:17:3) para aislar los cannabinoides de tipo THC o usando un gradiente de fase inversa con mezcla de etanol y agua como fase móvil aumentando la concentración de etanol gradualmente de la proporción (20:12:8) a (20:18:2).

[0060] También se describe un método, en donde el sistema de dos fases, se utiliza Hexano:Etanol:Agua, y sustituciones de heptano y/o ciclohexano con hexano y metanol y/o isopropanol en lugar de etanol, con la fase orgánica de hexano como móvil fase en las técnicas cromatográficas de CPC y CCC para aislar y/o purificar los cannabinoides que están presentes en extractos hechos con pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahydrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gases refrigerantes (p. ej.: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a)) o, CO₂ líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de estos solventes de cualquier variedad y quimiotipo de la planta Cannabis sativa L.

[0061] Por lo tanto, una realización del método de la invención incluye antes de cada paso de cristalización (por ejemplo, después del paso (c), (e), (h) o (i)) una cromatografía en contracorriente (CCC) o una cromatografía de reparto centrífuga (CPC) se llevan a cabo para aislar y purificar los cannabinoides:tetrahydrocannabinol (THC), tetrahydrocannabidivarina (THCV), ácido tetrahydrocannabinólico (THCA), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV) y ácido cannabidiólico (CBDA).

[0062] Otra realización es el método, en donde cannabigerol (CBG), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), tetrahydrocannabinol (THC) o tetrahydrocannabidivarina (THCV) se aíslan y purifican, y en donde antes de realizar el paso (a), el material vegetal o la resina de dicha planta se descarboxilan al menos a 120°C durante 2 horas.

[0063] Otra realización es el método, en donde el paso (a) se repite al menos una vez. En una realización, el paso (a) se repite 2 veces o 3 veces. Otra realización es el método, en donde el tiempo en el paso (a) es de al menos aproximadamente 60 minutos.

[0064] Otra realización es el método, en donde el paso (i) se repite al menos una vez. En una realización, el paso (i) se repite 2 veces o 3 veces.

[0065] Otra realización es el método de la invención, en donde la temperatura en las etapas (d) y (g) es de al menos aproximadamente -30°C. En un aspecto, la temperatura varía de -30°C a 30°C, -25°C a 30°C, -20°C a 30°C, -10°C a 30°C, -5°C a 30°C, 0°C a 30°C, 5°C a 30°C, 10°C a 30°C, -30°C a 25°C, -25°C a 25°C, -20°C a 25°C, -10°C a 25°C, -5°C a 25°C, 0°C a 25°C, 5°C a 25°C, 10°C a 25°C, -30°C a 20°C, -25°C a 20°C, -20°C a 20°C, -10°C a 20°C, -5°C a 20°C, 0°C a 20°C, 5°C a 20°C, 10°C a 20°C. En un aspecto, las temperaturas varían de aproximadamente -20°C a aproximadamente 6°C. En un aspecto, la temperatura es al menos -30°C, -25°C, -20°C, -15°C, -10°C, -5°C, -4°C, 0°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 25°C o 30°C. En un aspecto, la temperatura es como máximo: -10°C, -5°C, -4°C, 0°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 25°C, o 30°C.

[0066] Otra realización es el método, en donde el tiempo en el paso (d) es al menos aproximadamente 0,5 horas a al menos aproximadamente 108 horas. En un aspecto, el tiempo en el paso (d) puede variar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 108 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 108 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 108 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 108 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 108 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 108 horas, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 108 horas, de aproximadamente 12 horas a

48 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas, 1 hora a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de 1 hora a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, o de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 12 horas. En un aspecto, el tiempo en el paso (g) varía de 1 hora a 96 horas, 1 hora a 72 horas, 1 hora a 48 horas, 1 hora a 24 horas, o 1 hora a 12 horas.

Caracterización del producto resultante

[0068] En una realización, los métodos presentes de obtener un producto cannabinoide sustancialmente puro. Una preparación "sustancialmente pura" de un cannabinoide o un ácido cannabinoide se define como una preparación que tiene una pureza cromatográfica (del cannabinoide o ácido cannabinoide deseado) mayor que 90%, mayor que 91%, mayor que 92%, mayor que 93%, mayor que 94%, mayor que 95%, mayor que 96%, mayor que 97%, mayor que 98%, mayor que 99% y mayor que 99,5%, según lo determinado por la normalización del área de un perfil de HPLC o por cuantificación por HPLC con un estándar comercial certificado.

[0069] La pureza de CBG y CBD se expresan como cuantificación de HPLC con el estándar comercial certificado de THCP Pharm GMB se muestra en la FIG. 3 y 5. La pureza de CBGA se expresa como % del área de pico de HPLC normalizada mostrada en la FIG. 1.

[0070] Las condiciones de HPLC usadas para probar la pureza cannabinoide donde lo siguiente: Columna: Mar Mediterráneo, C18, partícula de tamaño 3 µm, 250 mm x 4,6 mm; Fase móvil: agua y metanol con amonio de formiato; Det.: DAD, 210 nm (CBG y CBD) y 270 nm (CBGA); Inj.: 10 µl; Horno: 34°C.

[0071] Los patrones de difracción de cristalografía de rayos X también fueron estudiados y se muestran en la FIG. 2, 4 y 6.

Productos obtenidos por Métodos

[0072] Los presentes métodos obtienen una composición que incluye un cannabinoide sustancialmente puro o ácido cannabinoide en forma líquida o sólida. Por ejemplo, el producto final puede aplicarse mientras está en su forma cristalina o puede disolverse o formularse adicionalmente en un líquido, polvo o tableta comprimida. En una realización, los presentes métodos obtienen un cannabinoide cristalino en forma de polvo. En otra realización, los presentes métodos obtienen una solución cannabinoide.

[0073] El producto obtenido en este documento puede ser incorporado o formularse en productos adecuados para uso farmacéutico, la ingestión de recreo (por ejemplo, suplementos alimenticios, nutricoséuticos), o como inhalantes recreativas (por ejemplo, los cigarrillos y/o aceites o líquidos para cigarrillos electrónicos/vape/productos de cachimba o incienso).

[0074] Por supuesto, trabajar con plantas de cannabis y cannabinoides puede requerir una licencia del gobierno o la aprobación en algunos territorios, pero a menudo se pueden obtener para fines medicinales. Dicho esto, los métodos actuales no excluyen el uso del producto como un producto no medicinal, con las aprobaciones gubernamentales correspondientes.

Producto farmacéutico

[0075] Los presentes métodos en una forma de realización producen un producto que puede ser incluido en un producto farmacéutico, la preparación medicinal, o medicamento (en adelante "productos farmacéuticos"). Tales farmacéuticos productos se pueden formular como líquidos, tabletas, cápsulas, microcápsulas, parches transdérmicos, geles, espumas, aceites, aerosoles, polvos, cremas, películas, pulverizaciones, óvulos, infusiones, tés, decocciones,

etc.

- 5 **[0076]** Los productos obtenidos por los presentes métodos pueden ser incluidos en una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente producto o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica comprende CBGA, CBG, CBD o cualquier combinación de los mismos. En un aspecto preferido de esta realización, una composición farmacéutica comprende CBD.
- 10 **[0077]** El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier otro ingrediente que el compuesto resultante de los métodos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos y métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).
- 15 **[0078]** Los compuestos descritos pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones tanto sólidas como líquidas.
- 20 **[0079]** Las formulaciones sólidas incluyen comprimidos, cápsulas (que contienen partículas, líquidos, microcápsulas, o polvos), pastillas (incluyendo pastillas llenas de líquido), chicles, multi- y nano-partículas, geles, soluciones sólidas, preparaciones liposomales, preparaciones microencapsuladas, cremas, películas, óvulos y aerosoles.
- 25 **[0080]** Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de una bolsita.
- 30 **[0081]** Los compuestos descritos también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida, de desintegración rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).
- 35 **[0082]** Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación.
- 40 **[0083]** Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso o del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.
- 45 **[0084]** Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas para una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 50 **[0085]** Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato dibásico de fosfato de calcio.
- 55 **[0086]** Los comprimidos pueden también comprender opcionalmente de agentes activos de superficie, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso de la tableta, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso de la tableta.
- 60 **[0087]** Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de magnesio estearato con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden de 0,25% en peso a 10% en peso, de 0,5% en peso a 3% en peso de la tableta.
- [0088]** Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.
- 65 **[0089]** Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80% de drogas, de aproximadamente 10% en peso a aglutinante de aproximadamente 90% en peso, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85%

en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

5 **[0090]** Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de tabletas o porciones de mezclas pueden alternativamente ser húmedas, secas o granuladas en estado fundido, congeladas en estado fundido o extruidas antes de formar tabletas. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; incluso puede estar encapsulada.

10 **[0091]** La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

15 **[0092]** Las películas orales consumibles son típicamente flexibles formas hinchables en agua película delgada de dosificación soluble en agua o que pueden ser de disolución rápida o mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un solvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función. El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el rango de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el rango de 30 a 80% en peso. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, saborizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes refrescantes, codisolventes (incluidos aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor. Las películas se preparan típicamente mediante secado por evaporación de películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte de soporte despegable o papel. Esto puede hacerse en un horno o túnel de secado, típicamente un secador de revestimiento combinado, o por liofilización o aspiración.

25 **[0093]** Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

30 **[0094]** Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la patente de los Estados Unidos. Nº 6,106,864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, se encuentran en "Pharmaceutical Technology On-line", 25 (2), 1-14, de Verma et al (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

35 **[0095]** Los compuestos descritos también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los productos obtenidos por los presentes métodos también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo, por inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, intratecal, intraventricular, intracraneal, intramuscular o intraperitoneal). Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (en una realización, a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como un producto no estéril solución acuosa o como forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

45 **[0096]** Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, el compuesto puede formularse como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de ácido poli (dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

50 **[0097]** Los compuestos obtenidos por los presentes métodos también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvoreo, cosméticos, aceites, gotas para los ojos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

55 **[0098]** Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo Powderject.TM., Bioject.TM, etc.).

60 **[0099]** Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

65 **[0100]** Los compuestos descritos pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias

alternativas según corresponda.

[0101] Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

[0102] Los compuestos descritos se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

[0103] Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Los más comúnmente utilizados para estos fines son las alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en las solicitudes de patentes internacionales N^{os} WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

[0104] Las composiciones farmacéuticas para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones farmacéuticas líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones farmacéuticas en disolventes farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una tienda de mascarilla o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones farmacéuticas en solución, suspensión o en polvo se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

[0105] La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede combinarse con la administración de otro fármaco o ingrediente activo. Por lo tanto, los presentes productos pueden usarse para aliviar, minimizar o prevenir no solo una enfermedad o afección, sino un efecto secundario de otro régimen de tratamiento.

Productos recreativos

[0106] En una realización, los cannabinoides purificados obtenidos por los presentes métodos pueden incluirse en composiciones tales como aceites (tanto para administración tópica como aceite de masaje, como para ser quemados o aireados), incienso, cosméticos, aceites de baño, perfumes, maquillaje, condimentos alimenticios, pastas de dientes, los sólidos ingeribles (por ejemplo, como un polvo incluido en o sobre alimentos) o líquidos (por ejemplo, tés), etc.

[0107] Por ejemplo, un producto producido por los presentes métodos puede incluirse en un producto "vape" que contiene propilenglicol, glicerina, glicerina vegetal, glicerina acuosa, y opcionalmente aromatizantes. En un aspecto, el producto "vape" también puede incluir otras drogas, como la nicotina.

Métodos para tratar una condición

[0108] Los productos farmacéuticos descritos en este documento se pueden administrar para tratar o reducir los síntomas de una enfermedad o condición. Como se describe en este documento pero no se reivindica, los presentes productos pueden administrarse para tratar el dolor, la esquizofrenia, la convulsión, la inflamación, la ansiedad o el pánico, la depresión (incluido el trastorno del estado de ánimo unipolar o bipolar y la depresión sindrómica, etc.), como neuroprotector (es decir, para el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática), cáncer, migrañas, artritis, dolor crónico (incluido el dolor neuropático), náuseas y vómitos, anorexia, glaucoma, epilepsia, asma, adicción (y síntomas de dependencia y abstinencia), trastornos del movimiento que evidencian la espasticidad (en esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal), síndrome de Tourette, distonía y discinesia tardía.

