Solicitud de patente PCT

Métodos para purificar cannabinoides usando cromatografía líquido-líquido

[1] Esta solicitud reivindica prioridad con respecto a, y es una continuación de, la solicitud de patente estadounidense 15/882.516, presentada el 29 de enero de 2018. La presente solicitud también está relacionada con la solicitud de patente estadounidense 15/707.524, presentada el 18 de septiembre de 2017, ahora la patente estadounidense 10.155.708, que reivindica prioridad con respecto a, y es una continuación, en parte, de la solicitud de patente estadounidense 15/004.848, presentada el 22 de enero de 2016, ahora la patente estadounidense 9.765.000, que reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense 62/106.644, presentada el 22 de enero de 2015, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

[2] La presente invención se refiere al aislamiento de compuestos de cannabinoides usando sistemas de disolvente bifásico únicos y cromatografía líquido-líquido como cromatografía de partición centrífuga (CPC) o cromatografía a contracorriente (CCC).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[3] El cannabis es un género de plantas de floración cuyas especies se distinguen por los fenotipos de las plantas y los perfiles de metabolitos secundarios. El cannabis es un género que incluye: *Cannabis sp.* Incluyendo *Cannabis sativa* L. y todas las subespecies, las supuestas especies *Cannabis indica* Lam., *Cannabis ruderalis* Janisch, e híbridos y variedades de las mismas, tal como se comenta adicionalmente a continuación. Las plantas de cannabis se han cultivado para una variedad de usos, incluyendo la elaboración de fibras (cáñamo), el uso medicinal y el uso como drogas recreativas. Al cannabis también se le conoce comúnmente como marihuana.

[4] Actualmente el cannabis ha sido reconocido en general por tener beneficios sustanciales para diversos usos médicos. Por ejemplo, el cannabis es utilizado regularmente por una amplia sección representativa de la sociedad para tratar una variedad de dolencias, afecciones y síntomas incluyendo, pero sin limitarse a, náuseas, alivio del dolor (tal como dolor crónico, dolor oncológico o dolor neuropático), glaucoma, falta de apetito, inflamación de membranas mucosas, enfermedades inflamatorias (tales como enfermedad de Crohn), enfermedad neurodegenerativa, epilepsia (que afecta a niños y adultos), convulsiones, diabetes, lepra, fiebre, obesidad, asma, infecciones de las vías urinarias, tos, anorexia asociada con pérdida de peso en pacientes con sida, enfermedad injerto contra huésped, glioma, asfixia perinatal y trastorno de estrés

postraumático (TEPT) y enfermedad autoinmunitaria (tal como esclerosis múltiple).

[5] Una de las maneras más comunes en las que el cannabis se utiliza para uso medicinal en muchos países es fumándolo. Aunque se ha demostrado que fumar cannabis medicinal es beneficioso en determinadas indicaciones, tiene desventajas. Por ejemplo, las cantidades de principios activos pueden diferir dependiendo de las diferencias presentes en las variedades vegetales, así como el cambio de las condiciones de cultivo que dan lugar a variaciones intravarietales. Como resultado, puede ser difícil mantener el control sobre la dosificación adecuada de cannabis medicinal debido a las fluctuaciones de los principios activos. Otra desventaja de fumar cannabis medicinal es el impacto negativo de algunos de los constituyentes del humo del cannabis. El humo de la materia vegetal comprende carcinógenos además de los cannabinoides deseados. Además, el uso intensivo de cannabis fumándolo se ha asociado con deterioro acelerado de la función pulmonar.

[6] Los cannabinoides son compuestos activos sobre los receptores cannabinoides en seres humanos y son responsables de provocar muchos de los efectos farmacológicos del cannabis. Los cannabinoides de origen vegetal, también conocidos como fitocannabinoides, son abundantes en *Cannabis*. Dos cannabinoides conocidos que están presentes en concentraciones relativamente altas en *Cannabis sativa* L. son ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) o su producto descarboxilado tetrahidrocannabinol (THC) y ácido cannabidiólico (CBDA) o su producto descarboxilado cannabidiol (CBD). El THC provoca efectos psicoactivos (calmantes), efectos analgésicos, efectos antioxidantes y aumenta el apetito. Sin embargo, el THC también está asociado con muchos efectos secundarios negativos o no deseados que incluyen, pero no se limitan a, memoria a corto plazo disminuida, boca seca, percepción visual y habilidades motrices alteradas, ojos rojos (es decir, inyectados en sangre), ansiedad aumentada, infarto ocasional, accidente cerebrovascular, paranoia, psicosis aguda, aptitud mental reducida, alucinaciones, comportamiento extraño, ataques de pánico irracionales, pensamientos irracionales y otros diversos problemas cognitivos y sociales. Por otro lado, el CBD se está convirtiendo cada vez más en un cannabinoide popular para fines medicinales ya que, al contrario que el THC, el CBD no es psicoactivo a las dosis típicas. Además, se encontró que el CBD tiene efectos neuroprotectores y que tiene efectos de mejora en pacientes con epilepsia, esquizofrenia y enfermedad de Parkinson. Por consiguiente, los pacientes y los prestadores de asistencia sanitaria muestran una preferencia por el CBD, ya que los pacientes necesitan trabajar, conducir y actuar con claridad mientras se someten al tratamiento.

[7] Se han usado diversas técnicas cromatográficas para purificar compuestos de cannabinoides a partir de la planta *Cannabis sativa.* Por ejemplo, cromatografía flash sobre gel de sílice, C8 o C18; columnas de HPLC preparativa sobre gel de sílice, C8 o C18; y cromatografía de CO_2 supercrítico sobre gel de sílice. Sin embargo, estos procedimientos cromatográficos son tediosos y costosos.

[8] Por tanto, lo que se necesita es un procedimiento simple y menos costoso que purifique y concentre selectivamente cannabinoides médicamente beneficiosos. Además, también es deseable desarrollar formulaciones medicinales que comprenden mayores niveles de cannabinoides beneficiosos. Sin embargo, THC y THCA también pueden purificarse mediante este método a partir de extractos y plantas de *Cannabis sativa* L. ricos en THC-THCA o con bajo contenido de THC-THCA.

[9] Pueden usarse cromatografía de partición centrífuga (CPC) y cromatografía a contracorriente (CCC), por ejemplo, en la extracción y el enriquecimiento de compuestos a partir de extractos vegetales en escala analítica, semipreparativa y preparativa. CPC y CCC son métodos de cromatografía líquido-líquido que usan un disolvente de principalmente dos fases. Permite una separación casi libre de pérdida de mezclas complejas de sustancias a partir de extractos en bruto. CPC y CCC en comparación con cromatografía de líquidos (HPLC) son más fáciles y también más económicas, debido a que los efectos de la matriz y la adsorción irreversible en las fases sólidas no se producen. Los cannabinoides se han purificado usando CPC, pero sin usar los sistemas de disolvente descritos en esta solicitud de patente (véase, por ejemplo, Hazekamp, *et al.*, "Preparative Isolation of Cannabinoids from Cannabis sativa by Centrifugal Partition Chromatography", Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, vol. 27, n.º 15, 11 de enero de 2004 (11-01-2004), páginas 2421 - 2439, XP055202081, ISSN: 1082-6076, DOI: 10.1081/JLC-200028170; véase también el documento WO2016/135346). Estos sistemas tienen tiempos de ejecución largos, menos carga de muestra y sólo rendimientos moderados.

[10] La presente divulgación resuelve estos y otros problemas proporcionando un método para aislar y purificar compuestos de cannabinoides usando un sistema de disolvente y cromatografía de partición centrífuga (CPC) o cromatografía a contracorriente (CCC). En el caso de CPC, hay significativamente menos tiempo en la centrífuga y una gran carga de muestra, usando el rotor Quantum CPC (ARMEN) o el rotor CPC 1000 PRO (GILSON). Por medio de este procedimiento es posible obtener altos rendimientos de compuestos de cannabinoides que tienen una pureza del 95% o más.

.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[11] En un aspecto, la presente invención proporciona un método para purificar uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal que incluye una planta, una resina vegetal o un extracto vegetal, consistiendo el método esencialmente en las siguientes etapas:

(a) incubar el material vegetal con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a) o, CO_2 líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de los mismos para formar una mezcla de disolvente que extrae el uno o más

cannabinoides del material vegetal, en el que la mezcla de disolvente tiene un volumen original;

(b) para extractos de tipo THC, añadir a la mezcla de disolvente un sistema de disolvente bifásico seleccionado del grupo que consiste en hexano:etanol:agua, pentano:acetonitrilo y hexano:acetonitrilo, en el que el sistema de pentano:acetonitrilo y el sistema de hexano:acetonitrilo incluyen opcionalmente acetato de etilo y/o agua como modificador; para extractos de tipo CBD, añadir al extracto un sistema de disolvente bifásico de hexano:etanol:agua; y para extractos de tipo CBG, añadir al extracto un sistema de disolvente bifásico de hexano:etanol:agua; y

(c) realizar cromatografía líquido-líquido usando un sistema de disolvente bifásico de la etapa b), purificando de ese modo el uno o más cannabinoides.

[12] En una realización, para los extractos de tipo THC el sistema de disolvente bifásico es hexano:etanol:agua está a una razón de (20:17:3) en volumen. En otra realización, para los extractos de tipo THC el sistema de disolvente bifásico es pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua a una razón de desde (10:0:10:0) hasta (7:3:7:3) en volumen. En otra realización, para los extractos de tipo THC el sistema de disolvente bifásico es hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua a una razón de desde (10:0:10:0) hasta (7:3:7:3) en volumen. En otra realización, para los extractos de tipo CBD el sistema de disolvente bifásico es hexano:etanol:agua a una razón de (20:14:6) en volumen. En otra realización, para los extractos de tipo CBG el sistema de disolvente bifásico es hexano:etanol:agua a una razón de a una razón de (20:12:8) o (20:13:7) en volumen.

[13] En una realización, un extracto de quimiotipo I o II *Cannabis sativa* L. se usa para purificar THC, THCA, THCV, THCVA, CBN o CBV y fraccionar los cannabinoides de tipo CBD y de tipo CBG. En otra realización, un extracto de quimiotipo II o III *Cannabis sativa* L. se usa para purificar CBD, CBDA, CBDVA o CBDV y fraccionar los cannabinoides de tipo THC y de tipo CBG. En otra realización, un extracto de quimiotipo IV *Cannabis sativa* L. se usa para purificar CBG, CBGA, CBGVA o CBGV y fraccionar los cannabinoides de tipo CBD y de tipo THC.

[14] En una realización, fracciones de THC contaminadas por CBC o las fracciones del THCV contaminadas con CBN se purifican de nuevo usando cromatografía sólido-líquido seleccionada del grupo que consiste en gravedad, HPLC flash o preparativa sobre fase estacionaria sólida de sílice recubierta con C-8 o C-18, usando un gradiente de fase líquida móvil de acetonitrilo:agua.

[15] En una realización, la cromatografía líquido-líquido es cromatografía de partición centrífuga (CPC) o es cromatografía a contracorriente (CCC).

[16] En una realización, después de la etapa a) la mezcla de disolvente se reduce hasta sequedad o hasta aproximadamente el 50% o menos del volumen original de la mezcla de disolvente en la etapa (a)

concentrando de ese modo el uno o más cannabinoides antes de la cromatografía líquido-líquido.

[17] En una realización, la mezcla de disolvente de la etapa (a) se purifica antes de la etapa (b). En otra realización, antes de la etapa (a), el uno o más cannabinoides presentes en el material vegetal se descarboxilan calentando el material vegetal. En otra realización, después de que la mezcla de disolvente se reduce hasta sequedad, un producto de extracto seco de la mezcla de disolvente se disuelve en etanol, se enfría a una temperatura de desde -20°C hasta 4°C, se filtra para retirar material precipitado y se reduce hasta sequedad antes de la purificación mediante cromatografía líquido-líquido.

[18] En una realización, el método de CPC usa un diseño de rotor Quantum CPC o CPC PRO. En otra realización, el método de CPC usa un diseño de rotor Quantum CPC o CPC PRO, en el que el tiempo total de ejecución es de 12-20 minutos, independiente del volumen del rotor. En otra realización, el rotor CPC tiene un volumen de rotor de 1 litro, una inyección de muestra de 50 ml, una velocidad de flujo de una fase móvil (fase de pentano o hexano) del sistema de disolvente bifásico de 200 ml/min durante la ejecución, y una velocidad de flujo de una fase estacionaria (la fase etanólica o de acetonitrilo) del sistema de disolvente bifásico de 350 ml/min durante la fase de extrusión de la ejecución.

[19] En una realización, el CBD, CBDA, CBDVA o CBDV se cristaliza después de la etapa de cromatografía líquido-líquido. En otra realización, el CBG, CBGA, CBGVA o CBGV se cristaliza después de la etapa de cromatografía líquido-líquido.

[20] En una realización, el material vegetal se incuba en primer lugar con un disolvente no polar seleccionado del grupo que consiste en éter de petróleo, pentano, hexano y heptano para formar una mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides del material vegetal para formar la mezcla de disolvente.

[21] En una realización, el material vegetal se incuba en primer lugar con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a) o, CO_2 líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de los mismos; se filtra, se decanta o se centrifuga; se reduce hasta sequedad; y luego se incuba con un disolvente no polar seleccionado del grupo que consiste en éter de petróleo, pentano, hexano y heptano para formar una mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides del material vegetal para formar la mezcla de disolvente.

[22] En una realización, después de la etapa (a) el uno o más cannabinoides presentes en el material y extractos vegetales se descarboxilan calentando la mezcla de disolvente, en el que la mezcla de disolvente

es el volumen original, un volumen concentrado o un extracto seco obtenido de la evaporación hasta sequedad del volumen original de la mezcla de disolvente.

[23]En una realización, las fracciones de THC contaminadas por CBC o las fracciones del THCV contaminadas con CBN se purifican de nuevo usando cromatografía sólido-líquido seleccionada del grupo que consiste en gravedad, flash o HPLC preparativa sobre fase estacionaria sólida de sílice recubierta con C-8 o C-18, usando un gradiente de fase líquida móvil de acetonitrilo:agua.

[24]En una realización, el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en CBD, CBDA y CBDV. En otra realización, el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en CBG, CBGA y CBGV. En otra realización, el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en THC, THCA y THCV.

