

PROCESS FOR PURIFICATION AND SEPARATION OF CANNABINOIDS FROM DRIED HEMP AND CANNABIS LEAVES

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] This patent application claims the benefit of priority to U.S. Patent Application No. 15/644,112, filed July 7, 2017, and entitled, “Process for Purification and Separation of Cannabinoids, from Dried Hemp and Cannabis Leaves,” which is incorporated in its entirety herein by this reference.

TECHNICAL FIELD

[0002] The invention relates to a method for purification and separation of cannabinoids from dried hemp and cannabis leaves and continuous purification of cannabinoids. More particularly, the method relates to a process for the continuous purification of cannabinoids extracted from the dried hemp and cannabis leaves using simulated moving bed chromatography. Most particularly, the method relates to a novel continuous process for the purification of cannabinoids, specifically cannabidiol and tetrahydrocannabinol using a sequence of purification steps and a continuous simulated moving bed process and downstream recovery steps to separate cannabinoids from tetrahydrocannabinol and to provide phytocannabinoid rich oil and cannabidiol isolate products. The products can be used in various pharmaceutical and nutraceutical applications.

BACKGROUND

[0003] The legalization of medicinal Cannabis is occurring across the United States and in many other countries. As a result, the global demand for cannabinoids is increasing. In addition, a number of recent medical studies report health benefits of many cannabinoids. Cannabis contains over 85 cannabinoids, most of them have been found to have therapeutically beneficial properties. The most widely known cannabinoids found in cannabis known to have the most therapeutic properties are cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC). A number of other cannabinoids, such as cannabigerol (CBG) and cannabinol (CBN), also have been shown to exhibit health benefits.

[0004] Cannabinoids are generally known as being psychoactive; however, the psychoactive properties of cannabinoid products depend on the amount of tetrahydrocannabinol (THC) in the products. Accordingly, there is demand for cannabinoid products that are essentially free of tetrahydrocannabinol (THC), or do not contain tetrahydrocannabinol (THC).

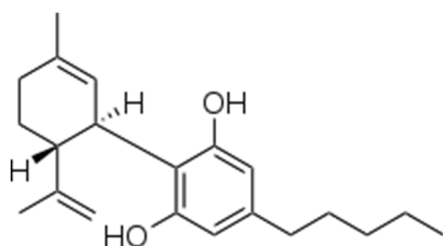
[0005] Recently, a number of medical applications for cannabidiol (CBD) relate to treatment of conditions that effect children. Because physicians and parents do not want their children consuming a psychoactive product, there is growing demand for cannabidiol (CBD) without tetrahydrocannabinol (THC). Associated with this demand for a tetrahydrocannabinol (THC) free product, there is a demand for botanically derived and extracted products, rather than synthetically derived products.

[0006] The terms hemp and cannabis refer to the genus *Cannabis*, which contains three species *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, and *Cannabis ruderalis*. All three species are of the family Cannabaceae, which also includes the genus *Humulus*, or hops. *Cannabis* is a flowering plant that is indigenous to central Asia and India. Humans have been cultivating and using cannabis for thousands of years, going back to the ancient Romans, Greeks, and the Islamic empires of the Middle East and Africa.

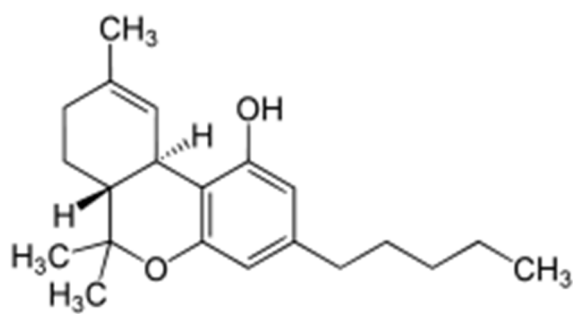
[0007] There are at least 113 different cannabinoids present in the cannabis plant. All of the classes of cannabinoids are derived from a common precursor compound, cannabigerol (CBG). The cannabis plant also contains a variety of terpenoids. Most such compounds are lipophilic and phenolic.

[0008] Below are the structures of many common cannabinoids:

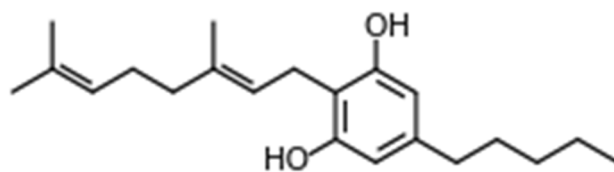
[0009] Cannabidiol (CBD)



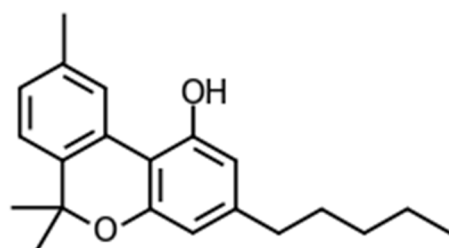
[0010] Tetrahydrocannabinol (THC)



[0011] Cannabigerol (CBG)



[0012] Cannabinol (CBN)



[0013] Cannabinoids can be extracted from dried hemp and cannabis leaves of the three species *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, and *Cannabis ruderalis* using a hydrocarbon solvent such as butane, a supercritical solvent such as carbon dioxide, or ethanol. Butane extraction and supercritical CO₂ extraction, have accounted for the majority of production of cannabinoid concentrates currently available on the market. A third extraction method, based on ethanol has been gaining market share as a solvent of choice for manufacturing high-quality cannabis extracts.

[0014] Butane is a gas at standard conditions, and requires the extraction to be carried out at above atmospheric pressure. Following the extraction, butane is relatively easy to purge from the resulting extract because of its lower boiling point. However, the largest drawback to using butane for the extraction of cannabinoids is safety. Butane is highly combustible, and its use has resulted in a number of explosions in small extractors. Furthermore, there is concern that if the butane is not pure, undesirable and potentially toxic hydrocarbons can end up in the extract product.

[0015] Liquid carbon dioxide can be employed to extract cannabidiol (CBD) and other cannabinoids from the cannabis plant. The extraction is performed using liquid carbon dioxide (CO₂) in its super-critical range, typically at extraction temperatures above 31°C and pressures above 74 bar. According to the super critical extraction process, the solid matrix (leaves) to be extracted is loaded into a pressurized chamber, into which the liquid carbon dioxide is then pumped. The desired extractable component, cannabidiol (CBD), will dissolve in the carbon dioxide to form a solution. The resulting solution is pumped into a settling

chamber, which is at a lower pressure. At the reduced pressure of the settling chamber, the dissolved solid precipitates. Solubility of the cannabidiol in the supercritical fluid is directly related to pressure. Once the solute has precipitated out of the solution the carbon dioxide will be pumped out and will be recompressed for further use in extraction. Supercritical CO₂ extraction is effective because: 1) CO₂ is inert and non-toxic, and 2) CO₂ is non polar. However, CO₂ will also extract many plant waxes, lipids, and other non-polar and undesired components. Because supercritical CO₂ extraction must be run at high pressure, there is additional cost and safety problems with the extraction equipment and apparatus itself.

[0016] Even though ethanol is safer than butane and more effective than supercritical CO₂, a standard ethanol extraction introduces other difficulties. The polar nature of ethanol allows ethanol to readily mix with water and dissolve water soluble molecules during the extraction process. This results in a greater amount of impurities being introduced into the extract. For example, chlorophyll will be co-extracted with ethanol and the resulting extract will have a dark color and an unpleasant taste. As a result, using ethanol extraction requires a large number of downstream purification steps, including expensive column chromatography, in order to meet pharmaceutical purity specifications.

[0017] U.S. Patent Application Publication No. US20060167283 A1 discloses methods to purify and isolate cannabidiol (CBD) from dried plant material which include (a) decarboxylating the leaves (b) extracting cannabinoids using supercritical carbon dioxide (c) precipitation using C₁-C₁₂ alcohol (d) filtration (e) redissolving the cannabidiol enriched extract into pentane (f) removal of insoluble material and (g) evaporation of solvent producing crystals.

[0018] U.S. Patent No. 9,034,395 discloses a method for preparing extracts of natural products such as plant material, and for preparing purified extracts from crude extracts of natural products, by extraction with hot gas. The cannabinoids are volatilized at a high temperature along with a heated gas. The cannabinoids are volatilized in one or more stages at increasing temperatures, and the volatilized components are condensed and collected at one or both stages.

[0019] Over forty years ago, a new process was developed specifically for large scale industrial purifications. U.S. Pat. No. 2,985,589 disclosed a chromatography system involving a separation tower divided into a number of individual separation beds. These beds are connected in series, and the outlet at the bottom most bed is connected to a pump that

returned flow in a continuous loop to the upper most bed. The inlet apparatus for each bed has a port connected to a downward flowing conduit. The conduits terminate in fittings attached to a rotary valve designed to control both ingress and egress of liquids into or from the inlets to each individual bed. The system is called Simulated Moving Bed (SMB) chromatography because the beds appear to be moving in a direction countercurrent to the direction of flow. There are hundreds of adsorbents which have been used for simulated moving bed systems, some of which include resins, zeolites, alumina, and silica.

[0020] Simulated Moving Bed (SMB) technology represents a variation on the principles of high performance liquid chromatography. SMB can be used to separate particles and/or chemical compounds that would be difficult or impossible to separate by any other means. Furthermore, SMB technology represents a continuous process which provides a significant economic and efficiency advantages in manufacturing operations compared to batch typical batch separation methods including crystallization and stepwise chromatographic separations.

[0021] Conventional methods for the purification of cannabinoids are associated with a large number of downstream purification steps, including expensive column chromatography, in order to meet high purity specifications. Methods are sought to purify and recover a cannabidiol (CBD) rich oil which contains essentially no THC. To satisfy the growing demand for the cannabidiol (CBD) oil being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC), there is a need for an efficient extraction process that can be carried out on a commercial scale to produce high purity cannabidiol (CBD) products. The potential for even small amounts of THC remaining in the purified CBD oil product can be undesirable.

SUMMARY

[0022] In one aspect, the present disclosure is directed to embodiments of a method for the purification and separation of cannabinoids from dried hemp and cannabis leaves. In embodiments, a method for the purification and separation of cannabinoids can be used for the continuous purification of cannabinoids.

[0023] In one embodiment, a method of separating a cannabinoid from a cannabis plant can be used to process a cannabis plant including the cannabinoid and at least one impurity. The method includes combining the cannabis plant and a solvent to form a crude cannabis extract stream. The crude cannabis extract stream is processed into a simulated moving bed (SMB) feedstock stream by removing at least a portion of at least one impurity in the crude

cannabis extract stream. The SMB feedstock stream is passed through a SMB zone to provide a primary raffinate stream having a higher purity of the cannabinoid than in the SMB feedstock stream as measured by weight percentage of the solid content and a SMB extract stream having a lower purity of the cannabinoid than in the SMB feedstock stream as measured by weight percentage of the solid content.

[0024] In another embodiment, a method for the purification and separation of cannabinoids includes a sequence of purification steps and a novel simulated moving bed separation (SMB) process to bring about the enrichment and purification of Cannabidiol (CBD) which is essentially pure and is essentially free of Tetrahydrocannabinol (THC). Furthermore, the process provides a highly pure CBD product without using any potentially toxic organic solvent. The feed to the SMB unit incorporates a series of steps which essentially eliminate the presence of THC. The simulated moving bed system employed is a combination of a reverse phase stationary phase adsorbent and a polar mobile phase comprising ethanol and water in a reverse phase simulated moving bed separation zone to provide an enriched raffinate stream comprising cannabinoids, primarily CBD, which is essentially free of tetrahydrocannabinol (THC). A cannabidiol product having a total cannabidiol (CBD) purity greater than 95 weight percent (e.g., 96, 97, 98, 99, 99.9 wt.%) following evaporation or drying can be obtained.

[0025] In still another embodiment, a process for the purification of cannabidiol (CBD) in a crude cannabis extract stream provides at least one high purity cannabidiol product selected from the group consisting of a high purity cannabinoid oil stream, a phytocannabinoid rich oil, a solid CBD aggregate, and mixtures thereof being essentially free of tetrahydrocannabinol. The process includes:

- a) passing the crude cannabis extract stream comprising debris and small particles, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, tetrahydrocannabinolic acid, other cannabinoids, chlorophylls, color bodies, sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities, and ethanol to a first filtration zone comprising a series of successive filters of decreasing pore size, starting at a pore size of 100 microns and reducing to about 10 microns in 3 or more stages to remove debris and small particles in a progressive filtration step to provide a filtered crude cannabinoid stream;

- b) passing the filtered crude cannabinoid stream comprising cannabidiol, tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, tetrahydrocannabinolic acid, other cannabinoids, chlorophylls, color bodies, sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities, and ethanol to a decolorization zone comprising a 10 μ m filter and a decolorization chromatographic column containing a modified activated carbon adsorbent which was heat treated to provide a highly hydrophobic adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number of above 900 mg/g and operated at a decolorization pressure of 2.72 atm to about 4.08 atm (40 – 60 psig) and a decolorization temperature ranging from 20 - 25 °C to remove at least a portion of color bodies and essentially all of the chlorophyll to provide a decolorized extract stream;
- c) passing the decolorized extract stream to a first evaporation zone operated at a first vacuum pressure of -0.60 to about -0.74 atm (-18 to -22 in Hg) and a temperature of about 90 to about 110 °C to remove at least a portion of the ethanol to provide an evaporated extract stream which is essentially free of ethanol;
- d) passing the evaporated extract stream comprising cannabidiol (CBD), cannabidiolic acid (CBDA), tetrahydrocannabinolic acid (THCA), tetrahydrocannabinol (THC), sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities and other cannabinoids to an activation zone and therein subjected to a carboxylation reaction at a decarboxylation temperature of about 90 to about 120 °C and a decarboxylation pressure of about – 0.6 atm to 0.74 atm for a decarboxylation reaction time of about 5 to about 8 hours, or sufficient time for the decarboxylation reaction to occur and proceed to completion, said decarboxylation reaction time being sufficient to fully decarboxylate essentially all of the cannabidiolic acid (CBDA) and tetrahydrocannabinolic acid (THCA) to provide a decarboxylated cannabinoid oil comprising cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), lipids, plant waxes, and other cannabinoids, and being essentially free of cannabidiolic acid (CBDA) and tetrahydrocannabinolic acid (THCA), and water washing the decarboxylated cannabinoid oil to remove at least a portion of the impurities to provide a washed decarboxylated cannabinoid oil;

- e) admixing the washed decarboxylated cannabinoid oil with a dewaxing solvent having a dewaxing solvent volume ratio of 80 volume units of ethanol to 20 volume units water to provide a dewaxing feed stream and passing the dewaxing feed stream to a dewaxing zone containing a dewaxing column at a dewaxing column pressure of about 2.72 atm to about 4.08 atm (40-60 psi) and room temperature (20 - 25 °C), said dewaxing column containing a hydrophobic activated carbon adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, and having an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number of above 900 mg/g to remove at least a portion of the lipids and plant waxes and to provide a dewaxed cannabinoid oil stream comprising cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), sugars and carbohydrates, color bodies, and other cannabinoids;
- f) passing the dewaxed cannabinoid oil stream and a mobile phase desorbent stream consisting of a mixture of food grade ethanol and water to a reversed phase simulated moving bed zone comprising a plurality of adsorbent beds containing a modified hydrophobic adsorbent comprising a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking or a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin, said modified hydrophobic adsorbent having an average particle diameter of between 25 and 300 microns, an average bulk density (gm/mL) of from 0.4 to 0.6, a surface area (m²/g) of from 450 to 550, and a pore volume of from 0.70-0.90 (mL/g) to provide a primary raffinate stream comprising cannabidiol (CBD), mobile phase desorbent, sugars and carbohydrates, color bodies, and other cannabinoids and being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC), an extract stream comprising mobile phase desorbent, cannabidiol (CBD), and tetrahydrocannabinol (THC), and a secondary raffinate stream comprising mobile phase desorbent, cannabidiol (CBD) which is admixed with the mobile phase desorbent and returned to the reversed phase simulated moving bed zone;
- g) passing the primary raffinate to a second evaporation zone to remove mobile phase desorbent to provide a second recovered solvent stream comprising the mobile phase desorbent and to provide the high purity cannabinoid oil stream having an average cannabidiol purity of greater than 80 wt% and being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC);

- h) passing at least a portion of the high purity cannabinoid oil stream to a polishing zone and therein admixing the high purity cannabinoid oil stream with a non-polar solvent stream comprising hexane and therein allowing the admixture to settle to form a precipitate comprising sugars and carbohydrates and a supernatant non-polar solution comprising cannabidiol (CBD), color bodies, and other cannabinoids;
- i) passing a portion of the supernatant non-polar solution to a second filtration zone to remove the precipitate and to provide a filtered supernatant non-polar solution;
- j) passing the filtered supernatant non-polar solution to a third evaporation zone to remove at least a portion of the non-polar solvent to provide an evaporated cannabinoid oil stream and a recovered non-polar solvent stream, and returning at least a portion of the recovered non-polar solvent stream to the polishing zone to be admixed with the non-polar solvent;
- k) passing the evaporated cannabinoid oil stream to a wash zone and alternately washing the evaporated cannabinoid oil stream first with an ethanol wash stream comprising pure ethanol in a washing ratio of 1:3 liters of ethanol to kilograms of evaporated cannabinoid oil, and second with a fourth water wash stream in a water wash ratio of 1:3 liters of water to kilograms of evaporated cannabinoid oil, and wherein following each step, washed cannabinoid oil is evaporated to dryness to provide a phytocannabinoid rich oil which is essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) and comprising greater than 80 wt.% cannabinoid (CBD);
- l) passing a portion of the supernatant non-polar solution to a isolate chromatography zone comprising a first isolate chromatography column and a second isolate chromatography column being in serial fluid communication and wherein the first isolate chromatography column contains a modified hydrophilic adsorbent comprising a spherical polar silica adsorbent having a high level of silanol groups, an average particle diameter of between 60 and 200 microns, a surface area of between 450 to 550 m²/g a pore volume of between 0.7 and 0.85 mL/g and a pore size of between 0.005 and 0.0075 microns, wherein the second isolate chromatography column contains an activated alumina adsorbent having an average particle diameter of between 50 to 200 microns, an average bulk density of 0.85 g/ml, a surface area of between 140 and 170 m²/g, and an average pore

- diameter of greater than 0.006 microns to provide an isolate elute stream comprising cannabidiol (CBD), non-polar solvent and other cannabinoids;
- m) passing the isolate elute stream to a crystallization zone, wherein the isolate elute stream is subjected to a freezer temperature of equal to or less than about -20 °C for a freezer period of about 24 to about 72 hours to permit primary high purity cannabidiol crystals, containing from about 96 to about 98 wt.% cannabidiol to form, harvesting the primary high purity cannabidiol (CBD) crystals and admixing the primary high purity cannabidiol crystals with hexane to provide the crystal isolate solution comprising 20-30% by weight cannabidiol CBD oils, and retaining the crystal isolate solution at room temperature for a period of 24-72 hours to permit secondary high purity CBD crystals to form and harvesting the secondary high purity CBD crystals;
 - n) passing the secondary high purity CBD crystals to a rotary evaporation zone wherein the secondary high purity crystals are heated until molten to evaporate any residual non-polar and washed with a third water wash stream at least three times in the rotary evaporation, wherein at the completion of each wash step the secondary high purity crystals are dried to complete dryness to provide a solid CBD aggregate which is essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) and has a cannabidiol purity of greater than 99 wt.%; and,
 - o) withdrawing at least one high purity cannabidiol product being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) a stream selected from the group consisting of the high purity cannabinoid oil stream, the phytocannabinoid rich oil, the solid CBD aggregate and mixtures thereof.

[0026] In another aspect of the present disclosure, a purified product can be produced that comprises a Cannabidiol (CBD) concentration greater than about 98 % (w/w) on an anhydrous basis.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0027] The accompanying drawings are included to provide a further understanding of the invention. The drawings illustrate embodiments of the invention and together with the description serve to explain the principles of the embodiments of the invention.

[0028] Fig. 1 is a schematic process flow diagram illustrating a configuration of the continuous overall process for recovery and purification of cannabidiol.

[0029] Fig. 2 is a schematic process flow diagram illustrating a configuration of the simulated moving bed cycle for a simulated moving bed zone in one embodiment of the invention.

[0030] Fig. 3 is a High Performance Liquid Chromatography (HPLC) chromatographic area plot showing the results of a composition analysis of cannabinoids in the extract of dried hemp leaves.

[0031] Fig. 4 is a High Performance Liquid Chromatography (HPLC) chromatographic area plot showing the results of a composition analysis of the cannabinoids in decolorized extract.

[0032] Fig. 5 is a High Performance Liquid Chromatography (HPLC) chromatographic area plot showing the results of a composition analysis of cannabinoids in activated extract.

[0033] Fig. 6 is a High Performance Liquid Chromatography (HPLC) chromatographic area plot showing the results of a composition analysis of cannabinoids in dewaxed activated extract.

[0034] Fig. 7 is a High Performance Liquid Chromatography (HPLC) chromatographic area plot showing the results of a composition analysis of cannabinoids in polished activated extract.

[0035] Fig. 8 is a schematic process flow diagram of the leaf extraction and filtration steps in one embodiment of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF EXEMPLARY EMBODIMENTS

[0036] Industrial hemp, or agricultural hemp, and medical marijuana both come from the *Cannabis Sativa* L. plant. Industrial hemp, which is often referred to as “hemp stalk,” grows differently than THC-containing cannabis, and looks similar to bamboo. Cannabinoids are a family of naturally occurring C₂₁ terpenophenolic compounds uniquely produced in cannabis. Marijuana usually refers to a mixture of leaves and flowering heads of the pistillate plant of *Cannabis sativa* from which tetrahydrocannabinols (THCs) are isolated. THCs contain two main isomeric forms, depending on the position of the double bond. The position of the double bond and the stereochemistry of these THCs have been confirmed by nuclear magnetic resonance and X-ray structure.

[0037] Extracting active ingredients from cannabis routinely extracts a number of impurities which are difficult to remove from the finished product; and, therefore a large number of purification steps, including expensive column chromatography, are required to isolate components.

[0038] The following are typical abbreviations for commonly found cannabinoids in the extract of hemp leaves:

THC	Tetrahydrocannabinol,
THCV	Tetrahydrocannabivarin
CBG	Cannabigerol
CBD	Cannabidiol
CBN	Cannabinol
THCA	Tetrahydrocannabinolic Acid
CBDA	Cannabidiolic Acid
CBDV	Cannabidivarin

[0039] As used herein, the term “reversed-phase chromatography” employs a polar (aqueous) mobile phase. As a result, hydrophobic molecules in the polar mobile phase tend to adsorb to the hydrophobic stationary phase, and hydrophilic molecules in the mobile phase will pass through the column and are eluted first.

[0040] As used herein, the term “solid concentration” refers to the mass of solids per volume of liquid in a given stream and is expressed as grams/Liter. The mass of the solids content in a stream is determined by subjecting a fixed volume of the sample, typically 1 ml, to an effective amount of heat, up to 80 °C, at atmospheric pressure for a time sufficient to fully evaporate the sample to dryness, typically 1 – 2 hours.

[0041] Applicant discovered a sequence of process operations for purifying the crude extract of the Cannabis plant which includes a filtration zone, a decolorization zone, an activation zone, a dewaxing zone, a simulated moving bed zone, a second filtration zone, a purification zone, a concentration zone, a crystallization zone. Applicant’s scheme provides a scheme wherein no toxic solvents are required to provide a high purity Cannabidiol (CBD) product which is essentially free of tetrahydrocannabinol.

[0042] The SMB system of the current invention was arranged for maximum selectivity. The simulated moving bed operation is achieved by use of a plurality of adsorbent beds connected in series or portions in series or parallel and a complex valve system, whereby the complex valve system facilitates switching at regular intervals the feed entry in one direction, the mobile phase desorbent entry in the opposite direction, while changing the extract and

raffinate takeoff positions as well. The SMB system is a continuous process. Feed and mobile phase desorbent enter and extract and raffinate streams are withdrawn continuously at substantially constant compositions. The overall operation is equivalent in performance to an operation wherein the fluid and solid are contacted in a continuous countercurrent manner, without the actual movement of the solid, or stationary phase adsorbent.

[0043] The SMB system may be operated such that the adsorbent beds are operated individually or in parallel using a single rotary valve and associated control system. A column may comprise one or more beds containing chromatographic media. Those feed tanks, filters, piping connecting flow between columns and/or beds where so connected, pumps, valving, pressure regulators, metering equipment, flow control and microprocessor equipment utilized in the embodiment are well known in construction and function to those of ordinary skill in the art.

STATIONARY PHASE

[0044] The stationary phase adsorbents may be disposed in a single adsorbent bed or may be disposed in within a single column or series of single columns containing multiple adsorbent bed zones. The instant invention employs four separate stationary phase adsorbents in carrying out the overall process of the invention. Although reverse phase adsorbents such as C18 have been employed in analysis of cannabinoids, it was discovered that the use of C18 type of reverse phase adsorbents in simulated moving bed systems was subject to inefficiencies and inconsistent retention of terpenes resulting in product quality inconsistencies.

[0045] OR1 is a modified activated carbon adsorbent which was heat treated to provide a highly hydrophobic adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, and has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number (a measure of the micropore content of the activated carbon) of above 900 mg/g.

[0046] OR2 is modified hydrophobic adsorbent comprising a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking or a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin. The OR2 hydrophobic adsorbent has an average particle diameter of between 25 and 300 microns, an average bulk density (gm/mL) of from 0.4 to 0.6, a surface area (m²/g) of from 450 to 550, and a pore volume of from 0.70-0.90 (mL/g).

[0047] OR3 is a modified hydrophilic adsorbent comprising a spherical polar silica adsorbent having a high level of silanol (Si-O-H) groups, having an average particle diameter of between 60 and 200 microns, having a surface area of between 450 and 550 m²/g, having a pore volume of between 0.7 and 0.85 mL/g, and having a pore size of between 50 to 75 Angstroms (0.005 – 0.0075 microns).

[0048] OR4 is an activated alumina adsorbent having an average particle diameter of between 50 and 200 microns, an average bulk density of .85 g/ml, a surface area of between 140-170 m²/g, and an average pore diameter of greater than 60 Angstroms (0.006 microns).

MOBILE PHASE DESORBENT

[0049] The mobile phase desorbent of the present invention for use in the SMB zone for all adsorbents is a mixture of food grade ethanol and water, preferably deionized water. The mobile phase desorbent employs a ratio of ethanol to water of from about 70 to 90 parts ethanol (Food grade ethanol -200 Proof) to about 10 to 30 parts water. More preferably, the ratio of ethanol to water in the mobile phase is 80 parts ethanol to 20 parts water.

FEED PREPARATION

[0050] In the present invention, following harvesting and processing, the grinded and dried cannabis leaves are extracted with an appropriate GRAS solvent, preferably ethanol, or mixtures of ethanol and water. A number of different parameters can influence the overall yield, quality and/or purity of the desired final product. These parameters include, but are not limited to, the identity of the chosen GRAS solvent; the temperature and time at which the chosen natural solvent is used; the ratio of raw material to solvent (raw material:solvent (v/v)) that is employed; the number of successive extractions performed; the chosen method of purification of the desired products and the conditions related thereto. The skilled person will understand that these parameters are not necessarily mutually exclusive, and that a particular choice relating to one parameter may or may not affect the choice of other parameters. For example, the identity of the chosen natural solvent, and the temperature thereof, can affect the optimal ratio of raw material to solvent that is required to obtain the desired results. Following the extraction of the cannabinoids from the cannabis leaves, a crude extract stream comprising crude cannabinoids and impurities is provided in the extraction zone. The crude cannabinoid stream is filtered to remove debris and small particles in a progressive filtration step to provide a filtered crude cannabinoid stream.

[0051] Preferably, the crude cannabinoids are admixed with ethanol to provide a filtered crude cannabinoid stream which comprises from about 3.4 wt.% to about 4.0 wt.% total crude cannabinoids in the mixture. More preferably, the filtered crude cannabinoid stream comprises from about 3.4 wt.% to about 3.7 wt.% total cannabinoids in the mixture. The concentration of solids in the filtered crude cannabinoid stream varies from about 60 to about 80 g/l and is preferably about 75 g/l.