[0109] En los métodos particulares descritos pero no reivindicados aquí, los métodos de tratamiento reducen, disminuyen, suprimen, limitan, controlan o inhiben la presencia de uno o más síntomas asociados con una afección; reducir, disminuir, suprimir, limitar, controlar o inhibir los efectos secundarios de otro tratamiento farmacéutico; reducir, disminuir, suprimir, limitar, controlar o inhibir los síntomas de la adicción. En realizaciones de métodos particulares adicionales, los métodos de tratamiento incluyen la administración de una cantidad del presente producto suficiente para aumentar, inducir, mejorar, aumentar, promover o estimular una respuesta inmune contra la afección; o disminuir, reducir, inhibir, suprimir, prevenir, controlar o limitar la propagación de la afección dentro de un sujeto o paciente, o entre sujetos o pacientes. En otras realizaciones de métodos particulares, métodos de tratamiento incluyen la administración de una cantidad de los presentes productos suficientes para proteger a un individuo de una patología relacionada con la condición, o reducir, disminuir, limitar, controlar o inhibir la susceptibilidad a una patología

relacionada con la condición.

Reactivos para la realización del presente método

5 **[0110]** También se describen, pero no se reivindican, reactivos para la purificación de cannabinoides. Dichos reactivos incluyen hexano (para CBG y CBGA), pentano y éter de petróleo a 40-60°C bp (para CBD), heptano y éter de petróleo a 60-80°C bp para la cristalización del cannabinoide, y opcionalmente reactivos para la cromatografía líquida tales como etanol, metanol o isopropilo, o heptano, acetona y acetonitrilo.

10 **Kit**

15 **[0111]** También se describe, pero no se reivindica, un kit para la purificación de cannabinoides que incluye el disolvente orgánico no polar, cualquier dispositivo de filtración necesario (tal como un mecanismo de filtración al vacío que incluye filtros de tapa de botella y filtros de jeringa), y cualquier reactivo, columnas o cartuchos necesarios para la cromatografía opcional.

EJEMPLOS

20 **[0112]** Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan con fines ilustrativos solo para facilitar una comprensión más completa de las realizaciones representativas ahora contempladas. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitativos de ninguna de las realizaciones descritas en la presente especificación, incluidas las relativas a los compuestos, composiciones farmacéuticas o métodos y usos descritos en este documento.

Ejemplo 1

25 ***Aislamiento de CBGA a partir de material vegetal***

30 **[0113]** La maceración de 150 g de material vegetal de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, se lleva a cabo en 750 ml de hexano durante una hora. Este procedimiento se repite tres veces. El material vegetal se filtra y el hexano se evapora a un volumen de aproximadamente 100 ml. El extracto se incubó luego a aproximadamente 4°C durante aproximadamente 24 horas para cristalizar la materia prima "CBGA". El material "crudo" CBGA se filtra al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporan a un volumen de aproximadamente 30 ml a aproximadamente 50 ml, se incuban a aproximadamente 4°C durante aproximadamente 48 horas para cristalizar el material "crudo" CBGA, y luego se filtra al vacío. La cantidad de materia prima "CBGA" obtenida en este proceso de dos pasos depende de la concentración de CBGA en el material vegetal de partida.

35 **[0114]** El CBGA "crudo" obtenido se recrystaliza con 5 ml de hexano por gramo de CBGA dos o tres más veces para obtener CBGA con una mayor pureza del 90% y alrededor del 95%.

40 **[0115]** Posteriormente, el CBGA crudo o recrystalizado se purifica por medio de cromatografía en contracorriente, usando el sistema de dos fases, Hexano:Etanol:Agua (20:14:6) o (20:12:8) con la fase orgánica del hexano como fase móvil. El CBGA se eluye a una K de 3,2-3,5 (20:14:6) o K de 1-1,5 (20:12:8), admitiendo una carga de 0,5 g a 1 g de CBGA recrystalizada por 100 mL de bobina CCC. Generalmente se obtiene un CBGA que tiene una pureza superior al 98%.

45 ***Ejemplo 2***

Aislamiento de CBGA a partir de material vegetal

50 **[0116]** Este experimento se repitió 3 veces, los datos mostrados son la media de los tres experimentos. La maceración de 100,5 g de material vegetal de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, se realizó en 1 L de hexano durante una hora. Este procedimiento se repite dos veces más con 0,75 L de hexano. El material vegetal se filtró y el hexano se evaporó hasta un volumen de 65 ml y luego se incubó a 4°C durante 18 horas para cristalizar el material CBGA "crudo". Se obtuvieron aproximadamente 1,54 g de materia prima "CBGA". El material "crudo" de CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 35 ml y se incubaron a 4°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 0,22 g de materia prima "CBGA". La cantidad total de materia prima "CBGA" obtenida en este proceso de tres pasos fue de 1,76 g, lo que representa un rendimiento del 1,75% en peso del material vegetal inicial utilizado.

60 **[0117]** 1,7 g de material CBGA "crudo" se recrystalizó luego con 9 ml de hexano (proporción de aproximadamente 5 ml de hexano por gramo de CBGA). La mezcla de CBGA se calentó a 50°C y luego se incubó a 4°C durante 2 horas para cristalizar CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 1,42 g de CBGA de la primera recrystalización; un rendimiento del 83,5% del material "crudo" inicial de CBGA. Se realizó una segunda recrystalización en dos de los tres experimentos con 1,49 g de CBGA y 15 ml de hexano (proporción de aproximadamente 10 ml de hexano por gramo de CBGA). La mezcla de CBGA se calentó a 50°C y luego se incubó a 4°C durante 2 horas para cristalizar CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 1,43 g de CBGA con una pureza del 95% o más, con un rendimiento del 95,9% a partir de la primera

65

cantidad de CBGA de recristalización. Se realizó una tercera recristalización en uno de los tres experimentos con 1,45 g de CBGA y 15 ml de hexano (proporción de aproximadamente 10 ml de hexano por gramo de CBGA). La mezcla de CBGA se calentó a 50°C y luego se incubó a 4°C durante 2 horas para cristalizar CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 1,36 g de CBGA con una pureza del 95% o más. El rendimiento de la tercera recristalización fue del 93,7% y representa un rendimiento del 80% a partir de la materia prima "CBGA" inicial. La cantidad total de CBGA con una pureza del 95% o más obtenida fue de 1,43 g, lo que representa un rendimiento del 84,1% del material "crudo" de CBGA utilizado y 1,43% en peso del material vegetal inicial usado. Con una recristalización se obtuvo CBGA con una pureza superior al 95%.

10 **Ejemplo 3**

Aislamiento de CBGA a partir de material vegetal

15 **[0118]** Este experimento se repitió 3 veces, los datos mostrados son la media de los tres experimentos. La maceración de 95,2 g de material vegetal de *Cannabis sativa* L. de la variedad AIDA (número de archivo CVPO: 20160167 del 14-1-16), con CBGA como predominante, se llevó a cabo en 1 L de hexano durante una hora. Este procedimiento se repite dos veces más con 0,75 L de hexano. El material vegetal se filtró y el hexano se evaporó hasta un volumen de 80 ml y luego se incubó a 4°C durante 18 horas para cristalizar el material "crudo" CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 1,8 g de materia prima "CBGA". El material "crudo" CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 40 ml y se incubaron a 4°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 0,4 g de materia prima "CBGA". La cantidad total de materia prima "CBGA" obtenida en este proceso de dos pasos fue de 2,2 g, lo que representa un rendimiento del 2,3% en peso del material vegetal inicial utilizado.

25 **[0119]** 1,75 g del material CBGA "en bruto" fue entonces recristalizado con 9 ml de hexano (proporción de aproximadamente 10 ml de hexano por gramo de CBGA). La mezcla de CBGA se calentó a 50°C y luego se incubó a 4°C durante 2 horas para cristalizar CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 1,51 g de CBGA con una pureza del 97%. El mismo proceso de recristalización se realizó con 0,4 g de CBGA "crudo" obtenido de las aguas madres usando 4 ml de hexano. Se obtuvieron aproximadamente 0,35 g de CBGA con una pureza del 99%. La cantidad total de CBGA obtenida con una pureza del 95% o más era de 1,86 g, lo que representa un rendimiento del 86,5% del material "crudo" CBGA utilizado y del 1,95% en peso del material vegetal inicial utilizado. Con solo una recristalización, se obtuvo CBGA con una pureza superior al 95%.

35 **Ejemplo 4**

Aislamiento de CBGA a partir de material vegetal

40 **[0120]** La maceración de 2,8 Kg de material vegetal de *Cannabis sativa* L. de la variedad AIDA (número de archivo CVPO: 20160167 del 14-1-16), con CBGA como predominante, se realizó en 25 L de hexano durante una hora. Este procedimiento se repitió dos veces más. El material vegetal se filtró y el hexano se evaporó hasta un volumen de 3 litros y luego se incubó a 23°C para cristalizar el material "crudo" de CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 26,5 g de materia prima "CBGA". El material "crudo" de CBGA se filtró al vacío y las aguas madres se recogieron, se evaporaron a un volumen de 2 L y luego se incubaron a 7°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 8,8 g de materia prima "CBGA". La cantidad total de materia prima "CBGA" obtenida en este proceso de tres pasos fue de 37,4 g, lo que representa un rendimiento del 1,3% en peso del material vegetal inicial utilizado.

50 **[0121]** 35,3 g del material CBGA "crudo" fue entonces recristalizado con 1 L de hexano (proporción de aproximadamente 28 ml de hexano por gramo de CBGA). La mezcla de CBGA se calentó a 50°C durante 1 hora y luego se filtró al vacío para obtener 18,7 g de material "lavado" de CBGA. Los licores madre recogidos se evaporaron y luego se incubaron a temperatura ambiente (23°C) durante 2 horas para cristalizar CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 6,5 g de CBGA. El CBGA se filtró al vacío, y las aguas madres recolectadas se evaporaron e incubaron a 5°C durante 2 horas para cristalizar el CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 3,7 g de CBGA. La cantidad total de CBGA con una pureza del 95% o más obtenida fue de 28,9 g, lo que representa un rendimiento del 81,9% a partir de la materia prima "CBGA" utilizada y del 1% en peso del material vegetal inicial utilizado. Con una recristalización a temperatura ambiente, se obtuvo CBGA con una pureza superior al 95% (ver Figura 1 y Figura 2).

55 **Ejemplo 5**

Aislamiento de CBGA a partir de extractos

60 **[0122]** La maceración de 10 g de extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, se llevó a cabo en 50 ml de hexano durante una hora (X3). La parte del extracto no disuelto en hexano se filtró o decantó, el hexano se evaporó hasta un volumen de 50 ml y luego se incubó a 4°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBGA. El material "crudo" de CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 25 ml, se incubaron a 4°C durante 24 horas para cristalizar la "materia prima" de CBGA.

Aproximadamente 0,4 g de material "crudo" de CBGA obtenido.

[0123] El material CBGA "crudo" obtenido se recrystalizó con 5 ml de hexano por gramo de CBGA dos o tres veces más para obtener CBGA con una mayor pureza del 90% y aproximadamente 95%.

[0124] Posteriormente, se purificó el CBGA recrystalizado. Para obtener una pureza superior al 98%, se purificó el CBGA recrystalizado mediante cromatografía en contracorriente (CCC), usando el sistema de dos fases, Hexano:Etanol:Agua (10:7:3) con la fase orgánica de hexano como fase móvil. El CBGA se eluyó a una K de 3,2-3,5, admitiendo una carga de 0,5 g a 1 g de CBGA recrystalizado por 100 mL de bobina CCC.