[25] Otros aspectos de la presente memoria descriptiva dan a conocer métodos para tratar una enfermedad o estado usando cannabinoides purificados y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más cannabinoides producidos mediante los métodos dados a conocer. Los ejemplos no limitativos de una enfermedad o estado incluyen dolor, esquizofrenia, convulsión, inflamación, ansiedad, depresión, enfermedad neurodegenerativa, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, cáncer, migrañas, artritis, dolor crónico, náuseas y vómitos, anorexia, glaucoma, glioma, epilepsia, asma, asfixia perinatal, enfermedad injerto contra huésped, adicción, síntomas de dependencia y abstinencia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, síndrome de Tourette, distonía o discinesia tardía.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[26] No aplicable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[27] La presente invención proporciona un método para aislar y purificar uno o más cannabinoides a partir de un extracto vegetal usando cromatografía líquido-líquido. Los ejemplos no limitativos de un cannabinoide incluyen tetrahidrocannabinol (THC), tetrahidrocannabidivarina (THCV), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabigerovarina (CBGV), cannabigerol (CBG) y ácido cannabigerólico (CBGA) a partir de una planta que pertenece al género *Cannabis*.

Cromatografía líquido-líquido

[28]El método dado a conocer contempla la purificación de cannabinoides a partir de un extracto vegetal usando una etapa cromatográfica líquido-líquido. Puede(n) realizarse una(s) etapa(s) de cristalización

opcional(es) antes o después de la etapa de cromatografía líquido-líquido. Alternativamente, no se usa ninguna etapa de cristalización, sólo la etapa cromatográfica líquido-líquido. En una realización, la etapa de cromatografía líquido-líquido incluye cromatografía a contracorriente o cromatografía de partición centrífuga. En un aspecto de la realización cromatográfica, la etapa cromatográfica se aplica después de cada etapa de cristalización descrita a continuación (por ejemplo, después de la etapa (c), (e), (h) o (i)). En una realización, la etapa cromatográfica CPC/CCC se aplica antes de la etapa de cristalización descrita a continuación (por ejemplo, después de la etapa (b)).

[29] Tanto CCC como CPC son métodos cromatográficos basados en líquido-líquido, en los que tanto la fase estacionaria como la fase móvil son líquidas. Al eliminar los soportes sólidos, se evita la adsorción permanente del analito sobre la columna, y puede lograrse una alta recuperación del analito. El instrumento también se conmuta fácilmente entre los modos de operación de fase normal y de fase inversa simplemente cambiando las fases móviles y estacionarias. Con la cromatografía de líquidos, la operación está limitada por la composición de las columnas y medios disponibles comercialmente para el instrumento. Prácticamente cualquier pareja de disoluciones inmiscibles puede usarse en cromatografía líquido-líquido siempre que la fase estacionaria pueda retenerse con éxito. En una realización, la fase móvil es orgánica y/o no polar, y la fase estacionaria es el reactivo acuoso y/o polar.

[30] Los costes de disolvente para cromatografía líquido-líquido también son generalmente menores que para la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), y el coste de adquirir y disponer de adsorbentes sólidos se elimina. Otra ventaja es que los experimentos llevados a cabo en el laboratorio pueden escalarse a volúmenes industriales. Cuando se lleva a cabo CG o HPLC con grandes volúmenes, la resolución se pierde debido a problemas con las razones de superficie con respecto a volumen y dinámicas de flujo, esto se evita cuando ambas fases son líquidas.

[31] En una realización, la fase orgánica móvil puede incluir pentano, éter de petróleo, hexano, ciclohexano o heptano. En una realización, la fase estacionaria puede incluir etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo y/o agua. En una realización, la fase móvil es pentano, hexano, ciclohexano o heptano y la fase estacionaria es agua y etanol, metanol o isopropanol. En una realización, la fase móvil es pentano o heptano, y la fase estacionaria es acetona y/o acetonitrilo con el posible uso de agua como modificador.

[32] En la cromatografía a contracorriente (CCC) y cromatografía de partición centrífuga (CPC), se usa un sistema de dos fases. En una realización de los métodos enumerados actualmente, el sistema de dos fases incluye hexano:etanol:agua usados en razones de (20:19:1) a (20:8:12). Una realización usa razones de (20:13:7) o 20:12:8 para aislamiento de cannabinoides de tipo CBG (CBG, CBGA, CBGVA y CBGV). Una realización usa razones de (20:14:6) para el aislamiento de cannabinoides de tipo CBD (CBD, CBDA, CBDVA y CBDV). Una realización usa razones de (20:17:3) para el aislamiento de cannabinoides de tipo

THC (THC, THCA, THCVA y THCV). Una realización usa una ejecución de fase inversa de gradiente con mezcla de etanol y agua como fase móvil que aumenta la concentración de etanol gradualmente desde la razón (20:12:8) hasta (20:18:2), con sustituciones de pentano, heptano y/o ciclohexano con hexano y metanol o isopropanol en lugar de etanol, con la fase orgánica de pentano o hexano como fase móvil o el sistema de dos fases.

[33] En una realización, el sistema de dos fases es pentano:acetonitrilo o hexano:acetonitrilo con o sin acetato de etilo o agua como modificador para el aislamiento de cannabinoides de tipo THC. En una realización para extractos de tipo THC, la razón de pentano:acetonitrilo es de desde 10:10 hasta 7:3, por ejemplo, pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua (10:0:10:0) con respecto a pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua (7:3:7:3) en volumen. En otra realización, la razón de hexano:acetonitrilo es de desde 10:10 hasta 7:3, por ejemplo, hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua (10:0:10:0) con respecto a hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua (7:3:7:3) en volumen. Razones de disolvente preferidas para los cannabinoides de tipo THC son pentano:acetato de etilo: acetonitrilo:agua a (19:1:19:1) en volumen o (9:1:9:1) en volumen. Estos dos sistemas también pueden usarse para extractos de tipo CBD y CBG. Para extractos de tipo CBD, la razón de pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua es preferiblemente de (8:2:8:2) en volumen y para extractos de tipo CBG la razón de pentano:acetato de etilo:acetonitrilo: agua es de (7:3:7:3) en volumen.

[34] Otra realización de los presentes métodos incluye un sistema de dos fases que tiene hexano:etanol:agua a razones que oscilan entre (20:20:1) y (20:1:20) y entre (20:1:5) y (20:1:10) y entre (1:20:10) y (30:20:1). Por ejemplo, la razón de hexano con respecto a etanol puede oscilar entre aproximadamente 1:20 y aproximadamente 20:1, por ejemplo, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:10, aproximadamente 3:20, aproximadamente 4:20, 5:20, aproximadamente 6:20, aproximadamente 7:20, aproximadamente 8:20, aproximadamente 9:20, aproximadamente 10:20, aproximadamente 11:20, aproximadamente 12:20, aproximadamente 13:20, aproximadamente 14:20, aproximadamente 15:20, aproximadamente 16:20, aproximadamente 17:20, aproximadamente 18:20, aproximadamente 19:20, aproximadamente 20:20, aproximadamente 20:19, aproximadamente 20:18, aproximadamente 20:17, aproximadamente 20:16, aproximadamente 20:15, aproximadamente 20:14, aproximadamente 20:13, aproximadamente 20:12, aproximadamente 20:11, aproximadamente 20:10, aproximadamente 20:9, aproximadamente 20:8, aproximadamente 20:7, aproximadamente 20:6, aproximadamente 20:5, aproximadamente 20:4, aproximadamente 20:3, aproximadamente 20:2, o aproximadamente 20:1. De manera similar, la razón de etanol con respecto a agua puede oscilar entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 1:20, por ejemplo, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:10, aproximadamente 3:20, aproximadamente 4:20, 5:20, aproximadamente 6:20, aproximadamente 7:20, aproximadamente 8:20, aproximadamente 9:20, aproximadamente 10:20, aproximadamente 11:20, aproximadamente 12:20, aproximadamente 13:20, aproximadamente 14:20, aproximadamente 15:20, aproximadamente 16:20,

aproximadamente 17:20, aproximadamente 18:20, aproximadamente 19:20, aproximadamente 20:20, aproximadamente 20:19, aproximadamente 20:18, aproximadamente 20:17, aproximadamente 20:16, aproximadamente 20:15, aproximadamente 20:14, aproximadamente 20:13, aproximadamente 20:12, aproximadamente 20:11, aproximadamente 20:10, aproximadamente 20:9, aproximadamente 20:8, aproximadamente 20:7, aproximadamente 20:6, aproximadamente 20:5, aproximadamente 20:4, aproximadamente 20:3, aproximadamente 20:2, o aproximadamente 20:1.

[35] En un aspecto la razón de hexano:etanol:agua es de (20:19:1) a (20:8:12), y con sustituciones de pentano, heptano y/o ciclohexano con hexano y metanol y/o isopropanol en lugar de etanol, con la fase orgánica de pentano o hexano como fase móvil o el sistema de dos fases. En particular, las razones del sistema de dos fases de hexano:etanol:agua son de (20:13:7) para el aislamiento de cannabinoides de tipo CBG, (20:14:6) para el aislamiento de cannabinoides de tipo CBD y (20:17:3) para aislar cannabinoides de tipo THC o usando una ejecución de fase inversa en gradiente con mezcla de etanol y agua como fase móvil que aumenta la concentración de etanol gradualmente desde la razón (20:12:8) hasta (20:18:2).

[36] Otra realización es el método de la invención, en el que se usa el sistema de dos fases, hexano:etanol:agua, y sustituciones de pentano, heptano y/o ciclohexano con hexano y metanol y/o isopropanol en lugar de etanol, con la fase orgánica de pentano o hexano como fase móvil en las técnicas cromatográficas de CPC y CCC para aislar y/o purificar los cannabinoides que están presentes en extractos elaborados con pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gases refrigerantes (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a)) o, CO_2 líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de estos disolventes a partir de cualquier variedad y quimiotipo de la planta *Cannabis sativa* L..

[37] Por tanto, una realización del método de la invención incluye que antes o después de cada etapa de cristalización (por ejemplo, después de la etapa (c), (e), (h) o (i) tal como se muestra a continuación) se lleva a cabo una cromatografía a contracorriente (CCC) o una cromatografía de partición centrífuga (CPC) para aislar y purificar los cannabinoides: tetrahidrocannabinol (THC), tetrahidrocannabidivarina (THCV), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido tetrahidrocannabidivarínico (THCVA), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido cannabidivarínico (CBDVA), cannabinol (CBN), cannabivarina (CBV), cannabigerovarina (CBGV), cannabigerol (CBG), ácido cannabigerovarínico (CBGVA) y ácido cannabigerólico (CBGA).

<u>Cristalización de cannabinoides</u>

[38] En una realización, un método para purificar uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal comprende a) incubar el material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla

de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) reducir el volumen de la primera mezcla de disolvente hasta aproximadamente el 50% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a) de manera que concentra el uno o más cannabinoides; c) incubar la primera mezcla de disolvente reducida de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides; d) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolvente; y e) incubar la segunda mezcla de disolvente de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides, dando como resultado de ese modo la purificación de uno o más cannabinoides. Los métodos dados a conocer proporcionan además que el uno o más cannabinoides cristalizados de la etapa (c) pueden purificarse antes de la etapa (d), usando, por ejemplo, filtración que da como resultado una recogida de un licor madre. El licor madre puede recogerse e incubarse de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides. La etapa (a) puede repetirse una o más veces. Las etapas (d) y (e) pueden repetirse una o más veces hasta que la pureza del uno o más cannabinoides sea del 95% o más.

[39] En una realización, un método para purificar uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal comprende a) incubar el material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) filtrar la primera mezcla de disolvente; c) reducir el volumen de la primera mezcla de disolvente hasta aproximadamente el 50% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a) de manera que concentra el uno o más cannabinoides; d) incubar la primera mezcla de disolvente reducida de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides; e) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados en la etapa (d) usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre; f) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolvente, en el que la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 50% del uno o más cannabinoides cristalizados; g) incubar la segunda mezcla de disolvente de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides; y h) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados de la etapa (g) usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre, dando como resultado de ese modo la purificación de uno o más cannabinoides. Los métodos dados a conocer pueden comprender además: i) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre; y j) incubar el licor madre de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides. La etapa (a) puede repetirse una o más veces. Las etapas (i) y (j), etapas (f) y (g) y etapas (f), (g) y (h) pueden repetirse una o más veces hasta que la pureza del uno o más cannabinoides sea del 95% o más.

[40] En una realización, un método para purificar uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal comprende a) incubar el material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal**;** b) filtrar la primera mezcla de disolvente; c) reducir mediante evaporación, el volumen del primer disolvente no polar en el filtrado obtenido en la etapa (b); d) incubar la primera mezcla de disolvente reducida de manera que cristaliza el

uno o más cannabinoides; e) retirar el primer disolvente no polar mediante filtración a vacío; f) reducir adicionalmente la cantidad del primer disolvente no polar del filtrado de (e) mediante evaporación; g) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolvente, en el que la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 50% del uno o más cannabinoides cristalizados; h) incubar la segunda mezcla de disolvente de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides; i) retirar el segundo disolvente no polar mediante filtración a vacío y conservar los cristales obtenidos; y j) añadir suficiente disolvente no polar por gramo de cannabinoide para disolver los cristales obtenidos en la etapa (i) y recristalizar.

[41] Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva dan a conocer, en parte, la incubación del material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal. El extracto obtenido de una planta puede obtenerse mediante maceración en un disolvente no polar. Un “disolvente no polar” tal como se usa en el presente documento, incluye un disolvente no polar líquido que comprende alcanos C_5-C_{12} inferiores o C_5-C_8 de cadena lineal o de cadena ramificada. Los ejemplos no limitativos del disolvente no polar incluyen pentano, hexano, éter de petróleo (60-80ºC pe), ciclohexano, heptano, cloroformo, benceno, tolueno o éter dietílico. En una realización, el disolvente no polar usado en una cualquiera de o en todas las presentes etapas de extracción es hexano. En un aspecto de esta realización, se realiza al menos una de las etapas de extracción y/o purificación para extracción de CBG y/o CBGA con hexano. En otra realización, el disolvente no polar usado en una cualquiera de o en todas las presentes etapas de extracción es pentano o éter de petróleo (40-60ºC pe). En un aspecto de esta realización, se realiza una o más de las etapas de extracción y/o purificación para la extracción/purificación de CBD con pentano o éter de petróleo (40-60ºC pe). En otra realización, el disolvente no polar usado en una cualquiera de o en todas las presentes etapas de extracción es heptano. En un aspecto de esta realización, se realiza una o más de las etapas de extracción y/o purificación para la extracción/purificación de THCA con heptano.