DETAILED DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0052] According to one embodiment of the invention and with reference to Fig. 1, a process is disclosed for the separation and purification of cannabidiol (CBD) from dried cannabis leaves from the *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, or *Cannabis ruderalis* plant are passed in line 50 to an extraction/filtration zone 100 and therein admixed with an effective amount of ethanol in line 52 and agitated by conventional means to provide a crude cannabinoid extract stream. Preferably, the crude cannabinoids are admixed with ethanol to provide a filtered crude cannabinoid stream which comprises from about 3.4 wt.% to about 4.0 wt.% total crude cannabinoids in the mixture. More preferably, the filtered crude cannabinoid stream comprises from about 3.4 wt.% to about 3.7 wt.% total cannabinoids in the mixture. The concentration of solids in the filtered crude cannabinoid stream varies from about 60 to about 80 g/l and is preferably about 75 g/l. The crude cannabinoid extract stream is then filtered in the first filtration zone of the extraction/filtration zone 100, in a series of successive filters of decreasing pore size, starting at a pore size of 100 microns and reducing to about 10 microns in 3 or more stages. Preferably, the successive filters comprise a 100 micron, a 20 micron, and a 10 micron filter. The 100 micron pore size filter comprises a bag filter made of felt for high capacity flow and capturing solids. The 20 and 10 micron pore size filters consist of cartridges comprising polyethylene and are pleated for providing higher surface area. The cartridges had O-rings on a fitting at the end for seating and are adapted to be disposed inside a cylindrical, stainless steel housing. The filtered liquid leaf extract stream, or filtered crude extract stream comprises cannabidiol (CBD), cannabidiolic acid (CBDA), tetrahydrocannabinol (THC), tetrahydrocannabinolic acid (THCA), other cannabinoids, color bodies, impurities and ethanol. The filtered crude extract stream is green in color due to the presence of the color bodies and chlorophyll, is essentially free of particles, and is comprised of approximately 20 – 40 g/L of cannabidiol (CBD) and cannabidiolic acid (CBDA). The filtered crude extract stream is withdrawn from the extract/filtration zone 100 in line 54. The

filtered crude extract stream in line 54 is passed to a decolorization zone 102 to remove at least a portion of color bodies and provide a decolorized crude extract stream in line 56. In the decolorization zone 102, the filtered crude extract stream was passed through a 10 μm filter to the top of a decolorization chromatographic column. The column was operated at a decolorization pressure of 2.72 atm to about 4.08 atm (40 – 60 psig) and a decolorization temperature ranging from 20 - 25 °C. The decolorization chromatographic column was packed with adsorbent OR1, a modified activated carbon adsorbent which was heat treated to provide a highly hydrophobic adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number of above 900 mg/g. At least a portion of the color bodies are selectively retained on the decolorization chromatographic column adsorbent, shown as line 61; and, the recovered elute is withdrawn as a decolorized extract stream in line 56. Essentially all chlorophylls were removed from the filtered crude extract stream in line 61 following a decolorization wash, although some color bodies remain resulting in an amber color of the decolorized extract stream. The solids concentration in the decolorized extract stream is about 40-45% cannabidiol (CBD) and cannabidiolic acid (CBDA) and the concentration of total solids in the decolorized extract stream is approximately 20-35 g/L. The solids concentration was determined following evaporation of the ethanol from the decolorized extract stream to dryness. The decolorized extract stream in line 56 was passed to a first evaporation zone 104 to remove the ethanol solvent from the decolorized extract stream in line 56 to provide an evaporated extract stream in line 58 and a first recovered ethanol stream in line 63. In the first evaporation zone 104 the decolorized extract stream in line 56 was subjected to vacuum distillation, to remove essentially all of the solvent from the decolorized extract stream in line 56. The vacuum distillation was operated at a vacuum pressure of about -0.60 to about -0.74 atm (-18 to -22 in Hg) and a temperature of about 90 to about 110 °C. At least a portion of ethanol solvent recovered from the vacuum distillation unit as a first recovered ethanol stream in line 63 was reused, i.e., recycled, as solvent for the extraction/filtration zone 100. Following removal of the ethanol solvent in line 63, the remaining cannabinoid oil comprising cannabidiol (CBD), cannabidiolic acid (CBDA), tetrahydrocannabinolic acid (THCA), tetrahydrocannabinol (THC), lipids and plant waxes, impurities and other cannabinoids was passed to an activation zone 106 and therein subjected to an activation step. The activation zone 106 could be a physically separate zone or the remaining cannabinoid oil in line 58 can be retained in the vacuum distillation vessel for heating. The activation step comprises a decarboxylation

reaction wherein the remaining cannabinoid oil in line 58 was subjected to a decarboxylation temperature of about 90 to about 120 °C and a decarboxylation pressure of about – 0.6 atm to 0.74 atm for a decarboxylation reaction time of about 5 to about 8 hours, or sufficient time for the decarboxylation reaction to occur and proceed to completion. The decarboxylation reaction time was sufficient to fully decarboxylate essentially all of the acidic components to provide a decarboxylated cannabinoid oil comprising cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), lipids and plant waxes, and other cannabinoids, and being essentially free of cannabidiolic acid (CBDA) and tetrahydrocannabinolic acid (THCA). During the course of the decarboxylation reaction, it was surprisingly discovered that at least a portion of impurities in the remaining cannabinoid oil in line 58 were aggregated into a sludge like material which floated on top of the decarboxylated cannabinoid oil. Thus, following the decarboxylation reaction, a first water wash step was performed to remove the aggregated impurities, by subjecting the decarboxylated cannabinoid oil to the water wash step, wherein a first water wash stream in line 53 is introduced to solubilize the impurities and to remove the aggregated impurities in line 57 from the decarboxylated cannabinoid oil stream in line 60. At the conclusion of the decarboxylation and water wash steps, the decarboxylated cannabinoid oil stream in line 60 is passed to a dewaxing zone 108. In the dewaxing zone, at least a portion of lipids and plant waxes are removed from the decarboxylated cannabinoid oil stream. In the dewaxing zone 108, the decarboxylated cannabinoid oil stream in line 60 is admixed with a solution in line 51 containing ethanol and water sufficient to provide a dewaxing solvent volume ratio of 80/20 solvent volume to volume of decarboxylated cannabinoid oil (800 L of ethanol and 200 L of water to make 1000 L of the mixture) and to provide a dewaxing feed stream. The dewaxing feed stream comprises about 40-45 g/L concentration of total solids (on a dry basis). It was discovered that it was critical that the concentration of solids in the dewaxing feed stream not exceed a dewaxing feed solids concentration 50 g/L on a dry basis. The dewaxing feed stream was passed to the top of a dewaxing column at a dewaxing column pressure of about 2.72 atm to about 4.08 atm (40-60 psi) and room temperature (20 - 25 °C). The dewaxing column was packed adsorbent OR1, a hydrophobic activated carbon adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, and has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number of above 900 mg/g. The effluent from the dewaxing column, or dewaxed cannabinoid oil stream in line 62 comprises cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), and other cannabinoids, and has a concentration of total solids in the dewaxed cannabinoid

oil stream in line 62 of from 35 to 40 g/L, and comprises about 60 wt.% cannabidiol on a dry basis. The dewaxed cannabinoid oil stream in line 62 is withdrawn from the dewaxing zone 108 and passed via lines 62 to a simulated moving bed (SMB) zone 110 for reverse phase separation. The simulated moving bed zone 110 is further described herein below in connection with Fig. 2. The simulated moving bed zone 110 consists of 8 SMB adsorbent beds, and also comprises a rotary valve, an arrangement of valves and piping, and a valve control system, which for simplicity are not shown. Each of the simulated moving bed (SMB) adsorbent beds contain a simulated moving bed (SMB) stationary phase adsorbent consisting of OR2. OR2 is modified hydrophobic adsorbent comprising a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking or a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin. The OR2 hydrophobic adsorbent has an average particle diameter of between 25 and 300 microns, an average bulk density (gm/mL) of from 0.4 to 0.6, a surface area (m²/g) of from 450 to 550, and a pore volume of from 0.70-0.90 (mL/g). In the simulated moving bed zone 110, a mobile phase desorbent stream is introduced via line 66. The simulated moving bed (SMB) zone 110 provides a primary raffinate stream in line 70, an extract stream in line 68, and a secondary raffinate stream in line 65. The secondary raffinate stream in line 65 is returned to the simulated moving bed zone to be admixed with the mobile phase desorbent stream to offset the need for desorbent. The extract stream comprises mobile phase desorbent, cannabidiol (CBD), and tetrahydrocannabinol (THC) and is passed to desorbent recovery. Following the removal of the mobile phase desorbent by vacuum distillation (not shown) the recovered mobile phase desorbent may be recycled to the simulated moving bed zone and the resulting solvent free extract stream is passed to waste disposal. The primary raffinate stream in line 70 comprises cannabidiol (CBD), dewaxing solvent, and is essentially free of tetrahydrocannabinol (THC), and comprises an average primary raffinate solids concentration of 5.0 – 7.0 g/L and has an average cannabidiol (CBD) purity of 80 – 87 % w/w and an average THC content of 0.0% wt.%. The primary raffinate stream in line 70 is passed to a second evaporation zone 114, operating at a second evaporation temperature of about 80-100 °C and a second evaporation pressure of about -0.53 to -0.67 atm (-16 to -20 in Hg) to separate the primary raffinate stream into a high purity cannabinoid oil stream in line 72 and a second recovered solvent stream on line 73. At least a portion of the high purity cannabinoid oil stream can be withdrawn via lines 72 and 85 as a high purity cannabidiol oil (CBD) product, or the remainder of the high purity cannabinoid oil stream is passed for further purification via lines 72 and 74 to a polishing zone 115. In the polishing zone 115, the

high purity cannabinoid oil stream in line 74, which is essentially free of any solvent, was further processed to remove polar impurities. The high purity cannabinoid oil stream in line 72 is passed to a polishing zone 115, wherein the high purity cannabinoid oil stream is admixed with a sufficient amount of a non-polar solvent, such as hexane, introduced in line 75, to provide a polishing zone feed stream having a cannabidiol (CBD) oil concentration of about 10-30 wt.% cannabidiol (CBD) oil. The polishing zone feed stream is agitated and allowed to settle at room temperature for a period of 120 to 720 minutes to allow the polar compounds, such as sugars and carbohydrates, to precipitate from the supernatant non-polar solution, and the supernatant non-polar solution is passed to a second filtration zone 116 via lines 76 and 78 to separate the precipitate the sugars and carbohydrates from the supernatant non-polar solution to provide a filtered supernatant non-polar solution in line 80. The filtered supernatant non-polar solution in line 80 is passed to a third evaporation zone 118 to recover essentially all of the non-polar solvent to provide recovered non-polar solvent, comprising hexane, in line 82 and to provide an evaporated cannabinoid oil stream in line 84. At least a portion of the recovered non-polar solvent in line 82 may be returned to the polishing zone 115 to be admixed with the non-polar solvent to provide makeup non-polar solvent. The evaporated cannabinoid oil stream in line 84 is passed to a wash zone 119, wherein the evaporated cannabinoid oil stream is alternately washed up to at least 3 times, first with an ethanol wash stream comprising 100 wt% ethanol introduced via line 86 in an alcohol wash ratio of 1:3 L of ethanol to Kg of evaporated cannabinoid oil; and second, with a fourth water wash stream in line 87 using a water wash ratio of 1:3 L of water to Kg of cannabinoid oil, and wherein after each wash step, the washed cannabinoid oil is evaporated to dryness. At the conclusion of the last water wash and drying steps, a phytocannabinoid rich oil, essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) is withdrawn in line 90. Being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) means that the concentration of tetrahydrocannabinol (THC) in the phytocannabinoid rich oil is less than 0.001 wt.%, or non-detectable(ND).

[0053] The phytocannabinoid rich oil composition is described herein below in Tables 1 and 2. Table 1 shows the composition of the cannabinoids in the Phytocannabinoid rich oil, and Table 2 shows the residual solvent analysis. No detectable solvent was present in the phytocannabinoid rich oil product, and the phytocannabinoid rich oil product is free of any THC.

[0054] Table 1: Cannabinoid profile of Phytocannabinoid rich oil

Compound	Amount reported %
THC	0
THCV	0
CBG	0-4%
CBD	70-86%
CBN	0-3%
THCA	0
CBDA	0
CBDV	0-1%
Other	30-10%

[0055] Table 2: Residual Solvent Analysis of Phytocannabinoid rich oil

Solvent	Amount Reported
Ethanol	ND
Isopropanol	ND
Hexane	ND
Ethyl Acetate	ND
Heptane	ND
ND – None Detected	

CANNABINOID ISOLATE PREPARATION

[0056] Alternatively, the supernate hexane solution in line 78 can be further processed to provide a cannabinoid isolate product. Accordingly, the supernate non-polar solution in line 76, or the filtered supernate non-polar solution in lines 81 and 92 is passed to an isolate chromatography zone 120 via line 92. The isolate chromatography zone 120 comprises a first isolate chromatography column 121 and a second isolate chromatography column 122, wherein the first and the second isolate chromatography columns (121, 122) are serially connected and in serial fluid communication. The supernate hexane solution in line 78 or the filtered supernate hexane solution in line 81 is passed to the top of the first isolate chromatography column 121 via line 92 and the effluent from the first isolate chromatography column 121 is withdrawn in line 94 and passed to the top of the second isolate chromatography column 122. The effluent from the second isolate chromatography column 122 is withdrawn via line 96 from the bottom of the isolate chromatography column 122. The first isolate chromatography column 121 can be one or more physical column containing the OR3 adsorbent, and the second isolate chromatography column 122 can be one or more physical column containing the OR4 adsorbent. OR3 is a modified hydrophilic adsorbent comprising a spherical polar silica adsorbent having a high level of silanol (Si–O–H) groups, having an average particle diameter of between 60 and 200 microns, having a

surface area of between 450 and 550 m²/g, having a pore volume of between 0.7 and 0.85 mL/g, and having a pore size of between 50 to 75 Angstroms (0.005 – 0.0075 microns). OR4 is an activated alumina adsorbent having an average particle diameter of between 50 and 200 microns, an average bulk density of .85 g/ml, a surface area of between 140-170 m²/g, and an average pore diameter of greater than 60 Angstroms (0.006 microns). The supernate non-polar solution in line 92 is passed sequentially through the first and second isolate chromatography columns (121, 122) to provide an isolate elute stream in line 96. The isolate elute stream comprises non-polar solvent, cannabidiol, and a minor amount of other cannabinoids. The isolate elute stream in line 96 is passed to a crystallization zone 124, wherein the isolate elute stream in line 96 is subjected to a freezer temperature of equal to or less than about -20 °C for a freezer period of about 24 to about 72 hours to permit primary high purity cannabidiol crystals, containing from about 96 to about 98 wt.% cannabidiol to form. The primary high purity cannabidiol (CBD) crystals are harvested and re-dissolved into a crystal isolate solution by admixing the primary high purity cannabidiol crystals with hexane to provide the crystal isolate solution comprising 20-30% by weight cannabidiol CBD oils. The crystal isolate solution is placed into stainless steel receptacles and allowed to stand at room temperature for a period of 24-72 hours to permit secondary high purity CBD crystals to again form. The secondary high purity CBD crystals formed, comprise about 99% CBD by weight. These secondary high purity CBD crystals are harvested and passed via line 98 to a rotary evaporation zone 126. In the rotary evaporation zone 126, the secondary crystals are heated until molten, and any residual hexane in the secondary high purity CBD crystals is evaporated. The secondary high purity CBD crystals typically melt at about 70 °C, although the crystal melting point will vary depending upon the vacuum pressure in the flask of the rotary evaporator. Following evaporation of the hexane from the secondary high purity crystals, a third water wash stream introduced via line 99, using 200 g of water for every 1 Kg of secondary high purity crystals, is carried out in the rotary evaporation zone. Following the third water wash, any remaining water is removed by evaporation to complete dryness and the washed secondary high purity crystals are allowed to solidify to provide a solid CBD aggregate, which is essentially free of any detectable amount of THC. The solidification temperature is generally about 37 °C. The solid CBD aggregate in line 130 was harvested. The solid CBD aggregate may be granulated or crushed into powder to provide a powdered CBD isolate product which is essentially free of THC. The resulting powdered CBD isolate is

described by Tables 3 and 4. Table 3 describes the CBD purity of the isolate, while Table 4 describes the residual solvent analysis of the CBD isolate powder.

[0057] Table 3: Cannabinoid profile of Isolates

Compound	Amount Reported
THC	0
THCV	0
CBG	0
CBD	99.7% w/w
CBN	0
THCA	0
CBDA	0
CBDV	0
Other	0.3

[0058] Table 4: Residual Solvent Analysis of CBD Isolates

Solvent	Amount Reported
Ethanol	ND
Isopropanol	ND
Hexane	ND
Ethyl Acetate	ND
Heptane	ND

[0059] According to one embodiment of the invention and with reference to Fig. 2, the simulated moving bed system is a continuous simulated moving bed system which continuously processes the dewaxed cannabinoid oil stream in line 10 to provide a primary raffinate stream in line 36. There were eight adsorption beds arranged in series and connected through a proprietary pneumatic valve array (not shown). The SMB scheme shown in Fig. 2 is a 2-3-2-1 arrangement, wherein 2 adsorbent beds (C-1, C-2) were operated in a desorption zone, 3 adsorbent beds (C-3, C-4, C-5) were operated in a rectification zone, 2 adsorbent beds (C-6, C-7) were operated in an adsorption zone, and 1 adsorbent bed (C-8) was operated in a concentration zone for raffinate. The independently working and programmable 72-valve array contains no moving parts, occupies only 3 µl per valve, and responds within 100 ms. Fluid flow is controlled by four independent pumps. The valve switching and pump flow rates are controlled via the SembaPro Software. The eight adsorbent beds (C-1, C-2, C-3, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, and C-8) were cylinders of 304 stainless steel, each adsorbent bed having an inside column diameter of 15 cm (6 inch) and a column length of 90 cm (36 inches), and each adsorbent bed contained about 10 Kg of OR2 adsorbent. The rotary valve system was operated on a cycle, wherein bed switching occurred at every 10 – 20 minute

intervals. The eight adsorption beds were arranged in serial fluid communication such that fluid introduced at the top of any adsorbent bed n continued to the next highest adsorbent bed $n+1$ by passing the effluent from the bottom of adsorbent bed n to the top of adsorbent bed $n+1$. The adsorbent beds were operated in four zones, zone 1 (desorption), zone 2 (rectification), zone 3 (adsorption), and zone 4 (concentration), whereby the SMB feedstock stream, or dewaxed hemp oil stream, or cannabinoid oil stream in line 40 was loaded on to zone 3 (C-6) by introducing the SMB feedstock stream via lines 40 and 28 to adsorbent bed C-6. In zone 3, cannabidiol (CBD) was selectively adsorbed in adsorbent beds C-6 and C-7, and the primary raffinate stream was withdrawn in lines 32 and 36 from adsorbent bed C-7. The primary raffinate had with an average primary raffinate solids concentration of 5.0 – 7.0 g/L and an average cannabidiol (CBD) purity of 80 – 87 % w/w and an average THC purity of 0.0% w/w. The primary raffinate in line 68 can be passed to an evaporation zone (not shown) to recover the solvent; and, following evaporation of the primary raffinate stream to dryness, provides a high purity cannabidiol (CBD) oil stream which is essentially free of THC. At least a portion of the primary raffinate steam in line 32 was passed to zone 4 comprising adsorbent bed C-8 in line 34 and a secondary raffinate stream was withdrawn from adsorbent bed C-8 in line 38. The secondary raffinate is withdrawn in line 38 at a very small flow rate compared to the flow rate of the primary raffinate flow rate and comprises essentially no cannabidiol (CBD) or THC oils. The secondary raffinate stream can be directly returned to zone 1 to offset the amount of the mobile phase desorbent in line 10. In the same step, a polar mobile phase desorbent in line 10, comprising an 80:20 volume mixture of ethanol and water, was simultaneously introduced to zone 1, comprising adsorbent beds C-1 and C-2, via lines 12 and 14, respectively. The mobile phase was passed through zone 1 in parallel through adsorbent beds C-1 and C-2, and the effluent of adsorbent beds C-1 and C-2 was withdrawn in lines 16 and 18, respectively, and combined to form an SMB extract stream in line 20. The SMB extract stream comprises the mobile phase desorbent, THC and CBD. The SMB extract stream line 20 is passed to a second evaporation zone for solvent recovery (not shown). A portion of the SMB extract stream in line 22 was passed to zone 2 (comprising adsorbent beds C-3, C-4, and C-5) and introduced to the top of adsorbent bed C-3, and continuing serially through adsorbent beds C-3, C-4, and C-5 via lines 24, and 26, respectively. The effluent withdrawn from the bottom of adsorbent bed C-5 was passed to the top of adsorbent bed C-6 in line 27, and admixed with the SMB feedstock stream in line 40 before being passed to adsorbent bed C-6 in line 28. At the completion of each SMB cycle,

the adsorbent bed was advanced to move countercurrent to the SMB feedstock, whereby adsorbent bed C-2 shifts to the left to the position previously occupied by C-1 and C-1 was shifted to the position previously occupied by adsorbent bed C-8.

[0060] In another embodiment, the invention includes the steps of extracting crude cannabis from dry hemp leaves. The steps of the leaf extraction comprise:

- i) combining dry hemp leaves with a first portion of food grade ethanol to provide a first leaf/solvent mixture and agitating the first leaf/solvent mixture;
- ii) soaking the first leaf/solvent mixture for an effective soaking time to form a first ethanol layer;
- iii) decanting the first ethanol layer to provide a first decant stream and a first portion of wet leaves;
- iv) combining a second portion of food grade ethanol with the first portion of wet leaves to provide a second leaf/solvent mixture and agitating the second leaf/solvent mixture and decanting a second ethanol layer to provide a second decant stream and residual leaves; and,
- v) pressing the residual leaves to provide a third decant stream and combining the first decant stream, the second decant stream and the third decant streams to provide the crude cannabis extract stream.

[0061] The leaf extraction process is carried out at atmospheric pressure and room temperature of about 25 °C. The first leaf mixture is allowed to soak for an effective soaking time comprising about 8 to 12 hours. Preferably, the combined decant streams should have a solids concentration of between about 23 to about 30 g/Liter. More preferably the combined decant streams should have a maximum solids concentration less than about 30 g/Liter.

EMBODIMENTS

[0062] Principles of the present disclosure are incorporated in the following embodiments:

[0063] Embodiment 1. A process for the purification of cannabidiol (CBD) in a crude cannabis extract stream to provide at least one high purity cannabidiol product selected from the group consisting of a high purity cannabinoid oil stream, a phytocannabinoid rich oil, a

solid CBD aggregate and mixtures thereof being essentially free of tetrahydrocannabinol, said process comprising:

a) passing the crude cannabis extract stream comprising debris and small particles, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, tetrahydrocannabinolic acid, other cannabinoids, chlorophylls, color bodies, sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities, and ethanol to a first filtration zone comprising a series of successive filters of decreasing pore size, starting at a pore size of 100 microns and reducing to about 10 microns in 3 or more stages to remove debris and small particles in a progressive filtration step to provide a filtered crude cannabinoid stream;

b) passing the filtered crude cannabinoid stream comprising cannabidiol, tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, tetrahydrocannabinolic acid, other cannabinoids, chlorophylls, color bodies, sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities, and ethanol to a decolorization zone comprising a 10 μm filter and a decolorization chromatographic column containing a modified activated carbon adsorbent which was heat treated to provide a highly hydrophobic adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number of above 900 mg/g and operated at a decolorization pressure of 2.72 atm to about 4.08 atm (40 – 60 psig) and a decolorization temperature ranging from 20 - 25 °C to remove at least a portion of color bodies and essentially all of the chlorophyll to provide a decolorized extract stream;

c) passing the decolorized extract stream to a first evaporation zone operated at a first vacuum pressure of -0.60 to about -0.74 atm (-18 to -22 in Hg) and a temperature of about 90 to about 110 °C to remove at least a portion of the ethanol to provide an evaporated extract stream which is essentially free of ethanol;

d) passing the evaporated extract stream comprising cannabidiol (CBD), cannabidiolic acid (CBDA), tetrahydrocannabinolic acid (THCA), tetrahydrocannabinol (THC), sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities and other cannabinoids to an activation zone and therein subjected to a carboxylation reaction at a decarboxylation temperature of about 90 to about 120 °C and a decarboxylation pressure of about – 0.6 atm to 0.74 atm for a decarboxylation reaction time of about 5 to about 8 hours, or sufficient time for the decarboxylation

reaction to occur and proceed to completion, said decarboxylation reaction time being sufficient to fully decarboxylate essentially all of the cannabidiolic acid (CBDA) and tetrahydrocannabinolic acid (THCA) to provide a decarboxylated cannabinoid oil comprising cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), lipids, plant waxes, and other cannabinoids, and being essentially free of cannabidiolic acid (CBDA) and tetrahydrocannabinolic acid (THCA), and water washing the decarboxylated cannabinoid oil to remove at least a portion of the impurities to provide a washed decarboxylated cannabinoid oil;

e) admixing the washed decarboxylated cannabinoid oil with a dewaxing solvent having a dewaxing solvent volume ratio of 80 volume units of ethanol to 20 volume units water to provide a dewaxing feed stream and passing the dewaxing feed stream to a dewaxing zone containing a dewaxing column at a dewaxing column pressure of about 2.72 atm to about 4.08 atm (40-60 psi) and room temperature (20 - 25 °C), said dewaxing column containing a hydrophobic activated carbon adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, and having an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number of above 900 mg/g to remove at least a portion of the lipids and plant waxes and to provide a dewaxed cannabinoid oil stream comprising cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), sugars and carbohydrates, color bodies, and other cannabinoids;

f) passing the dewaxed cannabinoid oil stream and a mobile phase desorbent stream consisting of a mixture of food grade ethanol and water to a reversed phase simulated moving bed zone comprising a plurality of adsorbent beds containing a modified hydrophobic adsorbent comprising a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking or a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin, said modified hydrophobic adsorbent having an average particle diameter of between 25 and 300 microns, an average bulk density (g/mL) of from 0.4 to 0.6, a surface area (m²/g) of from 450 to 550, and a pore volume of from 0.70-0.90 (mL/g) to provide a primary raffinate stream comprising cannabidiol (CBD), mobile phase desorbent, sugars and carbohydrates, color bodies, and other cannabinoids and being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC), an extract stream comprising mobile phase desorbent, cannabidiol (CBD), and tetrahydrocannabinol (THC), and a secondary raffinate stream comprising mobile phase desorbent, cannabidiol (CBD) which is

admixed with the mobile phase desorbent and returned to the reversed phase simulated moving bed zone;

g) passing the primary raffinate to a second evaporation zone to remove mobile phase desorbent to provide a second recovered solvent stream comprising the mobile phase desorbent and to provide the high purity cannabinoid oil stream having an average cannabidiol purity of greater than 80 wt% and being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC);

h) passing at least a portion of the high purity cannabinoid oil stream to a polishing zone and therein admixing the high purity cannabinoid oil stream with a non-polar solvent stream comprising hexane and therein allowing the admixture to settle to form a precipitate comprising sugars and carbohydrates and a supernatant non-polar solution comprising cannabidiol (CBD), color bodies, and other cannabinoids;

i) passing a portion of the supernatant non-polar solution to a second filtration zone to remove the precipitate and to provide a filtered supernatant non-polar solution;

j) passing the filtered supernatant non-polar solution to a third evaporation zone to remove at least a portion of the non-polar solvent to provide an evaporated cannabinoid oil stream and a recovered non-polar solvent stream, and returning at least a portion of the recovered non-polar solvent stream to the polishing zone to be admixed with the non-polar solvent;

k) passing the evaporated cannabinoid oil stream to a wash zone and alternately washing the evaporated cannabinoid oil stream first with an ethanol wash stream comprising pure ethanol in a washing ratio of 1:3 liters of ethanol to kilograms of evaporated cannabinoid oil, and second with a fourth water wash stream in a water wash ratio of 1:3 liters of water to kilograms of evaporated cannabinoid oil, and wherein following each step, washed cannabinoid oil is evaporated to dryness to provide a phytocannabinoid rich oil which is essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) and comprising greater than 80 wt.% cannabinoid (CBD);

l) passing a portion of the supernatant non-polar solution to a isolate chromatography zone comprising a first isolate chromatography column and a second isolate chromatography column being in serial fluid communication and wherein the first isolate chromatography column contains a modified hydrophilic adsorbent

comprising a spherical polar silica adsorbent having a high level of silanol groups, an average particle diameter of between 60 and 200 microns, a surface area of between 450 to 550 m²/g a pore volume of between 0.7 and 0.85 mL/g and a pore size of between 0.005 and 0.0075 microns, wherein the second isolate chromatography column contains an activated alumina adsorbent having an average particle diameter of between 50 to 200 microns, an average bulk density of 0.85 g/mL, a surface area of between 140 and 170 m²/g, and an average pore diameter of greater than 0.006 microns to provide an isolate elute stream comprising cannabidiol (CBD), non-polar solvent and other cannabinoids;

m) passing the isolate elute stream to a crystallization zone, wherein the isolate elute stream is subjected to a freezer temperature of equal to or less than about -20 °C for a freezer period of about 24 to about 72 hours to permit primary high purity cannabidiol crystals, containing from about 96 to about 98 wt.% cannabidiol to form, harvesting the primary high purity cannabidiol (CBD) crystals and admixing the primary high purity cannabidiol crystals with hexane to provide the crystal isolate solution comprising 20-30% by weight cannabidiol CBD oils, and retaining the crystal isolate solution at room temperature for a period of 24-72 hours to permit secondary high purity CBD crystals to form and harvesting the secondary high purity CBD crystals;

n) passing the secondary high purity CBD crystals to a rotary evaporation zone wherein the secondary high purity crystals are heated until molten to evaporate any residual non-polar and washed with a third water wash stream at least three times in the rotary evaporation, wherein at the completion of each wash step the secondary high purity crystals are dried to complete dryness to provide a solid CBD aggregate which is essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) and has a cannabidiol purity of greater than 99 wt.%; and

o) withdrawing at least one high purity cannabidiol product being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) a stream selected from the group consisting of the high purity cannabinoid oil stream, the phytocannabinoid rich oil, the solid CBD aggregate and mixtures thereof.