Ejemplo 6

Aislamiento de etanol CBGA de extractos

[0125] Maceración de 50,3 g de material vegetal seco de la variedad Carma con 500 ml de etanol durante 1 hora (X 3) y el etanol se evaporó para obtener aproximadamente 4,7 g de extracto sólido que representa un rendimiento del 9,4%, según el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto sin la etapa de descarboxilación. La maceración de 4,7 g de extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, se llevó a cabo en 50 ml de hexano durante una hora. La parte del extracto no disuelto en hexano se filtró o decantó, el hexano se evaporó hasta un volumen de 40 ml y luego se incubó a 7°C durante 18 horas para recrystalizar el material "crudo" recrystalizado de CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 491 mg de materia prima "CBGA". El material "crudo" de CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 20 ml y luego se incubaron a 7°C durante 5 horas para recrystalizar el material "crudo" de CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 300 mg de materia prima "CBGA". El material "crudo" de CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 10 ml y luego se incubaron a 7°C durante 18 horas para recrystalizar el CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 79 mg de CBGA. La cantidad total de CBGA obtenida fue de 870 mg, lo que representa un rendimiento del 18,5% del extracto inicial utilizado y del 1,7% en peso del material vegetal inicial utilizado. Los 870 mg de CBGA obtenidos se recrystalizaron con 5 ml de hexano por gramo de CBGA dos o tres veces más para obtener CBGA con una pureza superior al 90% y aproximadamente el 95%.

Ejemplo 7

Aislamiento de etanol de CBGA a partir de los extractos

[0126] Maceración de 51,0 g de material vegetal seco de AIDA (número de archivo CVPO: 20160167 de la variedad 14-1-16) se extrajo por maceración con 500 ml de etanol durante 1 hora (X3) y el etanol se evaporó para obtener aproximadamente 9,2 g de extracto sólido que representa un rendimiento del 18%, según el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto sin la etapa de descarboxilación. La maceración de 9,2 g de extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad AIDA, con CBGA como predominante, se llevó a cabo en 50 ml de hexano durante una hora. La parte del extracto no disuelto en hexano se filtró o se decantó, el hexano se evaporó hasta un volumen de 40 ml y se incubó a 7°C durante 18 horas para recrystalizar el material "crudo" recrystalizado de CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 1251 mg de materia prima "CBGA". El material "crudo" de CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 20 ml y luego se incubaron a 7°C durante 18 horas para recrystalizar el CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 1070 mg de CBGA. El CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 10 ml y luego se incubaron a 7°C durante 7 horas para recrystalizar el CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 70 mg de CBGA. La cantidad total de CBGA obtenida fue de 2391 mg, lo que representa un rendimiento del 25,9% del extracto inicial utilizado y del 4,7% en peso del material vegetal inicial utilizado. Los 2391 mg de CBGA "crudo" obtenido se recrystalizaron con 5 ml de hexano por gramo de CBGA dos o tres veces más para obtener CBGA con una pureza superior al 90% y aproximadamente 95%.

Ejemplo de referencia 8

Aislamiento de acetona CBGA a partir de extractos

[0127] La maceración de 100,3 g de material vegetal seco de la variedad Carma se extrajo por maceración con 1000 ml de acetona durante 1 hora (X3) y la acetona se evaporó para obtener aproximadamente 11 g de sólido. extracto que representa un rendimiento del 11%, según el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto sin la etapa de descarboxilación. La maceración de 7,7 g de extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, se realizó en 25 ml de hexano durante una hora y se repitió con 10 ml de hexano. La parte del extracto no disuelto en hexano se decantó, el hexano se evaporó a un volumen de 25 ml y luego se incubó a 7°C durante 18 horas para recrystalizar el material "crudo" recrystalizado de CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 634 mg de materia prima "CBGA". El material "crudo" de CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 17 ml, y luego se incubaron a 7°C durante 18 horas para recrystalizar el CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 121 mg de CBGA. El CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 10 ml y luego se incubaron a 7°C durante 7 horas para recrystalizar el CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 9 mg de CBGA. La cantidad total de CBGA obtenida fue de 764 mg, lo que representa un

rendimiento del 9,9% del extracto inicial utilizado y del 1,1% en peso del material vegetal inicial utilizado. Los 870 mg de CBGA obtenidos se recrystalizaron con 5 ml de acetona por gramo de CBGA dos o tres veces más para obtener CBGA con una pureza superior al 90% y aproximadamente el 95%.

5 **Ejemplo 9**

Aislamiento de acetona CBGA a partir de extractos

[0128] Maceración de 100,2 g de material vegetal seco de la variedad AIDA (número de archivo CVPO: 20160167 del 14-1-16) se extrajo por maceración con 1000 ml de acetona durante 1 hora (X3) y la acetona se evaporó obteniendo aproximadamente 16,6 g de extracto sólido que representa un rendimiento del 16,6%, de acuerdo con el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto sin la etapa de descarboxilación. La maceración de 9,8 g de extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad AIDA, con CBGA como predominante, se realizó en 25 ml de hexano durante una hora y se repitió con 10 ml de hexano. La parte del extracto no disuelto en hexano se decantó, el hexano se evaporó a un volumen de 35 ml y luego se incubó a 7°C durante 24 horas para cristalizar la materia prima "CBGA". Se obtuvieron aproximadamente 283 mg de materia prima "CBGA". El material "crudo" CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 20 ml y luego se incubaron a 7°C durante 18 horas para cristalizar el CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 1172 mg de CBGA. El CBGA se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 10 ml y luego se incubaron a 7°C durante 18 horas para cristalizar el CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 236 mg de CBGA. La cantidad total de CBGA obtenida fue de 1691 mg, lo que representa un rendimiento del 17,2% del extracto inicial utilizado y del 2,8% en peso del material vegetal inicial utilizado. Los 1691 mg de CBGA obtenidos se recrystalizaron con 5 ml de hexano por gramo de CBGA dos o tres veces más para obtener CBGA con una pureza superior al 90% y aproximadamente el 95%.

25 **Ejemplo 10**

Aislamiento de CBG a partir de material vegetal

[0129] Para descarboxilar CBGA a CBG, 150 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, se descarboxilaron calentando a 120°C durante dos horas. Se realizó una maceración posterior en 750 ml de hexano durante una hora (X3). El material vegetal se filtró, el hexano se evaporó hasta un volumen de 100 ml y luego se incubó a 4°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBG. El material "crudo" de CBG se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron a un volumen de 30 ml a 50 ml y luego se incubaron a 4°C durante 24 horas para cristalizar el CBG. La cantidad de CBG obtenida en este proceso de dos pasos depende de la concentración de CBG en el material vegetal de partida. El CBG obtenido se recrystalizó con 5 ml de hexano por gramo de CBG dos o tres veces más para obtener CBG con una pureza entre 95% y 98%.

[0130] Para lograr una pureza superior al 98%, el CBG recrystalizado se purificó mediante cromatografía en contracorriente (CCC), usando el sistema de dos fases, Hexano:Etanol:Agua (120:14:6) o (10:13:7) con la fase orgánica del hexano como fase móvil. El CBG se eluyó a una K de 2 o 1 respectivamente, admitiendo una carga de 0,5 a 1 g de CBG recrystalizado por 100 ml de bobina CCC.

Ejemplo 11

Aislamiento de CBG a partir de material vegetal

[0131] Este experimento se repitió 3 veces, los datos mostrados son la media de los tres experimentos. Para descarboxilar CBGA a CBG, 150 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, se descarboxilaron calentando a 150°C durante 1 hora. Se llevó a cabo una maceración de 100,5 g de material vegetal descarboxilado en 1 litro de hexano durante una hora. Este procedimiento se repite dos veces más con 0,75 L de hexano. El material vegetal se filtró y el hexano se evaporó hasta un volumen de 50 ml y luego se incubó a 4°C durante 72 horas para cristalizar el material "crudo" de CBG. Se obtuvieron aproximadamente 2,24 g de materia prima "CBG". El material "crudo" de CBG se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 30 ml y luego se incubaron a -18°C durante 24 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 0,26 g de CBG. La cantidad total de CBG obtenida en este proceso de dos etapas fue de 2,5 g, lo que representa un rendimiento del 2,48% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

[0132] 2,1 g del material de CBG "crudo" obtenido se recrystalizó luego con 12,5 ml de hexano (proporción de aproximadamente 6 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que todo el CBG "crudo" se disolvió y luego se incubó a 4°C durante 12 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 1,79 g de CBG de la primera recrystalización; un rendimiento del 85% a partir de la materia prima "CBG" inicial. Se realizó una segunda recrystalización con 1,77 g de CBG y 13,5 ml de hexano (proporción de aproximadamente 8 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió todo el CBG y luego se incubó a 4°C durante 12 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 1,57 g de CBG con una pureza del 95% o más. El rendimiento de la segunda recrystalización fue del 86,7% del primer material CBGA de recrystalización, o el 74,8% del material "crudo" inicial de CBG. Se realizó una tercera recrystalización en dos de los

tres experimentos con 1,59 g de CBG y 12,5 ml de hexano (proporción de aproximadamente 8 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C y luego se incubó a 4°C durante 12 horas para cristalizar CBG. Se obtuvieron aproximadamente 1,38 g de CBG con una pureza del 95% o más. El rendimiento de la tercera recrystalización fue del 86,9% y representó un rendimiento del 66,2% del material "crudo" inicial de CBG. La cantidad total de CBG con una pureza del 95% o más obtenida fue de 1,43 g a 1,57 g, lo que representa un rendimiento del 66,2% al 74,8% del material "crudo" inicial de CBG y del 1,4% al 1,5% en peso de la inicial material vegetal descarboxilado utilizado.

Ejemplo 12

Aislamiento de CBG del material vegetal

[0133] Este experimento se repitió 3 veces, los datos mostrados son la media de los tres experimentos. Para descarboxilar CBGA en CBG, 150 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad AIDA (número de archivo CVPO: 20160167 del 14-1-16), con CBGA como predominante, se descarboxilaron calentando a 150°C durante 1 hora. La maceración de 100,4 g de material vegetal descarboxilado se realizó en 1 L de hexano durante una hora. Este procedimiento se repite dos veces más con 0,75 L de hexano. El extracto se incubó a 4°C durante 72 horas para cristalizar la materia prima "CBG". Se obtuvieron aproximadamente 4,8 g de materia prima "CBG". El material "crudo" de CBG se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 30 ml y luego se incubaron a 4°C durante 72 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 0,1 g de CBG. La cantidad total de CBG obtenida en este proceso de dos etapas fue de 4,9 g, lo que representa un rendimiento del 4,88% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

[0134] Se recrystalizaron 4,77 g del material "crudo" de CBG con 20 ml de hexano (proporción de aproximadamente 4,2 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBG y luego se incubó a 4°C durante 12 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 4,3 g de CBG de la primera recrystalización; un rendimiento del 90,2% del material "crudo" inicial de CBG. Se realizó una segunda recrystalización con 4,3 g de CBG y 20 ml de hexano (proporción de aproximadamente 4,6 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBG y luego se incubó a 4°C durante 12 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 4,12 g de CBG. El rendimiento de la segunda recrystalización fue del 89,5% del primer material de CBG de recrystalización, o del 86,4% del material "crudo" inicial de CBG. Se realizó una tercera recrystalización con 4,1 g de CBG y 20 ml de hexano (proporción de aproximadamente 4,9 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBG y luego se incubó a 4°C durante 12 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 3,85 g de CBG con pureza >95%. El rendimiento de la tercera recrystalización fue del 93,9% y representó un rendimiento del 80,7% a partir de la materia prima "CBG" inicial. La cantidad total de CBG con una pureza del 95% o más obtenida fue de 3,85 g, lo que representa un rendimiento del 80,7% del material "crudo" inicial de CBG y del 3,84% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

Ejemplo 13

Aislamiento de CBG a partir de material vegetal

[0135] Para descarboxilar CBGA a CBG, 4 Kg de *Cannabis sativa* L. de la variedad AIDA (número de archivo CVPO: 20160167 del 14-1-16), con CBGA como predominante fue descarboxilado por calentamiento a 150°C durante 1 hora. Se llevó a cabo una maceración de 3,65 kg de material vegetal descarboxilado en 25 l de hexano durante una hora. Este procedimiento se repitió dos veces más con 20 L de hexano. El material vegetal se filtró, el hexano se evaporó a un volumen de 2 l, y luego se incubó a 7°C durante 15 horas para cristalizar el material "crudo" de CBG. Se obtuvieron aproximadamente 75,3 g de materia prima "CBG". El material "crudo" de CBG se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 1,5 L y luego se incubaron a 7°C durante 24 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 29,2 g de CBG. La cantidad total de CBG obtenida en este proceso de dos pasos fue de 4,9 g, lo que representa un rendimiento del 4,88% del material vegetal inicial. El CBG se filtró al vacío por segunda vez y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 1 L y luego se incubaron a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 5,9 g de CBG. El CBG se filtró al vacío por tercera vez y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 0,6 L y luego se incubaron a 7°C durante 24 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 10,6 g de CBG. La cantidad total de CBG obtenida en este proceso de cuatro pasos fue de 121 g, lo que representa un rendimiento del 3% de inicial de la planta material utilizado.

