(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110997607 B
(45)授权公告日 2023.05.09

(21)申请号 201880050039.0
(22)申请日 2018.07.26
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110997607 A
(43)申请公布日 2020.04.10
(30)优先权数据
102017000085508 2017.07.26 IT
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/070275 2018.07.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/020738 EN 2019.01.31
(73)专利权人 意纳科有限责任公司
地址 意大利米兰
(72)发明人 贾瓦尼·斯波纳蒂
卢瓦纳·瓦尼奥利
马里纳·马图利
芭芭拉·费布鲁阿里
雅格布·奇尼
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 卓晓曦 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07C 37/00(2006.01)
C07D 311/80(2006.01)
C07C 37/70(2006.01)
C07C 37/82(2006.01)
C07C 39/23(2006.01)
B01D 11/04(2006.01)
(56)对比文件
US 2016214920 A1,2016.07.28
US 2015038567 A1,2015.02.05
US 2015203434 A1,2015.07.23
US 2016002133 A1,2016.01.07
CN 106278828 A,2017.01.04
WO 2016153347 A1,2016.09.29
US 2006167283 A1,2006.07.27
CN 106831353 A,2017.06.13
审查员 杨森杰

权利要求书2页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

用于从工业大麻类生产大麻素的方法

(57)摘要

本发明描述了一种用于借助于提取,随后以下两种可选择的工作工艺从工业大麻生产(-)-大麻二酚(CBD)的工艺:工艺A,所述工艺A提供用溶剂首先提取至碱性pH并且然后提取至酸性pH,以分离羧基形式的CBD,该羧基形式的CBD然后经历脱羧;以及工艺B,所述工艺B提供蜡和沥青的消除以及然后通过色谱法的纯化。在两种可选择的工作工艺结束时,CBD以高纯度结晶形式结晶而获得。

CN 110997607 B

1.一种用于生产大麻二酚(CBD)或另一种中性大麻素的工艺,所述工艺包括:

i)在0℃和溶剂的回流温度之间的温度使含有CBD和/或CBDA或所述另一种中性大麻素的生物质或者呈羧酸的形式的生物质与提取溶剂接触持续至少10分钟,以在生物质去除之后获得提取溶液;所述提取溶剂选自由以下组成的组:戊烷、己烷、庚烷、辛烷、甲基环己烷、丙酮、丙醇、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷及其混合物;

根据工艺A继续,所述工艺A包括:

ii-a)使所述提取溶液与水-醇溶液接触,并且用碱性溶液将pH调节至7.5-12.5,以在相分离之后,获得第一水-醇相和第一有机相;如果所述提取溶剂是水混溶的溶剂,则还添加选自由以下组成的组的第一水不混溶的溶剂:戊烷、己烷、庚烷、甲基环己烷及其混合物;

iii-a)使所述第一水-醇相与第二水不混溶的溶剂和适合于使pH达到2.0-6.5的酸溶液接触,以获得第二有机相和第二水-醇相;所述第二水不混溶的溶剂选自由以下组成的组:戊烷、己烷、庚烷、甲基环己烷及其混合物;

iv-a)将所述第二有机相浓缩,并且使所得到的油在65℃和180℃之间的温度经历加热持续至少10分钟的时间段,以获得CBDA到CBD的脱羧;

或者根据工艺B继续,所述工艺B包括:

ii-b)将所述提取溶液浓缩直到获得提取油,并且在小于20℃的温度使所述提取油与醇接触持续至少10分钟,以获得提取物和蜡的悬浮液,所述醇选自由以下组成的组:甲醇、乙醇、丙醇及其混合物;

iii-b)将所述悬浮液过滤并浓缩以获得无蜡提取油,并且使所述无蜡提取油与水不混溶的溶剂和水-醇溶液接触,以获得含有无蜡且无沥青的提取物的有机相和水-醇、含有沥青的相;

iv-b)将所述含有无蜡且无沥青的提取物的有机相浓缩,并且使用洗脱剂相经历硅胶色谱法,并且收集含有CBD或所述另一种中性大麻素的级分;