[0064] Embodiment 2. The process of Embodiment (1), further comprising passing solid CBD aggregate to a granulator to provide a powdered high purity CBD product which has a cannabidiol purity of greater than 99 wt.% and is essentially free of tetrahydrocannabinol.

[0065] Embodiment 3. The process of Embodiment (1), wherein the primary raffinate stream has a solids concentration of about 5 to about 7 grams per liter.

[0066] Embodiment 4. The process of Embodiment (1), wherein the modified hydrophobic adsorbent comprises a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking.

[0067] Embodiment 5. The process of Embodiment (1), wherein the mobile phase desorbent stream consists of a mixture of food grade ethanol and water having an ethanol to water ratio of 80 parts to 20 parts ethanol volume/volume.

[0068] Embodiment 6. The process of Embodiment (1), wherein the reverse phase simulated moving bed zone comprises is a 2-3-2-1 arrangement, wherein 2 adsorbent beds are operated in a desorption zone, 3 adsorbent beds are operated in a rectification zone, 2 adsorbent beds are operated in an adsorption zone, and 1 adsorbent bed is operated in a concentration zone.

[0069] Embodiment 7. A process for the purification of cannabidiol (CBD) in a crude cannabis extract stream to provide at least one high purity cannabidiol product being essentially free of tetrahydrocannabinol, said process comprising:

a) passing the crude cannabis extract stream comprising debris and small particles, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, tetrahydrocannabinolic acid, other cannabinoids, chlorophylls, color bodies, sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities, and ethanol to a first filtration zone comprising a series of successive filters of decreasing pore size, starting at a pore size of 100 microns and reducing to about 10 microns in 3 or more stages to remove debris and small particles in a progressive filtration step to provide a filtered crude cannabinoid stream;

b) passing the filtered crude cannabinoid stream comprising cannabidiol, tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, tetrahydrocannabinolic acid, other cannabinoids, chlorophylls, color bodies, sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities, and ethanol to a decolorization zone comprising a 10 μ m filter and a

decolorization chromatographic column containing a modified activated carbon adsorbent which was heat treated to provide a highly hydrophobic adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number of above 900 mg/g and operated at a decolorization pressure of 2.72 atm to about 4.08 atm (40 – 60 psig) and a decolorization temperature ranging from 20 - 25 °C to remove at least a portion of color bodies and essentially all of the chlorophyll to provide a decolorized extract stream;

c) passing the decolorized extract stream to a first evaporation zone operated at a first vacuum pressure of -0.60 to about -0.74 atm (-18 to -22 in Hg) and a temperature of about 90 to about 110 °C to remove at least a portion of the ethanol to provide an evaporated extract stream which is essentially free of ethanol;

d) passing the evaporated extract stream comprising cannabidiol (CBD), cannabidiolic acid (CBDA), tetrahydrocannabinolic acid (THCA), tetrahydrocannabinol (THC), sugars and carbohydrates, lipids, plant waxes, impurities and other cannabinoids to an activation zone and therein subjected to a carboxylation reaction at a decarboxylation temperature of about 90 to about 120 °C and a decarboxylation pressure of about – 0.6 atm to 0.74 atm for a decarboxylation reaction time of about 5 to about 8 hours, or sufficient time for the decarboxylation reaction to occur and proceed to completion, said decarboxylation reaction time being sufficient to fully decarboxylate essentially all of the cannabidiolic acid (CBDA) and tetrahydrocannabinolic acid (THCA) to provide a decarboxylated cannabinoid oil comprising cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), lipids, plant waxes, and other cannabinoids, and being essentially free of cannabidiolic acid (CBDA) and tetrahydrocannabinolic acid (THCA), and water washing the decarboxylated cannabinoid oil to remove at least a portion of the impurities to provide a washed decarboxylated cannabinoid oil;

e) admixing the washed decarboxylated cannabinoid oil with a dewaxing solvent having a dewaxing solvent volume ratio of 80 volume units of ethanol to 20 volume units water to provide a dewaxing feed stream and passing the dewaxing feed stream to a dewaxing zone containing a dewaxing column at a dewaxing column pressure of about 2.72 atm to about 4.08 atm (40-60 psi) and room temperature (20 - 25 °C), said dewaxing column containing a hydrophobic activated carbon adsorbent

which is essentially free of hydroxyl groups, and having an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number of above 900 mg/g to remove at least a portion of the lipids and plant waxes and to provide a dewaxed cannabinoid oil stream comprising cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), sugars and carbohydrates, color bodies, and other cannabinoids;

f) passing the dewaxed cannabinoid oil stream and a mobile phase desorbent stream consisting of a mixture of food grade ethanol and water to a reversed phase simulated moving bed zone comprising a plurality of adsorbent beds containing a modified hydrophobic adsorbent comprising a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking or a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin, said modified hydrophobic adsorbent having an average particle diameter of between 25 and 300 microns, an average bulk density (gm/mL) of from 0.4 to 0.6, a surface area (m^2/g) of from 450 to 550, and a pore volume of from 0.70-0.90 (mL/g) to provide a primary raffinate stream comprising cannabidiol (CBD), mobile phase desorbent, sugars and carbohydrates, color bodies, and other cannabinoids and being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC), an extract stream comprising mobile phase desorbent, cannabidiol (CBD), and tetrahydrocannabinol (THC), and a secondary raffinate stream comprising mobile phase desorbent, cannabidiol (CBD) which is admixed with the mobile phase desorbent and returned to the reversed phase simulated moving bed zone;

g) passing the primary raffinate to a second evaporation zone to remove mobile phase desorbent to provide a second recovered solvent stream comprising the mobile phase desorbent and to provide a high purity cannabinoid oil stream having an average cannabidiol purity of greater than 80 wt% and being essentially free of tetrahydrocannabinol (THC); and

h) withdrawing the high purity cannabinoid oil stream as the at least one high purity cannabidiol product having an average cannabidiol purity of greater than 80 wt%.

[0070] Embodiment 8. The process of Embodiment (7), further comprising:

a) passing at least a portion of the high purity cannabinoid oil stream to a polishing zone and therein admixing the high purity cannabinoid oil stream with a non-polar solvent stream comprising hexane and therein allowing the admixture to

settle to form a precipitate comprising sugars and carbohydrates and a supernatant non-polar solution comprising cannabidiol (CBD), color bodies, and other cannabinoids;

b) passing a portion of the supernatant non-polar solution to a second filtration zone to remove the precipitate and to provide a filtered supernatant non-polar solution;

c) passing the filtered supernatant non-polar solution to a third evaporation zone to remove at least a portion of the non-polar solvent to provide an evaporated cannabinoid oil stream and a recovered non-polar solvent stream, and returning at least a portion of the recovered non-polar solvent stream to the polishing zone to be admixed with the non-polar solvent;

d) passing the evaporated cannabinoid oil stream to a wash zone and alternately washing the evaporated cannabinoid oil stream first with an ethanol wash stream comprising pure ethanol in a washing ratio of 1:3 liters of ethanol to kilograms of evaporated cannabinoid oil, and second with a fourth water wash stream in a water wash ratio of 1:3 liters of water to kilograms of evaporated cannabinoid oil, and wherein following each step, washed cannabinoid oil is evaporated to dryness to provide a phytocannabinoid rich oil which is essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) and comprising greater than 80 wt.% cannabinoid (CBD); and

e) withdrawing the phytocannabinoid rich oil as the high purity cannabidiol product having an average cannabidiol purity of greater than 80 wt%.

[0071] Embodiment 9. The process of Embodiment (7), further comprising:

a) passing at least a portion of the high purity cannabinoid oil stream to a polishing zone and therein admixing the high purity cannabinoid oil stream with a non-polar solvent stream comprising hexane and therein allowing the admixture to settle to form a precipitate comprising sugars and carbohydrates and a supernatant non-polar solution comprising cannabidiol (CBD), color bodies, and other cannabinoids;

b) passing a portion of the supernatant non-polar solution to a isolate chromatography zone comprising a first isolate chromatography column and a second isolate chromatography column being in serial fluid communication and wherein the first isolate chromatography column contains a modified hydrophilic adsorbent

comprising a spherical polar silica adsorbent having a high level of silanol groups, an average particle diameter of between 60 and 200 microns, a surface area of between 450 to 550 m²/g a pore volume of between 0.7 and 0.85 mL/g and a pore size of between 0.005 and 0.0075 microns, wherein the second isolate chromatography column contains an activated alumina adsorbent having an average particle diameter of between 50 to 200 microns, an average bulk density of 0.85 g/mL, a surface area of between 140 and 170 m²/g, and an average pore diameter of greater than 0.006 microns to provide an isolate elute stream comprising cannabidiol (CBD), non-polar solvent and other cannabinoids;

c) passing the isolate elute stream to a crystallization zone, wherein the isolate elute stream is subjected to a freezer temperature of equal to or less than about -20 °C for a freezer period of about 24 to about 72 hours to permit primary high purity cannabidiol crystals, containing from about 96 to about 98 wt.% cannabidiol to form, harvesting the primary high purity cannabidiol (CBD) crystals and admixing the primary high purity cannabidiol crystals with hexane to provide the crystal isolate solution comprising 20-30% by weight cannabidiol CBD oils, and retaining the crystal isolate solution at room temperature for a period of 24-72 hours to permit secondary high purity CBD crystals to form and harvesting the secondary high purity CBD crystals;

d) passing the secondary high purity CBD crystals to a rotary evaporation zone wherein the secondary high purity crystals are heated until molten to evaporate any residual non-polar and washed with a third water wash stream at least three times in the rotary evaporation, wherein at the completion of each wash step the secondary high purity crystals are dried to complete dryness to provide a solid CBD aggregate which is essentially free of tetrahydrocannabinol (THC) and has a cannabidiol purity of greater than 99 wt.%; and

e) withdrawing the solid CBD aggregate as the high purity cannabidiol product having an average cannabidiol purity of greater than 99 wt.%.

[0072] Embodiment 10. The process of Embodiment (1), further comprising the following leaf extraction steps prior to step a):

i) combining dry hemp leaves with a first portion of food grade ethanol to provide a first leaf/solvent mixture and agitating the first leaf/solvent mixture;

ii) soaking the first leaf/solvent mixture for an effective soaking time to form a first ethanol layer;

iii) decanting the first ethanol layer to provide a first decant stream and a first portion of wet leaves;

iv) combining a second portion of food grade ethanol with the first portion of wet leaves to provide a second leaf/solvent mixture and agitating the second leaf/solvent mixture and decanting a second ethanol layer to provide a second decant stream and residual leaves; and

v) pressing the residual leaves to provide a third decant stream and combining the first decant stream, the second decant stream and the third decant streams to provide the crude cannabis extract stream.

[0073] Embodiment 11. The process of Embodiment (10), wherein the effective soaking time comprises about 8 to 12 hours.

[0074] Embodiment 12. The process of Embodiment (9), further comprising passing a portion of the supernatant non-polar solution to a second filtration zone to remove the precipitate and to provide a filtered supernatant non-polar solution and passing the filtered supernatant non-polar solution to the isolate chromatography zone.

[0075] Other exemplary embodiments are apparent from the entirety of the description herein. It will also be understood by one of ordinary skill in the art that each of these embodiments may be used in various combinations with the other embodiments provided herein.

EXAMPLES

[0076] The following examples are provided to illustrate the present invention. These examples are shown for illustrative purposes, and any invention embodied therein should not be limited thereto.

Example 1 – Extraction of Cannabis Leaves with Ethanol

[0077] Fig. 8 is a schematic process flow diagram of the leaf extraction and filtration steps of the invention. With reference to Fig. 8, about 150 Kg of dried cannabis leaves, shown in 201, was added to a 1000 Liter tote 300 and about 600 Liters of food grade ethanol (200 proof) was introduced to the tote 300 via line 202 to create a leaf/solvent mixture. The

leaf/solvent mixture was agitated using a pneumatic mixer for a period of two hours at room temperature of about 25 °C at atmospheric pressure and allowed to stand overnight for an effective time (about 8 to 12 hours) to form a first ethanol layer. The first ethanol layer over the wet leaves was removed as a first decant stream in line 206. Shown as a second extraction step in tote 302, which may physically be the same as tote 300. A second portion of ethanol comprising 400 Liters of food grade ethanol was introduced via line 204 and again the leaf/solvent mixture was agitated in a second mixing step using a pneumatic mixer for a period of two hours at room temperature of about 25 °C at atmospheric pressure in a second extraction step. At the conclusion of the second mixing step, a second decant stream in line 210 was withdrawn and the remaining wet leaves were passed to a screw type extraction press (VINCENT Model CP10 available from Vincent Corporation, Tampa, Florida) wherein the solids were pressed or squeezed, resulting in a third liquid decant stream in line 218 and used or spent leaves. The used or spent leaves shown as stream 216 are withdrawn and passed to waste disposal. The first, second and third decant streams (206, 210 and 218) were combined and passed to a filtration zone 306 as a liquid leaf extract stream in line 219. Following extraction the solid concentration of the liquid leaf extract stream comprised of 35-40% cannabidiol and cannabidiolic acid. The solid concentration of total solids (as measured following evaporation of the solvent from the liquid leaf extract stream) in the liquid leaf extract stream was approximately 25-30 g/L. The liquid leaf extract stream or crude cannabis extract stream was decanted and filtered in the filtration zone 306 to remove solid particles, by passing the liquid leaf extract stream through three successive filters of decreasing pore size: 100 micron, 20 micron, and 10 micron. The 100 micron pore size filter comprised a bag made of felt for high capacity flow and capturing solids. The 20 and 10 micron pore size filters were cartridges comprising polyethylene and were pleated for higher surface area. The cartridges had O-rings on a fitting at the end for seating inside a stainless steel cylindrical housing. The filtered liquid leaf extract stream was green in color, was essentially free of particles, and comprised approximately 20 – 40 g/L of cannabidiol (CBD) and cannabidiolic acid (CBDA). Fig. 3 illustrates a High Performance Liquid Chromatography (HPLC) chromatographic area plot showing the results of a composition analysis of cannabinoids in the filtered liquid extract stream. Table 5 shows the composition of the filtered liquid extract stream or filtered crude cannabinoid stream from the extract of industrial hemp leaves.

[0078] Table 5 Extracted Material from Industrial Hemp Leaves

Compound	Amount Reported, wt. %
THC	0.1
THCV	0.0
CBG	1.0
CBD	4.0
CBN	1.0
THCA	1.8
CBDA	25.0
CBDV	0.0
Other	67.1
Total	100.0

Example 2 — Removal of Chlorophylls and Other Impurities

[0079] The green, filtered liquid extract stream, or filtered crude cannabinoid stream of Example 1 was loaded into a column chromatography zone to remove chlorophylls and other impurities. The filtered liquid leaf extract stream was passed through a 10 um filter to the top of a decolorization chromatographic column. The decolorization chromatographic column was comprised of polypropylene, having an inside diameter of 60 cm and a length of 183 cm (24 inches by 72 inches) and having an internal volume of 450 L (119 gal). The column was operated at a decolorization pressure of 2.72 atm to about 4.08 atm (40 – 60 psig) and a decolorization temperature ranging from 20 - 25 °C. The flow rate used for the decolorization chromatographic column was between 2-3 L/min. The decolorization chromatographic column was packed with OR1 adsorbent. OR1 is a modified activated carbon adsorbent which was heat treated to provide a highly hydrophobic adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, and has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number (a measure of the micropore content of the activated carbon) of above 900 mg/g. Essentially all chlorophylls were removed from the filtered liquid extract stream, and the resulting concentration of the solids in the extract stream was about 40-45% cannabidiol (CBD) and cannabidiolic acid (CBDA) and the concentration of total solids in the stream was approximately 20-35 g/L concentration. An HPLC trace of cannabinoids present within decolorized hemp leaf extract, or decolorized crude extract stream is shown in Fig. 4. In Fig. 4, the cannabidiol (CBD) and cannabidiolic acid (CBDA) composition peaks are essentially unchanged from Fig. 3. Thus, no chemical change occurred during the decolorization process, however the color observed in the resulting decolorized extract stream changed from green to amber. Table 6 shows the composition of the decolorized extract stream.

[0080] Table 6 Composition of Decolorized Extract Stream

Compound	Amount Reported, wt. %
THC	0.11
THCV	0.0
CBG	1.1
CBD	4.4
CBN	1.1
THCA	1.98
CBDA	35.0
CBDV	0.0
Other	63.81
Total	100.00

Example 3 — Activation or Conversion of CBDA in to CBD and THCA into THC

[0081] The decolorized hemp leaf extract stream prepared in Example 2 was passed to a vacuum distillation unit, to remove essentially all of the solvent from the mixture. The vacuum distillation condenser had a 240L capacity. This unit was operated at a vacuum pressure of -0.602 to -0.735 atm (-18 to -22 in Hg) and a temperature of 90-110°C. At least a portion of ethanol solvent recovered from the vacuum distillation unit was reused as solvent for the hemp leaf extraction step, described in Example 1. Following removal of the solvent, the resulting oil was retained in the vacuum distillation vessel at a decarboxylation temperature of 90 to 120 °C and a decarboxylation pressure of about – 0.6 to 0.74 atm for an additional 5 to 8 hours, to permit sufficient time for the decarboxylation reaction to occur. The decarboxylation reaction time was sufficient to fully decarboxylate essentially all of the acidic components to provide a decarboxylated hemp oil. During the course of the decarboxylation reaction it was observed that some of the impurities in the feed were aggregated into a sludge like material which floated on top of the decarboxylated hemp oil. The aggregated impurities were removed, by subjecting the decarboxylated hemp oil to a water wash step to solubilize the impurities and remove the impurities from the decarboxylated hemp oil. Fig. 5 is an HPLC trace of cannabinoids present within decarboxylated hemp oil. In Fig 5. A CBD peak was observed, but there was no CBDA peak present. The absence of a CBDA peak showed that the decarboxylation reaction of CBDA to CBD has proceeded to completion. The THC peak appears more prominently in Fig. 5 than before, which indicates that any THCA, although present in very small amounts in the

decarboxylated hemp oil, has also been converted to THC. Table 7 shows the composition of the activated or decarboxylated cannabinoid oil stream.

[0082] Table 7 Composition of Decarboxylated Cannabinoid Oil

Compound	Amount Reported, wt. %
THC	2.09
THCV	0.0
CBG	1.1
CBD	40.0
CBN	1.1
THCA	0.0
CBDA	0.0
CBDV	0.0
Other	55.41
Total	100.00

Example 4 — Dewaxing and impurity removal from Decarboxylated Hemp Oil

[0083] In the dewaxing zone, lipids and plant waxes were removed from the dewaxing feed stream. The decarboxylated hemp oil of Example 3 was reconstituted in a dewaxing solution containing ethanol and water in a volume ratio of 80/20 (Combine 800 cc of alcohol to 200 cc to prepare 1 Liter of dewaxing solvent) to provide a dewaxing feed stream having 40-45 g/L concentration of total solids. It was discovered that it was critical that the concentration of solids in the dewaxing feed stream not exceed 50 g/L of concentration. The dewaxing feed stream was passed to the top of a dewaxing column at a dewaxing flow rate of 2-3 L/min and a dewaxing column pressure of 2.72 to 4.08 atm(40-60 psi) and room temperature (20 - 25 °C). The dewaxing column was comprised of polypropylene, having an inside diameter of 60 cm and a length of 183 cm (24 inches by 72 inches) and having an internal volume of 450 L (119 gal). The dewaxing column was packed with OR1 adsorbent. OR1 is a modified activated carbon adsorbent which was heat treated to provide a highly hydrophobic adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, and has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number (a measure of the micropore content of the activated carbon) of above 900 mg/g. The effluent from the dewaxing column, or dewaxed hemp oil stream had a concentration of total solids in the dewaxed hemp oil stream of from 35 to 40 g/L, and comprised of about 60 wt.% cannabidiol. Fig. 6 shows the cannabinoid makeup of the dewaxed hemp oil stream. In Fig. 6, the concentration of tetrahydrocannabinol (THC) is significantly reduced compared to the

amount of THC in the decarboxylated hemp oil as shown in Fig. 5. Table 8 shows the composition of the dewaxed cannabidiol oil.

[0084] Table 8 Composition of Dewaxed Cannabidiol Oil

Compound	Amount Reported, wt. %
THC	2.0
THCV	0.0
CBG	1.1
CBD	55.0
CBN	1.1
THCA	0.0
CBDA	0.0
CBDV	0.0
Other	40.8
Total	100.0

Example 5 — THC Removal and CBD Enrichment by SMB Process

[0085] The simulated moving bed (SMB) process step for the removal of THC from a mixture of THC and CBD in the dewaxed hemp oil stream was demonstrated in a specially configured eight-bed SMB system for reversed phase separation. A lab scale SMB unit (OCTAVE-300 unit, available from Semba Biosciences, Inc., Madison, Wisconsin) was used for the separation and was configured as shown in Fig. 2. The Semba Octave-300 Chromatography System is a bench top automated liquid chromatography platform designed for preparative-scale purification of chemical and biological compounds. According to Fig. 2, there were eight adsorption beds arranged in series and connected through a proprietary pneumatic valve array (not shown). The SMB scheme shown in Fig. 2 is a 2-3-2-1 arrangement, wherein 2 adsorbent beds (C-1, C-2) were operated in a desorption zone, 3 adsorbent beds (C-3, C-4, C-5) were operated in a rectification zone, 2 adsorbent beds (C-6, C-7) operated in an adsorption zone, and 1 adsorbent bed (C-8) is operated in a concentration zone for raffinate. The independently working and programmable 72-valve array contains no moving parts, occupies only 3 µl per valve, and responds within 100 ms. Fluid flow is controlled by four independent pumps. The valve switching and pump flow rates are controlled via the SembaPro Software. The eight adsorbent beds (C-1, C-2, C-3, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, and C-8) were cylinders of 304 stainless steel, each adsorbent bed having an inside column diameter of 22 mm and a column length of 300 mm, and each adsorbent bed contained about 51.3 grams of adsorbent OR2. OR2 was modified hydrophobic adsorbent

comprising a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking or a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin. The OR2 hydrophobic adsorbent had an average particle diameter of between 25 and 300 microns, an average bulk density (gm/mL) of from 0.4 to 0.6, a surface area (m²/g) of from 450 to 550, and a pore volume of from 0.70-0.90 (mL/g). The rotary valve system was operated on a cycle, wherein bed switching occurred at every 10 – 20 minute intervals. The eight adsorption beds were arranged in serial fluid communication such that fluid introduced at the top of any adsorbent bed n continued to the next highest adsorbent bed $n+1$ by passing the effluent from the bottom of adsorbent bed n to the top of adsorbent bed $n+1$. The adsorbent beds were operated in four zones, zone 1, zone 2, zone 3, and zone 4, whereby the SMB feedstock stream, or dewaxed hemp oil stream in line 40 was loaded on to zone 3 (C-6) by introducing the SMB feedstock stream via lines 40 and 28 to adsorbent bed C-6. In zone 3, CBD was selectively adsorbed in adsorbent beds C-6 and C-7, and a primary raffinate stream was withdrawn in lines 32 and 36 from adsorbent bed C-7. At least a portion of the primary raffinate stream in line 32 was passed to zone 4 comprising adsorbent bed C-8 in line 34 and a secondary raffinate stream was withdrawn from adsorbent bed C-8 in line 38. The secondary raffinate comprised essentially no CBD or THC oils and was directly returned to zone 1 to offset the amount of the mobile phase desorbent in line 10. The flow rate of the secondary raffinate was about 2 wt.% of the flow rate of the primary raffinate. In the same step, a polar mobile phase desorbent in line 10, comprising an 80:20 volume mixture of ethanol and water, was simultaneously introduced to zone 1, comprising adsorbent beds C-1 and C-2, via lines 12 and 14, respectively. The mobile phase was passed through zone 1 in parallel through adsorbent beds C-1 and C-2, and the effluent of adsorbent beds C-1 and C-2 was withdrawn in lines 16 and 18, respectively, and combined to form an SMB extract stream in line 20. A portion of the SMB extract stream in line 22 was passed to zone 2 (comprising adsorbent beds C-3, C-4, and C-5) and introduced to the top of adsorbent bed C-3, and continuing serially through adsorbent beds C-3, C-4, and C-5 via lines 24, and 26, respectively. The effluent withdrawn from the bottom of adsorbent bed C-5 was passed to the top of adsorbent bed C-6 in line 27, and admixed with the SMB feedstock stream in line 40 before being passed to adsorbent bed C-6 in line 28. At the completion of each SMB cycle, the adsorbent beds were advanced to move countercurrent to the SMB feedstock, whereby adsorbent bed C-2 shifts to the left to the position previously occupied by C-1 and C-1 was shifted to the position previously occupied by adsorbent bed C-8.

SMB FEED

[0086] The decarboxylated hemp oil stream of Example 4 was admixed with an 80:20 mixture of water and food grade ethanol to provide an SMB feedstock stream having 40 – 60 w/w % CBD purity and 0.4 – 1.0 w/w % THC purity. The SMB feedstock stream was passed at an average SMB flow rate of 0.15 – 0.30 L/min to a guard column of 304 stainless steel. The guard column was cylindrical and had an inside column diameter of 15 cm (6 inch) and a column length of 90 cm (36 inches). The guard column was packed with OR2 adsorbent. OR2 is modified hydrophobic adsorbent comprising a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking or a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin. The OR2 hydrophobic adsorbent has an average particle diameter of between 25 and 300 microns, an average bulk density (gm/mL) of from 0.4 to 0.6, a surface area (m²/g) of from 450 to 550, and a pore volume of from 0.70-0.90 (mL/g). The guard column provides some additional color removal and also removes any particulates from the SMB feedstock prior introducing the SMB feedstock to the SMB zone. The guard column was cleaned and regenerated regularly, about every 1 to 2 weeks. After being passed through a guard column, and with reference to Fig. 2, the SMB feedstock in line 40 was passed to the top of adsorbent bed C-6 via lines 40 and 28.

MOBILE PHASE DESORBENT

[0087] The mobile phase desorbent used in the SMB zone was a mixture of ethanol in water. The ethanol was Food Grade Ethanol (Proof 200) and the water was deionized water. The mobile phase desorbent comprised a ratio of ethanol:water of 80:20 volume/volume. The mobile phase desorbent, with reference to Fig. 2, in line 10 passed to the tops of adsorbent beds C-1 and C-2 at a desorbent rate 2.0 – 3.0 L/min.

STATIONARY PHASE

[0088] The stationary phase adsorbent in the SMB zone was OR2. OR2 is modified hydrophobic adsorbent comprising a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 to 8 percent crosslinking or a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin. The OR2 hydrophobic adsorbent had an average particle diameter of between 25 and 300 microns, an average bulk density (gm/mL) of from 0.4 to 0.6, a surface area (m²/g) of from 450 to 550, and a pore volume of from 0.70-0.90 (mL/g)

PROCESS PARAMETERS

[0089] The operating parameters of the SMB zone are shown in Table 9

[0090] Table 9 - SMB Operating Parameters-

PARAMETER	VALUE	UNIT
Step Time	10-20	Minutes
Temperature	20-25	°C
Feed Rate (line 40)*	0.23-0.50	L/Min
Desorbent (line 12)	1.27-2.0	L/Min
Desorbent (line 14)	1.27-2.0	L/Min
Zone 2 Return (line 22)	0.92-1.50	L/Min
Extract (line 16)	1.27-2.0	L/Min
Extract (line 18)	1.27-2.0	L/Min
Primary Raffinate (line 36)	0.99-1.50	L/Min
Secondary Raffinate (line 38)	0.16-0.25	L/Min
*Line numbers refer to Fig. 2		

[0091] The primary raffinate, withdrawn in line 36 was withdrawn at an average flow rate of 1.0 – 3.0 L/min. The primary raffinate had with an average concentration of solids of 5.0 – 7.0 g/L and an average CBD purity of 80 – 87 % w/w and an average THC purity of 0.0% w/w, The primary raffinate was passed to an evaporation zone to recover the solvent and, following evaporation of the primary raffinate to dryness provides a THC free CBD oil stream which is essentially free of THC. Fig. 7 is an HPLC trace of the THC free CBD oil stream which shows the presence of CBD and the absence of any THC. The extract stream, withdrawn in line 20 was withdrawn at a rate of 1.0 – 2.0 g/L and comprised an average cannabinoid CBD purity of 35 – 40 w/w % and an average THC purity of 15 – 24 w/w %. A portion of the extract was passed to the top of zone 2 (C-3) at a rate of 1.0 – 2.0 L/min.