[0136] 110,2 g del material CBG "crudo" después se recrystalizó con 335 ml de hexano (proporción de aproximadamente 3 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que el CBG se disolvió y luego se incubó a 7°C durante 72 horas para cristalizar CBG. Se obtuvieron aproximadamente 87,6 g de CBG de la primera recrystalización; un 79,5% de rendimiento del material "crudo" de CBG inicial. Se realizó una segunda recrystalización con 77,1 g de CBG y 225 ml de hexano (proporción de aproximadamente 3 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta el CBG se disolvió y luego se incubó a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvo aproximadamente 61,8 g de CBG. El CBG se filtró al vacío y las aguas madres

recolectadas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 70 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 11,6 g de CBG. El rendimiento de la segunda recrystalización fue del 95,2% del primer material de CBG de recrystalización.

5 **[0137]** Se realizó una recrystalización adicional con los 9,4 g restantes de CBG de la primera recrystalización más los 11,6 g de CBG de la segunda recrystalización con 210 ml de hexano (proporción de aproximadamente 10 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBG y luego se incubó a 7°C durante 24 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 19,3 g de CBG. El rendimiento de la tercera recrystalización fue del 91,9% y representó el 80,7%. La suma de los resultados de la recrystalización de dos segundos indicó que se obtuvieron 81,1 g de CBG y representa un rendimiento del 92,6% o un rendimiento del 73,6% del material "crudo" inicial de CBG.

15 **[0138]** Una tercera recrystalización se realizó con 80,8 g de CBG y 500 ml de hexano (proporción de aproximadamente 6,2 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBG y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 67,2 g de CBG con una pureza del 99% o más. El CBG se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 7,9 g de CBG con pureza >95%. La cantidad total de CBG con una pureza del 95% o más obtenida en la tercera recrystalización fue de 75,1 g con un rendimiento del 92,6% y representa un rendimiento del 68,2% del material "crudo" inicial de CBG.

20 **[0139]** El 10,5 g de CBG obtenido en la última cristalización se trató y se procesó separadamente, y en un principio se recrystalizó con 100 ml de hexano (proporción de aproximadamente 10 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se incubó a 7°C durante 24 horas para cristalizar CBG. Se obtuvieron aproximadamente 7,24 g de CBG. El rendimiento de la primera recrystalización fue del 69% a partir de la materia prima "CBG" inicial. Se realizó una segunda recrystalización con 7,12 g de CBG y 60 ml de hexano (proporción de aproximadamente 8,4 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBG y luego se incubó a 4°C durante 5 horas para cristalizar CBG. Se obtuvieron aproximadamente 6,55 g de CBG. El rendimiento de la segunda recrystalización fue del 92% del primer material de CBG de recrystalización, o del 62,4% del material "crudo" inicial de CBG. Se realizó una tercera recrystalización con 6,55 g de CBG y 60 ml de hexano (proporción de aproximadamente 9,2 ml de hexano por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBG y luego se incubó a 4°C durante 5 horas para cristalizar el CBG. Se obtuvieron aproximadamente 5,99 g de CBG con una pureza del 95% o más. El rendimiento de la tercera recrystalización fue del 91,5% y representó un rendimiento del 57% a partir de la materia prima "CBG" inicial. La cantidad total de CBG con una pureza del 95% o más obtenida fue de 80,8 g, lo que representa un rendimiento del 66,8% del material "crudo" inicial de CBG y del 2,2% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado. (Ver FIG. 3 y FIG. 4).

Ejemplo 14

Aislamiento de CBG a partir de extractos

40 **[0140]** Para descarboxilar CBGA a CBG, se descarboxilaron 150 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, calentando a 120°C durante dos horas. El material vegetal descarboxilado se extrajo por maceración con 750 ml de acetona durante 1 hora (X3) y la acetona se evaporó para obtener aproximadamente 12 g de extracto sólido, de acuerdo con el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto sin el paso de descarboxilación. Una maceración posterior de 10 g del extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBG como predominante, se llevó a cabo en 50 ml de hexano durante una hora (X3). La parte del extracto no disuelto en hexano se filtró, y el hexano se evaporó hasta un volumen de 50 ml y luego se incubó a 4°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBG cristalizado. El material "crudo" de CBG se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 25 ml y luego se incubaron a 4°C durante 48 horas para cristalizar el material "crudo" de CBG. La cantidad de materia prima "CBG" obtenida en estos dos pasos depende de la concentración de CBG en el extracto de partida.

50 **[0141]** El material de CBG "crudo", entonces se recrystalizó con 5 ml de hexano por gramo de CBG dos o tres más veces para obtener CBG con una pureza de 95% o más.

55 **[0142]** Para obtener una pureza superior al 98%, el CBG recrystalizado se purificó por medio de cromatografía de contracorriente (CCC), usando el sistema de dos fases, Hexano:Etanol:Agua (20:14:6), con la fase orgánica del hexano como fase móvil. El CBG se eluyó a una K de 2-2,5 (20:14:6) o K de 1-1,5 (20:13:7), admitiendo una carga de 0,5 a 1 g de CBG recrystalizado por 100 ml de bobina CCC.

Ejemplo 15

Aislamiento de CBG a partir de extractos de resina de butano

65 **[0143]** Se tamizaron 1 kg de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBGA como predominante, con un tamiz de 150 µm obteniendo 87 g de resina. Para descarboxilar CBGA a CBG, 87 g de resina de *Cannabis sativa* L. de la

variedad Carma, con CBGA como predominante, se descarboxilaron calentando a 120°C durante dos horas. Se extrajeron 75 g de la resina descarboxilada mediante extracción en frío usando butano como disolvente con 200 g de butano durante 20 minutos a 45 minutos (X4). Se obtuvieron aproximadamente 11 g de extracto de resina sólida. Una maceración posterior de 10 g del extracto de butano de *Cannabis sativa* L. de la variedad Carma, con CBG como predominante, se llevó a cabo en 50 ml de hexano durante una hora. El extracto de resina se disolvió y la solución se colocó a 4°C durante 12 horas para cristalizar el material "crudo" CBGA. Se obtuvieron aproximadamente 4,5 mg de materia prima "CBGA". Las aguas madres recolectadas se usaron para purificar otros cannabinoides con la cromatografía de contracorriente (CCC). La cantidad de materia prima "CBG" representa un rendimiento del 45% del extracto utilizado y del 6% en peso de la resina descarboxilada utilizada.

[0144] 4,5 g de CBG de material "crudo" se después se recrystalizó con 50 ml de hexano (proporción de aproximadamente 10 ml por gramo de CBG). La mezcla de CBG se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBG y luego se incubó a 4°C durante 12 horas para cristalizar el CBG. Este paso de recrystalización se realizó dos veces. Se obtuvieron aproximadamente 3,1 g de CBG con una pureza del 95% o más. El rendimiento de CBG con una pureza del 95% o más fue del 31% desde el material "crudo" de partida de CBG y 4,1% en peso de la resina descarboxilada inicial utilizada.

[0145] Para obtener el THC y el CBD de las aguas madres recolectadas con una pureza superior al 95%, las aguas madres se evaporaron y el residuo seco se purificó por medio de una cromatografía de contracorriente (CCC), usando el sistema de dos fases, Hexano:Etanol:Agua (10:7:3), con la fase orgánica del hexano como fase móvil si el CBD era el compuesto diana principal. El THC se eluyó a una K de 0,5 y el CBD se eluyó a una K de 1-1,5, admitiendo una carga de 1 g a 2 g de licores madre secos por 100 ml de bobina CCC. Si el THC era el compuesto diana principal, el sistema de dos fases utilizado era Hexano:Etanol:Agua (20:17:3), con la fase orgánica del hexano como fase móvil. El THC se eluyó a una K de 1 y el CBD se eluyó a una K de 2-2,5, admitiendo una carga de 1 g a 2 g de licores madre secos por 100 ml de bobina CCC.

Ejemplo 16

Aislamiento de CBD a partir de material vegetal

[0146] Este experimento se repitió 2 veces, los datos mostrados son la media de los dos experimentos. Para descarboxilar CBDA a CBD, 465 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad SARA (número de archivo CVPO: 20150098 del 15-1-15), con CBDA como predominante, se descarboxilaron calentando a 150°C durante 1 hora. La maceración de 203,6 g de material vegetal descarboxilado se llevó a cabo en 2 L de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora. Este procedimiento de maceración se repitió dos veces con 1,5 L de éter de petróleo (40-60°C bp). El material vegetal se filtró y el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 120 ml y luego se incubó a -18°C durante 1 a 2 horas para precipitar material insoluble. La solución se filtró al vacío, se sembró con 0,1 g de CBD y se incubó a -18°C durante 14 horas para cristalizar la materia prima cristalizada de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 16,3 g de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 70 ml y luego se incubaron a -18°C durante 20 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,4 g de CBD. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron a un volumen de 50 ml y luego se incubaron a -18°C durante 48 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,05 g de CBD. El CBD se filtró al vacío. La cantidad total de CBD obtenida en este proceso de tres pasos fue de 18,7 g, lo que representa un rendimiento del 9,2% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

[0147] En un experimento, el CBD de cada paso de cristalización se procesó de forma independiente. Los 15 g del CBD obtenido en la primera cristalización se recrystalizaron con 22,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 2,8 g de CBD. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 10,5 g de CBD. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a -18°C durante 24 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,5 g de CBD. El rendimiento de CBD recrystalizado a temperatura ambiente (23°C) fue del 18,7%, mientras que el rendimiento de CBD recrystalizado a 7°C es del 70%.

[0148] Se realizó una segunda recrystalización con 8,3 g de CBD obtenido a 7°C después de lavar con éter de petróleo frío con 8,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 4,6 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,0 g de CBD. El rendimiento de la segunda recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue del 55,4%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 12,7%. Ambos juntos representan un rendimiento del 58,1%.

[0149] Una tercera recrystalización se realizó con 4,6 g de CDB y 5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1 ml de éter de petróleo por gramo de CDB. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió

y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 3,6 g de CBD. Después de filtrar el CBD, los licores madre recolectados se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,7 g de CBD.

5 **[0150]** 2,4 g de CDB obtenido en la segunda cristalización se recrystalizó con 2,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1 ml de éter de petróleo por gramo de CDB. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 4°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,3 g de CBD. Después de filtrar el CBD, los licores madre recogidos se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el material de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,6 g de CBD.
10 El rendimiento de la primera recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue del 54,2%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 25%.

15 **[0151]** 0,8 g de CDB obtenido en la tercera cristalización se recrystalizó con 1 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,25 ml de éter de petróleo por gramo de CDB. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD "crudo" se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,5 g de CBD. Después de filtrar el CBD, los licores madre recolectados se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,2 g de CBD. El rendimiento de la primera recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue del 54,2%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 25%. El rendimiento de la primera recrystalización a temperatura ambiente (23°C)
20 es del 62,5%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 25%.

25 **[0152]** El CDB recrystalizado a temperatura ambiente (23°C) a partir de los 3 pasos de cristalización más el CDB obtenido a 7°C de los pasos primero y segundo de cristalización se agruparon (9,1 g) y esta cantidad de CDB se recrystalizó para el segundo tiempo con 10 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 7,0 g de CBD. Después de filtrar el CBD, los licores madre recolectados se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,4 g de CBD. El rendimiento de la primera recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue del 54,2%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 25%.
30 El rendimiento de la primera recrystalización a temperatura ambiente (23°C) es del 62,5%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 25%.