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

horas, durante como máximo 3,75 horas, durante como máximo 3,5 horas, durante como máximo 3,25 horas, durante como máximo 3,0 horas, durante como máximo 2,75 horas, durante como máximo 2,5 horas, durante como máximo 2,25 horas, durante como máximo 2,0 horas, durante como máximo 1,75 horas, durante como máximo 1,5 horas, durante como máximo 1,25 horas, durante como máximo 1,25 horas, durante como máximo 1,0 horas, durante como máximo 45 minutos, durante como máximo 30 minutos, o durante como máximo 15 minutos. En aún otros aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un disolvente no polar se produce durante un periodo de tiempo de, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3,5 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3,0 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2,25 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1,75 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1,5 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,25 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,75 horas, de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,5 horas, de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,25 horas o de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1 hora.

[43] En aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un disolvente no polar se produce a una temperatura de, por ejemplo, 0ºC o más, 4ºC o más, 8ºC o más, 12ºC o más, 16ºC o más, 20ºC o más o 24ºC o más, 28ºC o más, 32ºC o más, 36ºC o más, 40ºC o más, 44ºC o más, 48ºC o más, 52ºC o más, 56ºC o más o 60ºC o más. En otros aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un disolvente no polar se produce a una temperatura de, por ejemplo, 0ºC o menos, 4ºC o menos, 8ºC o menos, 12ºC o menos, 16ºC o menos, 20ºC o menos, 24ºC o menos, 28ºC o menos, 32ºC o menos, 36ºC o menos, 40ºC o menos, 44ºC o menos, 48ºC o menos, 52ºC o menos, 56ºC o menos o 60ºC o menos. En otros aspectos de esta realización, la incubación del material vegetal con un disolvente no polar se produce a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 0ºC a aproximadamente 4ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 8ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 12ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 16ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 32ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 8ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 12ºC

aproximadamente 4ºC a aproximadamente 16ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 32ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 12ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 16ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 32ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 60ºC,aproximadamente 12ºC a aproximadamente 16ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 32ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 32ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 32ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 32ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 24ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 28ºC a aproximadamente 32ºC, de aproximadamente 28ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 28ºC a aproximadamente 40ºC, de

aproximadamente 28ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 28ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 28ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 28ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 28ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 32ºC a aproximadamente 36ºC, de aproximadamente 32ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 32ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 32ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 32ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 32ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 32ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 36ºC a aproximadamente 40ºC, de aproximadamente 36ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 36ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 36ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 36ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 36ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 44ºC, de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 44ºC a aproximadamente 48ºC, de aproximadamente 44ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 44ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 44ºC a aproximadamente 60ºC , de aproximadamente 48ºC a aproximadamente 52ºC, de aproximadamente 48ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 48ºC a aproximadamente 60ºC, de aproximadamente 52ºC a aproximadamente 56ºC, de aproximadamente 52ºC a aproximadamente 60ºC o de aproximadamente 52ºC a aproximadamente 60ºC.

[44] Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva dan a conocer, en parte, la purificación de la mezcla de disolvente. En un aspecto de esta realización, la mezcla de disolvente se purifica mediante filtración.

[45] Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva dan a conocer, en parte, la reducción del volumen de la mezcla de disolvente de manera que concentra el uno o más cannabinoides, en al menos el 50% del volumen original hasta sequedad. En aspectos de esta realización, el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce mediante evaporación. En aspectos de esta realización, el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce en, por ejemplo, el 60% o menos, el 50% o menos, el 45% o menos, el 40% o menos, el 35% o menos, el 30% o menos, el 25% o menos, el 20% o menos, el 15% o menos, el 10% o menos, el 5% o menos, el 4% o menos, el 3% o menos, el 2% o menos o el 1% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolvente usada para extraer el uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal. En aspectos de esta realización, el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce en, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente

el 50%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 60%, del 5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente

el 60%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 60% o de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 60%.

[46] Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva dan a conocer, en parte, la incubación de la mezcla de disolvente reducida de manera que cristaliza uno o más cannabinoides. Generalmente, la cristalización del uno o más cannabinoides en la primera mezcla de disolvente reducida es una función de la temperatura y el tiempo. En aspectos de esta realización, la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a una temperatura de, por ejemplo, -70ºC o más, -60ºC o más, -50ºC o más, -40ºC o más, -30ºC o más, -20ºC o más o 0ºC o más, 4ºC o más, 8ºC o más, 12ºC o más, 16ºC o más, 20ºC o más, 24ºC o más o 28ºC o más. En otros aspectos de esta realización, la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a una temperatura de, por ejemplo, -70ºC o menos, -60ºC o menos, -50ºC o menos, -40ºC o menos, -30ºC o menos, -20ºC o menos o 0ºC o más, 4ºC o menos, 8ºC o menos, 12ºC o menos, 16ºC o menos, 20ºC o menos, 24ºC o menos o 28ºC o menos. En aún otros aspectos de esta realización, la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente -70ºC a aproximadamente 40ºC, -70ºC a aproximadamente 30ºC, -70ºC a aproximadamente 20ºC, -70ºC a aproximadamente 10ºC, -70ºC a aproximadamente 0ºC, -20ºC a aproximadamente 40ºC, -20ºC a aproximadamente 30ºC, -20ºC a aproximadamente 20ºC, -20ºC a aproximadamente 10ºC, -20ºC a aproximadamente 0ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 5ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 10ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 15ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 25ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 4ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 8ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 12ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 16ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 8ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 12ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 16ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 4ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 4ºC a

aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 12ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 16ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 8ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 16ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 12ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 20ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 16ºC a aproximadamente 28ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 24ºC, de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 28ºC o aproximadamente 24ºC a aproximadamente 28ºC.

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

36 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas o de aproximadamente 72 horas a aproximadamente 96 horas.

[48] Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva dan a conocer, en parte, purificar el uno o más cannabinoides que se cristalizan después de la incubación en la mezcla de disolvente reducida. En un aspecto de esta realización, la purificación del uno o más cannabinoides cristalizados se realiza usando

filtración que da como resultado una recogida de un licor madre.

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

[50] Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva dan a conocer, en parte, la purificación del uno o más cannabinoides cristalizados obtenidos a partir de una segunda mezcla de disolvente, tal como se describió anteriormente para la mezcla de disolvente. En un aspecto de esta realización, el uno o más cannabinoides cristalizados se purifica usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre.

[51] Los métodos dados a conocer pueden comprender además, incubar el licor madre de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides. El uno o más cannabinoides pueden cristalizarse usando las mismas condiciones de temperatura y tiempo usadas para cristalizar el uno o más cannabinoides de la mezcla de disolvente reducida descrita anteriormente.

[52] El resultado de los métodos dados a conocer es una preparación sustancialmente pura de uno o más cannabinoides. Una preparación "sustancialmente pura" de un cannabinoide o un ácido cannabinoide se define como una preparación que tiene una pureza cromatográfica (del cannabinoide o ácido cannabinoide deseado) del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.

[53] En un aspecto de esta realización, los métodos dados a conocer dan como resultado la purificación de CBGA que tiene una pureza que es del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado. En un aspecto de esta realización, los métodos dados a conocer dan como resultado la purificación de CBG que tiene una pureza que es del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado. En un aspecto de esta realización, los métodos dados a conocer dan como resultado la purificación de CBD que tiene una pureza que es del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.

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

Cannabinoides

[55] Los cannabinoides purificados mediante los métodos dados a conocer no se limitan particularmente e incluyen cannabinoides de tipo cannabigerol (tipo CBG); cannabinoides de tipo cannabicromeno (tipo CBC); cannabinoides de tipo cannabidiol (tipo CBD); cannabinoides de tipo tetrahidrocannabinol (tipo THC); cannabinoides de tipo cannabinol (tipo CBN); y derivados de los mismos. Los derivados de cannabinoide pueden no ser por sí mismos cannabinoides. Sin embargo, su química se reconoce como derivada de cannabigerol, cannabinol o cannabidiol. Por ejemplo, los cannabinoides de interés incluyen los siguientes y sus ácidos correspondientes: CBG (cannabigerol), CBC (cannabicromeno), CBL (cannabiciclol), CBV (cannabivarina), THCV (tetrahidrocannabivarina), CBDV (cannabidivarina), CBCV

(cannabicromevarina), CBGV (cannabigerovarina), CBGM (monometil éter de cannabigerol), THC (tetrahidrocannabinol), CBT (tipo cannabicitrano), iso-THC (tipo iso-tetrahidrocannabinol) y CBE (tipo cannabielsoina). En material vegetal fresco de *Cannabis*, la mayoría de los cannabinoides están presentes en forma de ácido carboxílico conocidos como cannabinoides ácidos o “ácidos cannabinoides”. Las formas fenólicas libres de los cannabinoides también se conocen como cannabinoides neutros.

[56] Los métodos dados a conocer pueden usarse para extraer/purificar cannabinoides o ácidos cannabinoides a partir de cualquier material vegetal conocido por contener tales cannabinoides o ácidos cannabinoides. La fuente para los cannabinoides no está limitada, pero puede incluir material vegetal. El término "material vegetal" abarca una planta o parte de planta (por ejemplo, corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutos, semillas, bayas o partes de los mismos) así como exudados, resinas, y extractos vegetales, e incluye material que se encuentra dentro de la definición de "materia prima botánica" en la Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research.

[57] Los métodos dados a conocer pueden usarse para extraer/purificar cannabinoides o ácidos cannabinoides a partir de cualquier material vegetal conocido por contener tales cannabinoides o ácidos cannabinoides. Más típicamente, pero no necesariamente, el "material vegetal" se derivará de una o más plantas de cannabis. Las plantas de las que pueden aislarse cannabinoides incluyen: *Cannabis sp.* incluyendo *Cannabis sativa* L. y todas sus subespecies, las supuestas especies *Cannabis indica* Lam., *Cannabis ruderalis* Janisch, e híbridos y variedades de las mismas, tal como se comenta adicionalmente a continuación. La planta de *Cannabis sativa* L. puede ser de la variedad Carma, Aida, Octavia, Juani u otra variedad cualquiera del quimiotipo IV, cuyo principal cannabinoide es CBG o CBGA (Meijer EP, Hammond KM. The inheritance of chemical fenotype in *Cannabis sativa* L. (II): Cannabigerol predominant plants. Euphytica. 2005. 145: 189–198.) o de cualquier variedad que pertenece al quimiotipo II o III, cuyo principal cannabinoide es CBD o CBDA o incluso de una variedad del quimiotipo I, cuyo principal cannabinoide es THC o THCA (de Meijer EP, Bagatta M, Carboni A, Crucitti P, Moliterni VM, Ranalli P, Mandolino G. The inheritance of chemical fenotype in Cannabis sativa L. Genetics. Enero de 2003; 163(1):335-46.)

[58] En una realización, los métodos dados a conocer usan material de la planta *Cannabis sativa* L., variedad que pertenece al quimiotipo IV, que tiene CBGA/CBG como principales cannabinoides. En otra realización, los métodos dados a conocer usan material de la planta *Cannabis sativa* L., variedad que pertenece al quimiotipo III, que tiene CBDA/CBD como principales cannabinoides. En otra realización, los métodos dados a conocer usan material de la planta *Cannabis sativa* L., variedad que pertenece al quimiotipo II, que tiene THCA-CBDA/THC-CBD como principales cannabinoides. En aún otra realización, los métodos dados a conocer usan material de la planta *Cannabis sativa* L., variedad que pertenece al quimiotipo I, que tiene THCA/THC como principales cannabinoides.

[59] El término "planta(s) de cannabis" abarca *Cannabis sativa* de tipo silvestre y también variantes de la misma, incluyendo quimiotipos del cannabis (variedades caracterizadas en virtud de su composición química) que contienen de manera natural diferentes cantidades de los cannabinoides individuales, también la subespecie *Cannabis sativa* L. *indica* que incluye las variantes *var. indica* y *var. kafiristanica*, *Cannabis indica* y también plantas que son el resultado de cruces genéticos, autocruces o híbridos de los mismos. El término "material vegetal de cannabis " debe interpretarse, por consiguiente, como que abarca material vegetal derivado de una o más plantas de cannabis. Para evitar dudas, se declara en la presente que "material vegetal de cannabis" incluye cannabis herbario y biomasa de cannabis secado.

[60] "Material vegetal de cannabis descarboxilado" se refiere a material vegetal de cannabis que se ha sometido a una etapa de descarboxilación con el fin de convertir ácidos cannabinoides en los correspondientes cannabinoides libres.

Resinas y extractos

[61] “Resina” tal como se usa en el presente documento incluye resinas producidas a partir de cualquiera de los tipos de planta comentados anteriormente, y en una realización, incluye productos de las glándulas de resina con tallo de *Cannabis sp.,* incluyendo las supuestas especies *Cannabis indica*, las especies *Cannabis sativa* y *Cannabis ruderalis*, e híbridos o variedades de las mismas. Estas glándulas de resina con tallo pueden ser de plantas hembra, fertilizadas o no fertilizadas o de variedades de *Cannabis* dioicas o monoicas.

[62] El método de la invención hace posible aislar los cannabinoides de interés (por ejemplo, CBG, CBGA, CBGVA, CBD, CBDA, CBDVA, THC, THCA o THCVA) mediante cristalización con un disolvente no polar (por ejemplo, hexano, pentano, heptano o éteres de petróleo), a partir de la planta, resina o los extractos obtenidos a partir de la planta, en el que la cristalización es antes o después de una etapa de cromatografía líquido-líquido. En algunos casos, el extracto de la resina o planta se obtiene en primer lugar mediante extracción con pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gases refrigerantes (por ejemplo: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a)) o, CO_2 líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de estos disolventes. En esta realización, el método dado a conocer obtiene los cannabinoides de interés (por ejemplo, CBG, CBGA, CBGVA, CBD, CBDA, CBDVA, THC, THCA o THCVA) con una pureza del 60% al 96%, que se denominarán “en bruto” con un alto rendimiento y además con una pureza de al menos el 60%, al menos el 61%, al menos el 62%, al menos el 63%, al menos el 64% al menos el 65%, al menos el 66%, al menos el 67%, al menos el 68%, al menos el 69%, al menos el 70%, al menos el 71%, al menos el 72%, al menos el 73%, al menos el 74%, al menos el 75%, al menos el 76%, al menos el 77%, al menos el 78%, al menos el 79%, al menos el 80%, al menos

el 81%, al menos el 82%, al menos el 83%, al menos el 84%, al menos el 85%, al menos el 86%, al menos el 87%, al menos el 88%, al menos el 89%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 94% o al menos el 95% (el rendimiento oscila entre el 50%-90% dependiendo del tipo de materia prima vegetal o el tipo de extracto). Con posteriores recristalizaciones de esta composición “en brutoa” en un disolvente no polar (por ejemplo, hexano, pentano, heptano o éteres de petróleo), es posible obtener una pureza mayor del 90%, mayor del 91%, mayor del 92%, mayor del 93%, mayor del 94%, mayor del 95%, mayor del 96%, mayor del 97%, mayor del 98%, mayor del 99%, de por ejemplo, CBG, CBGA, CBGVA, CBD, CBDA, CBDVA, THC, THCA o THCVA.