[0092] In a representative example of the SMB process described hereinabove, with a mobile phase desorbent comprising 80 vol-% ethanol:20 vol-% water; and an SMB feed rate of 11.66 Kgs per day of dewaxed cannabidiol oil having 55.0 wt.% CBD and 2.0 wt.% THC (See Table 8, hereinabove) the primary raffinate stream was withdrawn at a rate of 9.3 Kgs per day and comprised 65.0 wt.% CBD and 0.0 wt.% THC; the extract stream was withdrawn

at a rate of 2.3 Kgs per day and comprised 14.35 wt.% CBD and 10.12 wt.% THC; and, the secondary raffinate was withdrawn at a rate of 0.098 Kgs per day and comprised 39.0 wt.% CBD and 0.30 wt.% THC. All of the above percentages were expressed on a solvent free basis. The compositions of the primary raffinate stream, the secondary raffinate stream and the extract stream were determined on a solvent free basis. The unreported portion of these streams was considered to be other cannabinoids. The primary raffinate composition following solvent removal is shown in Table 10.

[0093] Table 10 Composition of Primary Raffinate (Solvent Free Basis)

Compound	Amount Reported, wt. %
THC	0.00
THCV	0.0
CBG	0.1
CBD	65.0
CBN	0.1
THCA	0.0
CBDA	0.0
CBDV	0.0
Other	34.8
Total	100.0

Example 6 — Polishing Step

[0094] In a polishing step, the dewaxed hemp oil stream of Example 4, wherein the lipids and plant waxes were removed, was passed to a polishing chromatography column. The polishing chromatographic column was comprised of polypropylene, having an inside diameter of 60 cm and a length of 183 cm (24 inches by 72 inches) and having an internal volume of 450 L (119 gal). The column was operated at a polishing pressure of 2.72 atm to about 4.08 atm (40 – 60 psig) and a polishing temperature ranging from 20 - 25 °C. The flow rate used for the polishing chromatographic column was between 2-3 L/min. The polishing chromatographic column was packed with OR1 adsorbent. OR1 was a modified activated carbon adsorbent which was heat treated to provide a highly hydrophobic adsorbent which is essentially free of hydroxyl groups, and has an average particle diameter of between 177 and 250 microns, and an iodine number (a measure of the micropore content of the activated carbon) of above 900 mg/g. Dewaxed extract was passed to the polishing chromatography column and the eluent stream was observed for the breakthrough of tetrahydrocannabinol (THC). Once THC breakthrough was observed using high performance liquid

chromatography (HPLC), the passing of the dewaxed hemp oil stream was discontinued, and the effluent of the polishing chromatography column was collected to provide a CBD polished oil stream. The CBD polished oil stream withdrawn from the polishing chromatography column comprised no THC and comprised a cannabidiol (CBD) concentration of about 70-75% on a solvent free, dry weight basis. The concentration of total solids in the effluent of the polishing chromatography column was about 15-30 g/L. Like the THC free CBD oil stream from the SMB zone, an HPLC chromatogram of the showed no peak for THC. An HPLC analysis of the effluent of the polishing chromatography column showed a large quantity of CBD was present, thus indicating that the majority of the sample was CBD. There were also other terpenes and minor cannabinoids present in the oil that were not THC or CBD.

Example 7 — CBD Enrichment by removing polar compounds

[0095] The CBD polished oil stream of Example 6 was further processed to remove polar impurities. Although, after the polishing step, the purity of CBD in the material is already high, this step increased the CBD purity by another 5-10% in the CBD polished oil stream, resulting in 80-85% CBD purity. The CBD polished oil stream was passed to a first evaporation zone wherein the solvent was evaporated. The product stream was passed to a vacuum distillation vessel which was operated at a first evaporation zone temperature of about 80-100 °C and a first evaporation zone pressure of -0.53 to --0.67 atm (-16 to -20 in Hg). Following evaporation of the solvent, the remaining oil portion was re-dissolved to provide a non-polar solution using hexane as a non-polar solvent. In normal operation, about 30 Kg of the remaining oil portion from the evaporated CBD polished oil stream was added to 100 L of hexane. The normal yield of polished CBD oil was about 90-95 wt.% of the polished oil material passed to the first evaporation zone. The purity of the polished CBD oil after removal of the polar impurities generally increased by about 5 wt.%). Table 11 shows the effect of the polishing step on the CBD oil.

[0096] Table 11 Effect of Polishing Step on CBD Oil Purity

	Starting material	Resulting material in solution
Weight	30 Kg	27-28 Kg
Hexane Volume	0 L	100 L
CBD Purity	75-80%	80-85%

[0097] The solution was prepared at a concentration of 10-30% by weight. The solution was agitated and allowed to rest at room temperature for a period of 120 to 720 minutes to allow the polar compounds to settle out. The supernatant hexane solution was decanted to remove solution comprising the CBD oil from the solid polar compounds that had precipitated.

Example 8 — Preparation of Phytocannabinoid Rich Oil

[0098] The supernatant hexane solution of Example 7 was passed to a second evaporation zone to remove all of the polar solvent, hexane. The second evaporation zone used a rotary evaporator operating at a second evaporator temperature of about 35-45 °C, a second evaporator pressure of about 0 to about -0.0148atm (0-15 mbar vacuum), for a second evaporator time of about 2-3 hours). The polar solvent, hexane, was evaporated and an evaporated CBD oil was recovered. The evaporated CBD oil was washed with ethanol, three times using an ethanol wash stream comprising food grade ethanol in washing ratio of 1:3 Liters of ethanol to Kg of oil ratio for each wash. After the ethanol wash, the oil was washed in a water wash step with water using a water wash ratio of 1:3 Liters of water to Kg of oil. Washes were carried out inside the flask of the rotary evaporator and the resulting solutions were evaporated to complete dryness after each wash to provide a THC free Phytocannabinoid rich oil product. The resultant THC free Phytocannabinoid rich oil is described in Tables 12 and 13, where Table 12 describes the range of composition of the cannabinoids in the Phytocannabinoid Rich Oil, and Table 13 describes the residual solvent analysis in the Phytocannabinoid Rich Oil. No detectable solvent was found to present in the THC free Phytocannabinoid rich oil product as described in Table 13.

[0099] Table 12: THC free Cannabinoid profile of Phytocannabinoid Rich Oil

Compound	Amount reported %
THC	0
THCV	0
CBG	0-4%
CBD	70-86%
CBN	0-3%
THCA	0
CBDA	0
CBDV	0-1%
Other	30-10%

[0100] Table 13: Residual Solvent Analysis of THC free Phytocannabinoid Rich Oil

Solvent	Amount Reported
Ethanol	ND
Isopropanol	ND
Hexane	ND
Ethyl Acetate	ND
Heptane	ND
ND – None-Detected	

Example 9 — Preparation of CBD isolate

[0101] The supernatant hexane solution of Example 7 can also be processed to provide a CBD isolate product. The CBD isolate product was prepared by passing the supernate hexane solution to an isolate chromatography zone comprising two isolate chromatographic columns connected in serial fluid communication. Each chromatographic column was filled with a selective adsorbent. The adsorbent in the first chromatographic column was OR3, and the adsorbent in the second chromatographic column was OR4, and the total mass of adsorbent in both the first and the second chromatographic columns determined the total amount of supernatant hexane solution which could be loaded. The two adsorbents OR3 and OR4 are described hereinabove. The amount of supernatant hexane solution passed to the isolate chromatography zone was determined by the amount of CBD material in the supernatant solution and the total mass of the two adsorbents; that is, 12-16 Kg of CBD material per Kilogram of the total mass of the two adsorbents (OR3 and OR4) of the supernatant hexane solution was passed a first of two isolate chromatographic columns. As supernatant hexane solution was passed to the columns the resulting isolate elute solution was collected. The resulting isolate elute solution, comprised about 20-30% of CBD oil by weight. The resulting isolate elute solution was placed into stainless steel receptacles and placed inside a freezer at a freezer temperature of -20°C for a freezer period of 24-72 hours. In the freezer, at the freezer temperature was maintained below about -20 °C, and high purity CBD crystals, containing 96-98% CBD by weight were formed. The high purity CBD crystals were harvested and re-dissolved into a crystal isolate solution with hexane and comprising 20-30% by weight CBD oils. The crystal isolate solution was placed into stainless steel receptacles and allowed to stand at about room temperature for a period of 24-72 hours. High purity CBD

crystals formed, comprising about 99% CBD by weight. These high purity CBD crystals were harvested and placed inside of a flask of a rotary evaporator. The crystals were heated until molten, and the residual hexane was evaporated. The high purity CBD crystals typically melted at about 70 °C, although the crystal melting point varied depending upon the vacuum pressure in the flask of the rotary evaporator. Following evaporation of the hexane from the high purity CBD crystals, a water wash, using 200g of water for every 1Kg of crystals to be washed, was carried out in the evaporator flask of the rotary evaporator. Following the water wash, the evaporation continued until any remaining water was removed by evaporation to complete dryness; and, the CBD isolate was allowed to solidify. The solidification temperature was about 37 °C. The solidified CBD isolate was harvested and crushed into powder to provide a powdered CBD isolate. The resulting powdered CBD isolate is described herein below in Tables 14 and 15. Table 14 describes the CBD purity of the isolate, while Table 15 describes the residual solvent analysis of the CBD isolate powder.

[0102] Table 14: Cannabinoid Profile Of Isolates

Compound	Amount Reported, wt.%
THC	0
THCV	0
CBG	0
CBD	99.7
CBN	0
THCA	0
CBDA	0
CBDV	0
Other	0.3
Total	100.0

[0103] Table 15: Residual Solvent Analysis of CBD Isolates

Solvent	Amount Reported
Ethanol	ND
Isopropanol	ND
Hexane	ND
Ethyl Acetate	ND
Heptane	ND

[0104] Although the systems and processes described herein have been described in detail, it should be understood that various changes, substitutions, and alterations can be

made without departing from the spirit and scope of the invention as defined by the following claims. Those skilled in the art may be able to study the preferred embodiments and identify other ways to practice the invention that are not exactly as described herein. It is the intent of the inventors that variations and equivalents of the invention are within the scope of the claims, while the description, abstract and drawings are not to be used to limit the scope of the invention. The invention is specifically intended to be as broad as the claims below and their equivalents.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of separating a cannabinoid from a cannabis plant, the cannabis plant including the cannabinoid and at least one impurity, the method comprising:
combining the cannabis plant and a solvent to form a crude cannabis extract stream;
processing the crude cannabis extract stream into a simulated moving bed (SMB) feedstock stream by removing at least a portion of at least one impurity in the crude cannabis extract stream; and
passing the SMB feedstock stream through a SMB zone to provide a primary raffinate stream having a higher purity of the cannabinoid than in the SMB feedstock stream as measured by weight percentage of the solid content and a SMB extract stream having a lower purity of the cannabinoid than in the SMB feedstock stream as measured by weight percentage of the solid content.
2. The method of claim 1, wherein the cannabis plant is selected from *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis rudralis*, and mixtures thereof.
3. The method of claim 1, wherein the cannabis plant comprises dried hemp, cannabis leaves, or a mixture thereof.
4. The method of claim 1, wherein the solvent comprises ethanol.
5. The method of claim 1, wherein said at least one impurity comprises at least one of color bodies, acidic components, lipids, and cannabis plant waxes, and wherein processing the crude cannabis extract stream includes at least one of decolorizing the crude cannabis extract stream to remove at least a portion of the color bodies from the crude cannabis extract stream, activating the crude cannabis extract stream to remove at least a portion of the acidic components from the crude cannabis extract stream, and dewaxing the crude cannabis extract stream to remove at least a portion of the lipids and cannabis plant waxes from the crude cannabis extract stream.
6. The method of claim 5, wherein processing the crude cannabis extract stream into the SMB feedstock stream includes passing the crude cannabis extract stream through a

first chromatographic resin, and passing the SMB feedstock stream through the SMB zone includes passing the SMB feedstock stream through a second chromatographic resin, the second chromatographic resin being different from the first chromatographic resin.

7. The method of claim 1, wherein the SMB zone comprises a plurality of adsorbent beds, each bed containing a modified hydrophobic adsorbent comprising a poly(methyl methacrylate) (PMMA) resin or a styrene-divinylbenzene (DVB) resin having 4 percent to 8 percent crosslinking.

8. The method of claim 7, wherein the plurality of adsorbent beds are arranged in serial fluid communication such that fluid introduced at a top of any adsorbent bed (n) passes to the next highest adsorbent bed ($n+1$).

9. The method of claim 8, further comprising:
advancing each adsorbent bed, such that adsorbent bed $n+1$ becomes adsorbent bed n after advancing, and adsorbent bed n prior to advancing becomes adsorbent bed $n+x$ after advancing, wherein adsorbent bed $n+x$ is the highest adsorbent bed in the serial fluid communication arrangement.

10. The method of claim 8, wherein there are eight adsorbent beds in a 2-3-2-1 arrangement, wherein two adsorbent beds are operated in a desorption zone, three adsorbent beds are operated in a rectification zone, two adsorbent beds are operated in an adsorption zone, and one adsorbent bed is operated in a concentration zone, respectively.

11. The method of claim 1, wherein the cannabinoid is cannabidiol (CBD).

12. The method of claim 11, wherein said at least one impurity of the crude cannabis extract stream comprises a second cannabinoid selected from cannabidiolic acid (CBDA), cannabigerol (CBG), cannabinol (CBN), tetrahydrocannabinol (THC), tetrahydrocannabinolic acid (THCA), and combinations thereof.

13. The method of claim 11, wherein said at least one impurity of the crude cannabis extract stream comprises tetrahydrocannabinol (THC), and wherein the primary raffinate stream is essentially free of THC.

14. The method of claim 13, wherein the average mass recovery of CBD in the primary raffinate stream is 80 wt.% or more.
15. The method of claim 13, wherein the CBD of the primary raffinate stream has an average purity of 35% to 50% as determined by HPLC.
16. The method of claim 13, further comprising:
evaporating the primary raffinate stream to provide a cannabinoid oil stream.
17. The method of claim 16, further comprising:
mixing the cannabinoid oil stream with a non-polar solvent to provide a polishing zone feed stream;
agitating the polishing zone feed stream for a first period of time;
allowing the agitated polishing zone feed stream to settle for a second period of time; and
filtering the settled polishing zone feed stream to provide a filtered non-polar solution having a higher purity of the cannabinoid than in the cannabinoid oil stream as measured by weight percentage of the solids content.
18. The method of claim 17, further comprising:
evaporating the filtered non-polar solution to provide an evaporated cannabinoid oil stream.
19. The method of claim 18, further comprising:
washing the evaporated cannabinoid oil stream with a wash solvent to provide a washed cannabinoid oil stream.
20. The method of claim 19, wherein washing the evaporated cannabinoid oil stream includes washing the evaporated cannabinoid oil stream more than once.
21. The method of claim 19, wherein the wash solvent comprises methanol, water, or mixtures thereof.
22. The method of claim 19, further comprising:
drying the washed cannabinoid oil stream.

23. The method of claim 22, wherein the washed cannabinoid oil stream is THC free.
24. The method of claim 17, further comprising:
passing at least a portion of the filtered non-polar solution through an isolate chromatography zone comprising a first chromatography column and a second chromatography column to provide an isolate elute stream having a higher purity of the cannabinoid than in the filtered non-polar solution as measured by weight percentage of the solid content, wherein the first and second columns are connected in serial fluid communication.
25. The method of claim 24, wherein the first chromatography column comprises a hydrophilic resin comprising a spherical polar silica adsorbent having Si-OH groups, an average particle diameter between 60-200 microns, a surface area between 450-550 m²/g, a pore volume of between 0.7-0.85 mL/g, and a pore size between 0.005-0.0075 microns.
26. The method of claim 25, wherein the second chromatography column comprises an activated alumina adsorbent having an average particle diameter between 50-200 microns, an average bulk density of 0.85 g/mL, a surface area between 140-170 m²/g, and an average pore diameter greater than 0.006 microns.
27. The method of claim 24, further comprising:
cooling the isolate elute stream for a cooling period of time, to thereafter provide crystallized cannabidiol.
28. The method of claim 27, wherein the crystallized cannabidiol has a purity of about 96 wt.% to about 98 wt.% as determined by HPLC.

29. The method of claim 27, further comprising:
recrystallizing the crystallized cannabidiol.
30. The method of claim 29, wherein the recrystallized cannabidiol has a purity of
greater than 99 wt.% as determined by HPLC.

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

A method for purification and separation of cannabinoids, such as cannabidiol and tetrahydrocannabinol, e.g., from the dried hemp and cannabis leaves can use a continuous simulated moving bed process and a combination of one or more of a sequence of purification steps including: filtration, decolorization, activation or decarboxylation, dewaxing, polishing, and crystallization to separate a cannabinoid from the cannabis plant and to provide various cannabinoid products. The cannabinoid products can be used in various pharmaceutical and nutraceutical applications.

Leydig 739815

PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN Y SEPARACIÓN DE CANNABINOIDES A PARTIR DE CÁÑAMO SECO Y HOJAS DE CANNABIS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 15/644.112, presentada el 7 de julio de 2017 y titulada "Proceso para la purificación y separación de cannabinoides a partir de cáñamo seco y hojas de cannabis", la cual se incorpora en el presente en su totalidad como referencia.

CAMPO TÉCNICO

[0002] La invención se refiere a un método para la purificación y separación de cannabinoides a partir de cáñamo seco y hojas de cannabis y purificación continua de cannabinoides. Más particularmente, el método se refiere a un proceso para la purificación continua de cannabinoides extraído del cáñamo seco y hojas de cannabis utilizando cromatografía de lecho móvil simulado. Más particularmente, el método se relaciona con un nuevo proceso continuo para purificación de cannabinoides, específicamente cannabidiol y tetrahidrocannabinol usando una secuencia de pasos de purificación y un proceso continuo de lecho móvil simulado y pasos de recuperación posteriores para separar los cannabinoides del tetrahidrocannabinol y proporcionar aceite rico en fitocannabinoides y productos aislados de cannabidiol. Los productos pueden ser utilizados en diversas aplicaciones farmacéuticas y nutracéuticas.

ANTECEDENTES

[0003] La legalización del cannabis medicinal está ocurriendo en los Estados Unidos y en muchos otros países. Como resultado, la demanda global de cannabinoides está aumentando. Además, varios estudios médicos recientes informan los beneficios para la salud de muchos cannabinoides. El cannabis contiene más de 85 cannabinoides, la mayoría de ellos tienen propiedades terapéuticamente beneficiosas. Los cannabinoides más conocidos encontrados en el cannabis que se sabe que tienen las propiedades más terapéuticas son el cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC). Una cantidad de otros cannabinoides, como el cannabigerol (CBG) y cannabinol (CBN), también se ha demostrado que exhiben beneficios para la salud.

[0004] Los cannabinoides se conocen generalmente como psicoactivos; sin embargo, las propiedades psicoactivas de los productos de cannabinoides

dependen de la cantidad de tetrahidrocannabinol (THC) en los productos. En consecuencia, hay demanda de productos de cannabinoides que están esencialmente libres de tetrahidrocannabinol (THC) o que no contienen tetrahidrocannabinol (THC).

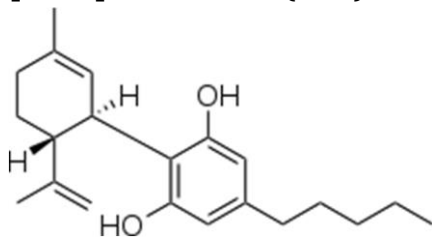
[0005] Recientemente, una serie de aplicaciones médicas para el cannabidiol (CBD) se relacionan con el tratamiento de afecciones que afectan a los niños. Debido a que los médicos y los padres no quieren que sus niños consuman un producto psicoactivo, existe una creciente demanda de cannabidiol (CBD) sin tetrahidrocannabinol (THC). Asociado con esta demanda de un producto libre de tetrahidrocannabinol (THC), existe una demanda de productos botánicos derivados y extraídos, en vez de los productos derivados sintéticamente.

[0006] Los términos cáñamo y cannabis se refieren al género *Cannabis*, que contiene tres especies *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. Las tres especies son de la familia Cannabaceae, que también incluye el género *Humulus* o lúpulo. El cannabis es una planta floreciente que es autóctona de Asia central y la India. Los humanos han estado cultivando y usando cannabis durante miles de años, inclusive desde los antiguos romanos, griegos y los imperios islámicos de Oriente Medio y África.

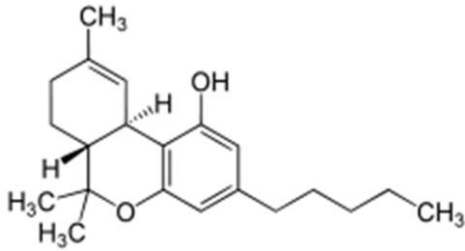
[0007] Hay al menos 113 cannabinoides diferentes presentes en la planta de cannabis. Todas las clases de cannabinoides se derivan de un compuesto precursor común, el cannabigerol (CBG). La planta de cannabis también contiene una variedad de terpenoides. La mayoría de estos compuestos son lipofílica y fenólica.

[0008] A continuación se muestran las estructuras de muchos cannabinoides comunes:

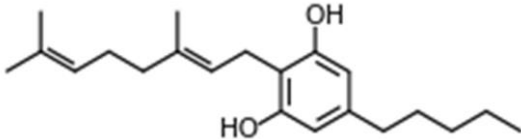
[0009] Cannabidiol (CBD)



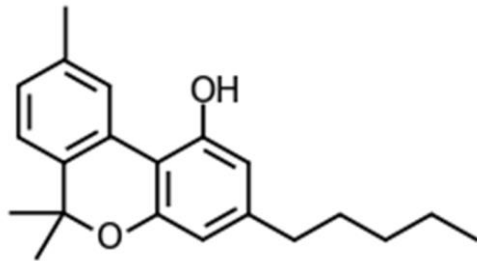
[0010] Tetrahidrocannabinol (THC)



[0011] Cannabigerol (CBG)



[0012] Cannabinol (CBN)



[0013] Los cannabinoides se pueden extraer del cáñamo seco y las hojas de cannabis de los tres especies *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis* usando un solvente de hidrocarburo tal como el butano, un solvente supercrítico como el dióxido de carbono o el etanol. La extracción con butano extracción y la extracción con CO₂ supercrítico, han representado la mayoría de la producción de concentrados de cannabinoides actualmente disponibles en el mercado. Un tercer método de extracción, basado en etanol ha venido ganando cuota de mercado como solvente de elección para la fabricación de extractos de cannabis de alta calidad.

[0014] El butano es un gas en condiciones estándar, y requiere que la extracción se realice a presión atmosférica superior. Después de la extracción, el butano es relativamente fácil de purgar del extracto resultante debido a su bajo punto de ebullición. Sin embargo, el mayor inconveniente el uso de butano para la extracción de cannabinoides es seguridad. El butano es altamente combustible y su uso ha resultado en una serie de explosiones en pequeños extractores. Además, hay preocupación de que si el butano no es puro, los hidrocarburos indeseables y potencialmente tóxicos pueden terminar en el producto de extracto.

[0015] El dióxido de carbono líquido se puede emplear para extraer el cannabidiol (CBD) y otros Cannabinoides de la planta de cannabis. La extracción se realiza con dióxido de carbono (CO₂) líquido en su rango súper crítico, típicamente a temperaturas de extracción superiores a 31°C y presiones superiores a 74 bares. Según el proceso de extracción súper crítico, la matriz sólida (hojas) a ser extraída se carga en una cámara presurizada, en la cual el dióxido de carbono líquido luego se bombea. El componente extraíble deseado, cannabidiol (CBD), se disolverá en el dióxido de carbono para formar una solución. La solución resultante se bombea a una cámara de asentamiento, que está a una presión más baja. A la presión reducida de la cámara de asentamiento, el sólido disuelto se precipita. La solubilidad del cannabidiol en el fluido supercrítico está directamente relacionada con la presión. Una vez que el soluto se ha precipitado fuera de la solución, el dióxido de carbono se bombeará y se volverá a comprimir para su uso posterior en la extracción. La extracción con CO₂ supercrítico es efectiva porque: 1) el CO₂ es inerte y no tóxico, y 2) el CO₂ no es polar. Sin embargo, el CO₂ también extraerá muchas ceras, lípidos y otros componentes no polares y no deseados. Debido a que la extracción supercrítica con CO₂ debe realizarse a alta presión, hay problemas adicionales de costo y seguridad con los equipos y aparatos de extracción en sí.

[0016] Aunque el etanol es más seguro que el butano y más efectivo que el supercrítico CO₂, una extracción estándar de etanol introduce otras dificultades. La naturaleza polar del etanol permite que el etanol se mezcle fácilmente con agua y disuelva moléculas solubles en agua durante el proceso de extracción. Esto da como resultado una mayor cantidad de impurezas que se introducen en el extracto. Por ejemplo, la clorofila se extraerá conjuntamente con etanol y el extracto resultante tendrá un color oscuro y un sabor desagradable. Como resultado, el uso de extracción de etanol requiere una gran cantidad de pasos de purificación posteriores, incluida la costosa cromatografía en columna, para cumplir con las especificaciones de pureza farmacéutica.

[0017] La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos No. US20060167283 A1 describe métodos para purificar y aislar el cannabidiol (CBD) del material vegetal seco que incluye (a) descarboxilar las hojas (b) extraer cannabinoides usando dióxido de carbono supercrítico (c) precipitación usando alcohol C₁-C₁₂ (d) filtración (e) disolver de nuevo el extracto enriquecido con cannabidiol en pentano (f) eliminación de material insoluble y (g) evaporación de solvente produciendo cristales.

[0018] La Patente de Estados Unidos No. 9.034.395 describe un método para preparar extractos de productos naturales, tales como material vegetal, y para preparar extractos purificados a partir de extractos crudos de productos naturales,

por extracción con gas caliente. Los cannabinoides se volatilizan a una alta temperatura junto con un gas calentado. Los cannabinoides se volatilizan en una o más etapas a temperaturas crecientes, y los componentes volatilizados se condensan y recogen en una o ambas etapas.

[0019] Hace más de cuarenta años, se desarrolló un nuevo proceso específicamente para purificaciones industriales de gran escala. La patente de los estados Unidos No. 2.985.589 describe un sistema de cromatografía que implica una torre de separación dividida en varios lechos de separación individuales. Estos lechos están conectados en serie, y la salida en la parte inferior del lecho está conectada a una bomba que devolvió el flujo en un bucle continuo al lecho más alto. El aparato de entrada para cada lecho tiene un puerto conectado a un conducto que fluye hacia abajo. Los conductos terminan en accesorios conectados a una válvula rotativa diseñada para controlar tanto la entrada como la salida de líquidos hacia o desde las entradas a cada lecho individual. El sistema se llama cromatografía de Lecho Móvil Simulado (SMB) porque los lechos parecen moverse en una dirección contracorriente a la dirección del flujo. Hay cientos de adsorbentes que se han utilizado para simulación sistemas de lecho móvil, algunos de los cuales incluyen resinas, zeolitas, alúmina y sílice.

[0020] La tecnología de Lecho Móvil Simulado (SMB) representa una variación de los principios de cromatografía líquida de alto rendimiento. SMB se puede usar para separar partículas y/o compuestos químicos que serían difíciles o imposibles de separar por cualquier otro medio. Además, la tecnología SMB representa un proceso continuo que proporciona importantes ventajas económicas y de eficiencia en las operaciones de fabricación en comparación con el lote típico de métodos de separación por lotes que incluyen cristalización y separaciones cromatográficas por etapas.

[0021] Los métodos convencionales para la purificación de cannabinoides están asociados con un gran cantidad de pasos de purificación posteriores, incluida la costosa cromatografía en columna, para cumplir con las especificaciones de alta pureza. Se buscan métodos para purificar y recuperar un aceite rico en cannabidiol (CBD) que esencialmente no contiene THC. Para satisfacer el crecimiento la demanda del aceite de cannabidiol (CBD) esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC), existe la necesidad de un proceso de extracción eficiente que pueda llevarse a cabo a escala comercial para producir productos de cannabidiol (CBD) de alta pureza. El potencial para incluso pequeñas cantidades de THC restantes en el producto de aceite de CBD purificado pueden ser indeseables.

RESUMEN

[0022] En un aspecto, la presente descripción está dirigida a realizaciones de un método para la purificación y separación de los cannabinoides del cáñamo seco y las hojas de cannabis. En realizaciones, puede usarse un método para la purificación y separación de cannabinoides para la purificación continua de los cannabinoides.