35 **[0153]** El CDB recrystalizado a 7°C de los pasos tercero de cristalización y segundo de recrystalización más el CDB obtenido a -18°C del primer paso de cristalización fueron agrupados juntos (3,5 g) y esta cantidad de CDB se recrystalizó por segunda vez con 3,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 2,8 g de CBD. Después de filtrar el CBD, las aguas madres recolectadas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,5 g de CBD.

40 **[0154]** Una tercera y última recrystalización se realizó con el CDB obtenido a temperatura ambiente (23°C) de las dos segundas recrystalizaciones (9,3 g) y esta cantidad de CDB se recrystalizó con 10 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 5 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 7,3 g de CBD con una pureza del 98,3%. Después de filtrar el CBD, los licores madre recolectados se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,4 g de CBD. El rendimiento de la tercera recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue del 78,5%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C fue del 15%. La cantidad total de CBD con una pureza del 95% o más fue de 7,3 g con un rendimiento del 78,5% y representa el rendimiento del 40,5% del material "crudo" de CBD de partida y un rendimiento del 3,6% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.
45
50

55 **[0155]** En el segundo experimento, 17,6 g del material de CDB "crudo" se recrystalizó con 13,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 0,75 ml de éter de petróleo por gramo de CDB. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 7 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 8,5 g de CBD. Después de filtrar el CBD, los licores madre recolectados se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 6,5 g de CBD. El rendimiento de la recrystalización a temperatura ambiente (23°C) es del 48,3%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 36,9%.

60 **[0156]** Una segunda recrystalización se realizó con 6,5 g de CDB obtenido a 7°C y 4,8 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 0,75 ml de éter de petróleo por gramo de CDB. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 48 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 4,1 g de CBD. Después de filtrar el CBD, los licores madre recogidos se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el material de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,3 g de CBD. El rendimiento de la recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue del 63%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 20%. Con los 8,5 g y 4,1 g de CBD de las recrystalizaciones a temperatura
65

ambiente (23°C) se realizó una segunda recrystalización con 9,75 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 3 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 9,4 g de CBD. Después de filtrar el CBD, los licores madre recogidos se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 3 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 2,1 g de CBD. El rendimiento de la segunda recrystalización a temperatura ambiente (23°C) es del 74,6%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 16,7%. Ambos juntos representan un rendimiento del 91,3%. La cantidad de la segunda recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue de 9,4 g con un rendimiento del 53,4% del material de CBD "crudo" de partida.

[0157] Una tercera recrystalización se realizó con 12,6 g de CBD y 19 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a 7°C durante 2 horas para cristalizar el material de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 11,7 g de CBD con una pureza del 97,5%. La cantidad total de CBD con una pureza del 95% o más obtenida fue de 11,7 g con un rendimiento del 93,6% y representa un rendimiento del 61,5% del material "crudo" de CBD de partida y un rendimiento del 5,7% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

Ejemplo 17

Aislamiento de CBD a partir de material vegetal

[0158] Para descarboxilar CBDA a CBD, 1 Kg de *Cannabis sativa* L. de la variedad SARA (número de archivo CVPO: 20150098 del 15-1-15), con CBDA como predominante, se descarboxilaron por calentamiento a 150°C durante 1 hora. La maceración de 880 g de material vegetal descarboxilado se llevó a cabo en 10 L de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora. Este procedimiento se repitió dos veces con 7,5 L de éter de petróleo (40-60°C bp). El material vegetal se filtró y el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 850 ml y se incubó a -18°C durante 1 a 2 horas para precipitar material insoluble. La solución se filtró al vacío, se sembró con 0,1 g de CBD y se incubó a -18°C durante 16 horas para cristalizar la materia prima cristalizada de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 24 g de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a 450 ml y luego se incubaron a -18°C durante 16 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 13,2 g del material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 210 ml y luego se incubaron a -18°C durante 24 horas para cristalizar CBD. Se obtuvieron aproximadamente 12,3 g de CBD. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 110 ml y luego se incubaron a -18°C durante 96 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 10,8 g de CBD. El CBD se filtró al vacío. La cantidad total de CBD obtenida en este proceso de cuatro pasos fue de 60,3 g, lo que representa un rendimiento del 6,8% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

[0159] A continuación, se lavaron 44,7 g del material "crudo" de CBD con 100 ml de éter de petróleo frío (-18°C) (40-60°C bp) y se filtró para obtener 34,4 g de material "lavado" de CBD. Se evaporaron 100 ml del lavado hasta un volumen de 20 ml y se incubaron a -18°C para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 4,4 g de CBD. Se recrystalizaron 34,4 g de material "lavado" de CBD con 35 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 14 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 11 g de CBD. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 16,3 g de CBD. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a -18°C durante 72 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 3,1 g de CBD.

[0160] Una segunda recrystalización se realizó con 16,3 g del CBD obtenido en la primera recrystalización a 7°C con solución con 10 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 0,6 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 3 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 11,6 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 3,3 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a -18°C durante 48 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,7 g de CBD.

[0161] Una primera recrystalización se realizó en 6,7 g de material "crudo" de CBD obtenido con 5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 0,75 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 4 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,9 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 3,1 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a -18°C durante 48 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,8 g de CBD.

[0162] Se realizó una primera recrystalización en 6,6 g de material "crudo" de CBD obtenido con 4,7 ml de éter de

petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 0,7 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 14 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,2 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se mezclaron con 1,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 3,5 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron y luego se incubaron a -18°C durante 36 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,65 g de CBD.

[0163] El último 2,3 g de material "crudo" de CBD se combinaron con el 4,4 g de la CDB de la colada y el 3,3 g y 3,1 g de CDB obtenido en la primera recristalizaciones a 7°C. Se recristalaron 12,8 g de este grupo de CBD con 6,4 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 0,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 2,5 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 4,4 g de CBD. Las aguas madres recolectadas se decantaron en un nuevo recipiente y se colocaron a temperatura ambiente (23°C) durante 1,5 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 3,9 g de CBD. El CBD total obtenido a temperatura ambiente (23°C) después de 4 horas fue de 8,3 g. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,9 g de CBD.

[0164] Una segunda recristalización se realizó con 24,4 g de CDB obtenido de las primeras recristalizaciones a temperatura ambiente (23°C) y 15,6 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 0,65 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 36 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 21,8 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 3 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,1 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a -18°C durante 6 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,8 g de CBD. El rendimiento de la recristalización a temperatura ambiente (23°C) es del 89,3%, y el rendimiento de la recristalización a 7°C es del 4,5%. Ambos juntos representan un rendimiento del 93,8%.

[0165] El resto de CDB obtenido a partir de las primeras recristalizaciones a 7°C (3,5 g + 1,1 g) y la segunda recristalización (2,6 g) se combinaron para obtener 7,2 g de CDB que se recristalizó para segunda vez con 5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), la proporción fue de 0,7 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 3 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 5,6 g de CBD. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,1 g de CBD. El rendimiento de la recristalización a temperatura ambiente (23°C) es del 77,8%, y el rendimiento de la recristalización a 7°C es del 15,3%. Ambos juntos representan un rendimiento del 93,1%. La cantidad total de la segunda recristalización a temperatura ambiente (23°C) fue de 27,4 g con un rendimiento del 45% del material "crudo" de CBD de partida.

[0166] Una tercera recristalización se realizó con 27,4 g de CDB obtenido en la segunda recristalización a 23°C y 8,3 g y 1,2 g del CDB restante obtenido en las primeras recristalizaciones a 23°C. Se recristalaron 36,1 g de esta cantidad combinada de CBD con 27 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 0,75 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. El CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 31,9 g de CBD con una pureza del 95% o más. El material de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 3,1 g de CBD con pureza del 92,5%. La cantidad total de CBD con una pureza del 95% o más obtenida en la tercera recristalización fue de 31,9 g con un rendimiento del 88,4%, lo que representa un rendimiento del 52,9% del material "crudo" de CBD de partida y un rendimiento del 3,6% en peso de la cantidad inicial material vegetal descarboxilado utilizado. (Ver Figura 5 y Figura 6).

Ejemplo 18

Aislamiento de CBD del material vegetal

[0167] Para descarboxilar CBDA a CBD, 1,5 kg de *Cannabis sativa* L. de la variedad PILAR (número de archivo CVPO: 20160115 del 14-1-16), con CBDA como predominante, se descarboxilaron al calentar a 150°C durante 1 hora. Se llevó a cabo una maceración de 1,28 kg de material vegetal descarboxilado en 10 l de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora. Este procedimiento se repitió dos veces con 7,5 L de éter de petróleo (40-60°C bp). El material vegetal se filtró y el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 300 ml y luego se incubó a -18°C durante 1 a 2 horas para precipitar material insoluble. La solución se filtró al vacío, se sembró con 1 g de CBD y se incubó a -18°C durante 48 horas para cristalizar la materia prima "cristalizada" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 22,3 g de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 150 ml y luego se incubaron a -18°C durante 48 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 3,8 g de CBD. El CBD se filtró al vacío. La cantidad total de CBD obtenida en este proceso de dos

pasos fue de 26,2 g, lo que representa un rendimiento del 2% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

[0168] Se recrystalizaron 22,2 g del material "crudo" de CBD con 33 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a 7°C durante 48 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 16,3 g de CBD. Luego se recrystalizaron 3,8 g del material "crudo" de CBD con 5,7 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a 7°C durante 5 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 2,3 g de CBD. El rendimiento de la primera recrystalización fue del 71,5% del material "crudo" de CBD de partida.

[0169] Se realizó una segunda recrystalización con 15 g de CBD y 22,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), la relación fue de 1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 48 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 8,3 g de CBD. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 4,9 g de CBD. El rendimiento de la recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue del 37%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C fue del 21,8%. Ambos juntos representan un rendimiento del 58,8%.

[0170] Con el 2,3 g de CBD de la primera recrystalización a 7°C y el 4,9 g obtenido en la segunda recrystalización a 7°C otra recrystalización se realizó con 10,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 18 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 4 g de CBD. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 18 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 2,6 g de CBD. El rendimiento de la recrystalización a temperatura ambiente (23°C) es del 56,3%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 36,6%. Ambos juntos representan un rendimiento del 92,9%. La cantidad total de la segunda recrystalización a temperatura ambiente (23°C) fue de 12,3 g con un rendimiento del 47,3% del material "crudo" de CBD de partida utilizado.

[0171] Una tercera recrystalización se realizó con 12,1 g de CBD y 12 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), la proporción fue de 1 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 18 horas para cristalizar CBD. Se obtuvieron aproximadamente 9,8 g de CBD con una pureza del 95,1%. El CBD se filtró al vacío y las aguas madres recogidas se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 2 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,9 g de CBD con una pureza del 95,1%. La cantidad total de CBD con una pureza del 95% o más obtenida en la tercera recrystalización fue de 11,7 g, lo que representa un rendimiento del 45% a partir del material "crudo" de CBD utilizado y del 0,9% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

Ejemplo 19

Aislamiento de CBD a partir de extractos de etanol

[0172] Para descarboxilar CBDA a CBD, 150 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad Futura 75, con CBDA/CBD como predominante, se descarboxilaron calentando a 150°C durante 1 hora. Se extrajeron 100,1 g del material vegetal descarboxilado por maceración con 750 ml de etanol durante 1 hora (X3) y se evaporó el etanol obteniendo aproximadamente 5,8 g de extracto sólido, de acuerdo con el método descrito en el documento WO2009043836 o EP2044935 excepto sin la etapa de descarboxilación. Una maceración posterior de 1,8 g del extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad Futura 75, con CBD como predominante, se llevó a cabo en 20 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora. La parte del extracto no disuelto en éter de petróleo se filtró, y el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 15 ml y luego se incubó a -18°C durante 24 horas para cristalizar el material crudo de CBD cristalizado. Se obtuvieron aproximadamente 34 mg de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 7 ml y luego se incubaron a -18°C durante 48 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 48 mg de material "crudo" de CBD. La cantidad total de material "crudo" de CBD obtenida en este proceso de dos pasos fue de 159 mg, lo que representa un rendimiento del 8,8% de la extracción inicial de etanol utilizada y del 0,46% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

[0173] El 159 mg de material "crudo" de CBD fue entonces recrystalizado con 1,5 ml de éter de petróleo (40-60°C) bp por gramo de CBD dos o tres veces más en ambiente de temperatura (23°C) para obtener CBD con una pureza superior al 95%.