以及用以下结束

v)使CBD或所述另一种中性大麻素从选自由戊烷、己烷、庚烷、辛烷、甲基环己烷及其混合物组成的组的第三水不混溶的溶剂中结晶。

2.根据权利要求1所述的工艺,其中所述生物质选自由以下组成的组:大麻、Antal、Armanca、Beniko、Bialobrzeskie、Cannakomp、Carma、Carmagnola、Carmaleonte、Chamaeleon、Codimoro、CS、Dacia Sacuieni、Delta-Ilosa、Delta-405、Denise、Diana、Dioica 88、Eletta Campana、Epsilon 68、Fedora 17、Felina 32、Férimon、Fibranova、Fibrol、Finola、Futura 75、Ivory、KC Bonusz、KC Dora、KC Virtus、KC Zuzuna、Kompolti、KompoltiHibrid TC、Lipko、Lovrin 110、Marcello、Markant、Monica、Rajan、Ratza、Santhica 23、Santhica 27、Santhica 70、SecuieniJubileu、Silvana、Szarvasi、Tiborszallasi、Tisza、Tygra、Uniko B、Uso-31、Wielkopolkie、Wojko、Zenit。

3.根据权利要求1或2所述的工艺,其中所述生物质在经历溶剂提取之前被微粉化。

4.根据权利要求1或2所述的工艺,其中进行所述工艺A,进行步骤(i)处的提取,同时保持大麻属物种与选自由戊烷、己烷、庚烷、辛烷、甲基环己烷及其混合物组成的组的提取溶剂接触;并且提取在0℃和35℃之间的温度进行持续至少10分钟的时间段。

5.根据权利要求1或2所述的工艺,其中进行所述工艺A,步骤(ii-a)的所述水-醇溶液

使得所述醇选自由乙醇、甲醇组成的组，pH通过添加碱性溶液来调节在8.0和8.5之间。

6.根据权利要求1或2所述的工艺，其中进行所述工艺A，步骤(iii-a)的pH通过添加乙酸溶液来调节在4.5和5.5之间。

7.根据权利要求1或2所述的工艺，其中进行所述工艺A，在步骤(ii-a)结束时获得的所述第一有机相经历所述工艺B的步骤(ii-b)-(iv-b)，并且由此获得的CBD然后经历结晶。

8.根据权利要求1或2所述的工艺，其中进行所述工艺B，进行步骤(i)处的提取，同时保持大麻属物种与提取溶剂在所述溶剂的回流温度接触持续至少10分钟，所述提取溶剂选自由丙酮、丙醇、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、甲苯、正己烷或己烷-异构体混合物组成的组。

9.根据权利要求1或2所述的工艺，其中进行所述工艺B，在步骤(ii-b)中，所使用的醇是甲醇，同时将温度保持在4℃-10℃，持续至少10分钟的时间段。

10.根据权利要求1或2所述的工艺，其中进行所述工艺B，在步骤(iii-b)中，通过在搅拌下添加溶剂和水-醇溶液从所述无蜡提取油中除去沥青，所述溶剂选自由甲苯、戊烷、己烷、庚烷、辛烷及其混合物组成的组；其中所述醇选自由乙醇和甲醇组成的组。

11.根据权利要求1或2所述的工艺，其中按照所述工艺B，在步骤(iv-b)中，所述洗脱剂相是以在20:1和5:1之间的比的己烷和乙酸乙酯混合物，所述己烷为正己烷或异构体混合物。

用于从工业大麻类生产大麻素的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及从植物基质中提取大麻素的领域;特别地,本发明涉及从大麻类(hemp type)中提取(-)-大麻二酚(CBD)并且以高纯度晶体的形式获得。

[0002] 背景

[0003] 大麻素或大麻酚是天然来源的化学品并且在生物化学上被分类为萜酚类(terpenophenols)。它们是通过与大麻素受体相互作用的能力而统一的化合物。

[0004] 对于术语大麻素,它通常被识别为存在于大麻(Cannabis sativa)中的化学化合物家族。

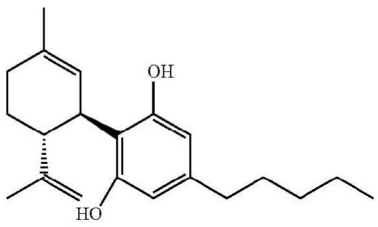
[0005] 迄今为止,已经鉴定出约七十种此类化合物,在此类化合物中最重要的是:

[0006] 四氢大麻酚(THC,Δ9-THC)、大麻二酚(CBD)、四氢次大麻酚(tetrahydrocannabivarin)(THCV)、大麻酚(CBN)、大麻环萜酚(cannabichromene)(CBC)、大麻环酚(cannabicyclol)(CBL)、大麻艾尔松(cannabielsoin)(CBE)、大麻萜酚(cannabigerol)(CBG)、大麻二醇(cannabinodiol)(CBND)、二羟基大麻酚(cannabitriol)(CBT)、次大麻酚(cannabivarin)(CBV)、次大麻二酚(cannabidivarin)(CBDV)、次大麻色酚(cannabichromevarin)(CBCV)、次大麻萜酚(cannabigerovarin)(CBGV)和大麻萜酚单乙醚(cannabigerol monoethyl ether)(CBGM)。

[0007] 最近,从大麻中提取的具有标准化大麻素含量(THC和CBD)的药物Sativex已经被投放到市场上。

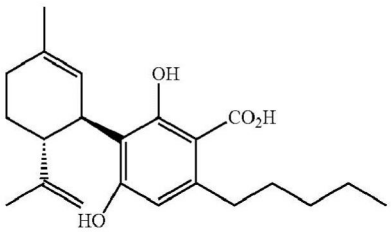
[0008] 大麻素在大麻植物(Cannabis sativa hemp plant)中以其羧基衍生物大麻素羧酸的形式存在,所谓的"中性大麻素"通过脱羧,即CO_2消除,从大麻素羧酸衍生。因此,例如,大麻二酚(CBD)通过大麻二酚酸(CBDA)脱羧来形成。

[0009]



(-)-CBD

2-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯基)-5-戊基苯-1,3-二醇



大麻二酚酸(CBDA)

2,4-二羟基-3-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)-环己-2-烯基)-6-戊基苯甲酸

[0010] (-)-大麻二酚(CBD)可以在植物中以其酸性形式(CBDA)和以脱羧形式(CBD)两者存在。生物质内大麻素的一种形式或另一种形式的较多或较少的存在可以取决于植物生长条件并因此取决于环境参数,和取决于用于后续加工和储存阶段的条件两者。在工业大麻(industrial hemp)的处理工艺中,生物质实际上可以经历干燥阶段,该干燥阶段由于加热可以导致大麻素(CBDA)的酸形式以其脱羧形式(CBD)脱羧。如果生物质在其使用之前储存持续较长时间,则脱羧过程可以甚至在低温(R.T.)发生。

[0011] 现有技术状态中已知的中性大麻素，特别是CBD的分离工艺(参见例如US2015/0038567中所描述的分离工艺)被证明是相当麻烦的，并且用可以容易地在工业规模上使用的工艺获得具有高纯度的中性大麻素不总是可能的。

[0012] 本发明的目的是提供用于从工业大麻类生产呈高纯度结晶形式的CBD或其他中性大麻素的工艺。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明通过用于生产CBD或其他中性大麻素的工艺解决了上文提及的问题，所述工艺包括：

[0015] i)在从0℃至溶剂的回流温度的温度使含有CBD和/或CBDA或所述其他中性大麻素的生物质或者呈羧酸的形式的生物质与提取溶剂接触持续至少10分钟，以在生物质去除之后获得提取溶液；所述提取溶剂选自由以下组成的组：戊烷、己烷、庚烷、辛烷、甲基环己烷、丙酮、丙醇、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷及其混合物；

[0016] 根据工艺(A)继续，所述工艺(A)包括：

[0017] ii-a)使提取溶液与水-醇溶液接触，并且用合适的碱性溶液将pH调节至7.5-12.5，以在相分离之后，获得第一水-醇相和第一有机相；在提取溶剂是水混溶的溶剂的情况下，还添加选自由以下组成的组的第一水不混溶的溶剂：戊烷、己烷、庚烷、甲基环己烷及其混合物；

[0018] iii-a)使第一水-醇相与第二水不混溶的溶剂和适合于使pH达到2.0-6.5的酸溶液接触，以获得第二有机相和第二水-醇相；所述第二水不混溶的溶剂选自由以下组成的组：戊烷、己烷、庚烷、甲基环己烷及其混合物；

[0019] iv-a)将第二有机相浓缩，并且使所得到的油在65℃和180℃之间的温度经历加热持续至少10分钟的时间，以获得CBDA到CBD的脱羧；

[0020] 或者根据工艺(B)继续，所述工艺(B)包括：

[0021] ii-b)将提取溶液浓缩直到获得提取油，并且在小于20℃的温度使提取油与醇接触持续至少10分钟，以获得提取物和蜡的悬浮液，所述醇选自由以下组成的组：甲醇、乙醇、丙醇及其混合物；