[0023] En una realización, un método para separar un cannabinoide de una planta de cannabis se puede usar para procesar una planta de cannabis que incluye el cannabinoide y al menos una impureza. El método incluye combinar la planta de cannabis y un solvente para formar una corriente de extracto de cannabis crudo. La corriente de extracto de cannabis crudo se procesa en una corriente de alimentación de lecho móvil simulado (SMB) mediante la eliminación de al menos una parte de al menos una impureza en la corriente de extracto de extracto de cannabis crudo. La corriente de alimentación de SMB se pasa a través de una zona de SMB para proporcionar una corriente primaria de refinado que tenga una mayor pureza del cannabinoide que en la corriente de alimentación de SMB por porcentaje en peso del contenido sólido y una corriente de extracto de SMB que tiene una pureza menor del cannabinoide que en la corriente de alimentación de SMB tal como se mide por medio de porcentaje en peso del contenido sólido.

[0024] En otra realización, un método para la purificación y separación de los cannabinoides incluyen una secuencia de pasos de purificación y un nuevo proceso de separación de lecho móvil simulado (SMB) para lograr el enriquecimiento y la purificación de Cannabidiol (CBD) que es esencialmente puro y esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC). Además, el proceso proporciona un producto CBD altamente puro sin utilizar ningún solvente orgánico potencialmente tóxico. La alimentación a la unidad SMB incorpora una serie de pasos que esencialmente eliminan la presencia de THC. El sistema de lecho móvil simulado empleado es una combinación de un adsorbente de fase estacionaria de fase inversa y una fase móvil polar que comprende etanol y agua en una zona de separación de lecho móvil simulada de fase inversa para proporcionar una corriente de refinado enriquecida que comprende cannabinoides, principalmente CBD, que es esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC). Un producto de cannabidiol que tiene un total pureza de cannabidiol (CBD) mayor del 95 por ciento en peso (por ejemplo, 96, 97, 98, 99, 99.9% en peso) se puede obtener después de la evaporación o el secado.

[0025] En aún otra realización, un proceso para la purificación de cannabidiol (CBD) en una corriente de extracto de cannabis crudo para proporcionar al menos un producto de cannabidiol de alta pureza seleccionado del grupo que consiste en una corriente de aceite de cannabinoides de alta pureza, un aceite rico en

fitocannabinoides, un agregado sólido de CBD, y mezclas de los mismos que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol. El proceso incluye:

a) pasar la corriente de extracto de cannabis crudo que comprende escombros y pequeñas partículas, cannabidiol, tetrahidrocannabinol, ácido cannabidiólico, ácido tetrahidrocannabinólico, otros cannabinoles, clorofilas, cuerpos de color, azúcares y carbohidratos, lípidos, ceras vegetales, impurezas y etanol a una primera zona de filtración que comprende un serie de filtros sucesivos de tamaño de poro decreciente, comenzando con un tamaño de poro de 100 micras y reduciendo a aproximadamente 10 micras en 3 o más etapas para eliminar escombros y partículas pequeñas en una etapa de filtración progresiva para proporcionar una corriente de cannabinoide crudo filtrado;

b) pasar la corriente de cannabinoide crudo filtrado que comprende cannabidiol, tetrahidrocannabinol, ácido cannabidiólico, ácido tetrahidrocannabinólico, otros cannabinoles, clorofilas, cuerpos de color, azúcares y carbohidratos, lípidos, plantas ceras, impurezas y etanol a una zona de decoloración que comprende un filtro de 10 μ m y una columna cromatográfica de decoloración que contiene un adsorbente de carbono activado modificado que fue tratado térmicamente para proporcionar un efecto altamente hidrófobo adsorbente que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, tiene una partícula promedio diámetro entre 177 y 250 micras, y un número de yodo superior a 900 mg/g y operado a una presión de decoloración de 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 - 60 psig) y una temperatura de decoloración que oscila entre 20 y 25°C para eliminar a menos una porción de cuerpos de color y esencialmente toda la clorofila para proporcionar un corriente de extracto decolorado;

c) pasar la corriente de extracto decolorado a una primera zona de evaporación operada a una primera presión de vacío de -0.60 a aproximadamente -0.74 atm (-18 a -22 pulgadas de Hg) y una temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente 110°C para eliminar al menos una porción del etanol para proporcionar una corriente de extracto evaporado que está esencialmente libre de etanol;

d) pasar la corriente de extracto evaporado que comprende cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabinol (THC), azúcares y carbohidratos, lípidos, ceras vegetales, impurezas y otros cannabinoides a una zona de activación y allí son sometidos a un reacción de carboxilación a una temperatura de descarboxilación de aproximadamente 90 a aproximadamente 120°C y una presión de descarboxilación de aproximadamente - 0.6 atm a 0.74 atm para un tiempo de reacción de descarboxilación de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 horas, o tiempo suficiente para que ocurra la reacción de

descarboxilación y proceder a su finalización, dicho tiempo de reacción de descarboxilación es suficiente para descarboxilar completamente esencialmente todo el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) para proporcionar un aceite de cannabinoide descarboxilado que contenga cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), lípidos, ceras vegetales y otros cannabinoides, y esté esencialmente libre de ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) y lavar con agua el aceite de cannabinoide descarboxilado para eliminar al menos una porción de las impurezas para proporcionar un aceite de cannabinoide descarboxilado lavado;

e) mezclar el aceite de cannabinoide descarboxilado lavado con un solvente de desparafinado que tiene una relación de volumen de solvente de desparafinado de 80 unidades de volumen de etanol a 20 unidades de volumen de agua para proporcionar una corriente de alimentación de desparafinado y pasar la corriente de alimentación de desparafinado a una zona de desparafinado que contiene una columna de desparafinado en una presión de columna de desparafinado de aproximadamente 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 a 60 psi) y temperatura ambiente (20 a 25°C), dicha columna de desparafinado contiene un adsorbente de carbono activado hidrófobo que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, y con un diámetro medio de partícula de entre 177 y 250 micras, y un número de yodo superior a 900 mg/g para eliminar al menos una porción de los lípidos y ceras vegetales y para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide desparafinado que comprende cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), azúcares y carbohidratos, color cuerpos y otros cannabinoides;

f) pasar la corriente de aceite de cannabinoide desparafinado y una corriente desorbente de fase móvil que consiste en una mezcla de etanol de calidad alimentaria y agua en una zona de lecho móvil simulado de fase inversa que comprende una pluralidad de lechos adsorbentes que contienen un adsorbente hidrófobo modificado que comprende un estireno-divinilbenceno (DVB) resina que tiene entre 4 y 8 por ciento de reticulación o un poli (metacrilato de metilo) (PMMA) resina, dicho adsorbente hidrófobo modificado tiene un diámetro medio de partícula de entre 25 y 300 micras, una densidad aparente promedio (gm/mL) de 0.4 a 0.6, un área superficial (m²/g) de 450 a 550, y un volumen de poro de 0.70 a 0.90 (ml/g) para proporcionar una corriente primaria de refinado que comprende cannabidiol (CBD), desorbente de fase móvil, azúcares y carbohidratos, cuerpos de color y otros cannabinoides y esencialmente libre de tetrahydrocannabinol (THC), una corriente de extracto que comprende desorbente de fase móvil, cannabidiol (CBD) y tetrahydrocannabinol (THC) y una corriente secundaria de refinado que comprende desorbente de fase móvil, cannabidiol (CBD) que se mezcla con el desorbente de fase móvil y se regresa a la zona de lecho móvil simulado de fase inversa;

g) pasar el refinado primario a una segunda zona de evaporación para eliminar el desorbente de fase móvil para proporcionar una segunda corriente de solvente recuperada que comprende el desorbente de fase móvil y para proporcionar la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza con una pureza promedio de cannabidiol superior al 80% en peso y siendo esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC);

h) pasar al menos una porción de la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza a una zona de depuración y allí mezclar la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza con una corriente de solvente no polar que comprende hexano y que permite que la mezcla se asiente para formar un precipitado que comprende azúcares y carbohidratos y una solución sobrenadante no polar que comprende cannabidiol (CBD), cuerpos de color y otros cannabinoides;

i) pasar una porción de la solución no polar sobrenadante a una segunda zona de filtración para eliminar el precipitado y proporcionar una solución no polar sobrenadante filtrada;

j) pasar la solución no polar sobrenadante filtrada a una tercera zona de evaporación para eliminar al menos una porción del solvente no polar para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide evaporado y una corriente de solvente no polar recuperada, y regresar al menos una porción de la corriente de solvente no polar recuperada a la zona de depuración para ser mezclada con el solvente no polar;

k) pasar la corriente de aceite de cannabinoide evaporado a una zona de lavado y alternativamente lavar primero la corriente de aceite de cannabinoide evaporado con una corriente de lavado con etanol que comprende etanol puro en una relación de lavado de 1: 3 litros de etanol a kilogramos de aceite de cannabinoide evaporado, y segundo con una cuarta corriente de lavado con agua en una relación de agua de lavado de 1: 3 litros de agua a kilogramos de aceite de cannabinoide evaporado, y en donde después de cada paso, el aceite de cannabinoide lavado se evapora hasta que esté seco para proporcionar un aceite rico en fitocannabinoides que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) y que comprende más del 80% en peso de cannabinoide (CBD);

l) pasar una porción de la solución no polar sobrenadante a una zona de cromatografía aislada que comprende una primera columna de cromatografía aislada y una segunda columna de cromatografía aislada que se encuentra en comunicación fluida en serie en donde la primera columna de cromatografía aislada contiene un adsorbente hidrófilo modificado que comprende un adsorbente de sílice polar esférico que tiene un alto nivel de grupos silenol, un diámetro medio de partícula de entre 60 y 200 micras, un área de superficie de entre 450 a 550 m²/g, un volumen de poro de

entre 0.7 y 0.85 mL/g y un tamaño de poro de entre 0.005 y 0.0075 micras, en donde la segunda columna de cromatografía aislada contiene un adsorbente de alúmina activado que tiene un diámetro de partícula promedio de entre 50 y 200 micras, una densidad aparente promedio de 0.85 g/ml, un área de superficie de entre 140 y 170 m²/g, y un promedio de diámetro de poro de más de 0.006 micras para proporcionar una corriente de eluido aislada que comprende cannabidiol (CBD), solvente no polar y otros cannabinoides;

m) pasar la corriente de eluido aislado a una zona de cristalización, en la que la corriente de eluido aislado se somete a una temperatura de congelación igual o inferior a aproximadamente -20°C durante un período de congelación de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 horas para permitir que se formen cristales primarios de cannabidiol de alta pureza, que contienen de aproximadamente 96 a aproximadamente 98% en peso de cannabidiol, cosechando los cristales primarios de cannabidiol (CBD) de alta pureza y mezclando los cristales primarios de cannabidiol de alta pureza con hexano para proporcionar la solución aislada de cristal que comprende 20-30% en peso de aceites de CBD de cannabidiol, y retener la solución aislada de cristal a temperatura ambiente durante un período de 24 a 72 horas para permitir que se formen cristales secundarios de CBD de alta pureza y cosechar los cristales secundarios de CBD de alta pureza;

n) pasar los cristales secundarios de CBD de alta pureza a una zona de evaporación rotativa en donde los cristales secundarios de alta pureza se calientan hasta fundirse para evaporarse cualquier residuo no polar y se lavan con una tercera corriente de lavado con agua al menos tres veces en la evaporación rotatoria, en donde al finalizar cada etapa de lavado, los cristales secundarios de alta pureza se secan para completar el secado para proporcionar un agregado sólido de CBD que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) y que tiene un pureza de cannabidiol superior al 99% en peso; y,

o) retirar al menos un producto de cannabidiol de alta pureza que esté esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) de una corriente seleccionada del grupo que consiste en la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza, el aceite rico en fitocannabinoides, el agregado sólido de CBD y mezclas de los mismos.

[0026] En otro aspecto de la presente descripción, se puede producir un producto purificado que comprende una concentración de cannabidiol (CBD) mayor de aproximadamente 98% (p/p) en un base anhidra.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0027] Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de la invención. Los dibujos ilustran realizaciones de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de las realizaciones de la invención.

[0028] La figura 1 es un diagrama de flujo de proceso esquemático que ilustra una configuración del proceso general continuo para la recuperación y purificación de cannabidiol.

[0029] La figura 2 es un diagrama de flujo de proceso esquemático que ilustra una configuración de ciclo de lecho móvil simulado para una zona de lecho móvil simulado en una realización del invención.

[0030] La figura 3 es un gráfico de área cromatográfica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) que muestra los resultados de un análisis de composición de cannabinoides en el extracto de hojas de cáñamo secas.

[0031] La figura 4 es un gráfico de área cromatográfica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) que muestra los resultados de un análisis de composición de los cannabinoides en extracto decolorado.

[0032] La figura 5 un gráfico de área cromatográfica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) que muestra los resultados de un análisis de composición de cannabinoides en extracto activado.

[0033] La Fig. 6 es un gráfico de área cromatográfica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) que muestra los resultados de un análisis de composición de cannabinoides en extracto activado desparafinado.

[0034] La Fig. 7 es un gráfico de área cromatográfica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) que muestra los resultados de un análisis de composición de cannabinoides en extracto activado depurado.

[0035] La figura 8 es un diagrama de flujo de proceso esquemático de los pasos de extracción y filtración de hojas en una realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES EJEMPLARES

[0036] El cáñamo industrial, o el cáñamo agrícola, y la marihuana medicinal provienen de la planta de Cannabis Sativa L. El cáñamo industrial, que a menudo se conoce como "tallo de cáñamo", crece diferente al cannabis que contiene THC, y se parece al bambú. Los cannabinoides son una familia de compuestos terpenofenólicos C₂₁ naturales que se producen exclusivamente en el cannabis. La marihuana

generalmente se refiere a una mezcla de hojas y cabezas florecientes de la planta pistilada de *Cannabis sativa* del que se aíslan los tetrahidrocannabinoides (THC). Los THC contienen dos formas isoméricas principales, dependiendo de la posición del doble enlace. La posición del doble enlace y la estereoquímica de estos THC han sido confirmadas por medio de resonancia magnética nuclear y estructura de rayos X.

[0037] La extracción de ingredientes activos del cannabis extrae de forma rutinaria una serie de impurezas que son difíciles de eliminar del producto terminado; y, por lo tanto, un se requiere de un gran número de pasos de purificación, incluida la costosa cromatografía en columna, para aislar componentes.

[0038] Las siguientes son abreviaturas típicas para cannabinoides comúnmente encontrados en el extracto de hojas de cáñamo:

THC	Tetrahidrocannabinol
THCV	Tetrahidrocannabivarina
CBG	Cannabigerol
CBD	Cannabidiol
CBN	Cannabinol
THCA	Ácido tetrahidrocannabinólico
CBDA	Ácido cannabidiólico
CBDV	Cannabidivarina

[0039] Tal como se usa en el presente documento, el término "cromatografía de fase inversa" emplea una fase móvil polar (acuosa). Como resultado, las moléculas hidrófobas en la fase móvil polar tienden a adsorberse en la fase estacionaria hidrófoba y las moléculas hidrófilas en la fase móvil pasarán por la columna y se eluirán primero.

[0040] Tal como se usa en este documento, el término "concentración sólida" se refiere a la masa de sólidos por volumen de líquido en una corriente dada y se expresa en gramos/litro. La masa del contenido de sólidos en una secuencia se determina sometiendo un volumen fijo de la muestra, típicamente 1 ml, a una cantidad efectiva de calor, hasta 80°C, a presión atmosférica durante un tiempo suficiente para evaporar completamente la muestra hasta que esté seca, típicamente 1 - 2 horas.

[0041] El solicitante descubrió una secuencia de operaciones de proceso para purificar el extracto crudo de la planta de cannabis que incluye una zona de filtración, una zona de decoloración, una zona de activación, una zona de desparafinado, una zona de lecho móvil simulado, una segunda zona de filtración, una zona de purificación, una zona de concentración, una zona de cristalización. El esquema del solicitante proporciona un esquema en el que no se requieren solventes tóxicos para

proporcionar un producto de Cannabidiol (CBD) de alta pureza que esté esencialmente libre de tetrahidrocannabinol.

[0042] El sistema SMB de la presente invención se configuró para una selectividad máxima. La operación simulada de lecho móvil se logra mediante el uso de una pluralidad de lechos adsorbentes conectados en serie o porciones en serie o en paralelo y un sistema de válvula complejo, a través de lo cual el sistema complejo de válvulas facilita el cambio a intervalos regulares de la entrada de alimentación en una dirección, la entrada del desorbente de fase móvil en la dirección opuesta, mientras se cambia el extracto y el refinado también se pone en posición. El sistema SMB es un proceso continuo. La materia prima de alimento y el desorbente de fase móvil ingresan y las corrientes de extracto y refinado se retiran continuamente a composiciones sustancialmente constantes. La operación general es equivalente en rendimiento a una operación en la que el fluido y el sólido se ponen en contacto de manera continua contracorriente, sin el movimiento real del adsorbente sólido o de fase estacionaria.

[0043] El sistema SMB puede funcionar de manera que se operen los lechos adsorbentes individualmente o en paralelo usando una sola válvula rotativa y un sistema de control asociado. Una columna puede comprender uno o más lechos que contienen medios cromatográficos. Esos tanques de alimentación, filtros, tuberías que conectan el flujo entre columnas y/o los lechos donde están conectados, bombas, válvulas, reguladores de presión, equipos de medición, control de flujo y equipos de microprocesador utilizados en la realización son bien conocidos en construcción y función para aquellas personas versadas en la materia.

FASE ESTACIONARIA

[0044] Los adsorbentes de fase estacionaria pueden estar dispuestos en un único lecho adsorbente o pueden estar dispuesto dentro de una sola columna o serie de columnas individuales que contienen múltiples zonas de lecho adsorbente. La presente invención emplea cuatro adsorbentes de fase estacionaria separados para llevar a cabo el proceso global de la invención. Aunque los adsorbentes de fase inversa tales Como C18 se han empleado en el análisis de cannabinoides, se descubrió que el uso de adsorbentes de fase inversa del tipo C18 en sistemas de lecho móvil simulado estaba sujeto a ineficiencias y retención inconsistente de terpenos que resultan en inconsistencias en la calidad del producto.

[0045] El OR1 es un adsorbente de carbono activado modificado que fue tratado térmicamente para proporcionar un adsorbente altamente hidrófobo que está esencialmente libre de grupos hidroxilo y tiene un diámetro de partícula promedio de

entre 177 y 250 micras, y un número de yodo (una medida del contenido de microporos del carbono activado) por encima de 900 mg/g.

[0046] El OR2 es un adsorbente hidrófobo modificado que comprende una resina de estireno-divinilbenceno (DVB) que tiene reticulación de 4 a 8 por ciento o una resina de poli (metacrilato de metilo) (PMMA). El adsorbente hidrófobo OR2 tiene un diámetro medio de partícula de entre 25 y 300 micras, una densidad aparente promedio (gm/mL) de 0.4 a 0.6, un área de superficie (m²/g) de 450 a 550, y un volumen de poro de 0.70 a 0.90 (mL/g).

[0047] El OR3 es un adsorbente hidrófilo modificado que comprende un adsorbente de sílice polar esférico que tiene un alto nivel de grupos silenol (Si-O-H), que tiene un diámetro medio de partícula de entre 60 y 200 micras, con una superficie de entre 450 y 550 m²/g, con un volumen de poro de entre 0.7 y 0.85 ml/g, y con un tamaño de poro de entre 50 y 75 Angstroms (0.005 - 0.0075 micras).

[0048] El OR4 es un adsorbente de alúmina activado que tiene un diámetro medio de partícula de entre 50 y 200 micras, una densidad aparente promedio de .85 g/ml, un área de superficie de entre 140 a 170 m²/g, y un diámetro medio de poro de más de 60 Angstroms (0.006 micras).

DESORBENTE DE FASE MÓVIL

[0049] El desorbente de fase móvil de la presente invención para uso en la zona de SMB para todos los adsorbentes es una mezcla de etanol de calidad alimentaria y agua, preferiblemente agua desionizada. El desorbente de fase móvil emplea una relación de etanol a agua de aproximadamente 70 a 90 partes etanol (etanol de grado alimenticio -200 Prueba) a aproximadamente 10 a 30 partes de agua. Más preferiblemente, la relación de etanol a agua en la fase móvil es 80 partes de etanol a 20 partes de agua.

PREPARACIÓN DE ALIMENTACIÓN

[0050] En la presente invención, después de la cosecha y el procesamiento, las hojas molidas y secas de cannabis se extraen con un solvente GRAS apropiado, preferiblemente etanol, o mezclas de etanol y agua. Varios parámetros diferentes pueden influir en el rendimiento global, calidad y/o pureza del producto final deseado. Estos parámetros incluyen, pero no son limitados a la identidad del solvente GRAS elegido; la temperatura y el tiempo en los cuales se usa el solvente natural elegido; la relación de materia prima a solvente (materia prima: solvente (v/v)) que se emplea; el número de extracciones sucesivas realizadas; el método elegido de purificación de los productos deseados y las condiciones relacionadas con los mismos. La persona versada en la materia entiende que estos parámetros no son necesariamente

mutuamente excluyentes, y que un particular la elección relacionada con un parámetro puede o no afectar la elección de otros parámetros. Por ejemplo, la identidad del solvente natural elegido y la temperatura del mismo pueden afectar la relación óptima de materia prima a solvente que se requiere para obtener los resultados deseados. Después de la extracción de los cannabinoides de las hojas de cannabis, una corriente de extracto crudo que comprende cannabinoides crudos e impurezas se proporciona en la zona de extracción. La corriente de cannabinoide crudo se filtra para eliminar los desechos y las partículas pequeñas en un paso de filtración progresiva para proporcionar una corriente de cannabinoides crudo filtrado.

[0051] Preferentemente, los cannabinoides crudos se mezclan con etanol para proporcionar una corriente de cannabinoide crudo filtrado que comprende de aproximadamente 3.4% en peso a aproximadamente 4.0% en peso de cannabinoides crudos total en la mezcla. Más preferiblemente, la corriente de cannabinoides crudos filtrados comprende de aproximadamente 3.4% en peso a aproximadamente 3.7% en peso de cannabinoides totales en la mezcla. La concentración de sólidos en la corriente de cannabinoides crudos filtrados varía de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 g/l y preferiblemente es de aproximadamente 75 g/l.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

[0052] Según una realización de la invención y con referencia a la figura 1, se describe el proceso para la separación y purificación del cannabidiol (CBD) a partir de las hojas secas de cannabis de la planta *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* o *Cannabis ruderalis* que se pasaron en la línea 50 a una zona de extracción/filtración 100 y allí se mezclaron con una cantidad efectiva de etanol en la línea 52 y se agitaron por medios convencionales para proporcionar una corriente de extracto de cannabinoides crudos. Preferiblemente, los cannabinoides crudos se mezclan con etanol para proporcionar una corriente de cannabinoides crudos filtrados que comprende de aproximadamente 3.4% en peso a aproximadamente 4.0% en peso de cannabinoides crudos totales en la mezcla. Más preferiblemente, la corriente de cannabinoides crudos filtrados comprende de aproximadamente 3.4% en peso a aproximadamente 3.7% en peso de cannabinoides totales en la mezcla. La concentración de sólidos en la corriente de cannabinoides crudos filtrados varía de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 g/l y preferiblemente es aproximadamente 75 g/l. La corriente de extracto de cannabinoides crudos luego se filtra en la primera zona de filtración de la zona de extracción/filtración 100, en una serie de filtros sucesivos de tamaño de poro decreciente, comenzando con un tamaño de poro de 100 micras y reduciendo a aproximadamente 10 micras en 3 o más etapas. Preferiblemente, los filtros sucesivos comprenden un filtro de 100 micras, de 20 micras y de 10 micras. El filtro de tamaño de poro de 100 micras comprende un filtro de bolsa de fieltro para flujo de alta

capacidad y captura de sólidos. Los filtros de tamaño de poro de 20 y 10 micras consisten en cartuchos que comprenden polietileno y están plegados para proporcionar mayor área de superficie. Los cartuchos tenían juntas tóricas en un accesorio al final para asentarse y están adaptados para disponerse dentro de una carcasa cilíndrica de acero inoxidable. La corriente de extracto de hoja líquida filtrada, o la corriente de extracto crudo filtrado comprende cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), tetrahidrocannabinol (THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), otros cannabinoles, color cuerpos, impurezas y etanol. La corriente de extracto crudo filtrado es de color verde debido a la presencia de los cuerpos de color y clorofila, está esencialmente libre de partículas y comprende de aproximadamente 20 - 40 g/L de cannabidiol (CBD) y ácido cannabidiólico (CBDA). La corriente de extracto crudo filtrado se retira de la zona de extracción/filtración 100 en la línea 54. La corriente de extracto crudo filtrado en la línea 54 se pasa a una zona de decoloración 102 para eliminar al menos una porción de cuerpos de color y proporcionar una corriente de extracto crudo decolorado en la línea 56. En la zona de decoloración 102, la corriente de extracto crudo filtrado se pasó a través de un filtro de 10 μm a la parte superior de una columna cromatográfica de decoloración. La columna fue operada a una presión de decoloración de 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 - 60 psig) y una decoloración temperatura que oscila entre 20 y 25°C. La columna cromatográfica de decoloración fue embalada con adsorbente OR1, un adsorbente de carbono activado modificado que fue tratado térmicamente para proporcionar un adsorbente altamente hidrófobo que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, tiene un diámetro medio de partícula de entre 177 y 250 micras, y un número de yodo superior 900 mg/g. Al menos una parte de los cuerpos de color se retiene selectivamente en la decoloración adsorbente de columna cromatográfica, que se muestra como la línea 61; y, el eluido recuperado se retira como una corriente de extracto decolorado en la línea 56. Esencialmente, todas las clorofilas se eliminaron del corriente de extracto crudo filtrado en la línea 61 después de un lavado de decoloración, aunque algo de color los cuerpos permanecen dando como resultado un color ámbar de la corriente de extracto decolorado. Los sólidos la concentración en la corriente de extracto decolorado es aproximadamente 40-45% de cannabidiol (CBD) y ácido cannabidiólico (CBDA) y la concentración de sólidos totales en el extracto decolorado el flujo es de aproximadamente 20 a 35 g/L. La concentración de sólidos se determinó siguiendo evaporación del etanol de la corriente de extracto decolorado hasta que se secara. El decolorado la corriente de extracto en la línea 56 se pasó a una primera zona de evaporación 104 para eliminar el etanol solvente de la corriente de extracto decolorado en la línea 56 para proporcionar una corriente de extracto evaporado en la línea 58 y una primera corriente de etanol recuperada en la línea 63. En la primera zona de evaporación 104 la corriente de extracto decolorado en la línea 56 se sometió a destilación al vacío, para eliminar esencialmente todo el solvente de la

corriente de extracto decolorado en la línea 56. El vacío La destilación se hizo funcionar a una presión de vacío de aproximadamente -0.60 a aproximadamente a aproximadamente -0.74 atm (-18 a -22 pulgadas de Hg) y una temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente 110°C. Al menos una porción de solvente de etanol recuperado de la unidad de destilación al vacío como una primera corriente de etanol recuperada en la línea 63 fue reutilizado, es decir, reciclado, como solvente para la zona de extracción/filtración 100. Tras la eliminación del solvente de etanol en la línea 63, el aceite de cannabinoide restante que comprende cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabinol (THC), lípidos y ceras vegetales, impurezas y otros cannabinoides se pasaron a una zona de activación 106 y en ella se sometieron a un paso de activación. La zona de activación 106 podría ser una zona físicamente separada o el aceite de cannabinoide restante en la línea 58 se puede retener en el recipiente de destilación al vacío para calentamiento. El paso de activación comprende una reacción de descarboxilación en la que el aceite de cannabinoide restante en la línea 58 se sometió a una temperatura de descarboxilación de aproximadamente 90 a aproximadamente 120°C y una presión de descarboxilación de aproximadamente -0.6 atm a 0.74 atm para un tiempo de reacción de descarboxilación de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 horas, o tiempo suficiente para que ocurra la reacción de descarboxilación y se complete. El tiempo de reacción de la descarboxilación fue suficiente para descarboxilar completamente esencialmente todos los componentes ácidos para proporcionar un aceite de cannabinoide descarboxilado que contenga cannabidiol (CBD), tetrahidrocannabinol (THC), lípidos y ceras vegetales y otros cannabinoides, y esencialmente libre de ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido tetrahidrocannabinólico (THCA). Durante el curso de la reacción de descarboxilación, se descubrió sorprendentemente que al menos una porción de impurezas en el aceite de cannabinoide restante en la línea 58 se agregó en un material similar al lodo que flotaba sobre el aceite de cannabinoide descarboxilado. Así, después de la reacción de descarboxilación, se realizó un primer paso de lavado con agua para eliminar el impurezas agregadas, sometiendo el aceite de cannabinoide descarboxilado al paso de lavado con agua, en el que se introduce una primera corriente de lavado con agua en la línea 53 para solubilizar las impurezas y para eliminar las impurezas agregadas en la línea 57 del aceite de cannabinoide descarboxilado corriente en la línea 60. Al concluir los pasos de descarboxilación y lavado con agua, la corriente de aceite de cannabinoide descarboxilado en la línea 60 se pasa a una zona de desparafinado 108. En la zona de desparafinado, al menos una porción de lípidos y ceras vegetales se eliminan del corriente de aceite de cannabinoide descarboxilado. En la zona de desparafinado 108, el descarboxilado la corriente de aceite de cannabinoide en la línea 60 se mezcla con una solución en la línea 51 que contiene etanol y agua suficiente para proporcionar una relación de volumen de solvente de desparafinado

de 80/20 de volumen de solvente a volumen de aceite de cannabinoide descarboxilado (800 L de etanol y 200 L de agua para hacer 1000 L de la mezcla) y para proporcionar una corriente de alimentación de desparafinado. La corriente de alimentación de desparafinado comprende aproximadamente 40 a 45 g/L de concentración de sólidos totales (en seco). Fue descubierto que era crítico que la concentración de sólidos en la corriente de alimentación de desparafinado no exceda un desparafinado de la concentración de sólidos de alimentación 50 g/L en seco. La corriente de alimentación de desparafinado se pasó a la parte superior de una columna de desparafinado a una presión de columna de desparafinado de aproximadamente 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40-60 psi) y temperatura ambiente (20 a 25 ° C). La columna de desparafinado fue adsorbente empaquetado OR1, un adsorbente de carbono activado hidrófobo que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, y tiene un diámetro medio de partícula de entre 177 y 250 micras, y un índice de yodo superior a 900 mg/g. El efluente de la columna de desparafinado, o desparafinado La corriente de aceite de cannabinoide en la línea 62 comprende cannabidiol (CBD), tetrahidrocannabinol (THC), y otros cannabinoides, y tiene una concentración de sólidos totales en el cannabinoide desparafinado flujo de aceite en la línea 62 de 35 a 40 g/L, y comprende aproximadamente 60% en peso de cannabidiol en una base seca. La corriente de aceite de cannabinoide desparafinado en la línea 62 se retira de la zona de desparafinado 108 y pasó por las líneas 62 a una zona de lecho móvil simulado (SMB) 110 para la separación de fase inversa. La zona de lecho móvil simulado 110 se describe adicionalmente en este documento a continuación en conexión con la Figura 2. La zona de lecho móvil simulado 110 consiste en 8 lechos adsorbentes SMB, y también comprende una válvula rotativa, una disposición de válvulas y tuberías, y una válvula sistema de control, que por simplicidad no se muestran. Cada uno de los lechos adsorbentes de los lechos móviles simulados (SMB) contiene un adsorbente de fase estacionaria de lecho móvil simulado (SMB) que consiste de OR2. OR2 es un adsorbente hidrófobo modificado que comprende una resina de estireno-divinilbenceno (DVB) que tiene reticulación de 4 a 8 por ciento o una resina poli (metacrilato de metilo) (PMMA). El adsorbente hidrófobo OR2 tiene un diámetro medio de partícula de entre 25 y 300 micras, una densidad aparente promedio (gm/mL) de 0.4 a 0.6, un área de superficie (m²/g) de 450 a 550, y un volumen de poro de 0.70 a 0.90 (ml/g). En la zona de lecho móvil simulado 110, se introduce una corriente desorbente de fase móvil a través de la línea 66. La zona de lecho móvil simulado (SMB) 110 proporciona una corriente de refinado primario en la línea 70, una corriente de extracto en línea 68, y una corriente de refinado secundario en la línea 65. La corriente de refinado secundario en la línea 65 se regresó a la zona de lecho móvil simulado para ser mezclada con la corriente de desorbente de fase móvil para compensar la necesidad de desorbente. La corriente de extracto comprende desorbente de fase móvil, cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol

(THC) y se pasa a la recuperación de desorbente. Después de la eliminación del desorbente de fase móvil por medio de la destilación al vacío (no se muestra), el desorbente de fase móvil recuperado puede reciclarse a la zona de lecho móvil simulado y la corriente de extracto libre de solvente resultante se pasa a la eliminación de residuos. La corriente principal de refinado en la línea 70 comprende cannabidiol (CBD), solvente desparafinado, y está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC), y comprende una concentración media de sólidos de refinado primario de 5.0 a 7.0 g/L y tiene una pureza promedio de cannabidiol (CBD) de 80 a 87% p/p contenido promedio de THC de 0.0%% en peso. La corriente principal de refinado en la línea 70 se pasa a una segunda zona de evaporación 114, que opera a una segunda temperatura de evaporación de aproximadamente 80 a 100°C y una segunda presión de evaporación de aproximadamente -0.53 a -0.67 atm (-16 a -20 pulgadas de Hg) para separar la corriente primaria de refinado en una corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza en la línea 72 y una segunda corriente de solvente recuperada en la línea 73. Al menos una parte de la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza se puede extraer a través de las líneas 72 y 85 como un aceite de cannabidiol de alta pureza (CBD), o el resto de la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza se pasa por purificación adicional a través de las líneas 72 y 74 a una zona de depuración 115. En la zona de depuración 115, la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza en la línea 74, que está esencialmente libre de cualquier solvente, fue procesado adicionalmente para eliminar las impurezas polares. La corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza en línea 72 se pasa a una zona de depuración 115, en donde la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza es mezclado con una cantidad suficiente de un solvente no polar, tal como el hexano, introducido en línea 75, para proporcionar una corriente de alimentación de la zona de depuración que tiene una concentración de aceite de cannabidiol (CBD) de aproximadamente 10-30% en peso de aceite de cannabidiol (CBD). La corriente de alimentación de la zona de depuración se agita y se deja reposar a temperatura ambiente durante un período de 120 a 720 minutos para permitir que los compuestos polares, como azúcares y carbohidratos, se precipiten de la solución sobrenadante no polar, y la solución sobrenadante no polar se pasa a una segunda zona de filtración 116 a través de líneas 76 y 78 para separar el precipitado de los azúcares y carbohidratos de la solución sobrenadante no polar para proporcionar una solución sobrenadante no polar filtrada en la línea 80. La solución sobrenadante no polar filtrada en la línea 80 se pasa a una tercera zona de evaporación 118 para recuperar esencialmente todo el solvente no polar para proporcionar solvente no polar recuperado, que comprende hexano, en la línea 82 y para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide evaporado en la línea 84. Al menos una parte del solvente no polar recuperado en la línea 82 puede devolverse a la zona de depuración 115 para mezclar con el solvente no polar para proporcionar solvente no polar de composición.

La corriente de aceite de cannabinoide evaporado en la línea 84 se pasa a una zona de lavado 119, en la que el la corriente de aceite de cannabinoide evaporada se lava alternativamente hasta al menos 3 veces, primero con un corriente de lavado con etanol que comprende 100% en peso de etanol introducido a través de la línea 86 en una relación de lavado de alcohol de 1: 3 L de etanol a Kg de aceite de cannabinoide evaporado; y segundo, con una cuarta corriente de lavado de agua en la línea 87 usando una relación de lavado con agua de 1: 3 L de agua por Kg de aceite de cannabinoide, y en donde después de cada etapa de lavado, el aceite de cannabinoide lavado se evapora hasta que esté seco. En la conclusión de los últimos pasos de lavado y secado con agua, un aceite rico en fitocannabinoides, esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) se retira en la línea 90. Siendo esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) significa que la concentración de tetrahidrocannabinol (THC) en el aceite rico en fitocannabinoides es inferior al 0.001% en peso o no detectable (ND).

[0053] La composición de aceite rico en fitocannabinoides se describe a continuación en la Tabla 1 y 2. La Tabla 1 muestra la composición de los cannabinoides en el aceite rico en fitocannabinoides, y la Tabla 2 muestra el análisis del solvente residual. No había solvente detectable presente en el producto de aceite rico en fitocannabinoides, y el producto de aceite rico en fitocannabinoides no contiene ningún THC.

[0054] Tabla 1: Perfil de cannabinoides del aceite rico en fitocannabinoides

Compuesto	Cantidad reportada %
THC	0
THCV	0
CBG	0-4%
CBD	70-86%
CBN	0-3%
THCA	0
CBDA	0
CBDV	0-1%
Otro	30-10%

[0055] Tabla 2: Análisis de solvente residual de aceite rico en fitocannabinoides
Cantidad de solvente reportada

Solvente	Cantidad reportada
Etanol	ND
Isopropanol	ND
Hexano	ND
Acetato etílico	ND

Heptano	ND
ND - No detectado	

PREPARACIÓN DE AISLAMIENTO DE CANNABINOIDE

[0056] De manera alternativa, la solución de hexano sobrenadante en la línea 78 puede procesarse adicionalmente para proporcionar un producto aislado de cannabinoides. En consecuencia, la solución sobrenadante no polar en la línea 76, o la solución sobrenadante no polar filtrada en las líneas 81 y 92 se pasa a una zona de cromatografía aislada 120 a través de la línea 92. La zona de cromatografía aislada 120 comprende una primera columna de cromatografía de aislamiento 121 y una segunda columna de cromatografía aislada 122, en donde la primera y la segunda columna de cromatografía aislada (121, 122) están conectadas en serie y en comunicación fluida en serie. La solución de hexano sobrenadante en la línea 78 o la solución filtrada de hexano sobrenadante en la línea 81 se pasa a la parte superior de la primera columna de cromatografía aislada 121 a través de la línea 92 y el efluente de la primera columna de cromatografía aislada 121 se retira en la línea 94 y se pasa a la parte superior de la segunda columna de cromatografía aislada 122. El efluente de la segunda columna de cromatografía aislada 122 se retira a través de la línea 96 desde el fondo de la columna de cromatografía aislada 122. La primera columna de cromatografía aislada 121 puede ser una o más columnas físicas que contiene el adsorbente OR3, y la segunda columna de cromatografía aislada 122 puede ser una o más columna física que contiene el adsorbente OR4. El OR3 es un adsorbente hidrófilo modificado que comprende un adsorbente de sílice polar esférico que tiene un alto nivel de grupos silenol (Si - O - H), que tienen un diámetro medio de partícula de entre 60 y 200 micras, que tienen una superficie de entre 450 y 550 m²/g, con un volumen de poros de entre 0.7 y 0.85 ml/g, y que tiene un tamaño de poro de entre 50 y 75 Angstroms (0.005 a 0.0075 micras). OR4 es un adsorbente de alúmina activado que tiene un diámetro medio de partícula de entre 50 y 200 micras, una densidad aparente promedio de .85 g/ ml, un área de superficie de entre 140 a 170 m²/g y un diámetro promedio de poro mayor de 60 Angstroms (0.006 micras). La solución sobrenadante no polar en la línea 92 se pasa secuencialmente a través de la primera y segunda columna de cromatografía aislada (121, 122) para proporcionar una corriente de eluido aislado en la línea 96. La corriente de eluido aislado comprende solvente no polar, cannabidiol y una pequeña cantidad de otros cannabinoides. La corriente de eluido aislado en la línea 96 se pasa a una zona de cristalización 124, en donde la corriente de eluido aislado en la línea 96 se somete a una temperatura de congelador igual o igual a menos de aproximadamente -20°C durante un período de congelación de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 horas para permitir que se formen los cristales primarios de cannabidiol de alta pureza, que contienen de

aproximadamente 96 a aproximadamente 98% en peso de cannabidiol. Los cristales primarios de cannabidiol (CBD) de alta pureza se cosechan y se vuelven a disolver en una solución de cristal aislado al mezclar los cristales primarios de cannabidiol de alta pureza con hexano para proporcionar la solución de cristal aislado que comprende 20-30% en peso de CBD de aceites de cannabidiol. La solución de cristal aislado se coloca en recipientes de acero inoxidable y se deja reposar a temperatura ambiente durante un período de 24 a 72 horas para permitir que cristales secundarios de CBD de alta pureza se formen de nuevo. Los cristales secundarios de CBD de alta pureza que se forman comprenden aproximadamente 99% de CBD en peso. Estos cristales secundarios de CBD de alta pureza se cosechan y pasan a través de una línea 98 a una zona de evaporación rotativa 126. En la zona de evaporación rotativa 126, los cristales secundarios se calientan hasta fundirse, y cualquier hexano residual en los cristales secundarios de CBD de alta pureza se evapora. Los cristales secundarios de CBD de alta pureza suelen fundirse a unos 70°C, aunque el punto de fusión del cristal variará dependiendo de la presión de vacío en el matraz del evaporador rotativo. Después de la evaporación del hexano de los cristales secundarios de alta pureza, una tercera corriente de lavado con agua introducida a través de la línea 99, usando 200 g de agua por cada 1 Kg de cristales secundarios de alta pureza, se lleva a cabo en la zona de evaporación rotativa. Después del tercer lavado con agua, el agua restante se elimina por evaporación para completar el secado y los cristales secundarios de alta pureza lavados se dejan solidificar para proporcionar un agregado sólido de CBD, que está esencialmente libre de cualquier cantidad detectable de THC. La temperatura de solidificación es generalmente de aproximadamente 37°C. El agregado sólido de CBD en la línea 130 se cosechó. El agregado sólido de CBD puede granularse o triturarse en polvo para proporcionar un producto en polvo aislado de CBD que está esencialmente libre de THC. El aislado de CBD en polvo resultante es descrito en las Tablas 3 y 4. La Tabla 3 describe la pureza del aislado de CBD, mientras que la Tabla 4 describe el análisis de solvente residual del polvo aislado de CBD.

[0057] Tabla 3: Perfil de cannabinoides de los Aislados

Compuesto	Cantidad reportada
THC	0
THCV	0
CBG	99.7% p/p
CBD	0
CBN	0
THCA	0
CBDA	0
CBDV	0
Otro	0.3

[0058] Tabla 4: Análisis de solvente residual de Aislados CBD

Solvente	Cantidad reportada
Etanol	ND
Isopropanol	ND
Hexano	ND
Acetato etílico	ND
Heptano	ND

[0059] Según una realización de la invención y con referencia a la Figura 2, el sistema de lecho móvil simulado es un sistema de lecho móvil simulado continuo que procesa continuamente la corriente de aceite de cannabinoide desparafinado en la línea 10 para proporcionar una corriente de refinado primario en la línea 36. Había ocho lechos de adsorción dispuestos en serie y conectados a través de una matriz de válvulas neumáticas patentado (no mostrada). El esquema de SMB que se muestra en la Figura 2 es una disposición de 2-3-2-1, en la que se operaron 2 lechos adsorbentes (C-1, C-2) en una zona de desorción, 3 lechos adsorbentes (C-3, C-4, C-5) fueron operados en una zona de rectificación, 2 lechos adsorbentes (C-6, C-7) fueron operados en una zona de adsorción, y 1 lecho adsorbente (C-8) fue operado en una zona de concentración para refinar. La matriz que funciona de manera independiente y programable de 72 válvulas no contiene partes móviles, ocupa solo 3 µl por válvula y responde dentro de los 100 ms. El flujo de fluido es controlado por cuatro bombas independientes. Las velocidades del intercambio de la válvula y el flujo de la bomba se controlan a través del software de SembaPro. Los ocho lechos adsorbentes (C-1, C-2, C-3, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7 y C-8) eran cilindros de acero inoxidable 304, cada lecho adsorbente tenía un diámetro interior de columna de 15 cm (6 pulgadas) y una longitud de columna de 90 cm (36 pulgadas), y cada lecho adsorbente contenía aproximadamente 10 kg de adsorbente OR2. El sistema de válvula rotativa funcionaba en un ciclo, en el que el cambio de lecho se producía en intervalos de cada 10 a 20 minutos. Los ocho lechos de adsorción estaban dispuestos en comunicación fluida en serie de manera que el fluido introducido en la parte superior de cualquier lecho adsorbente n continuaba hasta el siguiente lecho adsorbente más alto $n + 1$ pasando el efluente desde el fondo del lecho adsorbente n hasta la parte superior del lecho adsorbente $n + 1$. Los lechos adsorbentes se operaron en cuatro zonas, zona 1 (desorción), zona 2 (rectificación), zona 3 (adsorción) y zona 4 (concentración), a través de lo cual la corriente de materia prima de SMB, o corriente de aceite de cáñamo desparafinado, o corriente de aceite de cannabinoide en la línea 40 se cargó en la zona 3 (C-6) al introducir la corriente de alimentación de SMB a través de las líneas 40 y 28 al lecho adsorbente C-6. En la zona 3, el cannabidiol (CBD) se adsorbió selectivamente en los lechos adsorbentes C-6 y C-7, y la corriente de refinado primario

se retiró en las líneas 32 y 36 del lecho adsorbente C-7. El refinado primario tenía una concentración promedio de sólidos de refinado primario de 5.0 a 7.0 g/L y una pureza promedio de cannabidiol (CBD) de 80 a 87% p/p y una pureza promedio de THC de 0.0% p/p. El refinado primario en la línea 68 se puede pasar a una zona de evaporación (no mostrado) para recuperar el solvente; y, después de la evaporación de la corriente de refinado primario hasta que esté seca, proporciona una corriente de aceite de cannabidiol (CBD) de alta pureza que está esencialmente libre de THC. Al menos una parte de la corriente de refinado primario en la línea 32 se pasó a la zona 4 que comprende el lecho adsorbente C-8 en la línea 34 y se retiró una corriente de refinado secundario del lecho adsorbente C-8 en la línea 38. El refinado secundario se retira en la línea 38 a una velocidad de flujo muy baja en comparación con la velocidad de flujo de la velocidad de flujo del refinado primario y no comprende esencialmente ningún aceite de cannabidiol (CBD) o THC. La corriente de refinado secundario puede ser directamente regresado a la zona 1 para compensar la cantidad de desorbente de la fase móvil en la línea 10. En el mismo paso, un desorbente no polar de fase móvil en la línea 10, que comprende una mezcla de volumen 80:20 de etanol y agua, se introdujo simultáneamente en la zona 1, que comprende los lechos adsorbentes C-1 y C-2, a través de las líneas 12 y 14, respectivamente. La fase móvil se pasó a través de la zona 1 en paralelo a través de los lechos adsorbentes C-1 y C-2, y el efluente de los lechos adsorbentes C-1 y C-2 se retiró en las líneas 16 y 18, respectivamente, y se combinó para formar una corriente de extracto de SMB en la línea 20. El flujo de extracto de SMB comprende el desorbente de fase móvil, THC y CBD. La línea 20 de corriente de extracto de SMB se pasa a una segunda zona de evaporación para la recuperación del solvente (no mostrada). Una parte de la corriente de extracto de SMB en la línea 22 se pasó a la zona 2 (que comprende los lechos adsorbentes C-3, C-4 y C-5) y se introduce en la parte superior del lecho adsorbente C- 3, y continuando en serie a través de los lechos adsorbentes C-3, C-4 y C-5 a través de las líneas 24 y 26, respectivamente. El efluente extraído del fondo del lecho adsorbente C-5 se pasó a la parte superior del lecho adsorbente C-6 en la línea 27, y se mezcló con la corriente de materia prima de SMB en la línea 40 antes de pasar al lecho adsorbente C-6 en la línea 28. Al finalizar cada ciclo de SMB, se avanzó el lecho adsorbente para mover contracorriente a la materia prima de SMB, por lo que el lecho adsorbente C-2 se desplaza hacia la izquierda a la posición ocupada anteriormente por C-1 y C-1 fue desplazado a la posición previamente ocupada por el lecho adsorbente C-8.

[0060] En otra realización, la invención incluye los pasos de extracción de cannabis crudo de hojas secas de cáñamo. Los pasos de la extracción de la hoja comprenden:

i) combinar hojas secas de cáñamo con una primera porción de etanol de grado alimenticio para proporcionar una primera mezcla de hoja/solvente y agitar la primera mezcla de hoja/solvente;

- ii) remojar la primera mezcla de hoja/solvente durante un tiempo efectivo de remojo para formar una primera capa de etanol;
- iii) decantar la primera capa de etanol para proporcionar una primera corriente de decantación y una primera porción de hojas mojadas;
- iv) combinar una segunda porción de etanol de grado alimenticio con la primera porción de hojas húmedas para proporcionar una segunda mezcla de hoja/solvente y agitar la segunda mezcla de hoja/solvente y decantar una segunda capa de etanol para proporcionar una segunda corriente de decantación y hojas residuales; y,
- v) presionar las hojas residuales para proporcionar una tercera corriente de decantación y combinar la primera corriente de decantación, la segunda corriente de decantación y la tercera corriente de decantación para proporcionar la corriente de extracto de cannabis crudo.

[0061] El proceso de extracción de la hoja se lleva a cabo a presión atmosférica y a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C. La primera mezcla de hojas se deja en remojo durante un tiempo de remojo efectivo comprendido entre 8 y 12 horas. Preferiblemente, las corrientes de decantación combinadas deberían tener una concentración de sólidos entre aproximadamente 23 y aproximadamente 30 g/litro. Más preferiblemente las corrientes de decantación combinadas deben tener una concentración máxima de sólidos inferior a aproximadamente 30 g/litro.

REALIZACIONES

[0062] Los principios de la presente divulgación se incorporan en las siguientes realizaciones:

[0063] Realización 1. Un proceso para la purificación de cannabidiol (CBD) en una corriente de extracto de cannabis crudo para proporcionar al menos un producto de cannabidiol de alta pureza seleccionado del grupo que consiste en una corriente de aceite de cannabinoides de alta pureza, un aceite rico en fitocannabinoides, un agregado sólido de CBD, y mezclas de los mismos que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol, dicho proceso incluye:

- a) pasar la corriente de extracto de cannabis crudo que comprende escombros y pequeñas partículas, cannabidiol, tetrahidrocannabinol, ácido cannabidiólico, ácido tetrahidrocannabinólico, otros cannabinoles, clorofilas, cuerpos de color, azúcares y carbohidratos, lípidos, ceras vegetales, impurezas y etanol a una primera zona de filtración que comprende un serie de filtros sucesivos de tamaño de poro decreciente, comenzando con un tamaño de poro de 100 micras y reduciendo a aproximadamente 10 micras en 3 o más etapas para eliminar escombros y partículas pequeñas en una

etapa de filtración progresiva para proporcionar una corriente de cannabinoide crudo filtrado;

b) pasar la corriente de cannabinoide crudo filtrado que comprende cannabidiol, tetrahidrocannabinol, ácido cannabidiólico, ácido tetrahidrocannabinólico, otros cannabinoles, clorofilas, cuerpos de color, azúcares y carbohidratos, lípidos, plantas ceras, impurezas y etanol a una zona de decoloración que comprende un filtro de 10 μ m y una columna cromatográfica de decoloración que contiene un adsorbente de carbono activado modificado que fue tratado térmicamente para proporcionar un efecto altamente hidrófobo adsorbente que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, tiene una partícula promedio diámetro entre 177 y 250 micras, y un número de yodo superior a 900 mg/g y operado a una presión de decoloración de 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 a 60 psig) y una temperatura de decoloración que oscila entre 20 y 25°C para eliminar a menos una porción de cuerpos de color y esencialmente toda la clorofila para proporcionar un corriente de extracto decolorado;

c) pasar la corriente de extracto decolorado a una primera zona de evaporación operada a una primera presión de vacío de -0.60 a aproximadamente -0.74 atm (-18 a -22 pulgadas de Hg) y una temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente 110°C para eliminar al menos una porción del etanol para proporcionar una corriente de extracto evaporado que está esencialmente libre de etanol;

d) pasar la corriente de extracto evaporado que comprende cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabinol (THC), azúcares y carbohidratos, lípidos, ceras vegetales, impurezas y otros cannabinoides a una zona de activación y allí son sometidos a un reacción de carboxilación a una temperatura de descarboxilación de aproximadamente 90 a aproximadamente 120°C y una presión de descarboxilación de aproximadamente - 0.6 atm a 0.74 atm para un tiempo de reacción de descarboxilación de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 horas, o tiempo suficiente para que ocurra la reacción de descarboxilación y proceder a su finalización, dicho tiempo de reacción de descarboxilación es suficiente para descarboxilar completamente esencialmente todo el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) para proporcionar un aceite de cannabinoide descarboxilado que contenga cannabidiol (CBD), tetrahidrocannabinol (THC), lípidos, ceras vegetales y otros cannabinoides, y esté esencialmente libre de ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y lavar con agua el aceite de cannabinoide descarboxilado para eliminar al menos una porción de las impurezas para proporcionar un aceite de cannabinoide descarboxilado lavado;

e) mezclar el aceite de cannabinoide descarboxilado lavado con un solvente de desparafinado que tiene una relación de volumen de solvente de desparafinado de 80 unidades de volumen de etanol a 20 unidades de volumen de agua para proporcionar una corriente de alimentación de desparafinado y pasar la corriente de alimentación de desparafinado a una zona de desparafinado que contiene una columna de desparafinado en una presión de columna de desparafinado de aproximadamente 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 a 60 psi) y temperatura ambiente (20 a 25°C), dicha columna de desparafinado contiene un adsorbente de carbono activado hidrófobo que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, y con un diámetro medio de partícula de entre 177 y 250 micras, y un número de yodo superior a 900 mg/g para eliminar al menos una porción de los lípidos y ceras vegetales y para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide desparafinado que comprende cannabidiol (CBD), tetrahidrocannabinol (THC), azúcares y carbohidratos, color cuerpos y otros cannabinoides;

f) pasar la corriente de aceite de cannabinoide desparafinado y una corriente desorbente de fase móvil que consiste en una mezcla de etanol de calidad alimentaria y agua en una zona de lecho móvil simulado de fase inversa que comprende una pluralidad de lechos adsorbentes que contienen un adsorbente hidrófobo modificado que comprende un estireno-divinilbenceno (DVB) resina que tiene entre 4 y 8 por ciento de reticulación o un poli (metacrilato de metilo) (PMMA) resina, dicho adsorbente hidrófobo modificado tiene un diámetro medio de partícula de entre 25 y 300 micras, una densidad aparente promedio (gm/mL) de 0.4 a 0.6, un área superficial (m²/g) de 450 a 550, y un volumen de poro de 0.70 a 0.90 (ml/g) para proporcionar una corriente primaria de refinado que comprende cannabidiol (CBD), desorbente de fase móvil, azúcares y carbohidratos, cuerpos de color y otros cannabinoides y esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC), una corriente de extracto que comprende desorbente de fase móvil, cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC) y una corriente secundaria de refinado que comprende desorbente de fase móvil, cannabidiol (CBD) que se mezcla con el desorbente de fase móvil y se regresa a la zona de lecho móvil simulado de fase inversa;

g) pasar el refinado primario a una segunda zona de evaporación para eliminar el desorbente de fase móvil para proporcionar una segunda corriente de solvente recuperada que comprende el desorbente de fase móvil y para proporcionar la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza con una pureza promedio de cannabidiol superior al 80% en peso y siendo esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC);

h) pasar al menos una porción de la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza a una zona de depuración y allí mezclar la corriente de aceite de cannabinoide de alta

pureza con una corriente de solvente no polar que comprende hexano y que permite que la mezcla se asiente para formar un precipitado que comprende azúcares y carbohidratos y una solución sobrenadante no polar que comprende cannabidiol (CBD), cuerpos de color y otros cannabinoides;

i) pasar una porción de la solución no polar sobrenadante a una segunda zona de filtración para eliminar el precipitado y proporcionar una solución no polar sobrenadante filtrada;

j) pasar la solución no polar sobrenadante filtrada a una tercera zona de evaporación para eliminar al menos una porción del solvente no polar para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide evaporado y una corriente de solvente no polar recuperada, y regresar al menos una porción de la corriente de solvente no polar recuperada a la zona de depuración para ser mezclada con el solvente no polar;

k) pasar la corriente de aceite de cannabinoide evaporado a una zona de lavado y alternativamente lavar primero la corriente de aceite de cannabinoide evaporado con una corriente de lavado con etanol que comprende etanol puro en una relación de lavado de 1: 3 litros de etanol a kilogramos de aceite de cannabinoide evaporado, y segundo con una cuarta corriente de lavado con agua en una relación de agua de lavado de 1: 3 litros de agua a kilogramos de aceite de cannabinoide evaporado, y en donde después de cada paso, el aceite de cannabinoide lavado se evapora hasta que esté seco para proporcionar un aceite rico en fitocannabinoides que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) y que comprende más del 80% en peso de cannabinoide (CBD);

l) pasar una porción de la solución no polar sobrenadante a una zona de cromatografía aislada que comprende una primera columna de cromatografía aislada y una segunda columna de cromatografía aislada que se encuentra en comunicación fluida en serie en donde la primera columna de cromatografía aislada contiene un adsorbente hidrófilo modificado que comprende un adsorbente de sílice polar esférico que tiene un alto nivel de grupos silenol, un diámetro medio de partícula de entre 60 y 200 micras, un área de superficie de entre 450 a 550 m²/g, un volumen de poro de entre 0.7 y 0.85 mL/g y un tamaño de poro de entre 0.005 y 0.0075 micras, en donde la segunda columna de cromatografía aislada contiene un adsorbente de alúmina activado que tiene un diámetro de partícula promedio de entre 50 y 200 micras, una densidad aparente promedio de 0.85 g/ml, un área de superficie de entre 140 y 170 m²/g, y un promedio de diámetro de poro de más de 0.006 micras para proporcionar una corriente de eluido aislada que comprende cannabidiol (CBD), solvente no polar y otros cannabinoides;

m) pasar la corriente de eluido aislado a una zona de cristalización, en la que la corriente de eluido aislado se somete a una temperatura de congelación igual o inferior a aproximadamente -20°C durante un período de congelación de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 horas para permitir que se formen cristales primarios de cannabidiol de alta pureza, que contienen de aproximadamente 96 a aproximadamente 98% en peso de cannabidiol, cosechando los cristales primarios de cannabidiol (CBD) de alta pureza y mezclando los cristales primarios de cannabidiol de alta pureza con hexano para proporcionar la solución aislada de cristal que comprende 20-30% en peso de aceites de CBD de cannabidiol, y retener la solución aislada de cristal a temperatura ambiente durante un período de 24 a 72 horas para permitir que se formen cristales secundarios de CBD de alta pureza y cosechar los cristales secundarios de CBD de alta pureza;

n) pasar los cristales secundarios de CBD de alta pureza a una zona de evaporación rotativa en donde los cristales secundarios de alta pureza se calientan hasta fundirse para evaporarse cualquier residuo no polar y se lavan con una tercera corriente de lavado con agua al menos tres veces en la evaporación rotatoria, en donde al finalizar cada etapa de lavado, los cristales secundarios de alta pureza se secan para completar el secado para proporcionar un agregado sólido de CBD que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) y que tiene una pureza de cannabidiol superior al 99% en peso; y,

o) retirar al menos un producto de cannabidiol de alta pureza que esté esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) de una corriente seleccionada del grupo que consiste en la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza, el aceite rico en fitocannabinoides, el agregado sólido de CBD y mezclas de los mismos.