Ejemplo 20

Aislamiento de CBD a partir de extractos de etanol

[0174] Para descarboxilar CBDA en CBD, 150 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad PILAR (número de archivo CVPO: 20160115 del 14-1-16), con CBDA/CBD como predominante, se descarboxilaron calentando a 150°C durante 1 hora. Se extrajeron 50,3 g del material vegetal descarboxilado por maceración con 500 ml de etanol durante 1 hora (X3) y se evaporó el etanol obteniendo aproximadamente 4,9 g de extracto sólido que representa un rendimiento del 9,8%, según el método descrito en WO2009043836 o EP2044935. Una maceración posterior de 4,9 g del extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad PILAR, con CBD como predominante, se llevó a cabo en 35 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora. La parte del extracto no disuelto en éter de petróleo se filtró, el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 15 ml, se enfrió a -18°C, se sembró con 25 mg de CBD y luego se incubó a -18°C durante 24 horas para cristalizar la material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1040 mg de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 8 ml y luego se incubaron a -18°C durante 12 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 152 mg de material "crudo" de CBD. Las aguas madres se evaporaron hasta un volumen de 4 ml y se incubaron a -18°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 45 mg de material "crudo" de CBD. La cantidad total de CBD "crudo" obtenida en este proceso de tres pasos fue de 1237 mg, lo que representa un rendimiento del 25,2% de la extracción inicial de etanol utilizada y 2,46% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

[0175] El 1,2 g de material "crudo" de CBD se recrystalizó luego con 1,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) por gramo de CDB dos o tres veces más en ambiente de temperatura (23°C) para obtener CDB con una pureza del 95% o más.

Ejemplo 21

Aislamiento de CBD a partir de extractos de acetona

[0176] Para descarboxilar CBDA en CBD, 101,3 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad experimental 60,2/1/9, con CBDA/CBD como predominante, se descarboxilaron mediante un proceso de hidrodestilación bajo 100°C durante 2 horas. El material vegetal se secó calentando a 50°C durante 12 horas. Se extrajeron 88,6 g del material vegetal descarboxilado por maceración con 750 ml de acetona durante 1 hora (X3) y se evaporó la acetona para obtener aproximadamente 12,6 g de extracto sólido, de acuerdo con el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto que se modificó la etapa de descarboxilación. Una maceración posterior de 5 g del extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad experimental 60,2/1/9, con CBD como predominante, se llevó a cabo en 50 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora bajo agitación. La parte del extracto no disuelto en éter de petróleo se filtró, el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 30 ml, se enfrió a -18°C, se sembró con 50 mg de CBD y luego se incubó a -18°C durante 36 horas para cristalizar la material "crudo" de CBD. Después de un lavado con éter de petróleo frío (40-60°C bp), se obtuvieron aproximadamente 219 mg de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 20 ml y luego se incubaron a -18°C durante 72 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Después de un lavado con éter de petróleo frío (40-60°C bp), se obtuvieron aproximadamente 493 mg de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 20 ml y luego se incubaron a -18°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Después de un lavado con éter de petróleo frío (40-60°C bp), se obtuvieron aproximadamente 209 mg de material "crudo" de CBD. La cantidad total de material "crudo" y "lavado" de CBD obtenido en el proceso de tres pasos fue de 921 mg, lo que representa un rendimiento del 18,4% de la extracción inicial de acetona utilizada y del 2,6% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

[0177] El 921 mg de material "crudo" de CBD fue entonces recrystalizado con 1 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) por gramo de CDB dos o tres veces más para obtener CDB con una pureza de más del 95%.

Ejemplo 22

Aislamiento de CBD a partir de extractos de acetona

[0178] Para descarboxilar CBDA a CBD, 100 g de *Cannabis sativa* L. de la variedad SARA (número de archivo CVPO: 20150098 del 15-1-15), con CBDA/CBD como predominante, se descarboxilaron en el proceso de hidrodestilación manteniéndose por debajo de 100°C durante 2,5 horas. El material vegetal se secó calentando a 50°C durante 12 horas. Se extrajeron 88,8 g del material vegetal descarboxilado por maceración con 750 ml de acetona durante 1 hora (X3) y luego se evaporó la acetona para obtener 15 g de extracto sólido, de acuerdo con el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto que se modificó la etapa de descarboxilación. Una maceración posterior de 7,9 g del extracto de *Cannabis sativa* L. de la variedad SARA, con CBD como predominante, se llevó a cabo en 50 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora bajo agitación. La parte del extracto no disuelto en éter de petróleo se filtró, el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 30 ml, se enfrió a -18°C, se sembró con 50 mg de CBD y luego se incubó a -18°C durante 24 horas para cristalizar la material "crudo" de CBD. Después de un lavado con éter de petróleo frío (40-60°C bp), se obtuvieron aproximadamente 727 mg de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 15 ml y luego se incubaron a -18°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Después de un lavado con éter de petróleo frío (40-60°C bp), se obtuvieron aproximadamente 149 mg de material "crudo" de CBD. La cantidad total de material "crudo" y "lavado" de CBD obtenido en el proceso de tres etapas fue de 1,4 g, lo que representa un rendimiento del

17,7% de la extracción inicial de acetona utilizada y del 3% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

5 **[0179]** El 1,4 g de material "lavado" de CBD luego fue recrystalizado con 3 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación era de 2 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Después de un lavado con éter de petróleo frío (40-60°C bp), se obtuvieron aproximadamente 1,13 g de CBD. El rendimiento de la primera recrystalización fue del 80,7% del material "crudo" de CBD de partida.

10 **[0180]** Se realizó una segunda recrystalización con 1,13 g de CBD y 2 ml más 1 ml de lavado de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 2,6 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Los licores madre se decantaron y la masa cristalina de CBD se recrystalizó por tercera vez con 1,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1-1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La solución se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,8 g de CBD con una pureza del 95% o más. Después de filtrar, las aguas madres se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,2 g de CBD con una pureza del 90% o más. El rendimiento de la tercera recrystalización a temperatura ambiente (23°C) es 57,1%, y el rendimiento de recrystalización a 7°C es 14,3% del material "lavado" de CBD inicial. Ambos juntos representan un rendimiento del 71,4%. La cantidad total de CBD con una pureza del 95% o más obtenida en la tercera recrystalización fue de 0,8 g, lo que representa un rendimiento del 57,1% de la materia prima inicial de CBD y un rendimiento del 10,1% de la extracción inicial de acetona y 1,7% en peso del material vegetal descarboxilado de partida utilizado.

25 **Ejemplo 23**

Aislamiento de CBD a partir de extractos de acetona

30 **[0181]** Se extrajeron por maceración 100 g del material vegetal seco de *Cannabis sativa* L. de la variedad SARA (número de archivo CVPO: 20150098 del 15-1-15), con CBDA como predominante con 750 ml de acetona durante 1 hora (X3) y la acetona se evaporó para obtener aproximadamente 18,1 g de extracto sólido, de acuerdo con el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto sin la etapa de descarboxilación. Para descarboxilar CBDA en CBD, se descarboxilaron 10 g de extracto de acetona calentando a 150°C durante 2 horas, dando como resultado 6,7 g de extracto descarboxilado. Se realizó una maceración posterior de 6,7 g en 50 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora bajo agitación. La parte del extracto no disuelto en éter de petróleo se filtró, el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 20 ml, se enfrió a -18°C, se sembró con 50 mg de CBD y luego se incubó a -18°C durante 48 horas para cristalizar la material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,6 g de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 15 ml y luego se incubaron a -18°C durante 78 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,1 g de material "crudo" de CBD. Las aguas madres se evaporaron hasta un volumen de 4 ml y se incubaron a -18°C durante 24 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 45 mg de material "crudo" de CBD. La cantidad total de CBD "crudo" obtenida en este proceso de tres pasos fue de 2,1 g, lo que representa un rendimiento del 21% de la extracción inicial de acetona utilizada, el 31,3% de la extracción descarboxilada utilizada y el 2,1% en peso del material vegetal inicial utilizado.

45 **[0182]** Los 1,5 g de material "crudo" de CBD se recrystalaron luego con 3 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 2 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,3 g de CBD. El rendimiento de la primera recrystalización fue del 86,7% del material "crudo" de CBD de partida.

50 **[0183]** Se realizó una segunda recrystalización con 1,3 g de CBD y 3 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 2,3 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,14 g de CBD con una pureza del 90% o más. El rendimiento de la segunda recrystalización fue del 87,7% y del 76% a partir de la materia prima "CBD". Las aguas madres de ambas recrystalizaciones se evaporaron a 3 ml y se colocaron a 7°C durante 48 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,3 g de CBD.

60 **[0184]** El CBD de los pasos segundo y tercero de cristalización, el CBD recuperado de los licores madre y el CBD de las dos recrystalizaciones se agruparon (1,9 g) y se recrystalaron con 4 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 2 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,6 g de CBD. El rendimiento de la recrystalización puede considerarse 84,2% de la primera recrystalización y 76,2% del material "crudo" de CBD de partida.

65 **[0185]** 1,6 g y recrystalizado con 3 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 2 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 1,4 g de CBD con una pureza del 90%

o más. El rendimiento de la segunda recristalización fue del 87,5% y 66,7% del material "crudo" de CBD de partida.

[0186] Se recristalizó 1,4 g de CDB para una tercera vez con 2 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,5 ml de éter de petróleo por gramo de CDB. La solución se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar CBD. Se obtuvo aproximadamente 1 g de CBD con una pureza del 95% o más. Después de filtrar, las aguas madres se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,3 g de CBD con una pureza del 90% o más. El rendimiento de la tercera recristalización a temperatura ambiente (23°C) es 71,4%, y el rendimiento de recristalización a 7°C es 21,4%, y 47,6% y 14,3%, respectivamente, del material "crudo" de CBD de partida. La cantidad total de CBD con una pureza del 95% o más obtenida en la tercera recristalización fue de 1 g con un rendimiento del 47,6% del material "crudo" de CBD de partida, un rendimiento del 10% de la extracción inicial de acetona utilizada, 15% de la extracción inicial de acetona descarboxilada utilizada, y 1% en peso del material vegetal inicial utilizado.

Ejemplo 24

Aislamiento de CBD a partir de extractos de acetona

[0187] Este experimento se repitió dos veces y los datos mostrados son la media de ambos. Se extrajeron por maceración 100,7 g del material vegetal seco de *Cannabis sativa* L. de la variedad experimental 60,2/1/9, con CBDA como predominante, con 750 ml de acetona durante 1 hora (X3) y se evaporó la acetona para obtener aproximadamente 15,3 g de extracto sólido, de acuerdo con el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto sin la etapa de descarboxilación. Para descarboxilar CBDA a CBD, se descarboxilaron 5 g de extracto de acetona calentando a 150°C durante 1 hora, dando como resultado 3,8 g de extracto descarboxilado. Una maceración posterior de los 3,8 g del extracto de acetona descarboxilada se llevó a cabo en 40 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora bajo agitación. La parte del extracto no disuelto en éter de petróleo se filtró, el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 20 ml, se enfrió a -18°C, se sembró con 50 mg de CBD y luego se incubó a -18°C durante 18 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,95 g de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y las aguas madres recolectadas se evaporaron a un volumen de 20 ml y luego se incubaron a -18°C durante 72 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,25 g de material "crudo" de CBD. Las aguas madres se evaporaron a un volumen de 10 ml y se incubaron a -18°C durante 78 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,18 g de material "crudo" de CBD. La cantidad total de CBD "crudo" obtenido en este proceso de tres pasos fue de 1,4 g, lo que representa un rendimiento del 28% de la extracción inicial de acetona utilizada, 36,8% de la extracción descarboxilada utilizada y un rendimiento del 4,3% en peso del material vegetal de partida utilizado.