[63] El disolvente no polar usado para obtener un extracto no está particularmente limitado, el método de la invención ofrece buenos resultados con extractos obtenidos con cualquiera de pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éteres de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, éter dietílico, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gases refrigerantes (por ejemplo: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a)) y CO_2 líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de estos disolventes.

Aislamiento de ácidos cannabinoides

[64] En realizaciones en las que el método va a usarse para el aislamiento de ácidos cannabinoides, puede usarse opcionalmente un disolvente de extracción acidificado para preparar el extracto inicial para garantizar la extracción de altos niveles de ácidos cannabinoides. El fin principal de esta acidificación es prevenir/minimizar la ionización del ácido cannabinoide, que de otro modo afectaría adversamente al procedimiento de purificación. En una realización, el método usa disolventes no polares acidificados, de los tipos descritos anteriormente. La acidificación puede lograrse mediante la adición de un pequeño volumen de ácido al disolvente. Generalmente, es suficiente añadir un ácido relativamente débil, tal como ácido acético. Para cualquier procedimiento de purificación dado, la cantidad y el tipo óptimos de ácido usado pueden determinarse empíricamente. Un ejemplo de un disolvente acidificado es ácido acético al 0,1% en hexano. Otros disolventes incluyen pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éteres de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gas refrigerante 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a), CO_2 líquido, CO_2 subcrítico o CO_2 supercrítico o mezclas de estos disolventes Este es el disolvente de extracción de elección para preparar un extracto inicial a partir del material vegetal de partida en la preparación de ácidos cannabinoides.

Aislamiento de cannabigerol, cannabidiol o tetrahidrocannabinol, antes de la descarboxilación

[65] En realizaciones del método en las que se desea purificar cannabinoides libres, en lugar de los ácidos cannabinoides, el material vegetal puede someterse a una etapa de descarboxilación. El fin de la etapa de descarboxilación es convertir ácidos cannabinoides presentes en el material vegetal en los

correspondientes cannabinoides libres. La descarboxilación puede llevarse a cabo calentando el material vegetal hasta una temperatura definida durante un período de tiempo adecuado. La descarboxilación de ácidos cannabinoides es una función del tiempo y temperatura, por tanto, a mayores temperaturas se requerirá un periodo de tiempo más corto para una descarboxilación completa de una cantidad dada de ácido cannabinoide. Al seleccionar las condiciones apropiadas para la descarboxilación debe prestarse consideración, sin embargo, a minimizar la degradación térmica de los cannabinoides deseables, farmacológicos en productos de degradación no deseados, particularmente degradación térmica de Δ^9 THC a cannabinol (CBN).

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

[67] En una realización, la descarboxilación se realiza a una temperatura de al menos 60ºC, 65ºC, 70ºC, 75ºC, 80ºC, 85ºC, 90ºC, 95ºC, 100ºC, 105ºC, 110ºC, 115ºC, 120ºC, 125ºC, 130ºC, 135ºC, 140ºC, 145ºC, 150ºC, 155ºC, 160ºC, 165ºC, 170ºC, 175ºC o 180ºC. En una realización, la descarboxilación se realiza a una temperatura de como máximo 175ºC, 170ºC, 165ºC, 160ºC, 155ºC, 150ºC, 145ºC, 140ºC, 135ºC, 130ºC, 125ºC, 120ºC, 115ºC, 110ºC, 100ºC, 95ºC, 90ºC, 85ºC, 80ºC, 75ºC, 70ºC, 65ºC o 60ºC. En una realización, la descarboxilación se realiza a una temperatura que oscila entre 60ºC y 180ºC, que oscila entre 70ºC y 175ºC, entre 75ºC y 170ºC, entre 80ºC y 165ºC, entre 85ºC y 160ºC, entre 90ºC y 155ºC, entre 95ºC y 150ºC, entre 100ºC y 145ºC, entre 105ºC y 140ºC, entre 110ºC y 135ºC, entre 115ºC y 130ºC, o entre 120ºC y 130ºC.

[68] Otra realización es el método, en el que se aíslan y purifican cannabigerol (CBG), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabinol (THC), tetrahidrocannabidivarina (THCV), cannabinol (CBN), cannabivarina (CBV) y/o cannabigerovarina (CBGV), y en el que antes de realizar la etapa (a), el material vegetal o resina de dicha planta se descarboxilan al menos a 120°C durante 2 horas.

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

[70] Otra realización es el método, en el que la etapa (i) se repite al menos una vez. En una realización, la etapa (i) se repite 2 veces o 3 veces.

Caracterización del producto resultante

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

[72] La pureza de CBG, CBGA, THC, THCA, THCV, CBDA, CBDV y CBD se expresa como cuantificación de HPLC con patrón comercial certificado de Sigma-Aldrich. Para evaluar la pureza de CBGV, se usó el área relativa mediante instrumento de CG-EM, usando el cromatograma de EIC (cromatografía iónica con extractor) para garantizar la correcta medición.

[73] Las condiciones de HPLC usadas para someter a prueba la pureza del cannabinoide fueron las siguientes: columna: Mediterranean Sea, C18, tamaño de partícula 3 µm, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: agua y metanol con formiato de amonio; Det.: DAD, 210 nm (CBG y CBD) y 270 nm (CBGA); Iny.: 10 µl**;** Horno: 34ºC.

Productos obtenidos mediante los métodos

[74] Los presentes métodos obtienen una composición que incluye un cannabinoide o ácido cannabinoide sustancialmente puro en forma líquida o sólida. Por ejemplo, el producto final puede aplicarse mientras está en su forma cristalina o puede disolverse o formularse adicionalmente para dar un líquido, polvo o comprimido fabricado por compresión. En una realización, los presentes métodos obtienen un cannabinoide cristalino en forma de polvo. En otra realización, los presentes métodos obtienen una disolución de cannabinoides.

[75] El producto obtenido en el presente documento puede incorporarse o formularse para dar productos adecuados para fines farmacéuticos, ingesta recreativa (por ejemplo, suplementos alimenticios, productos nutricéuticos), o como sustancias inhalatorias recreativas (por ejemplo, cigarrillos y/o aceites o líquidos

para productos como cigarrillos electrónicos/vapeo/cachimba o incienso).

[76] Por supuesto trabajar con plantas de cannabis y cannabinoides puede requerir una licencia o aprobación gubernamental en algunos territorios, pero pueden obtenerse a menudo para fines medicinales. Dicho esto, los presentes métodos no excluyen el uso del producto como producto no medicinal, con las aprobaciones gubernamentales apropiadas.

Producto farmacéutico

[77] Los presentes métodos en una realización producen un producto que puede incluirse en un producto farmacéutico, preparación medicinal o medicamento (a continuación en el presente documento "productos farmacéuticos"). Tales productos farmacéuticos pueden formularse como líquidos, comprimidos, cápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, parches transdérmicos, geles, espumas, aceites, aerosoles, materiales nanoparticulados, polvos, cremas, emulsiones, sistemas micelares, películas, aerosoles, óvulos, infusiones, tés, decocciones, supositorios, etc.

[78] Los productos obtenidos por los presentes métodos pueden incluirse en una composición farmacéutica que incluye un compuesto del presente producto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica comprende CBGA, CBG, CBGV, CBDA, CBD, CBDV, THCA, THC, THCV o cualquier combinación de los mismos.

[79] El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier componente distinto del compuesto de la invención. La elección de excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

[80] Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente circulatorio directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen tanto formulaciones sólidas como líquidas.

[81] Las formulaciones sólidas incluyen comprimidos, cápsulas (que contienen materiales particulados, líquidos, microcápsulas o polvos), pastillas para chupar (incluyendo pastillas para chupar rellenas de

líquido), chicles, materiales multi y nanoparticulados, geles, disoluciones sólidas, preparaciones liposomales, preparaciones microencapsuladas, cremas, películas, óvulos, supositorios y aerosoles.

[82] Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en capsulas blandas o duras y comprenden normalmente un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

[83] Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación que se disuelven rápido y que se desintegran rápido tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).

[84] Para las formas de dosificación de comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde el 1% en peso hasta el 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente desde el 5% en peso hasta el 60% en peso de la forma de dosificación.

[85] Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinaizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá desde el 1% en peso hasta el 25% en peso o desde el 5% en peso hasta el 20% en peso de la forma de dosificación.

[86] Se usan generalmente aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinaizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

[87] Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similar), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

[88] Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender desde el 0,2% en peso hasta el 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender desde el 0,2% en peso hasta el 1% en peso del

comprimido.

[89] Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato de estearilo de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente desde el 0,25% en peso hasta el 10% en peso, desde el 0,5% en peso hasta el 3% en peso del comprimido.

[90] Otros posibles componentes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del gusto.

[91] Los comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, desde aproximadamente el 10% en peso hasta aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente el 0% en peso hasta aproximadamente el 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente el 2% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso de disgregante, y desde aproximadamente el 0,25% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

[92] Las mezclas para comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas para comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse alternativamente en húmedo, seco o por fusión, solidificarse por fusión o extruirse antes de la preparación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no; puede incluso encapsularse.

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

[94] Las películas orales comestibles son normalmente formas de dosificación de película delgada solubles en agua o que pueden hincharse en agua maleables que pueden ser de disolución rápida o mucoadhesivas y, normalmente, comprenden un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificante de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función. El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está presente normalmente en el intervalo del 0,01 al 99% en peso, más normalmente en el intervalo del 30 al 80% en peso. Otros posibles componentes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimuladores de las glándulas salivales, agentes refrigerantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del gusto. Las películas según la invención se preparan normalmente mediante secado evaporativo de películas acuosas delgadas

recubiertas sobre un papel o soporte de refuerzo que puede pelarse. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado, normalmente una máquina de recubrimiento-secadora combinada, o mediante secado por congelación o vacío.

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

[96] Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente estadounidense n.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, por Verma *et al* (2001). El uso de chicle para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

[97] Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los productos obtenidos por los presentes métodos también pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, intratecal, intraventricular, intracraneal, intramuscular o intraperitoneal). Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (en una realización, hasta un pH de desde 3 hasta 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como disolución estéril no acuosa o como forma secada que va a usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, libre de pirógenos.

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

[99] Los compuestos obtenidos por los presentes métodos también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos corporales, cosméticos, aceites, colirios, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse

potenciadores de la penetración, véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

[100] Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o libre de agujas (por ejemplo, Powderject. TM., Bioject.TM., etc.).

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

[102] Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, óvulo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

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

[104] Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del gusto, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

[105] Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentra que son generalmente útiles para la mayoría de formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, puede usarse la ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como portador, diluyente o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional n.^{os} WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

[106] Las composiciones farmacéuticas para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones farmacéuticas líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones farmacéuticas en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases

inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir de un dispositivo nebulizante o el dispositivo nebulizante puede unirse a una tienda de tipo mascarilla facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones farmacéuticas en disolución, suspensión o polvo pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

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

Productos recreativos

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

[109] Por ejemplo, un producto producido por los presentes métodos puede incluirse en un producto de "vapeo" que contiene propilenglicol, glicerina, glicerina vegetal, glicerina acuosa, y opcionalmente aromatizantes. En un aspecto, el producto de "vapeo" también puede incluir otros fármacos, tales como nicotina.

Métodos para tratar un estado

[110] Los productos farmacéuticos descritos en el presente documento pueden administrarse para tratar o reducir los síntomas de una enfermedad o estado. En una realización, los presentes productos pueden administrarse para tratar dolor, esquizofrenia, convulsión, inflamación, ansiedad o pánico, depresión (incluyendo trastorno del humor unipolar o bipolar y depresión sindrómica etc.), como neuroprotector (es decir, para el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico), cáncer, enfermedad injerto contra huésped, migrañas, artritis, dolor crónico (incluyendo dolor neuropático), náuseas y vómitos, anorexia, glaucoma, glioma, epilepsia (que afecta a niños y adultos), asma, asfixia perinatal, adicción (y síntomas de dependencia y abstinencia), trastornos del movimiento que evidencian espasticidad (en esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal), síndrome de Tourette, distonía y discinesia tardía.

[111] En particular, las realizaciones de los métodos, los métodos de tratamiento reducen, disminuyen, suprimen, limitan, controlan o inhiben la presencia de uno o más síntomas asociados con un estado;

reducen, disminuyen, suprimen, limitan, controlan o inhiben los efectos secundarios de otro tratamiento farmacéutico; reducen, disminuyen, suprimen, limitan, controlan o inhiben los síntomas de adicción. En realizaciones particulares adicionales de los métodos, los métodos de tratamiento incluyen la administración de una cantidad del presente producto suficiente para aumentar, inducir, potenciar, aumentar, promover o estimular una respuesta inmunitaria contra el estado; o disminuir, reducir, inhibir, suprimir, prevenir, controlar o limitar la propagación del estado dentro de un sujeto o paciente, o entre sujetos o pacientes. En realizaciones particulares adicionales de los métodos, los métodos de tratamiento incluyen la administración de una cantidad de los presentes productos suficiente para proteger a un individuo de una patología relacionada con el estado, o reducir, disminuir, limitar, controlar o inhibir la susceptibilidad a una patología relacionada con el estado.

Reactivos para el rendimiento del presente método

[112] En aún otra realización la presente invención incluye reactivos para la purificación de cannabinoides. Tales reactivos incluyen hexano (para CBG y CBGA), pentano y éter de petróleo 40-60ºC pe (para CBD), heptano y éter de petróleo 60-80ºC pe (para THCA) para la cristalización del cannabinoide, y opcionalmente reactivos para la cromatografía de líquidos tales como etanol, metanol o isopropilo, o heptano, acetona y acetonitrilo.

Aspectos

Los aspectos de la presente memoria descriptiva también pueden describirse tal como sigue:

1. Un método para purificar uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal, comprendiendo el método a) incubar el material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) reducir el volumen de la primera mezcla de disolvente hasta aproximadamente el 50% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a) de manera que concentra el uno o más cannabinoides; c) incubar la primera mezcla de disolvente reducida a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70ºC y aproximadamente 40ºC de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides; d) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolvente, en el que la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 50% del uno o más cannabinoides cristalizados; y e) incubar la segunda mezcla de disolvente a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70ºC y aproximadamente 40ºC de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides, dando como resultado de ese modo la purificación de uno o más cannabinoides.
2. El método según la realización 1, en el que el material vegetal es un extracto vegetal o una resina vegetal.
3. El método según la realización 1 o realización 2, en el que el material vegetal se deriva del género *Cannabis*.

4. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-3, en el que el material vegetal se deriva de Cannabis s*ativa* L, *Cannabis indica Cannabis ruderalis*, híbridos de las mismas o variedades de las mismas.
5. El método según la realización 4, en el que la variedad *Cannabis* s*ativa* L. comprende una variedad de quimiotipo I, variedad de quimiotipo II, una variedad de quimiotipo III o una variedad de quimiotipo IV.
6. El método según la realización 4, en el que la variedad *Cannabis* s*ativa* L. comprende una variedad Carma, una variedad AIDA, una variedad SARA, una variedad PILAR, una variedad Futura 75, variedad MONIEK o una variedad experimental 60.2/1/9.
7. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que antes de la etapa (a), el material vegetal se trata para descarboxilar uno o más cannabinoides presentes en el material vegetal.
8. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que el primer disolvente no polar de la etapa (a) comprende pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éter de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gas de refrigeración 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a), CO_2 líquido, CO_2 subcrítico y CO_2 supercrítico.
9. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el uno o más cannabinoides comprenden tetrahidrocannabinol (THC), tetrahidrocannabidivarina (THCV), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido tetrahidrocannabidivarínico (THCVA), cannabinol (CBN), cannabivarina (CBV), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido cannabidivarínico (CBDVA), cannabigerol (CBG), cannabigerovarina (CBGV), ácido cannabigerovarínico (CBGV) o ácido cannabigerólico (CBGA).
10. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que en la etapa (a) la primera mezcla de disolvente se incuba al menos 5 minutos.
11. El método según la realización 10, en el que en la etapa (a) la primera mezcla de disolvente se incuba de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1500 minutos.
12. El método según la realización 11, en el que en la etapa (a) la primera mezcla de disolvente se incuba de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 120 minutos.
13. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-12, en el que la etapa (a) se repite al menos una vez.
14. El método según la realización 13, en el que etapa (a) se repite tres veces.
15. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que en la etapa (b), el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce hasta de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50% del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a).
16. El método según la realización 15, en el que en la etapa (b), el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce hasta de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a).

17. El método según la realización 15, en el que en la etapa (b), el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce hasta de aproximadamente el 16% a aproximadamente el 50% del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a).
18. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-17, en el que en la etapa (b), el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce mediante evaporación.
19. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -20ºC y aproximadamente 30ºC.
20. El método según la realización 19, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 25ºC.
21. El método según la realización 20, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 4ºC y aproximadamente 8ºC
22. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-21, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de al menos 30 minutos, al menos 1 hora o al menos 2 horas.
23. El método según la realización 22, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 1 hora y 96 horas.
24. El método según la realización 23, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 2 horas y 72 horas.
25. El método según la realización 24, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 4 horas y 48 horas.
26. El método según la realización 25, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 6 horas y 24 horas.
27. El método según la realización 26, en el que en la etapa (c), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 12 horas y 24 horas.
28. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-27, en el que la etapa (c) comprende además sembrar la mezcla de disolvente reducida con un cannabinoide.
29. El método según la realización 28, en el que el cannabinoide usado para sembrar la mezcla de disolvente reducida comprende un cannabinoide purificado, un cannabinoide parcialmente purificado o extracto bruto que comprende un cannabinoide.
30. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-29, en el que el segundo disolvente no polar de la etapa (d) comprende pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gases refrigerantes (por ejemplo: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a)) o, CO_2 líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de estos disolventes.
31. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-30, en el que en la etapa (d), la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 75% del uno o más cannabinoides cristalizados.

32. El método según la realización 31, en el que en la etapa (d), la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 85% del uno o más cannabinoides cristalizados.
33. El método según la realización 32, en el que en la etapa (d), la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 95% del uno o más cannabinoides cristalizados.
34. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-33, en el que en la etapa (d), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 30ºC y aproximadamente 60ºC.
35. El método según la realización 34, en el que en la etapa (d), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 40ºC y aproximadamente 50ºC.
37. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-35, en el que en la etapa (d), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de al menos 6 minutos.
38. El método según la realización 37, en el que en la etapa (d), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 0,25 horas y 4 horas.
39. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-38, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -20ºC y aproximadamente 30ºC.
40. El método según la realización 39, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 25ºC.
41. El método según la realización 40, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 4ºC y aproximadamente 8ºC.
42. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-41, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de al menos 6 minutos, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 3 horas o al menos 4 horas.
43. El método según la realización 42, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 0,1 hora y 96 horas.
44. El método según la realización 43, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 2 horas y 72 horas.
45. El método según la realización 44, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 4 horas y 48 horas.
46. El método según la realización 45, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 6 horas y 24 horas.
47. El método según la realización 46, en el que en la etapa (e), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 12 horas y 24 horas.
48. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-47, en el que el uno o más cannabinoides cristalizados de la etapa (c) se purifica antes de la etapa (d).
49. El método según la realización 48, en el que la purificación se realiza usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre.

50. El método según la realización 49, que comprende además incubar el licor madre a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70ºC y aproximadamente 40ºC de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides.
51. El método según la realización 50, que comprende además f) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre; y g) incubar el licor madre a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70ºC y aproximadamente 40ºC de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides.
52. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-52, en el que las etapas (f) y (g) se repiten al menos una vez.
53. El método según la realización 52, en el que las etapas (f) y (g) se repiten 2 veces.
54. El método según la realización 53, en el que las etapas (f) y (g) se repiten 3 veces.
55. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-54, en el que las etapas (d) y (e) se repiten al menos una vez.
56. El método según la realización 50, en el que las etapas (d) y (e) se repiten 2 veces.
57. El método según la realización 51, en el que las etapas (d) y (e) se repiten 3 veces.
58. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-57, en el que la primera mezcla de disolvente de la etapa (a) se purifica antes de la etapa (b).
59. El método según la realización 58, en el que la purificación se realiza usando filtración.
60. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-59, en el que el uno o más cannabinoides cristalizados de la etapa (e) se filtra.
61. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-60, que comprende además realizar cromatografía líquido-líquido después de una o más de las etapas (b) o (d).
62. El método según la realización 61, en el que la cromatografía líquido-líquido es cromatografía a contracorriente (CCC) o cromatografía de partición centrífuga (CPC).
63. El método según la realización 62, en el que la fase orgánica móvil incluye pentano, hexano, ciclohexano o heptano.
64. El método según la realización 62, en el que la fase estacionaria incluye etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo y/o agua.
65. El método según la realización 62, en el que la fase móvil es pentano, hexano, ciclohexano, o heptano y la fase estacionaria es agua y etanol, metanol o isopropanol. En una realización, el sistema de dos fases es hexano:etanol:agua a razones de (20:19:1) a (20:8:12) y en el que hexano puede sustituirse por pentano, heptano y/o ciclohexano y en el que el etanol puede sustituirse por metanol y/o isopropanol en lugar de etanol, con la fase orgánica de pentano o hexano como fase móvil o el sistema de dos fases. En una realización, las razones del sistema de dos fases, hexano:etanol: agua son de (20:13:7) para cannabinoides de tipo CBG (20:14:6) para cannabinoides de tipo CBD y (20:17:3) para cannabinoides de tipo THC o usando una ejecución de fase inversa en gradiente con mezcla de etanol y agua como fase móvil que aumenta la concentración de etanol gradualmente desde la razón

(20:12:8) hasta (20:18:2).

66. El método según la realización 62, en el que la fase móvil es pentano, hexano o heptano con o sin acetato de etilo como modificador, y la fase estacionaria es acetona y/o acetonitrilo con o sin agua como modificador. En una realización el sistema de dos fases es pentano:acetonitrilo o hexano:acetonitrilo con o sin acetato de etilo o agua como modificador, a razones de (10:0:10:0) a (7:3:7:3). En una realización para cannabinoides de tipo THC, la razón de pentano:acetonitrilo es de desde 10:10 (por ejemplo, pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua (10:0:10:0)) hasta 7:3:7:3 pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua en volumen. En otra realización, la razón de hexano:acetonitrilo es de desde 10:10 (por ejemplo, hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua (10:0:10:0)) hasta 7:3:7:3 hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua en volumen. Las razones de disolvente preferidas para cannabinoides de tipo THC son pentano:acetato de etilo: acetonitrilo:agua a 19:1:19:1 en volumen o 9:1:9:1 en volumen.

67. Un cannabinoide purificado producido mediante el método según una cualquiera de las realizaciones 1-66.

68. Una composición farmacéutica que comprende un cannabinoide purificado producido mediante el método según una cualquiera de las realizaciones 1-66.

69. La composición farmacéutica según la realización 68, que comprende además un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

70. Un método para tratar una enfermedad o estado que comprende administrar el cannabinoide producido mediante el método según una cualquiera de las realizaciones 1-66 a un sujeto que lo necesita.

71. El método para tratar una enfermedad o estado según la realización 70, en el que la enfermedad o estado es dolor, esquizofrenia, convulsión, inflamación, ansiedad, depresión, enfermedad neurodegenerativa, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, cáncer, migrañas, artritis, dolor crónico, náuseas y vómitos, anorexia, glaucoma, epilepsia, asma, adicción, síntomas de dependencia y abstinencia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, síndrome de Tourette, distonía o discinesia tardía.

72. Un método para purificar un cannabinoide a partir de un material vegetal, comprendiendo el método: a) incubar el material vegetal con un primer disolvente no polar para formar una primera mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides de un material vegetal; b) filtrar la primera mezcla de disolvente; c) reducir el volumen de la primera mezcla de disolvente hasta aproximadamente el 50% o menos del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a) de manera que concentra el uno o más cannabinoides; d) incubar la primera mezcla de disolvente reducida a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70ºC y aproximadamente 40ºC de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides; e) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados en la etapa (d) usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre; f) incubar el uno o más cannabinoides cristalizados con un segundo disolvente no polar para formar una segunda mezcla de disolvente, en el que la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 50% del uno o más

cannabinoides cristalizados; g) incubar la segunda mezcla de disolvente a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70ºC y aproximadamente 40ºC de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides; y h) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados de la etapa (g) usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre, dando como resultado de ese modo la purificación de uno o más cannabinoides

73. El método según la realización 72, en el que el licor madre de la etapa (e) y/o etapa (h) se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70ºC y aproximadamente 40ºC de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides.
74. El método según la realización 73, que comprende además i) purificar el uno o más cannabinoides cristalizados usando filtración que da como resultado una recogida de un licor madre; y j) incubar el licor madre a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -70ºC y aproximadamente 40ºC de manera que cristaliza el uno o más cannabinoides.
75. El método según la realización 74, en el que las etapas (i) y (j) se repiten al menos una vez.
76. El método según la realización 75, en el que las etapas (i) y (j) se repiten 2 veces.
77. El método según la realización 76, en el que las etapas (i) y (j) se repiten 3 veces.
78. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-77, en el que las etapas (f) y (g) se repiten al menos una vez.
79. El método según la realización 78, en el que las etapas (f) y (g) se repiten 2 veces.
80. El método según la realización 79, en el que las etapas (f) y (g) se repiten 3 veces.
81. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-80, en el que las etapas (f), (g) y (h) se repiten al menos una vez.
82. El método según la realización 81, en el que las etapas (f), (g) y (h) se repiten 2 veces.
83. El método según la realización 82, en el que las etapas (f), (g) y (h) se repiten 3 veces.
84. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-83, en el que el material vegetal es un extracto vegetal o una resina vegetal.
85. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-84, en el que el material vegetal se deriva del género *Cannabis*.
86. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-85, en el que el material vegetal se deriva de Cannabis s*ativa* L., *Cannabis indica Cannabis ruderalis*, híbridos de las mismas o variedades de las mismas.
87. El método según la realización 86, en el que la variedad *Cannabis sativa* L. comprende una variedad de quimiotipo II, una variedad de quimiotipo III o una variedad de quimiotipo IV.
88. El método según la realización 86, en el que la variedad *Cannabis sativa* L. comprende una variedad Carma, una variedad AIDA, una variedad SARA, una variedad PILAR, una Futura 75, variedad MONIEK o una variedad experimental 60.2/1/9.
89. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-88, en el que antes de la etapa (a), el material vegetal se trata para descarboxilar uno o más cannabinoides presentes en el material vegetal.

90. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-89, en el que el primer disolvente no polar de la etapa (a) comprende pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éter de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, benceno, tolueno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gas de refrigeración 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a), CO_2 líquido, CO_2 subcrítico y CO_2 supercrítico.
91. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-90, en el que el uno o más cannabinoides comprenden tetrahidrocannabinol (THC), tetrahidrocannabidivarina (THCV), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabigerol (CBG), cannabigerovarina (CBGV) o ácido cannabigerólico (CBGA).
92. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-91, en el que en la etapa (a) la primera mezcla de disolvente se incuba al menos 5 minutos.
93. El método según la realización 92, en el que en la etapa (a) la primera mezcla de disolvente se incuba de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1500 minutos.
94. El método según la realización 93, en el que en la etapa (a) la primera mezcla de disolvente se incuba de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 120 minutos.
95. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-94, en el que la etapa (a) se repite al menos una vez.
96. El método según la realización 95, en el que la etapa (a) se repite dos veces.
97. El método según la realización 96, en el que la etapa (a) se repite 3 veces.
98. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-97, en el que en la etapa (c), el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce hasta de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a).
99. El método según la realización 98, en el que en la etapa (c), el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce hasta de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15% del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a).
100. El método según la realización 98, en el que en la etapa (c), el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce hasta de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50% del volumen original de la primera mezcla de disolvente en la etapa (a).
101. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-100, en el que en la etapa (c), el volumen de la primera mezcla de disolvente se reduce mediante evaporación.
102. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-101, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -20ºC y aproximadamente 30ºC.
103. El método según la realización 102, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 25ºC.
104. El método según la realización 103, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 4ºC y aproximadamente 8ºC

105. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-104, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de al menos 30 minutos, al menos 1 hora o al menos 2 horas.
106. El método según la realización 105, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 1 hora y 96 horas.
107. El método según la realización 106, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 2 horas y 72 horas.
108. El método según la realización 107, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 4 horas y 48 horas.
109. El método según la realización 108, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 6 horas y 24 horas.
110. El método según la realización 109, en el que en la etapa (d), la primera mezcla de disolvente reducida se incuba durante un periodo de tiempo de entre 12 horas y 24 horas.
111. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-110, en el que la etapa (d) comprende además sembrar la mezcla de disolvente reducida con un cannabinoide.
112. El método según la realización 111, en el que el cannabinoide usado para sembrar la mezcla de disolvente reducida comprende un cannabinoide purificado, un cannabinoide parcialmente purificado o extracto bruto que comprende un cannabinoide.
113. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-112, en el que el segundo disolvente no polar de la etapa (f) comprende pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éter de petróleo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, benceno, tolueno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, gas de refrigeración 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a), CO_2 líquido, CO_2 subcrítico y CO_2 supercrítico.
114. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-113, en el que en la etapa (f), la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 75% del uno o más cannabinoides cristalizados.
115. El método según la realización 114, en el que en la etapa (f), la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 85% del uno o más cannabinoides cristalizados.
116. El método según la realización 115, en el que en la etapa (f), la segunda mezcla de disolvente disuelve al menos el 95% del uno o más cannabinoides cristalizados.
117. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-116, en el que en la etapa (f), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 30ºC y aproximadamente 60ºC.
118. El método según la realización 117, en el que en la etapa (f), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 40ºC y aproximadamente 50ºC.
119. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-118, en el que en la etapa (f), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de al menos 6 minutos.
120. El método según la realización 119, en el que en la etapa (f), la segunda mezcla de disolvente se

incuba durante un periodo de tiempo de entre 0,1 horas y 4 horas.

121. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-120, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -20ºC y aproximadamente 30ºC.
122. El método según la realización 121, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 25ºC.
123. El método según la realización 122, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba a un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 4ºC y aproximadamente 8ºC
124. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-123, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de al menos 6 minutos, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 3 horas o al menos 4 horas.
125. El método según la realización 124, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 0,1 horas y 96 horas.
126. El método según la realización 125, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 2 horas y 72 horas.
127. El método según la realización 126, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 4 horas y 48 horas.
128. El método según la realización 127, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 6 horas y 24 horas.
129. El método según la realización 128, en el que en la etapa (g), la segunda mezcla de disolvente se incuba durante un periodo de tiempo de entre 12 horas y 24 horas.
130. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-129, en el que la temperatura en las etapas (d) y (g) es como máximo aproximadamente 4ºC para la purificación de CBGA/CBG y la etapa (d) es como máximo -20ºC para la purificación de CBD.
131. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-130, que comprende además realizar cromatografía líquido-líquido después de una o más de las etapas (c), (e) o (h).
132. El método según la realización 131, en el que la cromatografía líquido-líquido es cromatografía a contracorriente (CCC) o cromatografía de partición centrífuga (CPC).
133. El método según la realización 131 o realización 132, en el que la fase orgánica móvil incluye pentano, hexano, ciclohexano o heptano.
134. El método según una cualquiera de las realizaciones 131-132, en el que la fase estacionaria incluye etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo y/o agua.
135. El método según la realización 131 o realización 132, en el que la fase móvil es pentano, hexano, ciclohexano, o heptano y la fase estacionaria es agua y etanol, metanol o isopropanol.
136. El método según la realización 131 o realización 132, en el que la fase móvil es pentano, hexano o heptano con o sin acetato de etilo como modificador, y la fase estacionaria es acetona y/o acetonitrilo con o sin agua como modificador.

137. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-136, que comprende además realizar cromatografía a contracorriente (CCC) o cromatografía de partición centrífuga (CPC) después de las etapas (e) o (h) para aislar, purificar o repurificar los cannabinoides tetrahidrocannabinol (THC), tetrahidrocannabidivarina (THCV), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido tetrahidrocannabidivarínico (THCVA), cannabinol (CBN), cannabivarina (CBV) cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido cannabidivarínico (CBDVA), cannabigerol (CBG), cannabigerovarina (CBGV), ácido cannabigerovarínico (CBGVA) y ácido cannabigerólico (CBGA).
138. El método según una cualquiera de las realizaciones 131-137, en el que la cromatografía usa un sistema de dos fases, hexano:etanol:agua a razones de (20:19:1) a (20:8:12) y en el que el hexano puede sustituirse por pentano, heptano y/o ciclohexano y en el que el etanol puede sustituirse por metanol y/o isopropanol en lugar de etanol, con la fase orgánica de pentano o hexano como fase móvil o el sistema de dos fases. La cromatografía también usa un sistema de dos fases de pentano:acetonitrilo o hexano:acetonitrilo con o sin acetato de etilo o agua como modificador, a razones de (10:0:10:0) a (7:3:7:3).
139. El método según una cualquiera de las realizaciones 131-138, en el que las razones del sistema de dos fases, hexano:etanol: agua son de (20:13:7) para cannabinoides de tipo CBG (20:14:6) para cannabinoides de tipo CBD y de (20:17:3) para cannabinoides de tipo THC o usando una ejecución de fase inversa en gradiente con mezcla de etanol y agua como fase móvil que aumenta la concentración de etanol gradualmente desde la razón (20:12:8) hasta (20:18:2). Para extractos de tipo THC, la razón de pentano:acetonitrilo es de desde 10:10 (por ejemplo, pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua (10:0:10:0)) hasta 7:3:7:3 pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua en volumen. En otra realización, la razón de hexano:acetonitrilo es de desde 10:10 (por ejemplo, hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua (10:0:10:0)) hasta 7:3:7:3 hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua en volumen. Las razones de disolvente preferidas para cannabinoides de tipo THC son pentano:acetato de etilo: acetonitrilo:agua a 19:1:19:1 en volumen o 9:1:9:1 en volumen.
140. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-139, en el que se aíslan y purifican cannabigerol (CBG), cannabigerovarina (CBGV), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), cannabivarina (CBV), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabidivarina (THCV) o tetrahidrocannabinol (THC) y antes de la etapa (a), el material vegetal, resina o extractos de dicha planta se descarboxilan a aproximadamente al menos 120ºC durante al menos 1 hora.
141. El método según una cualquiera de las realizaciones 72-139, en el que se aísla y purifica cannabigerol (CBG), cannabigerovarina (CBGV), cannabidiol (CBD), cannabidivarina (CBDV), cannabivarina (CBV), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabidivarina (THCV) o tetrahidrocannabinol (THC), y antes de la etapa (a), la planta, material vegetal, extracto vegetal o resina se descarboxilan mediante hidrodestilación (destilación al vapor) al menos a 90ºC durante 2 horas.
142. Un cannabinoide purificado producido mediante el método según una cualquiera de las realizaciones

72-141.

143. Una composición farmacéutica que comprende un cannabinoide purificado producido mediante el método según una cualquiera de las realizaciones 72-141.
144. La composición farmacéutica según la realización 143, que comprende además un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
145. Un método para tratar una enfermedad o estado que comprende administrar el cannabinoide producido mediante el método según una cualquiera de las realizaciones 72-141 a un sujeto que lo necesita.
146. El método para tratar una enfermedad o estado de la realización 145, en el que la enfermedad o estado es dolor, esquizofrenia, convulsión, inflamación, ansiedad, depresión, enfermedad neurodegenerativa, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, cáncer, migrañas, artritis, dolor crónico, náuseas y vómitos, anorexia, glaucoma, epilepsia, asma, adicción, síntomas de dependencia y abstinencia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, síndrome de Tourette, distonía o discinesia tardía.
147. El método según una cualquiera de las realizaciones 7 u 89, en el que el material vegetal se calienta entre 100ºC y 160ºC con el fin de descarboxilar uno o más cannabinoides presentes en el material vegetal.
148. El método según la realización 147, en el que el material vegetal se calienta entre 120ºC y 150ºC con el fin de descarboxilar uno o más cannabinoides presentes en el material vegetal.
149. El método según las realizaciones 147 o 148, en el que el material vegetal se calienta durante un periodo de tiempo de al menos 30 minutos.
150. El método según la realización 149, en el que el material vegetal se calienta durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas.
151. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-150, en el que el uno o más cannabinoides purificados es CBGA, CBG, CBGV, CBDA, CBD, CBDV, THCA, THC, THCV o cualquier combinación de los mismos.
152. El método según realizaciones 151, en el que el CBGA tiene una pureza del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.
153. El método según realizaciones 151, en el que el CBG, CBGA o CBGV tiene una pureza del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.
154. El método según realizaciones 151, en el que el CBD, CBDA o CBDV tiene una pureza del 90% o

más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.

155. El método según realizaciones 151, en el que el THC, THCA, o THCV tiene una pureza del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.
156. La composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 68, 69, 143 ó 144, en la que el cannabinoide purificado es CBG, CBGA, CBGV, CBD, CBDA, CBDV, THC, THCA o THCV o cualquier combinación de los mismos.
157. La composición farmacéutica según la realización 156, en la que el cannabinoide purificado es CBGA o CBGV que tiene una pureza del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.
158. La composición farmacéutica según la realización 156, en la que el cannabinoide purificado es CBG que tiene una pureza del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.
159. La composición farmacéutica según la realización 156, en el que el cannabinoide purificado es THC, THCA o THCV que tiene una pureza del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.
160. La composición farmacéutica según la realización 156, en la que el cannabinoide purificado es CBD, CBDA, o CBDV que tiene una pureza del 90% o más, del 91% o más, del 92% o más, del 93% o más, del 94% o más, del 95% o más, del 96% o más, del 97% o más, del 98% o más o del 99% o más tal como se determina mediante la normalización de área de un perfil de HPLC o mediante un porcentaje de cuantificación de pureza con respecto a un patrón comercial certificado.
161. El método según una cualquiera de las realizaciones 1-155, en el que una preparación sustancialmente pura de uno o más cannabinoides se logra sin el uso una técnica cromatográfica.
162. El método según la realización 161, en el que una preparación sustancialmente pura de CBGA o CBGV se logra sin el uso de una técnica cromatográfica.
163. El método según la realización 161, en el que una preparación sustancialmente pura de CBG se logra

sin el uso de una técnica cromatográfica.

164. El método según la realización 161, en el que una preparación sustancialmente pura de CBD, CBDA, o CBDV se logra sin el uso de una técnica cromatográfica.

165. El método según la realización 161, en el que una preparación sustancialmente pura de THC, THCA o THCV se logra sin el uso de una técnica cromatográfica.

EJEMPLOS

[113] Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para fines ilustrativos únicamente con el fin de facilitar una comprensión más completa de las realizaciones representativas ahora contempladas. Estos ejemplos no deben interpretarse como que limitan ninguna de las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva, incluyendo aquellas que pertenecen a los compuestos, composiciones farmacéuticas o métodos y usos dados a conocer en el presente documento.

Ejemplo 1:
Purificación de cannabinoides CBD y CBDV usando cromatografía de partición centrífuga

[114] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal de la variedad Theresa con CBD/CBDV en 1 L de éter de petróleo (40-60 ºC pe) durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de éter de petróleo (40-60 ºC pe). Se filtró el material vegetal, y se evaporó el éter de petróleo completamente para lograr 9,1 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 9,1 g de extracto a 150ºC durante 2 horas obteniendo 8,7 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 8 g del extracto con hexano a un volumen de 50 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato CPC 1000 PRO (Gilson) antes denominado CPC-Quantum (Armen) de volumen de rotor de 1 L. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:14:6, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es de 200 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 350 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase etanólica). La ejecución completa dura 14 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que es de desde 10 minutos y una fase de extrusión de 4 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 2 L de hexano y 1,4 L de fase etanólica. El disolvente total usado es de desde 3,4 L por ejecución. Se obtienen 2,9 g de CBD en la fracción desde el minuto 4:55 hasta 7:20 y 0,9 g de CBDV en la fracción desde el minuto 7:20 hasta 10. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de la recristalización en éter de petróleo (40-60 ºC pe) el CBD o después del lavado o recristalización en éter de petróleo (40-60 ºC pe) o hexano a partir del CBDV.

Ejemplo 2:
Purificación de cannabinoides CBD y CBDA usando cromatografía de partición centrífuga

[115] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal de la variedad Sara con CBDA en 1 L de éter de petróleo (40-60 ºC pe) durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de éter de petróleo (40-60 ºC pe). Se filtró el material vegetal, y se evaporó el éter de petróleo completamente para lograr 15 g de extracto seco. Se disolvieron 8 g del extracto con hexano a un volumen de 50 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato CPC 1000 PRO (Gilson) antes denominado CPC-Quantum (Armen) de volumen de rotor de 1 L. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:14:6, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es de 200 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 350 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase etanólica). La ejecución completa dura 15 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que es de desde 11 minutos y una fase de extrusión de 4 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 2,2 L de hexano y 1,4 L de fase etanólica. El disolvente total usado es de desde 3,6 L por ejecución. Se obtienen 0,7 g de CBD en la fracción desde el minuto 5:31 hasta 7,20 y 3,7 g de CBDV en la fracción desde el minuto 7,20 hasta 11. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de la sequedad del CBDA y después de la recristalización en éter de petróleo (40-60 ºC pe) el CBD.

Ejemplo 3:

Purificación de cannabinoides CBG y CBGV usando cromatografía a contracorriente

[116] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal de la variedad Juani con CBG/CBGV en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 6 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 6 g de extracto a 150ºC durante 2 horas obteniendo 5,6 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 3,5 g del extracto con hexano a un volumen de 20 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato LabPrep CCC (AECS) en la bobina de 750 ml y 2,8 mm I.D. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:12:8, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es de 25 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 35 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase etanólica). La ejecución completa dura 75 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que dura 60 minutos y una fase de extrusión de 25 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 1,5 L de hexano y 0,875 L de fase etanólica. El disolvente total usado es de desde 2,375 L por ejecución. Se obtienen 0,7 g de CBG en la fracción desde el minuto 20 hasta 31 y 3,7 g de CBGV en la fracción desde el minuto 45 hasta 57. La fracción desde el minuto 32 hasta 45 contiene 0,1g de una mezcla de CBG/CBGV. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de la sequedad del CBGV y después de la recristalización en hexano para el CBG. Se recristalizó CBGV fácilmente en hexano con el fin de obtener una mayor pureza.

Ejemplo 4:

Purificación de cannabinoides THCA y THC usando cromatografía a contracorriente

[117] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal de la variedad Moniek con THC/THCA en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 26 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 26 g de extracto a 120ºC durante 2 horas obteniendo 24 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 2 g del extracto con hexano a un volumen de 20 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato LabPrep CCC (AECS) en la bobina de 750 ml y 2,8 mm I.D. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:17:3, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es 25 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 35 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase etanólica). La ejecución completa dura 70 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que dura 45 minutos y una fase de extrusión de 25 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 1,125 L de hexano y 0,875 L de fase etanólica. El disolvente total usado es de desde 2 L por ejecución. Se obtienen 0,8 g de THCA en la fracción desde el minuto 30 hasta 35 y 0,25 g de THC en la fracción desde el minuto 38 hasta 43. La fracción desde el minuto 35 hasta 38 contiene 0,2 g de una mezcla de THCA/THC. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de sequedad. Puede recristalizarse THCA en heptano con el fin de aumentar la pureza a mayores porcentajes.