[0064] Realización 2. El proceso de la Realización (1), que comprende además pasar el agregado sólido de CBD a un granulador para proporcionar un producto de CBD en polvo de alta pureza que tiene una pureza de cannabidiol superior al 99% en peso y que es esencialmente libre de tetrahidrocannabinol.

[0065] Realización 3. El proceso de la Realización (1), en el que la corriente de refinado primario tiene una concentración de sólidos de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 gramos por litro.

[0066] Realización 4. El proceso de la Realización (1), en el que el adsorbente hidrófobo modificado comprende una resina de estireno-divinilbenceno (DVB) que tiene un porcentaje de 4 a 8 de reticulación.

[0067] Realización 5. El proceso de la Realización (1), en el que la corriente de desorbente de fase móvil consiste en una mezcla de etanol de calidad alimentaria y

agua que tiene una relación de etanol a agua de 80 partes a 20 partes de volumen/volumen de etanol.

[0068] Realización 6. El proceso de la Realización (1), en el que la zona de lecho móvil simulado de fase inversa comprende una disposición 2-3-2-1, en la que 2 lechos adsorbentes son operados en una zona de desorción, 3 lechos adsorbentes son operados en una zona de rectificación, 2 lechos adsorbentes se operan en una zona de adsorción, y 1 lecho adsorbente se opera en una zona de concentración.

[0069] Realización 7. Un proceso para la purificación de cannabidiol (CBD) en una corriente de extracto de cannabis crudo para proporcionar al menos un producto de cannabidiol de alta pureza que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol, dicho proceso incluye:

a) pasar la corriente de extracto de cannabis crudo que comprende escombros y pequeñas partículas, cannabidiol, tetrahidrocannabinol, ácido cannabidiólico, ácido tetrahidrocannabinólico, otros cannabinoles, clorofilas, cuerpos de color, azúcares y carbohidratos, lípidos, ceras vegetales, impurezas y etanol a una primera zona de filtración que comprende un serie de filtros sucesivos de tamaño de poro decreciente, comenzando con un tamaño de poro de 100 micras y reduciendo a aproximadamente 10 micras en 3 o más etapas para eliminar escombros y partículas pequeñas en una etapa de filtración progresiva para proporcionar una corriente de cannabinoide crudo filtrado;

b) pasar la corriente de cannabinoide crudo filtrado que comprende cannabidiol, tetrahidrocannabinol, ácido cannabidiólico, ácido tetrahidrocannabinólico, otros cannabinoles, clorofilas, cuerpos de color, azúcares y carbohidratos, lípidos, plantas ceras, impurezas y etanol a una zona de decoloración que comprende un filtro de 10 μm y una columna cromatográfica de decoloración que contiene un adsorbente de carbono activado modificado que fue tratado térmicamente para proporcionar un efecto altamente hidrófobo adsorbente que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, tiene una partícula promedio diámetro entre 177 y 250 micras, y un número de yodo superior a 900 mg/g y operado a una presión de decoloración de 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 a 60 psig) y una temperatura de decoloración que oscila entre 20 y 25°C para eliminar a menos una porción de cuerpos de color y esencialmente toda la clorofila para proporcionar un corriente de extracto decolorado;

c) pasar la corriente de extracto decolorado a una primera zona de evaporación operada a una primera presión de vacío de -0.60 a aproximadamente -0.74 atm (-18 a -22 pulgadas de Hg) y una temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente

110°C para eliminar al menos una porción del etanol para proporcionar una corriente de extracto evaporado que está esencialmente libre de etanol;

d) pasar la corriente de extracto evaporado que comprende cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido tetrahydrocannabinólico (THCA), tetrahydrocannabinol (THC), azúcares y carbohidratos, lípidos, ceras vegetales, impurezas y otros cannabinoides a una zona de activación y allí son sometidos a una reacción de carboxilación a una temperatura de descarboxilación de aproximadamente 90 a aproximadamente 120°C y una presión de descarboxilación de aproximadamente - 0.6 atm a 0.74 atm para un tiempo de reacción de descarboxilación de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 horas, o tiempo suficiente para que ocurra la reacción de descarboxilación y proceder a su finalización, dicho tiempo de reacción de descarboxilación es suficiente para descarboxilar completamente esencialmente todo el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) para proporcionar un aceite de cannabinoide descarboxilado que contenga cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), lípidos, ceras vegetales y otros cannabinoides, y esté esencialmente libre de ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) y lavar con agua el aceite de cannabinoide descarboxilado para eliminar al menos una porción de las impurezas para proporcionar un aceite de cannabinoide descarboxilado lavado;

e) mezclar el aceite de cannabinoide descarboxilado lavado con un solvente de desparafinado que tiene una relación de volumen de solvente de desparafinado de 80 unidades de volumen de etanol a 20 unidades de volumen de agua para proporcionar una corriente de alimentación de desparafinado y pasar la corriente de alimentación de desparafinado a una zona de desparafinado que contiene una columna de desparafinado en una presión de columna de desparafinado de aproximadamente 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 a 60 psi) y temperatura ambiente (20-25°C), dicha columna de desparafinado contiene un adsorbente de carbono activado hidrófobo que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, y con un diámetro medio de partícula de entre 177 y 250 micras, y un número de yodo superior a 900 mg/g para eliminar al menos una porción de los lípidos y ceras vegetales y para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide desparafinado que comprende cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), azúcares y carbohidratos, color cuerpos y otros cannabinoides;

f) pasar la corriente de aceite de cannabinoide desparafinado y una corriente desorbente de fase móvil que consiste en una mezcla de etanol de calidad alimentaria y agua en una zona de lecho móvil simulado de fase inversa que comprende una pluralidad de lechos adsorbentes que contienen un adsorbente hidrófobo modificado que comprende un estireno-divinilbenceno (DVB) resina que tiene entre 4 y 8 por

ciento de reticulación o un poli (metacrilato de metilo) (PMMA) resina, dicho adsorbente hidrófobo modificado tiene un diámetro medio de partícula de entre 25 y 300 micras, una densidad aparente promedio (gm/mL) de 0.4 a 0.6, un área superficial (m²/g) de 450 a 550, y un volumen de poro de 0.70 a 0.90 (ml/g) para proporcionar una corriente primaria de refinado que comprende cannabidiol (CBD), desorbente de fase móvil, azúcares y carbohidratos, cuerpos de color y otros cannabinoides y esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC), una corriente de extracto que comprende desorbente de fase móvil, cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC) y una corriente secundaria de refinado que comprende desorbente de fase móvil, cannabidiol (CBD) que se mezcla con el desorbente de fase móvil y se regresa a la zona de lecho móvil simulado de fase inversa;

g) pasar el refinado primario a una segunda zona de evaporación para eliminar el desorbente de fase móvil para proporcionar una segunda corriente de solvente recuperada que comprende el desorbente de fase móvil y para proporcionar la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza con una pureza promedio de cannabidiol superior al 80% en peso y siendo esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC);

h) retirar el la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza como el al menos un producto de cannabidiol de alta pureza que tiene una pureza de cannabidiol promedio mayor que 80% en peso.

[0070] Realización 8. El proceso de Realización (7), que comprende además:

a) pasar al menos una porción de la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza a una zona de depuración y allí mezclar la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza con una corriente de solvente no polar que comprende hexano y que permite que la mezcla se asiente para formar un precipitado que comprende azúcares y carbohidratos y una solución sobrenadante no polar que comprende cannabidiol (CBD), cuerpos de color y otros cannabinoides;

b) pasar una porción de la solución no polar sobrenadante a una segunda zona de filtración para eliminar el precipitado y proporcionar una solución no polar sobrenadante filtrada;

c) pasar la solución no polar sobrenadante filtrada a una tercera zona de evaporación para eliminar al menos una porción del solvente no polar para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide evaporado y una corriente de solvente no polar recuperada, y regresar al menos una porción de la corriente de solvente no polar recuperada a la zona de depuración para ser mezclada con el solvente no polar;

d) pasar la corriente de aceite de cannabinoide evaporado a una zona de lavado y alternativamente lavar primero la corriente de aceite de cannabinoide evaporado con una corriente de lavado con etanol que comprende etanol puro en una relación de lavado de 1: 3 litros de etanol a kilogramos de aceite de cannabinoide evaporado, y segundo con una cuarta corriente de lavado con agua en una relación de agua de lavado de 1: 3 litros de agua a kilogramos de aceite de cannabinoide evaporado, y en donde después de cada paso, el aceite de cannabinoide lavado se evapora hasta que esté seco para proporcionar un aceite rico en fitocannabinoides que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) y que comprende más del 80% en peso de cannabinoide (CBD);

e) retirar el aceite rico en fitocannabinoides como el producto de cannabidiol de alta pureza que tiene una pureza promedio de cannabidiol mayor que 80% en peso.

[0071] Realización 9. El proceso de Realización (7), que comprende además:

a) pasar al menos una porción de la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza a una zona de depuración y allí mezclar la corriente de aceite de cannabinoide de alta pureza con una corriente de solvente no polar que comprende hexano y que permite que la mezcla se asiente para formar un precipitado que comprende azúcares y carbohidratos y una solución sobrenadante no polar que comprende cannabidiol (CBD), cuerpos de color y otros cannabinoides;

b) pasar una porción de la solución no polar sobrenadante a una zona de cromatografía aislada que comprende una primera columna de cromatografía aislada y un segunda columna de cromatografía aislada que se encuentra en comunicación fluida en serie en donde la primera columna de cromatografía aislada contiene un adsorbente hidrófilo modificado que comprende un adsorbente de sílice polar esférico que tiene un alto nivel de grupos silenol, un diámetro medio de partícula de entre 60 y 200 micras, un área de superficie de entre 450 a 550 m²/g, un volumen de poro de entre 0.7 y 0.85 mL/g y un tamaño de poro de entre 0.005 y 0.0075 micras, en donde la segunda columna de cromatografía aislada contiene un adsorbente de alúmina activado que tiene un diámetro de partícula promedio de entre 50 y 200 micras, una densidad aparente promedio de 0.85 g/ml, un área de superficie de entre 140 y 170 m²/g, y un promedio de diámetro de poro de más de 0.006 micras para proporcionar una corriente de eluido aislada que comprende cannabidiol (CBD), solvente no polar y otros cannabinoides;

c) pasar la corriente de eluido aislado a una zona de cristalización, en la que la corriente de eluido aislado se somete a una temperatura de congelación igual o inferior a aproximadamente -20°C durante un período de congelación de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 horas para permitir que se formen

cristales primarios de cannabidiol de alta pureza, que contienen de aproximadamente 96 a aproximadamente 98% en peso de cannabidiol, cosechando los cristales primarios de cannabidiol (CBD) de alta pureza y mezclando los cristales primarios de cannabidiol de alta pureza con hexano para proporcionar la solución aislada de cristal que comprende 20-30% en peso de aceites de CBD de cannabidiol, y retener la solución aislada de cristal a temperatura ambiente durante un período de 24 a 72 horas para permitir que se formen cristales secundarios de CBD de alta pureza y cosechar los cristales secundarios de CBD de alta pureza;

d) pasar los cristales secundarios de CBD de alta pureza a una zona de evaporación rotativa en donde los cristales secundarios de alta pureza se calientan hasta fundirse para evaporarse cualquier residuo no polar y se lavan con una tercera corriente de lavado con agua al menos tres veces en la evaporación rotatoria, en donde al finalizar cada etapa de lavado, los cristales secundarios de alta pureza se secan para completar el secado para proporcionar un agregado sólido de CBD que está esencialmente libre de tetrahidrocannabinol (THC) y que tiene una pureza de cannabidiol superior al 99% en peso; y,

e) retirar el agregado sólido de CBD como el producto de cannabidiol de alta pureza que tiene una pureza promedio de cannabidiol mayor que 99% en peso.

[0072] Realización 10. El proceso de la Realización (1), que comprende además los siguientes pasos de extracción de hojas antes del paso a):

i) combinar hojas secas de cáñamo con una primera porción de etanol de grado alimenticio para proporcionar una primera mezcla de hoja/solvente y agitar la primera mezcla de hoja/solvente;

ii) remojar la primera mezcla de hoja/solvente durante un tiempo efectivo de remojo para formar una primera capa de etanol;

iii) decantar la primera capa de etanol para proporcionar una primera corriente de decantación y una primera porción de hojas mojadas;

iv) combinar una segunda porción de etanol de grado alimenticio con la primera porción de hojas húmedas para proporcionar una segunda mezcla de hoja/solvente y agitar la segunda mezcla de hoja/solvente y decantar una segunda capa de etanol para proporcionar una segunda corriente de decantación y hojas residuales; y,

v) presionar las hojas residuales para proporcionar una tercera corriente de decantación y combinar la primera corriente de decantación, la segunda corriente de decantación y la tercera corriente de decantación para proporcionar la corriente de extracto de cannabis crudo.

[0073] Realización 11. El proceso de la Realización (10), en el que el tiempo de remojo efectivo comprende alrededor de 8 a 12 horas.

[0074] Realización 12. El proceso de Realización (9), que comprende además pasar una porción de la solución no polar sobrenadante a una segunda zona de filtración para eliminar el precipitado y proporcionar una solución no polar sobrenadante filtrada y pasar la solución no polar sobrenadante filtrada a la zona de cromatografía aislada.

[0075] Otras realizaciones ejemplares son evidentes a partir de la totalidad de la descripción incluida en el presente. Una persona versada en la materia también entenderá que cada una de estas realizaciones puede usarse en diversas combinaciones con las otras realizaciones proporcionadas en el presente documento.

EJEMPLOS

[0076] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención. Estos ejemplos se muestran con fines ilustrativos, y cualquier invención incorporada en ellos no debe estar limitada a los mismos.

Ejemplo 1 - Extracción de hojas de cannabis con etanol

[0077] La figura 8 es un diagrama de flujo de proceso esquemático de los pasos de extracción y filtración de hojas de la invención. Con referencia a la Figura 8, se muestran alrededor de 150 Kg de hojas secas de cannabis en 201 que se agregaron a una bolsa de 1000 litros 300 y se introdujeron aproximadamente 600 litros de etanol de grado alimenticio (200 prueba) en la bolsa 300 a través de la línea 202 para crear una mezcla de hoja/solvente. La mezcla de hoja/solvente se agitó usando un mezclador neumático durante un período de dos horas a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C a presión atmosférica y se dejó reposar durante una noche durante un tiempo efectivo (aproximadamente 8 a 12 horas) para formar una primera capa de etanol. La primera capa de etanol sobre las hojas húmedas se retiró como una primera corriente de decantación en la línea 206. Se muestra como un segundo paso de extracción en la bolsa 302, que puede ser físicamente el mismo que la bolsa 300. Una segunda porción de etanol que comprende 400 litros de etanol de calidad alimentaria se introdujo a través de la línea 204 y nuevamente la mezcla de hoja/solvente se agitó en una segunda etapa de mezcla usando un mezclador neumático durante un período de dos horas a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C a presión atmosférica en un segundo paso de extracción. Al concluir el segundo paso de mezcla, una segunda corriente de decantación en línea 210 se retiró y las hojas húmedas restantes se pasaron a una prensa de extracción de tipo tornillo (VINCENT Modelo CP10 disponible de Vincent Corporation, Tampa,

Florida) en donde los sólidos se presionaron o exprimieron, dando como resultado una tercera corriente de decantación líquida en la línea 218 y hojas usadas o gastadas. Las hojas usadas o gastadas que se muestran como corriente 216 se retiran y se pasan a la eliminación de residuos. La primera, segunda y tercera corrientes de decantación (206, 210 y 218) fueron combinadas y pasadas a una zona de filtración 306 como una corriente de extracto de hoja líquida en la línea 219. Después de la extracción, la concentración sólida de la corriente de extracto de hoja líquida comprende de 35 a 40% de cannabidiol y ácido cannabidiólico. La concentración sólida de sólidos totales (tal como se mide después de la evaporación del solvente de la corriente de extracto de hoja líquida) en la corriente de extracto de hoja líquida fue de aproximadamente de 25 a 30g/L. La corriente de extracto de hoja líquida o la corriente de extracto de cannabis crudo se decantó y se filtró en la zona de filtración 306 para eliminar partículas sólidas, pasando la corriente de extracto de hoja líquida a través de tres filtros sucesivos de disminución de tamaño de poros: 100 micras, 20 micras y 10 micras. El filtro de tamaño de poro de 100 micras comprendía una bolsa hecha de fieltro para flujo de alta capacidad y captura de sólidos. Los filtros de tamaño de poro de 20 y 10 micras fueron cartuchos que comprendían polietileno y se plegaban para obtener una mayor superficie. Los cartuchos tenían juntas tóricas en un accesorio en el extremo para asentarse dentro de un alojamiento de cilindro cilíndrico de acero inoxidable. La corriente de extracto de hoja líquida filtrada fue de color verde, estaba esencialmente libre de partículas, y comprendía aproximadamente de 20 a 40 g/L de cannabidiol (CBD) y ácido cannabidiólico (CBDA). La figura 3 ilustra un gráfico de área cromatográfica de una Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) que muestra los resultados de un análisis de composición de cannabinoides en la corriente de extracto líquido filtrado. La Tabla 5 muestra la composición de la corriente de extracto líquido filtrado o la corriente de cannabinoide crudo filtrado del extracto de hojas de cáñamo industrial.

[0078] Tabla 5 Material extraído de hojas de cáñamo industrial

Compuesto	Cantidad reportada % en peso
THC	0.1
THCV	0.0
CBG	1.0
CBD	4.0
CBN	1.0
THCA	1.8
CBDA	25.0
CBDV	0.0
Otro	67.1
Total	100.0

Ejemplo 2: eliminación de clorofilas y otras impurezas

[0079] La corriente de extracto líquido verde filtrado, o la corriente de cannabinoide crudos filtrado del ejemplo 1 se cargó en una zona de cromatografía en columna para eliminar clorofilas y otras impurezas. La corriente de extracto de hoja líquida filtrada se pasó a través de un filtro de 10 μ m hasta la parte superior de una columna cromatográfica de decoloración. La columna cromatográfica de decoloración estaba compuesta de polipropileno, con un diámetro interior de 60 cm y una longitud de 183 cm (24 pulgadas por 72 pulgadas) y que tiene un volumen interno de 450 L (119 gal). La columna fue operada a una presión de decoloración de 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 - 60 psig) y una temperatura de decoloración que oscila entre 20 y 25°C. La velocidad del flujo utilizada para la columna cromatográfica de decoloración estaba entre 2 a 3 L/min. La columna cromatográfica de decoloración se empaquetó con adsorbente OR1. El OR1 es un adsorbente de carbono activado modificado que fue tratado térmicamente para proporcionar un adsorbente altamente hidrófobo que está esencialmente libre de grupos hidroxilo, y tiene un diámetro medio de partícula de entre 177 y 250 micras, y un número de yodo (una medida del contenido de microporos del carbono activado) superior a 900 mg/g. Esencialmente, todas las clorofilas se eliminaron de la corriente de extracto líquido filtrado, y la concentración resultante de los sólidos en la corriente de extracto fue de aproximadamente de 40 a 45% de cannabidiol (CBD) y ácido cannabidiólico (CBDA) y la concentración de sólidos totales en la corriente fue aproximadamente de 20 a 35 g/L de concentración. Un rastro de HPLC de cannabinoides presentes en el extracto de hoja de cáñamo decolorado, o corriente de extracto crudo decolorado se muestra en la Figura 4. En la Figura 4, los picos de composición de cannabidiol (CBD) y ácido cannabidiólico (CBDA) son esencialmente sin cambios a partir de la Figura 3. Por lo tanto, no se produjo ningún cambio químico durante el proceso de decoloración, sin embargo, el color observado en la corriente de extracto decolorado resultante cambió de verde a ámbar. La Tabla 6 muestra la composición de la corriente de extracto decolorado.

[0080] Tabla 6 Composición de la corriente de extracto decolorado

Compuesto	Cantidad reportada % en peso
THC	0.11
THCV	0.0
CBG	1.1
CBD	4.4
CBN	1.1
THCA	1.98
CBDA	35.0
CBDV	0.0

Otro	63.81
Total	100.00

Ejemplo 3 - Activación o conversión de CBDA en CBD y THCA en THC

[0081] [La corriente de extracto de hoja de cáñamo decolorada preparada en el Ejemplo 2 se pasó a una unidad de destilación al vacío, para eliminar esencialmente todo el solvente de la mezcla. El condensador de destilación al vacío tenía una capacidad de 240 litros. Esta unidad fue operada a una presión de vacío de -0.602 a -0.735 atm (-18 a -22 pulgadas de Hg) y una temperatura de 90 a 110°C. Al menos un parte del solvente de etanol recuperado de la unidad de destilación al vacío se reutilizó como solvente para la etapa de extracción de hojas de cáñamo, descrita en el Ejemplo 1. Después de la eliminación del solvente, el aceite resultante se retuvo en el recipiente de destilación al vacío en una temperatura de descarboxilación de 90 a 120°C y una presión de descarboxilación de aproximadamente - 0.6 a 0.74 atm durante unas 5 a 8 horas adicionales, para permitir un tiempo suficiente para que ocurriera la reacción de descarboxilación. El tiempo de reacción de descarboxilación fue suficiente para descarboxilar completamente esencialmente todos los componentes ácidos para proporcionar un aceite de cáñamo descarboxilado. Durante el curso de la reacción de descarboxilación se observó que algunas de las impurezas en la alimentación eran agregadas en un lodo como material que flotaba sobre el aceite de cáñamo descarboxilado. Se eliminaron las impurezas agregadas, sometiendo el aceite de cáñamo descarboxilado a un paso de lavado con agua para solubilizar las impurezas y eliminar las impurezas del aceite de cáñamo descarboxilado. La Figura 5 es un rastro de HPLC de cannabinoides presentes en aceite de cáñamo descarboxilado. En la Figura 5 se observó un pico de CBD, pero no hubo pico de CBDA presente. La ausencia de un pico de CBDA mostró que la reacción de descarboxilación de CBDA a CBD ha procedido hasta su finalización. El pico de THC aparece más prominentemente en la Figura 5 que antes, lo que indica que cualquier THCA, aunque presente en cantidades muy pequeñas en el aceite de cáñamo descarboxilado también se ha convertido en THC. La Tabla 7 muestra la composición de la corriente de aceite de cannabinoide activado o descarboxilado.

[0082] Tabla 7 Composición del aceite de cannabinoide descarboxilado

Compuesto	Cantidad reportada % en peso
THC	2.09
THCV	0.0
CBG	1.1
CBD	40.0
CBN	1.1

THCA	0.0
CBDA	0.0
CBDV	0.0
Otro	55.41
Total	100.00

Ejemplo 4 - Desparafinado y eliminación de impurezas del aceite de cáñamo descarboxilado

[0083] En la zona de desparafinado, los lípidos y las ceras vegetales se eliminaron de la corriente de alimentación de desparafinado. El aceite de cáñamo descarboxilado del Ejemplo 3 se reconstituyó en una solución de desparafinado que contiene etanol y agua en una proporción en volumen de 80/20 (combinar 800 cc de alcohol a 200 cc para preparar 1 litro de solvente de desparafinado) para proporcionar una corriente de alimentación de desparafinado que tenga una concentración de 40 a 45 g/L de sólidos totales. Se descubrió que es fundamental que la concentración de sólidos en la corriente de alimentación de desparafinado no exceda los 50 g/L de concentración. La corriente de alimentación de desparafinado se pasó a la parte superior de una columna de desparafinado a una velocidad de flujo de desparafinado de 2 a 3 L/min y una presión de columna de desparafinado de 2.72 a 4.08 atm (40 a 60 psi) y una temperatura ambiente (20 a 25°C). La columna de desparafinado estaba compuesta de polipropileno, que tenía un diámetro interior de 60 cm y una longitud de 183 cm (24 pulgadas por 72 pulgadas) y tenía un volumen interno de 450 L (119 gal). La columna de desparafinado se empaquetó con adsorbente OR1. El OR1 es un adsorbente de carbono activado modificado que fue tratado térmicamente para proporcionar un adsorbente altamente hidrófobo que está esencialmente libre de grupos hidroxilo y tiene un promedio diámetro de partícula de entre 177 y 250 micras, y un número de yodo (una medida del contenido de microporos del carbono activado) superior a 900 mg/g. El efluente de la columna de desparafinado, o corriente de aceite de cáñamo desparafinado tenía una concentración de sólidos totales en la corriente de aceite de cáñamo desparafinado de 35 a 40 g/L, y estaba compuesto por aproximadamente 60% en peso de cannabidiol. La Figura 6 muestra la composición de cannabinoides de la corriente de aceite de cáñamo desparafinado. En la Figura 6, la concentración de tetrahidrocannabinol (THC) se reduce significativamente en comparación con la cantidad de THC en el aceite de cáñamo descarboxilado como se muestra en la Figura 5. La Tabla 8 muestra la composición del aceite de cannabidiol desparafinado.