[0188] 1,3 g de material "crudo" de CBD se recristalizó luego con 2,6 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 2 ml de éter de petróleo por gramo de CDB. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Las aguas madres se decantaron y la masa cristalina de CBD se recristalizó por segunda vez con 2 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 1,5-2 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 1 hora para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,6 g de CBD con una pureza del 95% o más. Después de filtrar, las aguas madres se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,3 g de CBD con una pureza del 90% o más. El rendimiento de la tercera recristalización a temperatura ambiente (23°C) fue del 46,1%, y el rendimiento de la recristalización a 7°C es del 23,1% a partir del material "crudo" de CBD de partida. La cantidad total de CBD con una pureza del 95% o más obtenida en la segunda recristalización fue de 0,6 g con un rendimiento del 46,1% del material "crudo" de CBD de partida, el 12% de la extracción inicial de acetona utilizada, el 15,8% de la extracción de acetona descarboxilada inicial utilizada y 1,8% en peso del material vegetal de partida utilizado.

Ejemplo 25

Aislamiento de CBD a partir de extractos de acetona

[0189] Se extrajeron por maceración 100,2 g del material vegetal seco de *Cannabis sativa* L. de la variedad PILAR (número de archivo CVPO: 20160115 del 14-1-16), con CBDA como predominante, con 750 ml de acetona durante 1 hora (X3) y la acetona se evaporó para obtener aproximadamente 11,8 g de extracto sólido, de acuerdo con el método descrito en WO2009043836 o EP2044935, excepto sin la etapa de descarboxilación. Para descarboxilar CBDA a CBD, se descarboxilaron 5 g de extracto de acetona calentando a 150°C durante 1 hora, dando como resultado 2,8 g de extracto descarboxilado. Se llevó a cabo una maceración posterior de 2,8 g del extracto de acetona descarboxilado en 25 ml de éter de petróleo (40-60°C bp) durante una hora con agitación. La parte del extracto no disuelto en éter de petróleo se filtró, el éter de petróleo se evaporó hasta un volumen de 15 ml, se enfrió a -18°C, se sembró con 25 mg de CBD y luego se incubó a -18°C durante 18 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,3 g de material "crudo" de CBD. El material "crudo" de CBD se filtró al vacío y los licores madre recogidos evaporaron hasta un volumen de 10 ml y después se incubó a -18°C durante 72 horas con el fin de cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,13 g de material "crudo" de CBD. Las aguas madres

se evaporaron hasta un volumen de 4 ml y se incubaron a -18°C durante 78 horas para cristalizar el material "crudo" de CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,14 g de material "crudo" de CBD. La cantidad total de CBD "crudo" obtenida en este proceso de tres pasos fue de 0,58 g, lo que representa un rendimiento del 20,7% de la extracción descarboxilada utilizada.

5 [0190] 0,58 g de material "crudo" de CBD se recrystalizó luego con 1,5 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 3 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C hasta que se disolvió el CBD y luego se incubó a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Las aguas madres se decantaron y la masa cristalina de CBD se recrystalizó por segunda vez con 1 ml de éter de petróleo (40-60°C bp), relación de aproximadamente 2 ml de éter de petróleo por gramo de CBD. La mezcla de CBD se calentó a 40°C a 40°C hasta que el CBD se disolvió y luego se incubó a temperatura ambiente (23°C) durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,36 g de CBD con una pureza del 95% o más. Después de filtrar, las aguas madres se evaporaron y luego se incubaron a 7°C durante 12 horas para cristalizar el CBD. Se obtuvieron aproximadamente 0,05 g de CBD con una pureza del 90% o más. El rendimiento de la segunda recrystalización a temperatura ambiente (23°C) es del 46,1%, y el rendimiento de la recrystalización a 7°C es del 23,1% del material "crudo" de CBD de partida. La cantidad total de CBD con una pureza del 95% o más obtenida en la segunda recrystalización fue de 0,6 g con un rendimiento del 62,1% del material "crudo" de CBD de partida y un rendimiento del 12,9% de la extracción de acetona descarboxilada de partida utilizada.

20 [0191] Para finalizar, es de entenderse que aunque los aspectos de la presente memoria descriptiva se destacan por referencia a realizaciones específicas, un experto en la técnica apreciará fácilmente que estas realizaciones descritas son solamente ilustrativas de los principios de la materia divulgada en este documento.

25 [0192] Ciertas realizaciones de la presente invención se describen aquí, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones en estas realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la materia al leer la descripción anterior. El inventor espera que los artesanos expertos empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la presente invención se practique de otra manera que la específicamente descrita aquí. En consecuencia, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del tema mencionado en las reivindicaciones adjuntas a este, según lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de las realizaciones descritas anteriormente en todas las variaciones posibles de las mismas está incluida en la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente.

35 [0193] Las agrupaciones de formas de realización alternativas, elementos o etapas de la presente invención no han de ser interpretadas como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser referido y reivindicado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo descritos en este documento. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo pueden ser incluidos o eliminados de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera que la especificación contiene el grupo modificado, cumpliendo así la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

40 [0194] A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan una característica, elemento, cantidad, parámetro, propiedad, término, etc. utilizados en la presente especificación y reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" significa que la característica, artículo, cantidad, parámetro, propiedad o término así calificado abarca un rango de más o menos diez por ciento por encima y por debajo del valor de la característica, artículo, cantidad, parámetro, propiedad o plazo. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la especificación y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar. Por ejemplo, como los instrumentos de espectrometría de masas pueden variar ligeramente para determinar la masa de un analito dado, el término "aproximadamente" en el contexto de la masa de un ion o la relación masa/carga de un ion se refiere a una unidad de masa atómica +/- 0,50. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada indicación numérica debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

55 [0195] El uso de los términos "puede" o "pueden" en referencia a una realización o aspecto de una realización también conlleva el significado alternativo de "no puede" o "no pueden". Como tal, si la presente especificación revela que una realización o un aspecto de una realización puede incluirse como parte del tema inventivo, entonces la limitación negativa o la condición de exclusión también se entiende explícitamente, lo que significa que una realización o un aspecto de una realización puede no ser o no puede ser incluido como parte del tema inventivo. De una manera similar, el uso del término "opcionalmente" en referencia a una realización o aspecto de una realización significa que tal modo de realización o aspecto de la realización puede ser incluido como parte del contenido de la invención o no puede incluirse como parte del tema inventivo. Si se aplica dicha limitación negativa o condición de exclusión depende de si la limitación negativa o la condición de exclusión se mencionan en el tema reivindicado.

65 [0196] A pesar de que los rangos numéricos y los valores que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los rangos numéricos y los valores establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier rango o valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que resultan

necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba. La recitación de rangos numéricos de valores en el presente documento solo pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor numérico separado que cae dentro del rango. A menos que se indique lo contrario en este documento, cada valor individual de un rango numérico se incorpora a la presente especificación como si se mencionara individualmente en este documento.

[0197] Los términos "un", "una", "el" y "ella" y referencias similares usadas en el contexto de describir la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) han de interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. Además, los indicadores ordinales, como "primero", "segundo", "tercero", etc., para elementos identificados se usan para distinguir entre los elementos y no indican o implican un número requerido o limitado de tales elementos, y no indican una posición u orden particular de tales elementos a menos que se indique específicamente lo contrario. Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (p. ej., "tal como") provisto en este documento tiene la intención de iluminar mejor la presente invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra manera. Ningún lenguaje en la presente especificación debe interpretarse por indicar ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

[0198] Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea como presentado o agregado por enmienda, el término de transición abierto "que comprende" (y las frases de transición abiertas equivalentes del mismo como incluir, contener y tener) abarca todos los elementos expresamente mencionados, limitaciones, pasos y/o características solas o en combinación con temas no recitados; los elementos, limitaciones y/o características nombrados son esenciales, pero se pueden agregar otros elementos, limitaciones y/o características sin nombre y aún formar una construcción dentro del alcance de la reivindicación. Las realizaciones específicas descritas en el presente documento pueden limitarse adicionalmente en las reivindicaciones utilizando las frases de transición cerradas "que consisten en" o "que consisten esencialmente en" en lugar de o como enmendado para "que comprende". Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea como presentada o agregada por enmienda, la frase de transición cerrada "que consiste en" excluye cualquier elemento, limitación, paso o característica que no se menciona expresamente en las reivindicaciones. La frase de transición cerrada "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los elementos, limitaciones, pasos y/o características expresamente mencionados y cualquier otro elemento, limitaciones, pasos y/o características que no afecten materialmente lo básico y características novedosas de la materia reivindicada. Por lo tanto, el significado de la frase de transición abierta "que comprende" se está definiendo como que abarca todos los elementos, limitaciones, pasos y/o características específicamente recitados, así como cualquier otro opcional, no especificado. El significado de la frase de transición cerrada "que consiste en" se define como que solo incluye aquellos elementos, limitaciones, pasos y/o características específicamente mencionados en la reivindicación, mientras que el significado de la frase de transición cerrada "que consiste esencialmente en" se define como que solo incluye aquellos elementos, limitaciones, pasos y/o características específicamente mencionados en la reivindicación y aquellos elementos, limitaciones, pasos y/o características que no afectan materialmente las características básicas y novedosas del tema reivindicado. Por lo tanto, la frase de transición abierta "que comprende" (y las frases de transición abiertas equivalentes de la misma) incluye dentro de su significado, como un caso límite, el tema reivindicado especificado por las frases de transición cerradas "que consisten en" o "que consisten esencialmente en." Como tales realizaciones descritas en este documento o así reivindicadas con la frase "que comprende" se describen de manera expresa o inherentemente inequívoca, se habilitan y se admiten en el presente documento para las frases "que consisten esencialmente en" y "que consisten en".

REIVINDICACIONES

1. Un método para purificar uno o más cannabinoides de un material vegetal, consistiendo el método esencialmente en los siguientes pasos:
- 5 a) incubar el material vegetal con un solvente no polar seleccionado del grupo que consiste en éter de petróleo (40-60°C), pentano y hexano para formar una primera mezcla de disolventes que extrae uno o más cannabinoides de un material vegetal;
- 10 b) reducir el volumen de la primera mezcla de disolventes a aproximadamente el 50% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolventes en el paso (a) concentrando así el uno o más cannabinoides;
- 15 c) incubar la primera mezcla de disolventes reducida a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 40°C para cristalizar el uno o más cannabinoides;
- d) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con el solvente no polar, en donde el solvente no polar es el mismo solvente no polar que en el paso (a) para formar una segunda mezcla de solvente, disolviendo así al menos el 50% del uno o más cannabinoides cristalizados; y
- e) incubar la segunda mezcla de disolvente a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70°C a aproximadamente 40°C para cristalizar el uno o más cannabinoides, lo que resulta en la purificación de uno o más cannabinoides.
- 20 2. El método según la reivindicación 1, en donde la recuperación de uno o más cannabinoides cristalizados del paso (c) se realiza antes del paso (d).
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la recuperación se realiza usando filtración que da como resultado la recolección de un producto cristalino y un licor madre.
- 25 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además incubar las aguas madres a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70°C y aproximadamente 40°C para cristalizar uno o más cannabinoides.
- 30 5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde los pasos (d) y (e) o los pasos (b) y (c) se repiten al menos una vez.
6. Un método para purificar un cannabinoide de un material vegetal, consistiendo el método esencialmente en los siguientes pasos:
- 35 a) incubar el material vegetal con un solvente seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éteres de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gas refrigerante 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a), CO₂ líquido, CO₂ subcrítico o CO₂ supercrítico o mezclas de estos disolventes para formar un extracto crudo de uno o más cannabinoides de un material vegetal;
- 40 b) filtrar, decantar o centrifugar el extracto crudo;
- c) reducir el volumen del extracto crudo a aproximadamente el 50% o menos del volumen original del extracto crudo en el paso (a) concentrando así el uno o más cannabinoides en el extracto crudo;
- 45 d) incubar el extracto crudo con un solvente no polar seleccionado del grupo que consiste en éter de petróleo (40-60°C), pentano y hexano para formar una primera mezcla de disolventes que extrae uno o más cannabinoides del extracto crudo;
- e) filtrar, decantar o centrifugar la primera mezcla de disolventes;
- f) incubar la primera mezcla de disolventes a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70°C y aproximadamente 40°C para cristalizar uno o más cannabinoides;
- 50 g) recoger el uno o más cannabinoides cristalizados en el paso (d) usando filtración que da como resultado una colección de un producto cristalino y un licor madre;
- h) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con el solvente no polar en donde el solvente no polar es el mismo solvente no polar que en el paso (d) para formar una segunda mezcla de solvente, en donde la segunda mezcla de disolventes disuelve al menos 50% del uno o más cannabinoides cristalizados;
- 55 i) incubar la segunda mezcla de disolventes a un intervalo de temperatura entre aproximadamente -70°C y aproximadamente 40°C para cristalizar uno o más cannabinoides; y j) recoger uno o más cannabinoides cristalizados del paso (i) usando filtración que da como resultado una colección de un producto cristalino y un licor madre, lo que resulta en la purificación de uno o más cannabinoides
- 60 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde las aguas madres del paso (g) y/o la etapa (j) se incuban a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70°C y aproximadamente 40°C para cristalizar el uno o más cannabinoides.
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en donde los pasos (h) e (i) se repiten al menos una vez.
- 65 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en donde los pasos (h) (i) y (j) se repiten al

menos una vez.