Ejemplo 5:

Purificación de cannabinoides THC, THCV y CBV (CBNV) usando cromatografía a contracorriente

[118] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal del cultivo experimental por polinización cruzada 60,1 /4/4/8 x 51,2/8/2 con THC/THCV en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 9 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 9 g de extracto a 120ºC durante 2 horas obteniendo 7,9 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 1,5 g del extracto con hexano a un volumen de 20 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato LabPrep CCC (AECS) en la bobina de 750 ml y 2,8 mm I.D. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:17:3, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es 25 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 35 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase etanólica). La ejecución completa dura 75 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que dura 50 minutos y una fase de extrusión de 25 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 1,250 L de hexano y 0,875 L de fase etanólica. El disolvente total usado es de desde 2,125 L por ejecución. Se obtienen 0,6 g de THC en la fracción desde el minuto 22 hasta 27 y 0,15 g de THCV en la fracción desde el minuto 32 hasta 38. La fracción desde el minuto 27 hasta 32 contiene 0,1 g de una mezcla de THC/THCV. La fracción

desde el minuto 40 hasta 48 contiene 0,035 g de CBV. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de sequedad.

Ejemplo 6:

Purificación de cannabinoides THC + THCV usando cromatografía a contracorriente

[119] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal del cultivo experimental por polinización cruzada 60,1 /4/4/8 x 51,2/8/2 con THC/THCV en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 9 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 9 g de extracto a 120ºC durante 2 horas obteniendo 7,9 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 0,5 g del extracto con hexano a un volumen de 5 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato LabPrep CCC (AECS) en la bobina de 155 ml y 0,8 mm I.D. Se usa el sistema de disolvente bifásico de hexano:acetonitrilo a proporciones de 10:10, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es 8 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 15 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase de acetonitrilo). La ejecución completa dura 102 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que dura 90 minutos y una fase de extrusión de 12 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 0,720 L de hexano y 0,180 L de fase de acetonitrilo. El disolvente total usado es de desde 0,9 L por ejecución. Se obtienen 0,2 g de THC en la fracción desde el minuto 45 hasta 58 y 0,057 g de THCV en la fracción desde el minuto 65 hasta 83. La fracción desde el minuto 59 hasta 64 contiene 0,01 g de una mezcla de THC/THCV + CBCV. La fracción desde el minuto 39 hasta 45 contiene 0,04 g de THC + CBC. La pureza de las fracciones evaporadas que contienen un cannabinoide fue de > 95% después de sequedad.

Ejemplo 7:

Purificación de cannabinoides THC + THCV usando cromatografía a contracorriente

[120] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal del cultivo experimental por polinización cruzada 60,1 /4/4/8 x 51,2/8/2 con THC/THCV en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 9 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 9 g de extracto a 120ºC durante 2 horas obteniendo 7,9 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 0,5 g del extracto con hexano a un volumen de 5 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato LabPrep CCC (AECS) en la bobina de 155 ml y 0,8 mm I.D. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua a proporciones de 9 :1 : 9 :1, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es 8 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 15 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase de acetonitrilo). La ejecución completa dura 72 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que dura 60 minutos y una fase de extrusión de 12 minutos. El uso de disolvente por ejecución es

de desde 0,480 L de hexano:acetato de etilo y 0,180 L de acetonitrilo : fase acuosa. El disolvente total usado es de desde 0,660 L por ejecución. Se obtienen 0,21 g de THC en la fracción desde el minuto 22 hasta 37 y 0,051 g de THCV en la fracción desde el minuto 47 hasta 58. La fracción desde el minuto 38 hasta 46 contiene 0,01 g de una mezcla de THC/THCV. La pureza de las fracciones evaporadas que contienen un cannabinoide fue de > 95% después de sequedad.

Ejemplo 8:

Purificación de cannabinoides THC y THCA usando cromatografía de partición centrífuga

[121] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal de la variedad Moniek con THC/THCA en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 26 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 26 g de extracto a 120ºC durante 2 horas obteniendo 24 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 5 g del extracto con hexano a un volumen de 50 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato CPC 1000 PRO (Gilson) antes denominado CPC-Quantum (Armen) de volumen de rotor de 1 L. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:14:6, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es de 200 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 350 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase etanólica). La ejecución completa dura 13 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que es de desde 9 minutos y una fase de extrusión de 4 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 1,8 L de hexano y 1,4 L de fase etanólica. El disolvente total usado es de desde 3,2 L por ejecución. Se obtienen 2,9 g de THCA en la fracción desde el minuto 4,45 hasta 5,40 y 0,7 g de una mezcla de THCA/THC en la fracción desde el minuto 5,40 hasta 7,20. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de la sequedad del THCA.

Ejemplo 9:

Purificación de cannabinoides THC y THCV usando cromatografía de partición centrífuga

[122] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal de la variedad Raquel con THC/THCV en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 16 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 16 g de extracto a 120ºC durante 2 horas obteniendo 14 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 4 g del extracto con hexano a un volumen de 50 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato CPC 1000 PRO (Gilson) antes denominado CPC-Quantum (Armen) de volumen de rotor de 1 L. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:14:6, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es de 200 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 350 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase etanólica). La ejecución

completa dura 15 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que es de desde 11 minutos y una fase de extrusión de 4 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 2,2 L de hexano y 1,4 L de fase etanólica. El disolvente total usado es de desde 3,6 L por ejecución. Se obtienen 2,4 g de THC en la fracción desde el minuto 6,25 hasta 7,25 y 0,42 g de THCV en la fracción desde el minuto 8,10 hasta 9,00. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de la sequedad del THC y THCV. Se purificaron los 14 g de extracto con 3 ejecuciones de CPC obteniendo 7,2 g de THC >95% de pureza y 1,25g de THCV >95% de pureza.

[123] Se purificó 1 g del grupo de fracciones desde el minuto 7,23 hasta 8,09 de las 3 ejecuciones anteriores, una mezcla de THC, THCV y CBN, mediante cromatografía flash sobre una columna de 120 g de sílice unida a C18 con agua:acetronitrilo como fase móvil en modo de gradiente a un flujo de 40 ml/min.

TIEMPO (min)	**% de agua (10% de acetonitrilo)**	**% de acetonitrilo (10% de agua)**
0	**35**	**65**
11	**15**	**85**
20	**0**	**100**
28	**0**	**100**
28,1	**35**	**65**

[124] La ejecución total fue de 28 minutos y el uso de disolvente total fue de 1,12 L. Se obtienen 0,3 g de THCV en la fracción desde el minuto 20,00 hasta 22,00, 0,2 g de CBN en la fracción desde el minuto 22,00 hasta 24,00 y 0,32 g de THC en la fracción desde el minuto 24,00 hasta 28,00. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de la sequedad del THCV y THC.

[125] Para purificar adicionalmente la fracción de THC, se purificaron 1,2 g del THC con pureza >90% pero contaminado con CBC con cromatografía flash sobre una columna de 120 g de sílice unida a C18 usando acetonitrilo:agua en modo de gradiente y una fase móvil a un flujo de 40 ml/min.

TIEMPO (min)	**% de agua (10% de acetonitrilo)**	**% de acetonitrilo (10% de agua)**
0	**35**	**65**
11	**15**	**85**
20	**0**	**100**
30	**0**	**100**
30,1	**35**	**65**

[126] La ejecución total fue de 30,1 minutos y el uso de disolvente total fue de 1,2 L. Se obtienen 1,1 g de THC en la fracción desde el minuto 24,00 hasta 28,00 y 0,05 g de CBC en la fracción desde el minuto 22,00 hasta 24,10. La pureza de la fracción evaporada fue de > 97,5% después de la sequedad del THC. Se hicieron 5 inyecciones de 1,2 g en la misma columna de 120 g de sílice unida a C18 obteniendo 5,4 g de THC > 97,5% de pureza.

Ejemplo 10:

Purificación de cannabinoides THC y THCV usando cromatografía de partición centrífuga

[127] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal de la variedad Raquel con THC/THCV en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 16 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 16 g de extracto a 120ºC durante 2 horas obteniendo 14 g de extracto descarboxilado. Se disolvieron 5 g del extracto con hexano a un volumen de 50 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato CPC 1000 PRO (Gilson) antes denominado CPC-Quantum (Armen) de volumen de rotor de 1 L. Se usa el sistema de disolvente bifásico de hexano:acetonitrilo a proporciones de 1:1, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano) es de 200 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 350 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase de acetonitrilo). La ejecución completa dura 31 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que es de desde 25 minutos y una fase de extrusión de 4 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 5,0 L de hexano y 1,4 L de fase de acetonitrilo. El disolvente total usado es de desde 6,4 L por ejecución. Se obtienen 2,3 g de THC en la fracción desde el minuto 13,23 hasta 17,30 y 0,51 g de THCV en la fracción desde el minuto 21,55 hasta 24,10. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de la sequedad del THC y THCV.

Ejemplo 11:

Purificación de cannabinoides THC y THCV usando cromatografía de partición centrífuga

[128] Se llevó a cabo la maceración de 100 g de material vegetal de la variedad Raquel con THC/THCV en 1 L de hexano durante una hora. Se repitió este procedimiento dos veces con 0,75 L de hexano. Se filtró el material vegetal, y se evaporó el hexano completamente para lograr 16 g de extracto seco. Se descarboxilaron estos 16 g de extracto a 120ºC durante 2 horas obteniendo 14 g de extracto descarboxilado. 5 g del extracto se disolvieron con hexano a un volumen de 50 ml y luego se usaron como muestra para inyección en el aparato CPC 1000 PRO (Gilson) antes denominado CPC-Quantum (Armen) de volumen de rotor de 1 L. Se usa el sistema de disolvente bifásico hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua a proporciones de 9:1:9:1, la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano: acetato de etilo) es de 200 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 350 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase de acetonitrilo:agua). La ejecución completa dura 21 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que es de desde 17 minutos y una fase de extrusión de 4 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 3,4 L de fase de hexano:acetato de etilo y 1,4 L de fase de acetonitrilo:agua. El disolvente total usado es de desde 4,8 L por ejecución. Se obtienen 2,0 g de THC en la fracción desde el minuto 13,23 hasta 17,30 y 0,40 g de THCV en la fracción desde el minuto 21,55 hasta

24,10. La pureza de las fracciones evaporadas fue de > 95% después de la sequedad del THC y > 90% del THCV. Se purificaron los 14 g de extracto mediante 3 ejecuciones de CPC obteniendo 1,2 g de fracción de THCV.

[129] Para purificar adicionalmente la fracción de THCV, se purificaron 1,2 g de THCV con pureza >90% pero contaminado con CBN con cromatografía flash sobre una columna de 120 g de sílice C18 usando acetonitrilo:agua en modo de gradiente y una fase móvil a un flujo de 40 ml/min.

TIEMPO (min)	**% de agua (10% de acetonitrilo)**	**% de acetonitrilo (10% de agua)**
0	**35**	**65**
11	**15**	**85**
20	**0**	**100**
24	**0**	**100**
24,1	**35**	**65**

[130] La ejecución total fue de 24 minutos y el uso de disolvente total fue de 0,96 L. Se obtienen 0,84 g de THCV en la fracción desde el minuto 20,00 hasta 22,00 y 0,40 g de CBN en la fracción desde el minuto 22,00 hasta 24,10. La pureza de la fracción evaporada fue de > 95% después de la sequedad del THCV.

[131] El material de partida es extracto de cannabis (cualquier disolvente se usa en la producción del extracto) y si se descarboxila o no, incluso si se "winteriza" (disuelto en etanol, se enfría a 4ºC o -20ºC y se filtra a partir del material precipitado) o no.

[132] Se usan diferentes proporciones de los disolventes en el sistema de disolvente bifásico dependiendo de qué cannabinoide quiera purificarse: para purificar THC, THCA, THCV, THCVA, CBN o CBV se usa el sistema bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:17:3 en volumen o pentano:acetonitrilo o hexano:acetonitrilo con o sin el uso de acetato de etilo y o agua como modificadores. Para purificar CBD, CBDA, CBDVA y/o CBDV se usa el sistema bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:14:6 en volumen. Para purificar CBG, CBGA, CBGVA y/o CBGV se usa el sistema bifásico hexano:etanol:agua a proporciones de 20:12:8 en volumen.

[133] Se usa un aparato CPC-Quantum (ARMEN) o CPC 1000 PRO (GILSON) de volumen de rotor de 1 L, la inyección de muestra es de 50 ml (el g de extracto depende del tipo de extracto y sistema de disolvente usado), la velocidad de flujo de la fase móvil (fase de hexano o pentano) es de 200 ml/min durante la ejecución, y se cambia a 350 ml/min en la extrusión y cambio de la fase estacionaria (fase de acetonitrilo o etanólica). La ejecución completa varía desde 12 a 31 minutos, con 2 fases: ejecución con fase móvil de bombeo que es de desde 8 hasta 27 minutos y una fase de extrusión de 4 minutos. El uso de disolvente por ejecución es de desde 1,6 hasta 5,4 L de fase de hexano y 1,4 L de fase de acetonitrilo o etanólica. El disolvente total usado es de desde 3 hasta 6,8 por ejecución.

[134] Usando extractos con el principal cannabinoide a 40% hasta 60%, la carga máxima de un extracto de tipo THC es de 5 g/l de rotor. La carga máxima para un extracto de tipo CBD es de 12 g/l de rotor. La carga máxima para un extracto de tipo CBG es de 15 g/l de rotor.

[135] Usando extractos con el principal cannabinoide a 40% hasta 60%, el rendimiento o recuperación máxima de un extracto de tipo THC en cannabinoide puro es de 2,8 g/ejecución. El rendimiento o recuperación máxima de un extracto de tipo CBD es de 6 g/ejecución. El rendimiento o recuperación máxima de un extracto de tipo CBG es de 7g/l de rotor.

[136] En resumen, debe entenderse que aunque algunos aspectos de la presente memoria descriptiva se resaltan en referencia a realizaciones específicas, un experto en la técnica apreciará rápidamente que estas realizaciones dadas a conocer son sólo ilustrativas de los principios del objeto dado a conocer en el presente documento. Por tanto, debe entenderse que el objeto dado a conocer no se limita en modo alguno a un compuesto, composición, artículo, aparato, metodología, protocolo y/o reactivo particular, etc., descrito en el presente documento, a menos que se declare expresamente como tal. Además, los expertos habituales en la técnica reconocerán que determinados cambios, modificaciones, permutaciones, alteraciones, adiciones, sustracciones y subcombinaciones de los mismos pueden elaborarse según las enseñanzas en el presente documento sin alejarse del espíritu de la presente memoria descriptiva. Por tanto, se pretende que las siguientes reivindicaciones adjuntas y reivindicaciones introducidas en el futuro se interprete que incluyen todos de tales cambios, modificaciones, permutaciones, alteraciones, adiciones, sustracciones y subcombinaciones como que están dentro de su auténtico espíritu y alcance.