[0084] Tabla 8 Composición del aceite de cannabidiol desparafinado

Compuesto	Cantidad reportada % en peso
THC	2.0

THCV	0.0
CBG	1.1
CBD	55.0
CBN	1.1
THCA	0.0
CBDA	0.0
CBDV	0.0
Otro	40.8
Total	100.0

Ejemplo 5 - Eliminación de THC y enriquecimiento de CBD por medio del proceso SMB

[0085] El paso del proceso de lecho móvil simulado (SMB) para la eliminación de THC de una mezcla de THC y CBD en la corriente de aceite de cáñamo desparafinado se demostró en un sistema de SMB de ocho lechos configurado especialmente para la separación de fase inversa. Se utilizó una unidad de SMB a escala de laboratorio (OCTAVE-300, disponible de Semba Biosciences, Inc., Madison, Wisconsin) para la separación y se configuró como se muestra en la Figura 2. El Sistema de Cromatografía del Octave-300 de Semba es una plataforma de cromatografía líquida automatizada de mesa diseñada para la purificación preparativa a escala de compuestos químicos y biológicos. De acuerdo con la Figura 2, había ocho lechos de adsorción dispuestos en serie y conectados a través de una matriz de válvulas neumáticas patentado (no mostrada). El esquema de SMB que se muestra en la Figura 2 es una disposición de 2-3-2-1, en la que se operaron 2 lechos adsorbentes (C-1, C-2) en una zona de desorción, 3 lechos adsorbentes (C-3, C-4, C-5) fueron operados en una zona de rectificación, 2 lechos adsorbentes (C-6, C-7) fueron operados en una zona de adsorción, y 1 lecho adsorbente (C-8) fue operado en un zona de concentración para refinar. La matriz que funciona de manera independiente y programable de 72 válvulas no contiene partes móviles, ocupa solo 3 µl por válvula y responde dentro de los 100 ms. El flujo de fluido es controlado por cuatro bombas independientes. Las velocidades del intercambio de la válvula y el flujo de la bomba se controlan a través del software de SembaPro. Los ocho lechos adsorbentes (C-1, C-2, C-3, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7 y C-8) eran cilindros de acero inoxidable 304, cada lecho adsorbente tenía un diámetro interior de columna de 22 mm y una longitud de columna de 300 mm, y cada lecho adsorbente contenía aproximadamente 51.3 gramos de adsorbente OR2. El OR2 era un adsorbente hidrófobo modificado que comprende una resina de estireno-divinilbenceno (DVB) que tiene una reticulación del 4 al 8 por ciento o un resina de poli (metacrilato de metilo) (PMMA). El adsorbente hidrófobo OR2 tenía un promedio de diámetro de partícula de entre 25 y 300 micras, una densidad aparente promedio (gm/mL) de 0.4 a 0.6, un área de superficie (m²/g) de 450 a 550, y un volumen de poro de 0.70-0.90

(ml/g). El sistema de válvula rotativa funcionaba en un ciclo, en el que el cambio de lecho se producía en intervalos de cada 10 a 20 minutos. Los ocho lechos de adsorción estaban dispuestos en comunicación fluida en serie de manera que el fluido introducido en la parte superior de cualquier lecho adsorbente n continuaba hasta el siguiente lecho adsorbente más alto $n + 1$ pasando el efluente desde el fondo del lecho adsorbente n hasta la parte superior del lecho adsorbente $n + 1$. Los lechos adsorbentes se operaron en cuatro zonas, zona 1, zona 2, zona 3 y zona 4, a través de lo cual la corriente de materia prima de SMB, o corriente de aceite de cáñamo desparafinado, o corriente de aceite de cannabinoide en la línea 40 se cargó en la zona 3 (C-6) al introducir la corriente de alimentación de SMB a través de las líneas 40 y 28 al lecho adsorbente C-6. En la zona 3, el CBD se adsorbió selectivamente en los lechos adsorbentes C-6 y C-7, y la corriente de refinado primario se retiró en las líneas 32 y 36 del lecho adsorbente C-7. Al menos una parte de la corriente de refinado primario en la línea 32 se pasó a la zona 4 que comprende el lecho adsorbente C-8 en la línea 34 y se retiró una corriente de refinado secundario del lecho adsorbente C-8 en la línea 38. El refinado secundario no comprende esencialmente ningún aceite de CBD o THC y se regresó directamente a la zona 1 para compensar la cantidad de desorbente de la fase móvil en la línea 10. La velocidad de flujo del refinado secundario fue de 2% en peso de la velocidad de flujo del refinado primario. En el mismo paso, un desorbente no polar de fase móvil en la línea 10, que comprende una mezcla de volumen 80:20 de etanol y agua, se introdujo simultáneamente en la zona 1, que comprende los lechos adsorbentes C-1 y C-2, a través de las líneas 12 y 14, respectivamente. La fase móvil se pasó a través de la zona 1 en paralelo a través de los lechos adsorbentes C-1 y C-2, y el efluente de los lechos adsorbentes C-1 y C-2 se retiró en las líneas 16 y 18, respectivamente, y se combinó para formar una corriente de extracto de SMB en la línea 20. Una parte de la corriente de extracto de SMB en la línea 22 se pasó a la zona 2 (que comprende los lechos adsorbentes C-3, C-4 y C-5) y se introduce en la parte superior del lecho adsorbente C-3, y continuando en serie a través de los lechos adsorbentes C-3, C-4 y C-5 a través de las líneas 24 y 26, respectivamente. El efluente extraído del fondo del lecho adsorbente C-5 se pasó a la parte superior del lecho adsorbente C-6 en la línea 27, y se mezcló con la corriente de materia prima de SMB en la línea 40 antes de pasar al lecho adsorbente C-6 en la línea 28. Al finalizar cada ciclo de SMB, se avanzó el lecho adsorbente para mover contracorriente a la materia prima de SMB, por lo que el lecho adsorbente C-2 se desplaza hacia la izquierda a la posición ocupada anteriormente por C-1 y C-1 fue desplazado a la posición previamente ocupada por el lecho adsorbente C-8.

ALIMENTACIÓN SMB

[0086] La corriente de aceite de cáñamo descarboxilado del Ejemplo 4 se mezcló con una mezcla de 80:20 de agua y etanol de calidad alimentaria para proporcionar una

corriente de materia prima de SMB que tiene de 40 a 60 de % p/p de pureza de CBD y de 0.4 a 1.0 de % p/p de pureza de THC. Se pasó la corriente de materia prima de SMB a una velocidad de flujo promedio de SMB de 0.15 a 0.30 L/min a una columna de protección de acero inoxidable 304. La columna de protección era cilíndrica y tenía un diámetro interior de columna de 15 cm (6 pulgadas) y un longitud de columna de 90 cm (36 pulgadas). La columna de protección estaba llena de adsorbente OR2. El OR2 es un adsorbente hidrófobo modificado que comprende una resina de estireno-divinilbenceno (DVB) que tiene una reticulación del 4 al 8 por ciento o una resina de poli (metacrilato de metilo) (PMMA). El adsorbente hidrófobo OR2 tiene un diámetro medio de partícula de entre 25 y 300 micras, un densidad aparente promedio (gm/mL) de 0.4 a 0.6, un área de superficie (m²/g) de 450 a 550, y un volumen de poro de 0.70 a 0.90 (ml/g). La columna de protección proporciona algo de eliminación adicional de color y también elimina cualquier partícula de la materia prima de SMB antes de introducir la materia prima de SMB a la zona de SMB. La columna de protección fue limpiada y regenerada regularmente, aproximadamente cada 1 a 2 semanas. Después de pasar por una columna de guardia, y con referencia a la Figura 2, la materia prima de SMB en la línea 40 se pasó a la parte superior del lecho adsorbente C-6 a través de las líneas 40 y 28.

DESORBENTE DE FASE MÓVIL

[0087] El desorbente de la fase móvil usado en la zona de SMB fue una mezcla de etanol en agua. El etanol era etanol de calidad alimentaria (Prueba 200) y el agua era agua desionizada. El desorbente de la fase móvil comprendía una relación de etanol: agua de 80:20 volumen/volumen. El desorbente de fase móvil, con referencia a la Figura 2, en la línea 10 pasó a la parte superior de los lechos adsorbentes C-1 y C-2 a una tasa de desorción 2.0 - 3.0 L/min.

FASE ESTACIONARIA

[0088] El adsorbente de fase estacionaria en la zona de SMB fue OR2. El OR2 es un adsorbente modificado hidrófobo que comprende una resina de estireno-divinilbenceno (DVB) que tiene de 4 a 8 por ciento de reticulación o una resina de poli (metacrilato de metilo) (PMMA). El adsorbente hidrófobo OR2 tenía un diámetro medio de partícula de entre 25 y 300 micras, un volumen promedio densidad (gm/mL) de 0.4 a 0.6, un área de superficie (m²/g) de 450 a 550 y un volumen de poro de 0.70 a 0.90 (mL/ g)

PARÁMETROS DEL PROCESO

[0089] Los parámetros operativos de la zona de SMB se muestran en la Tabla 9.

[0090] Tabla 9 - Parámetros operativos de SMB

PARÁMETRO	VALOR	UNIDAD
Tiempo del paso	10-20	Minutos
Temperatura	20-25	°C
Velocidad de alimentación (línea 40)*	0.23-0.50	L/min
Desorbente (línea 12)	1.27-2.0	L/min
Desorbente (línea 14)	1.27-2.0	L/min
Retorno de Zona 2 (línea 22)	0.92-1.50	L/min
Extracto (línea 16)	1.27-2.0	L/min
Extracto (línea 18)	1.27-2.0	L/min
Refinado primario (línea 36)	0.99-1.50	L/min
Refinado secundario (línea 38)	0.16-0.25	L/min
* Los números en la línea hacen referencia a la Figura 2		

[0091] El refinado primario, retirado en la línea 36, se retiró a una velocidad de flujo promedio de 1.0 a 3.0 L/min. El refinado primario tenía una concentración promedio de sólidos de 5.0 a 7.0 g/L y una pureza promedio de CBD de 80 a 87% p/p y una pureza promedio de THC de 0.0% p/p. El refinado primario se pasó a una zona de evaporación para recuperar el solvente y, después de la evaporación del refinado primario hasta que estuviera seco, se obtiene una corriente de aceite de CBD libre de THC que está esencialmente libre de THC. La Figura 7 es un rastro de HPLC de la corriente de aceite de CBD libre de THC que muestra la presencia de CBD y la ausencia de THC. La corriente del extracto, retirado en la línea 20 se retiró a una tasa de 1.0 a 2.0 g/L y comprendió una pureza promedio de CBD de cannabinoide de 35 a 40% p/p y una pureza de THC promedio de 15 a 24% p/p. Una parte del extracto se pasó a la parte superior de la zona 2 (C-3) a una velocidad de 1.0 a 2.0 L/min.

[092] En un ejemplo representativo del proceso de SMB descrito anteriormente, con un desorbente de fase móvil que comprende 80% en volumen de etanol: 20% en volumen de agua; y una proporción de alimentación de SMB de 11.66 Kg por día de aceite de cannabidiol desparafinado con 55.0% en peso de CBD y 2.0% en peso de THC (Ver Tabla 8 anterior) la corriente de refinado primario se retiró a una velocidad de 9.3 Kg por día y comprendía 65.0% en peso de CBD y 0.0% en peso de THC; la corriente de extracto fue retirada a razón de 2.3 Kg por día y comprendía 14.35% en peso de CBD y 10.12% en peso de THC; y el refinado secundario se retiró a una velocidad de 0.098 kg por día y comprendió 39.0% en peso CBD y 0.30% en peso de THC. Todos los porcentajes anteriores se expresaron sobre la base de ausencia de solventes. Las composiciones de la corriente del refinado primario, la corriente del refinado secundario y la corriente de extracto fueron determinadas sobre la base de ausencia de solventes. Se consideró que la porción no reportada de estas corrientes

era de otros cannabinoides. La composición del refinado primario después de la eliminación del solvente se muestra en la Tabla 10.

[0093] Tabla 10 Composición del refinado primario (base libre de solvente)

Compuesto	Cantidad reportada % en peso
THC	0.00
THCV	0.0
CBG	0.1
CBD	65.0
CBN	0.1
THCA	0.0
CBDA	0.0
CBDV	0.0
Otro	34.8
Total	100.0

Ejemplo 6 - Paso de depuración

[0094] En una etapa de depuración, la corriente de aceite de cáñamo desparafinado del Ejemplo 4, en donde se eliminaron los lípidos y las ceras de plantas, se pasaron a una columna de cromatografía de depuración. La columna cromatográfica de depuración estaba compuesta de polipropileno, que tenía un diámetro interior de 60 cm y una longitud de 183 cm (24 pulgadas por 72 pulgadas) y tenía un volumen interior de 450 L (119 gal). La columna se hizo funcionar a una presión de depuración de 2.72 atm a aproximadamente 4.08 atm (40 a 60 psig) y una temperatura de depuración que varía de 20 a 25°C. La velocidad de flujo utilizada para la depuración de la columna cromatográfica fue de 2 a 3 L/min. La columna cromatográfica de depuración se empaquetó con adsorbente OR1. El OR1 era un adsorbente de carbono activado modificado que fue tratado térmicamente para proporcionar un adsorbente altamente hidrófobo que es esencialmente libre de grupos hidroxilo, y tiene un diámetro medio de partícula de entre 177 y 250 micras, y un número de yodo (una medida del contenido de microporos del carbono activado) de más de 900 mg/g. El extracto desparafinado se pasó a la columna de cromatografía de depuración y se observó la corriente de eluido para revisar el avance de tetrahidrocannabinol (THC). Una vez que se observó el avance del THC utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), se suspendió el paso de la corriente de aceite de cáñamo desparafinado, y el efluente de la columna de cromatografía de depuración se recogió para proporcionar una corriente de aceite depurado de CBD. La corriente de aceite depurado de CBD que se retiró de la columna de cromatografía de depuración no contenía THC y comprendía una concentración de cannabidiol (CBD) de

aproximadamente 70 a 75% en peso seco sin solvente. La concentración de sólidos totales en el efluente de la columna de cromatografía de depuración fue de aproximadamente 15 a 30 g/L. Como la corriente de aceite de CBD libre de THC de la zona de SMB, un cromatograma de HPLC mostró que no había pico para el THC. Un análisis por HPLC del efluente de la columna de cromatografía de depuración mostró una gran cantidad de CBD presente, lo que indica que la mayoría de la muestra era CBD. También hubo otros terpenos y cannabinoides menores presentes en el aceite que no eran THC o CBD.

Ejemplo 7 - Enriquecimiento de CBD mediante la eliminación de compuestos polares

[0095] La corriente de aceite depurado de CBD del Ejemplo 6 se procesó adicionalmente para eliminar las impurezas polares. Aunque, después del paso de depuración, la pureza del CBD en el material ya es alto este paso aumentó la pureza de CBD en otro 5 a 10% en la corriente de aceite depurado de CBD, resultando en 80 a 85% de pureza de CBD. La corriente de aceite depurado de CBD se pasó a una primera zona de evaporación en la que se evaporó el solvente. La corriente del producto se pasó a un recipiente de destilación al vacío que se hizo funcionar a una temperatura de la primera zona de evaporación de aproximadamente 80 a 100°C y una primera presión de zona de evaporación de -0.53 a -0.67 atm (-16 a -20 pulgadas de Hg). Después de la evaporación del solvente, la porción de aceite restante se redisolvió para proporcionar una solución no polar usando hexano como solvente no polar. Durante el funcionamiento normal, se añadieron a 100 L de hexano aproximadamente 30 kg de la porción de aceite restante de la corriente de aceite depurado de CBD evaporado. El rendimiento normal del aceite depurado de CBD fue de aproximadamente 90 a 95% en peso del material de aceite depurado que se pasó a la primera zona de evaporación. La pureza del aceite depurado de CBD después de la eliminación de las impurezas polares, generalmente aumentó en aproximadamente 5% en peso. La tabla 11 muestra el efecto del paso de depuración en el aceite de CBD.

[0096] Tabla 11 Efecto del paso de depuración sobre la pureza del aceite de CBD

	Material de partida	Material resultante en la solución
Peso	30 Kg	27-28 Kg
Volumen de hexano	0 L	100 L
Pureza de CBD	75-80%	80-85%

[0097] La solución se preparó a una concentración de 10 a 30% en peso. La solución se agitó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante un período de 120 a 720 minutos para permitir que los compuestos polares se asentaran. La solución de

hexano sobrenadante se decantó para eliminar la solución que comprende el aceite de CBD de los compuestos polares sólidos que se habían precipitado.

Ejemplo 8 - Preparación de aceite rico en fitocannabinoides

[0098] La solución de hexano sobrenadante del Ejemplo 7 se pasó a una segunda zona de evaporación para eliminar todo el solvente polar, hexano. La segunda zona de evaporación utilizaba un evaporador rotativo funcionando a una segunda temperatura de evaporador de aproximadamente 35 a 45°C, una segunda presión de evaporador de aproximadamente 0 a aproximadamente -0.0148atm (0-15 mbar de vacío), durante un segundo tiempo de evaporador de aproximadamente 2 a 3 horas). El solvente polar, hexano, se evaporó y se recuperó el aceite de CBD evaporado. El aceite de CBD evaporado se lavó con etanol tres veces usando una corriente de lavado de etanol que comprende etanol de calidad alimentaria en una relación de lavado de 1:3 litros de etanol a Kg de aceite para cada lavado. Después del lavado con etanol, el aceite se lavó en un paso de lavado con agua usando una relación de lavado con agua de 1: 3 litros de agua por kg de aceite. Se realizaron lavados dentro del matraz del evaporador rotativo y las soluciones resultantes se evaporaron para completar el secado después de cada lavado para proporcionar un producto de aceite rico en fitocannabinoides libre de THC. El aceite rico en fitocannabinoides libre de THC resultante es descrito en las Tablas 12 y 13, en donde la Tabla 12 describe el rango de composición de cannabinoides en el aceite rico en fitocannabinoides, y la Tabla 13 describe el análisis de solvente residual en el aceite rico en fitocannabinoides. No se encontró solvente detectable presente en el producto rico en fitocannabinoides libre de THC tal como se describe en la Tabla 13.

[0099] Tabla 12: Perfil de cannabinoides libres de THC del aceite rico en fitocannabinoides

Compuesto	Cantidad reportada % en peso
THC	0
THCV	0
CBG	0-4%
CBD	70-86%
CBN	0-3%
THCA	0
CBDA	0
CBDV	0-1%
Otro	30-10%

[0100] Tabla 13: Análisis de solvente residual de aceite rico en fitocannabinoides libre de THC

Solvente	Cantidad reportada
Etanol	ND
Isopropanol	ND
Hexano	ND
Acetato etílico	ND
Heptano	ND
ND - No detectado	

Ejemplo 9 - Preparación de aislado de CBD

[0101] La solución de hexano sobrenadante del Ejemplo 7 también se puede procesar para proporcionar un producto aislado de CBD. El producto aislado de CBD se preparó pasando la solución de hexano sobrenadante a una zona de cromatografía aislada que comprende dos columnas cromatográficas aisladas que están conectadas en comunicación fluida en serie. Cada columna cromatográfica se llenó con un adsorbente selectivo. El adsorbente en la primera columna cromatográfica fue OR3, y el adsorbente en la segunda columna cromatográfica fue OR4, y la masa total de adsorbente en tanto la primera como la segunda columna cromatográfica determinó la cantidad total de solución de hexano sobrenadante que podría cargarse. Los dos adsorbentes OR3 y OR4 fueron descritos anteriormente. La cantidad de solución de hexano sobrenadante pasada a la zona de cromatografía aislada se determinó por medio de la cantidad de material de CBD en la solución sobrenadante y la masa total de los dos adsorbentes; es decir, 12 a 16 Kg de material de CBD por kilogramo de la masa total de los dos adsorbentes (OR3 y OR4) de la solución de hexano sobrenadante se pasó por una de las dos columnas cromatográficas aisladas. En la medida en que la solución de hexano sobrenadante se pasaba a las columnas, se recogió la solución de eluido aislado resultante. La solución de eluido aislado resultante, comprendía aproximadamente de 20 a 30% en peso de aceite de CBD. La solución de eluido aislado resultante se colocó en receptáculos de acero inoxidable y se colocó dentro de un congelador a una temperatura de congelador de -20°C durante un período de congelación de 24 a 72 horas. En el congelador, la temperatura de congelador se mantuvo por debajo de aproximadamente -20°C, y se formaron los cristales de CBD de alta pureza, conteniendo de 96 a 98% de CBD en peso. Los cristales de CBD de alta pureza fueron cosechados y redisueltos en una solución aislada de cristal con hexano y que comprendía de 20 a 30% en peso de aceites de CBD. La solución aislada de cristal se colocó en recipientes de acero inoxidable y se dejó reposar a aproximadamente temperatura ambiente durante un período de 24 a 72 horas. Se formaron cristales de CBD de alta pureza, que comprenden aproximadamente 99% de CBD en peso. Estos cristales de CBD de alta pureza fueron cosechados y colocados dentro de un matraz de un evaporador rotativo. Los cristales fueron calentados hasta

fundirse, y el hexano residual se evaporó. Los cristales de CBD de alta pureza típicamente se derritieron a aproximadamente 70°C, aunque el punto de fusión del cristal varió dependiendo de la presión de vacío en el matraz del evaporador rotativo. Después de la evaporación del hexano de los cristales de CBD de alta pureza, un lavado con agua, usando 200 g de agua por cada 1 kg de cristales lavado, se llevó a cabo en el matraz evaporador del evaporador rotativo. Después del lavado con agua, la evaporación continuó hasta que el agua restante se eliminó por evaporación hasta que quedara completamente seco; y, el aislado de CBD se dejó solidificar. La temperatura de solidificación fue de aproximadamente 37°C. El aislado de CBD solidificado se cosechó y se trituró en polvo para proporcionar un aislado de CBD en polvo. Se describe el aislado de CBD en polvo resultante a continuación en las Tablas 14 y 15. La Tabla 14 describe la pureza de CBD del aislado, mientras que la Tabla 15 describe el análisis de solvente residual del polvo aislado de CBD.

[0102] Tabla 14: Perfil de cannabinoides de los aislados

Compuesto	Cantidad reportada %
THC	0
THCV	0
CBG	0
CBD	99.7
CBN	0
THCA	0
CBDA	0
CBDV	0.3
Otro	100.0

[0103] Tabla 15: Análisis de solvente residual de aislados de CBD

Solvente	Cantidad reportada
Etanol	ND
Isopropanol	ND
Hexano	ND
Acetato etílico	ND
Heptano	ND

[0104] Aunque los sistemas y procesos descritos en este documento se han descrito en detalle, debe entenderse que varios cambios, sustituciones y alteraciones pueden realizarse sin apartarse del espíritu y alcance de la invención tal como se define por medio de las siguientes reivindicaciones. Los expertos en la materia pueden estudiar las realizaciones preferidas e identificar otras formas de practicar la invención que no

son exactamente tal como se describen el presente documento. Es la intención de los inventores que las variaciones y equivalentes de la invención estén dentro del alcance de las reivindicaciones, mientras que la descripción, el resumen y los dibujos no deben usarse para limitar el alcance de la invención. La invención está destinada específicamente a ser tan amplia como las reivindicaciones que se encuentran a continuación y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un método para separar un cannabinoide de una planta de cannabis, la planta de cannabis incluye el cannabinoide y al menos una impureza, el método comprende:

Combinar la planta de cannabis y un solvente para formar una corriente de extracto de cannabis crudo;

Procesar la corriente de extracto de cannabis crudo en una corriente de materia prima de lecho móvil simulado (SMB) mediante la eliminación de al menos una parte de al menos una impureza en la corriente de extracto de cannabis crudo; y

Pasar la corriente de materia prima de SMB a través de una zona de SMB para proporcionar una corriente de refinado primario que tiene una mayor pureza del cannabinoide que en la corriente de materia prima de SMB medida por porcentaje en peso del contenido sólido y una corriente de extracto de SMB que tiene una pureza menor del cannabinoide que en la corriente de materia prima de SMB medida por porcentaje en peso del contenido sólido.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la planta de cannabis se selecciona de *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y sus mezclas.

3. El método de la reivindicación 1, en el que la planta de cannabis comprende cáñamo seco, hojas de cannabis, o una mezcla de las mismas.

4. El método de la reivindicación 1, en el que el solvente comprende etanol.

5. El método de la reivindicación 1, en el que dicha al menos una impureza comprende al menos uno de cuerpos de color, componentes ácidos, lípidos y ceras de plantas de cannabis, y en el que procesar la corriente de extracto de cannabis crudo incluye al menos uno de decolorar la corriente de extracto de cannabis crudo para eliminar al menos una parte de los cuerpos de color la corriente de extracto de cannabis crudo, activando la corriente de extracto de cannabis crudo para eliminar al menos una

porción de los componentes ácidos de la corriente de extracto de cannabis crudo y desparafinar la corriente de extracto de cannabis crudo para eliminar al menos una porción de los lípidos y las ceras de la planta de cannabis de la corriente de extracto de cannabis crudo.

6. El método de la reivindicación 5, en el que procesar la corriente de extracto de cannabis crudo en la corriente de materia prima de SMB incluye pasar la corriente de extracto de cannabis crudo a través de una primera resina cromatográfica, y pasar la corriente de materia prima de SMB a través de la zona de SMB incluye pasar la corriente de materia prima de SMB a través de una segunda resina cromatográfica, la segunda resina cromatográfica es diferente de la primera resina cromatográfica.

7. El método de la reivindicación 1, en el que la zona de SMB comprende una pluralidad de lechos adsorbentes, cada lecho contiene un adsorbente hidrófobo modificado que comprende una resina de poli (metacrilato de metilo) (PMMA) o una resina de estireno-divinilbenceno (DVB) que tiene entre 4 y 8 por ciento de reticulación.

8. El método de la reivindicación 7, en el que la pluralidad de lechos adsorbentes están dispuestos en comunicación fluida en serie de manera que el fluido introducido en la parte superior de cualquier lecho adsorbente (n) pase al siguiente lecho adsorbente más alto ($n + 1$).

9. El método de la reivindicación 8, que comprende además:

Avanzar cada lecho adsorbente, de modo que el lecho adsorbente $n + 1$ se convierta en el lecho adsorbente n después de avanzar, y el lecho adsorbente n antes de avanzar se convierte en lecho adsorbente $n + x$ después de avanzar, en el que el lecho adsorbente $n + x$ es el lecho adsorbente más alto en la disposición de comunicación fluida en serie.

10. El método de la reivindicación 8, en el que hay ocho lechos adsorbentes en una disposición 2-3-2-1, en la que dos lechos adsorbentes funcionan en una zona de desorción, tres lechos adsorbentes funcionan en una zona de rectificación, dos lechos adsorbentes funcionan en una zona de adsorción, y un lecho adsorbente funciona en una zona de concentración, respectivamente.

11. El método de la reivindicación 1, en el que el cannabinoide es cannabidiol (CBD).

12. El método de la reivindicación 11, en el que dicha al menos una impureza de la corriente de extracto de cannabis crudo comprende un segundo cannabinoide seleccionado de ácido cannabidiólico (CBDA), cannabigerol (CBG), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabinol (THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y combinaciones de los mismos.

13. El método de la reivindicación 11, en el que dicha al menos una impureza de la corriente de extracto de cannabis crudo comprende tetrahidrocannabinol (THC), y en donde la corriente de refinado primario está esencialmente libre de THC.

14. El método de la reivindicación 13, en el que la recuperación de masa promedio de CBD en la corriente de refinado primario es 80% en peso o más.

15. El método de la reivindicación 13, en el que el CBD de la corriente de refinado primario tiene una pureza promedio de 35% a 50% según lo determinado por HPLC.

16. El método de la reivindicación 13, que comprende además:

Evaporar la corriente de refinado primario para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide.

17. El método de la reivindicación 16, que comprende además:

Mezclar la corriente de aceite de cannabinoide con un solvente no polar para proporcionar una corriente de alimentación de la zona de depuración;

Agitar la corriente de alimentación de la zona de depuración durante un primer período de tiempo;

Permitir que la corriente de alimentación de la zona de depuración agitada se asiente durante un segundo período de tiempo; y

Filtrar la corriente de alimentación de la zona de depuración asentada para proporcionar una solución no polar filtrada que tiene una mayor pureza del cannabinoide que en la corriente de aceite de cannabinoide medida en porcentaje en peso del contenido de sólidos.

18. El método de la reivindicación 17, que comprende además:

Evaporar la solución no polar filtrada para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide evaporado.

19. El método de la reivindicación 18, que comprende además:

Lavar la corriente de aceite de cannabinoide evaporado con un solvente de lavado para proporcionar una corriente de aceite de cannabinoide lavado.

20. El método de la reivindicación 19, en el que lavar la corriente de aceite de cannabinoide evaporado incluye lavar la corriente de aceite de cannabinoide evaporado más de una vez.

21. El método de la reivindicación 19, en el que el solvente de lavado comprende metanol, agua, o mezclas de los mismos.

22. El método de la reivindicación 19, que comprende además:

Secar la corriente de aceite de cannabinoide lavado.

23. El método de la reivindicación 22, en el que la corriente de aceite de cannabinoide lavado es libre de THC.

24. El método de la reivindicación 17, que comprende además:

Pasar al menos una porción de la solución no polar filtrada a través de una zona de cromatografía aislada que comprende una primera columna de cromatografía y una segunda columna de cromatografía para proporcionar una corriente de eluido aislado que tiene una mayor pureza del cannabinoide que en la solución no polar filtrada medida en porcentaje de peso del contenido sólido, en el que las columnas primera y segunda están conectadas en comunicación fluida en serie.

25. El método de la reivindicación 24, en el que la primera columna de cromatografía comprende una resina hidrófila que comprende un adsorbente de sílice polar esférico que tiene grupos Si-OH, un diámetro promedio de partícula entre 60 a 200 micras, un área de superficie entre 450 a 550 m²/g, un volumen de poro entre 0.7 a 0.85 mL/g y un tamaño de poro entre 0.005 a 0.0075 micras.

26. El método de la reivindicación 25, en el que la segunda columna de cromatografía comprende un adsorbente de alúmina activado que tiene un diámetro promedio de partícula entre 50 a 200 micras, una densidad aparente promedio de 0.85 g/mL, un área de superficie entre 140 a 170 m²/g, y un diámetro medio de poro superior a 0.006 micras.

27. El método de la reivindicación 24, que comprende además:

Enfriar la corriente de eluido aislado durante un período de tiempo de enfriamiento, para después proporcionar cannabidiol cristalizado.

28. El método de la reivindicación 27, en el que el cannabidiol cristalizado tiene una pureza de aproximadamente 96% en peso a aproximadamente 98% en peso según lo determinado por HPLC.

29. El método de la reivindicación 27, que comprende además:

Recristalizar el cannabidiol cristalizado.

30. El método de la reivindicación 29, en el que el cannabidiol recristalizado tiene una pureza mayor que 99% en peso según lo determinado por HPLC.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Un método para la purificación y separación de cannabinoides, tal como el cannabidiol y el tetrahidrocannabinol, por ejemplo, a partir de cáñamo seco y las hojas de cannabis puede usar un proceso de lecho móvil simulado continuo y una combinación de una o más de una secuencia de etapas de purificación que incluyen: filtración, decoloración, activación o descarboxilación, desparafinado, depuración y cristalización para separar un cannabinoide de la planta de cannabis y para proporcionar diversos productos de cannabinoides. Los productos de cannabinoides pueden usarse en diversas aplicaciones farmacéuticas y nutraceuticas.