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde antes de la purificación, el uno o más cannabinoides presentes en el material vegetal se descarboxilan por calentamiento.

5 **11.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, que comprende además realizar líquido: cromatografía líquida después de uno o más de los pasos (c) (g) o (j).

10 **12.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además realizar líquido: cromatografía líquida después de uno o más de los pasos (c) o (e).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

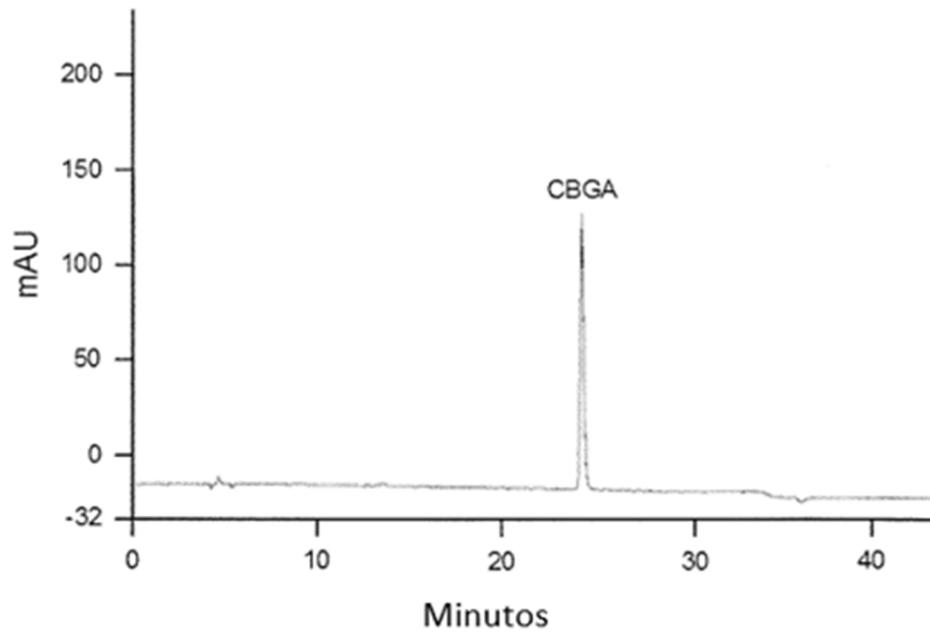


FIG. 2

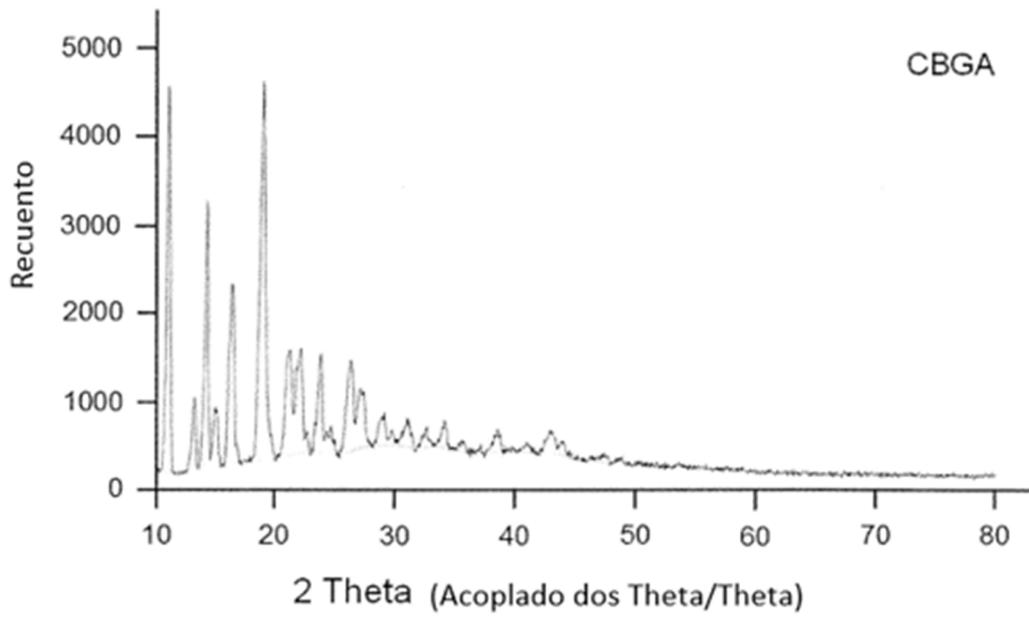


FIG. 3

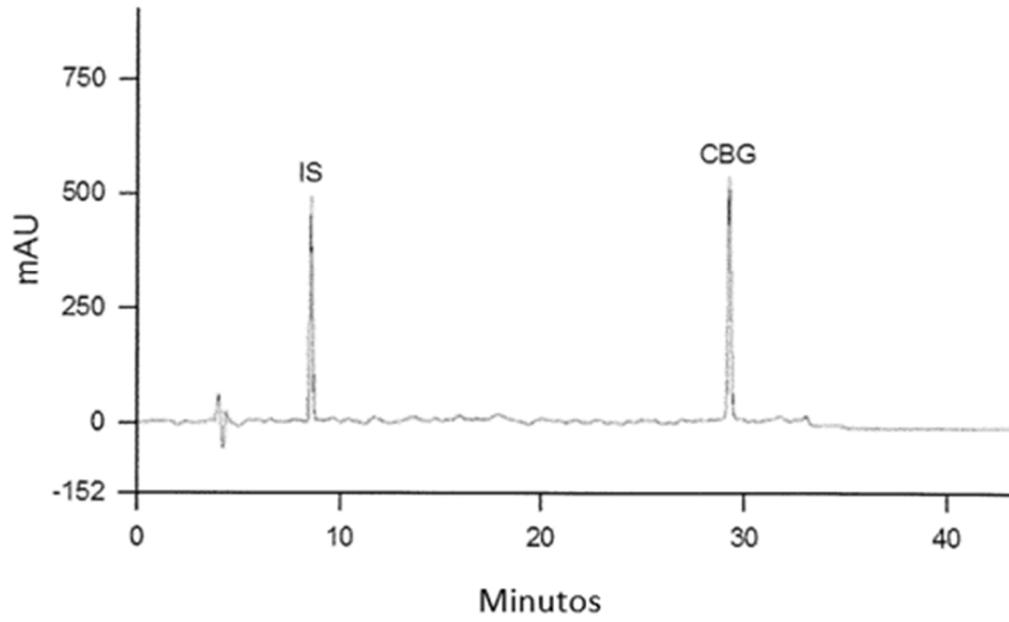


FIG. 4

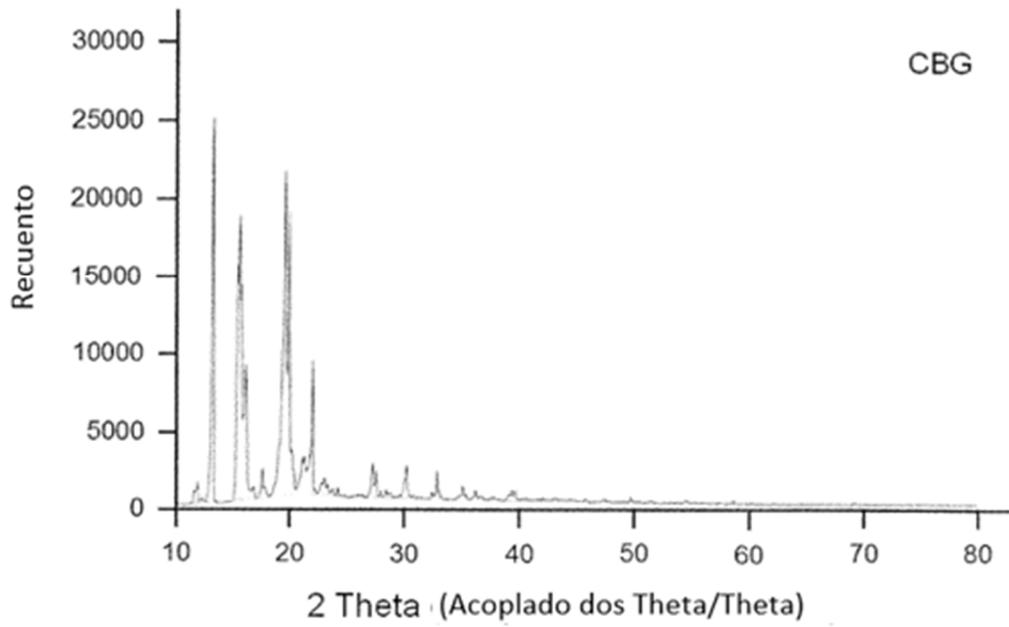


FIG. 5

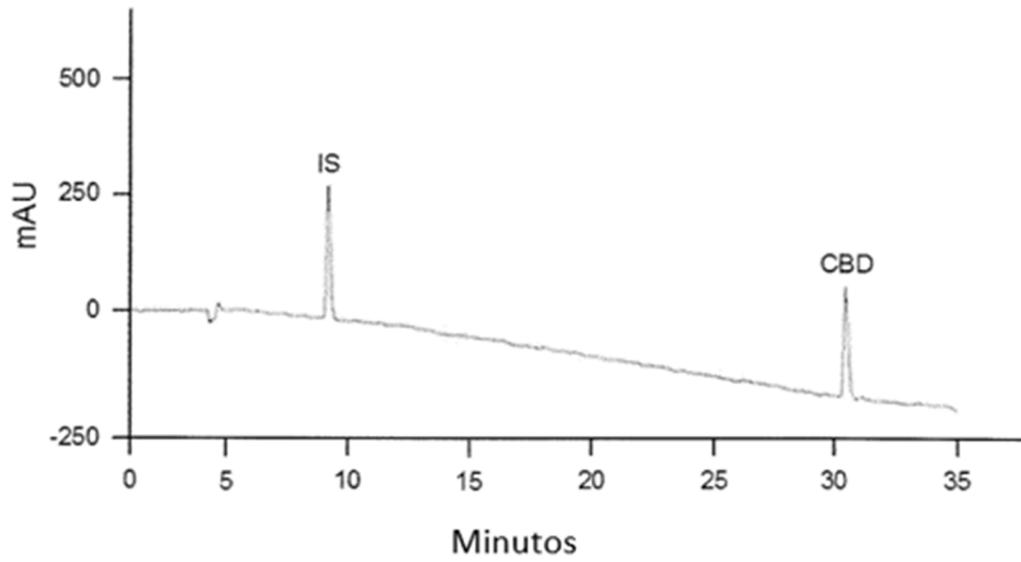


FIG. 6