[137] Determinadas realizaciones de la presente invención se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, variaciones a estas realizaciones descritas resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la anterior descripción. El inventor espera que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la presente invención se practique de otro modo al descrito específicamente en el presente documento. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto enumerado en las reivindicaciones adjuntas a la presente según lo permita la ley aplicable. Además, cualquier combinación de las realizaciones descritas anteriormente en todas las posibles variaciones de las mismas se abarca por la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o a menos que se contradiga claramente por el contexto.

[138] Las agrupaciones de realizaciones, elementos o etapas alternativas de la presente invención no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede referirse a y reivindicarse individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo dados a conocer en el presente documento. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo puedan incluirse en, o eliminarse de, un

grupo por motivos de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquier inclusión o eliminación de este tipo, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo tal como se modifica, cumpliendo así la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

[139] A menos que se indique de otro modo lo contrario, todos los números que expresan una característica, punto, cantidad, parámetro, propiedad, término, y así sucesivamente usados en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones deben entenderse como que se modifican en todos los casos por el término “aproximadamente”. Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa que la característica, punto, cantidad, parámetro, propiedad o término así calificado abarca un intervalo de más o menos el diez por ciento por encima y por debajo del valor de la característica, punto, cantidad, parámetro, propiedad o término declarado. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar. Por ejemplo, como los instrumentos de espectrometría de masas pueden variar ligeramente en la determinación de la masa de un analito dado, el término "aproximadamente" en el contexto de la masa de un ion o la razón masa/carga de un ion se refiere a +/- 0,50 unidades de masa atómica. Por lo menos, y no como un intento de limitar la solicitud de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada indicación numérica debe interpretarse al menos a la luz del número de cifras significativas notificado y aplicando técnicas de redondeo comunes.

[140] El uso de los términos “podría” o “puede” en referencia a una realización o aspecto de una realización también portan el significado alternativo de “podría no“ o “puede no”. Como tal, si la presente memoria descriptiva da a conocer que una realización o un aspecto de una realización podría o puede incluirse como parte del objeto de la invención, entonces la limitación negativa o condición de exclusión también se pretende explícitamente, lo que significa que una realización o un aspecto de una realización podría no o puede no incluirse como parte del objeto de la invención. De manera similar, el uso del término “opcionalmente” en referencia a una realización o aspecto de una realización significa que tal realización o aspecto de la realización puede incluirse como parte del objeto de la invención o puede no incluirse como parte del objeto de la invención. Si tal limitación negativa o condición de exclusión se aplica, se basará en si la limitación negativa o condición de exclusión se enumera en el objeto reivindicado.

[141] Aun cuando los intervalos y valores numéricos que exponen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los intervalos y valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se notifican tan precisamente como sea posible. Cualquier valor o intervalo numérico, sin embargo, contiene inherentemente determinados errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de pruebas. La enumeración de intervalos numéricos de valores en el presente documento se pretende meramente que sirva como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor numérico separado que se encuentra dentro del intervalo. A menos que se

indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual de un intervalo numérico se incorpora en la presente memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento.

[142] Los términos “un”, “una”, “el/la” y referencias similares usadas en el contexto de describir la presente invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Además, los indicadores ordinales, tales como “primero”, “segundo”, “tercero”, etc., para los elementos identificados se usan para distinguir entre los elementos, y no indican o implican un número requerido o limitado de tales elementos, y no indican una posición u orden particular de tales elementos a menos que se declare específicamente lo contrario. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o a menos que se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en el presente documento se pretende meramente que ilustre mejor la presente invención y no plantea una limitación sobre el alcance de la invención de otro modo reivindicado. Ningún lenguaje en la presente memoria descriptiva debe interpretarse como que indica cualquier elemento no revindicado esencial para la práctica de la invención.

[143] Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea tal como se presentan o añaden por enmienda, el término de transición de extremo abierto “que comprende” (y frases de transición de extremo abierto equivalentes del mismo como que incluye, que contiene y que tiene) abarca todos los elementos, limitaciones, etapas y/o características expresamente enumerados solos o en combinación con un objeto no enumerado; los elementos, limitaciones y/o características nombrados son esenciales, pero puede añadirse otros elementos, limitaciones y/o características no nombrados y todavía formar un constructo dentro del alcance de la reivindicación. Las realizaciones específicas dadas a conocer en el presente documento pueden limitarse adicionalmente en las reivindicaciones usando las frases de transición de extremo cerrado “que consiste en” o “que consiste esencialmente en” en lugar de o como enmienda para “que comprende”. Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea tal como se presentan o añaden por enmienda, la frase de transición de extremo cerrado “que consiste en” excluye cualquier elemento, limitación, etapa o característica no enumerada expresamente en las reivindicaciones. La frase de transición de extremo cerrado “que consiste esencialmente en” limita el alcance de una reivindicación a los elementos, limitaciones, etapas y/o características expresamente enumerados y cualesquiera otros elementos, limitaciones, etapas y/o características que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) del objeto reivindicado. Por tanto, el significado de la frase de transición de extremo abierto “que comprende” se define como que abarca todos los elementos, limitaciones, etapas y/o características específicamente enumerados así como cualesquiera no especificados adicionales opcionales. El significado de la fase de transición de extremo cerrado “que consiste en” se define como

que sólo incluye aquellos elementos, limitaciones, etapas y/o características específicamente enumerados en la reivindicación mientras que el significado de la fase de transición de extremo cerrado “que consiste esencialmente en” se define como que sólo incluye aquellos elementos, limitaciones, etapas y/o características específicamente enumerados en la reivindicación y aquellos elementos, limitaciones, etapas y/o características que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) del objeto reivindicado. Por tanto, la frase de transición de extremo abierto “que comprende” (y frases de transición de extremo abierto equivalentes de la misma) incluye dentro su significado, como caso limitativo, el objeto reivindicado especificado por las frases de transición de extremo cerrado “que consiste en” o “que consiste esencialmente en”. Como tales realizaciones describen en el presente documento o así reivindicadas con la frase “que comprende” se describen expresamente o de manera no ambigua inherentemente, se permiten y soportan en el presente documento para las frases “que consiste esencialmente en” y “que consiste en”.

[144] Todas las patentes, publicaciones de patente y otras publicaciones a las que se hace referencia y se identifican en la presente memoria descriptiva se incorporan de manera individual y expresamente en el presente documento como referencia en su totalidad con el fin de describir y dar a conocer, por ejemplo, las composiciones y metodologías descritas en tales publicaciones que pueden usarse en relación con la presente invención. Estas publicaciones se proporcionan solamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este aspecto debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen el derecho de antedatar tal divulgación en virtud de una invención anterior o por cualquier otro motivo. Todas las declaraciones en cuanto a la fecha o representación en cuanto al contenido de estos documentos se basan en la información disponible para los solicitantes y no constituye ninguna admisión en cuanto al grado de corrección de las fechas o contenido de estos documentos.

[145] Por último, la terminología usada en el presente documento es para los fines de describir realizaciones particulares únicamente, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones. Por consiguiente, la presente invención no se limita a lo precisamente mostrado y descrito.

REIVINDICACIONES

1. Un método para purificar uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal que incluye una planta, una resina vegetal o un extracto vegetal, consistiendo el método esencialmente en las siguientes etapas:
   (a) incubar el material vegetal con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a) o, CO_2 líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de los mismos para formar una mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides del material vegetal, en el que la mezcla de disolvente tiene un volumen original;
   (b) para extractos de tipo THC, añadir a la mezcla de disolvente un sistema de disolvente bifásico seleccionado del grupo que consiste en hexano:etanol:agua, pentano:acetonitrilo y hexano:acetonitrilo, en el que el sistema de pentano:acetonitrilo y el sistema de hexano:acetonitrilo incluyen opcionalmente acetato de etilo y/o agua como modificador; para extractos de tipo CBD, añadir al extracto un sistema de disolvente bifásico de hexano:etanol:agua; y para extractos de tipo CBG, añadir al extracto un sistema de disolvente bifásico de hexano:etanol:agua; y
   (c) realizar cromatografía líquido-líquido usando un sistema de disolvente bifásico de la etapa b), purificando de ese modo el uno o más cannabinoides.

2. El método según la reivindicación 1, en el que para los extractos de tipo THC el sistema de disolvente bifásico es hexano:etanol:agua está a una razón de (20:17:3) en volumen.

3. El método según la reivindicación 1, en el que para los extractos de tipo THC el sistema de disolvente bifásico es pentano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua a una razón de desde (10:0:10:0) hasta (7:3:7:3) en volumen.

4. El método según la reivindicación 1, en el que para los extractos de tipo THC el sistema de disolvente bifásico es hexano:acetato de etilo:acetonitrilo:agua a una razón de desde (10:0:10:0) hasta (7:3:7:3) en volumen.

5. El método según la reivindicación 1, en el que para los extractos de tipo CBD el sistema de disolvente bifásico es hexano:etanol:agua a una razón de (20:14:6) en volumen.

6. El método según la reivindicación 1, en el que para los extractos de tipo CBG el sistema de disolvente bifásico es hexano:etanol:agua a una razón de a una razón de (20:12:8) o (20:13:7) en volumen.

7. El método según la reivindicación 1, en el que un extracto de quimiotipo I o II *Cannabis sativa* L. se usa para purificar THC, THCA, THCV, THCVA, CBN o CBV y fraccionar los cannabinoides de tipo CBD y de tipo CBG.

8. El método según la reivindicación 1, en el que un extracto de quimiotipo II o III *Cannabis sativa* L. se usa para purificar CBD, CBDA, CBDVA o CBDV y fraccionar los cannabinoides de tipo THC y de tipo CBG.

9. El método según la reivindicación 1, en el que un extracto de quimiotipo IV *Cannabis sativa* L. se usa para purificar CBG, CBGA, CBGVA o CBGV y fraccionar los cannabinoides de tipo CBD y de tipo THC.

10. El método según la reivindicación 1, en el que la cromatografía líquido-líquido es cromatografía de partición centrífuga (CPC) o es cromatografía a contracorriente (CCC).

11. El método según la reivindicación 1, en el que después de la etapa a) la mezcla de disolvente se reduce hasta sequedad o hasta aproximadamente el 50% o menos del volumen original de la mezcla de disolvente en la etapa (a) concentrando de ese modo el uno o más cannabinoides antes de la cromatografía líquido-líquido.

12. El método según la reivindicación 1, en el que la mezcla de disolvente de la etapa (a) se purifica antes de la etapa (b).

13. El método según la reivindicación 1, en el que antes de la etapa (a), el uno o más cannabinoides presentes en el material vegetal se descarboxilan calentando el material vegetal.

14. El método según la reivindicación 11, en el que después de que la mezcla de disolvente se reduce hasta sequedad, un producto de extracto seco de la mezcla de disolvente se disuelve en etanol, se enfría a una temperatura de desde -20°C hasta 4°C, se filtra para eliminar material precipitado y se reduce hasta sequedad antes de la purificación mediante cromatografía líquido-líquido.

15. El método según la reivindicación 10, que usa un diseño de rotor Quantum CPC o CPC PRO.

16. El método según la reivindicación 10, que usa un diseño de rotor Quantum CPC o CPC PRO, en el que el tiempo total de ejecución es de 12-20 minutos, independiente del volumen de rotor.

17. El método según la reivindicación 8, en el que el CBD, CBDA, CBDVA o CBDV se cristaliza después de la etapa de cromatografía líquido-líquido.

18. El método según la reivindicación 9, en el que el CBG, CBGA, CBGVA o CBGV se cristaliza después de la etapa de cromatografía líquido-líquido.

19. El método según la reivindicación 1, en el que el material vegetal se incuba en primer lugar con un disolvente no polar seleccionado del grupo que consiste en éter de petróleo, pentano, hexano y heptano para formar una mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides del material vegetal para formar la mezcla de disolvente.

20. El método según la reivindicación 1, en el que el material vegetal se incuba en primer lugar con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, éteres de petróleo, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, butano, propano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R134a) o, CO_2 líquido, subcrítico o supercrítico o mezclas de los mismos; se filtra, se decanta o se centrifuga; se reduce hasta sequedad; y luego se incuba con un disolvente no polar seleccionado del grupo que consiste en éter de petróleo, pentano, hexano y heptano para formar una mezcla de disolvente que extrae el uno o más cannabinoides del material vegetal para formar la mezcla de disolvente.

21. El método según la reivindicación 1, en el que después de la etapa (a) el uno o más cannabinoides presentes en el material y extractos vegetales se descarboxilan calentando la mezcla de disolvente, en el que la mezcla de disolvente es el volumen original, un volumen concentrado o un extracto seco obtenido de la evaporación hasta sequedad del volumen original de la mezcla de disolvente.

22. El método según la reivindicación 15, en el que el diseño de rotor es CPC 1000 PRO.

23. El método según la reivindicación 15, en el que el rotor tiene un volumen de rotor de 1 litro, una inyección de muestra de 50 ml, una velocidad de flujo de una fase móvil (fase de pentano o hexano) del sistema de disolvente bifásico de 200 ml/min durante la ejecución, y una velocidad de flujo de una fase estacionaria (la fase etanólica o de acetonitrilo) del sistema de disolvente bifásico de 350 ml/min durante la fase de extrusión de la ejecución.

24. El método según la reivindicación 1, en el que fracciones de THC contaminadas por CBC o las fracciones del THCV contaminadas con CBN se purifican de nuevo usando cromatografía sólido-líquido seleccionada del grupo que consiste en gravedad, flash o HPLC preparativa sobre fase estacionaria sólida de sílice recubierta con C-8 o C-18, usando un gradiente de fase líquida móvil de acetonitrilo:agua.

25. El método según la reivindicación 1, en el que el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en CBD, CBDA y CBDV.

26. El método según la reivindicación 1, en el que el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en CBG, CBGA y CBGV.

27. El método según la reivindicación 1, en el que el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en THC, THCA y THCV.

Métodos para purificar cannabinoides usando cromatografía líquido-líquido

RESUMEN

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para purificar uno o más cannabinoides a partir de un material vegetal usando sistemas de disolvente bifásico únicos y cromatografía líquido-líquido como cromatografía de partición centrífuga (CPC) o cromatografía a contracorriente (CCC). La presente memoria descriptiva también proporciona cannabinoides purificados tales como CBG, CBGA, CBGV, CBD, CBDA, CBDV, THC, THCA y THCV, composiciones que comprenden uno o más de estos cannabinoides producidos mediante el método dado a conocer, y métodos para tratar una enfermedad o estado empleando tales cannabinoides purificados y composiciones.