[0022] iii-b)将悬浮液过滤并浓缩以获得无蜡提取油，并且使无蜡提取油与水不混溶的有机溶剂和水-醇溶液接触以获得含有无蜡且无沥青的提取物(wax-and pitch-free extract)的有机相和含有沥青的水-醇相；

[0023] iv-b)将含有无蜡且无沥青的提取物的有机相浓缩，并且使用合适的洗脱剂相经历硅胶色谱法，并且收集含有CBD或所述其他中性大麻素的级分；

[0024] 并且用以下结束

[0025] v)使CBD或所述其他中性大麻素从选自由戊烷、己烷、庚烷、辛烷、甲基环己烷及其混合物组成的组的第三水不混溶的溶剂中结晶。

[0026] 令人惊讶地，已经看到本发明中描述的(-)-大麻二酚(CBD)提取和分离方法可以通过本文中定义为工艺A和工艺B的两种工艺中的任一种被应用于具有酸性形式(CBDA)和脱羧形式(CBD)的任何比的“生物质”。

[0027] 应当注意的是，由于其特定的简单性，工艺A被指示用于服从更严格的规则的制药领域中的加工。

[0028] 除了回收CBD之外,工艺B还适用于获得其他大麻素(例如CBG、CBN等)。

[0029] 发明的详细说明

[0030] 根据本发明,戊烷、己烷、庚烷和辛烷溶剂意图作为正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷或其异构体混合物。

[0031] 优选地,根据本发明,所使用的原料(即生物质)是工业大麻(大麻物种;苜蓿亚种)。作为替代方案并且同样优选地,可以使用工业大麻类,例如:Antal、Armanca、Beniko、Bialobrzeskie、Cannakomp、Carma、Carmagnola、Carmaleonte、Chamaeleon、Codimoro、CS、Dacia Sacuieni、Delta-Ilosa、Delta-405、Denise、Diana、Dioica 88、Eletta Campana、Epsilon 68、Fedora 17、Felina 32、Férimon、Fibranova、Fibrol、Finola、Futura 75、Ivory、KC Bonusz、KC Dora、KC Virtus、KC Zuzuna、Kompolti、KompoltiHibrid TC、Lipko、Lovrin 110、Marcello、Markant、Monica、Rajan、Ratza、Santhica 23、Santhica 27、Santhica 70、SecuieniJubileu、Silvana、Szarvasi、Tiborszallasi、Tisza、Tygra、Uniko B、Uso-31、Wielkopolkie、Wojko、Zenit。

[0032] 生物质优选地在根据本发明的工艺经历溶剂提取之前被微粉化。

[0033] 工艺A:

[0034] 优选地,CBDA和CBD提取通过保持大麻与溶剂接触而发生,所述溶剂合适地选自由戊烷、己烷、庚烷、辛烷、甲基环己烷及其混合物组成的组;更优选地使用己烷(正己烷或异构体混合物)作为提取溶剂。

[0035] 根据工艺A的提取优选地在0℃和35℃之间、更优选地在10℃和25℃之间的温度发生,持续至少10分钟的时间。

[0036] 根据本发明的工艺A,酸形式(CBDA)通过添加水-醇溶液与脱羧形式(CBD)和与杂质分离,其中所述醇合适地选自由乙醇、甲醇组成的组,优选地是甲醇。分离通过在搅拌下添加合适的碱性溶液、优选地使用30%NaOH溶液,使pH在7.5和12.5之间、更优选地在8.0和8.5之间、甚至更优选地在8.2和8.3之间来发生。已经观察到,pH 8.2-8.3是特别有利的,以便不允许在水醇相中提取,还有时存在脂肪酸诸如ω-3或ω-6,甚至在起始生物质中以大量存在。

[0037] 回收第一水-醇相,并且通过在搅拌下添加第二或多或少非极性水不混溶的溶剂、优选地使用己烷(正己烷或异构体混合物)并且添加酸溶液、优选地使用乙酸溶液,使pH在6.5和2.0之间、优选地在4.5和5.5之间、甚至更优选地在4.8和5.2之间来提取CBDA。

[0038] 第二有机相被浓缩成油,并且在其中所含有的CBDA在将油在65℃和180℃之间的温度保持持续至少10分钟的时间的情况下被脱羧成CBD。

[0039] 然后使CBD结晶。

[0040] 工艺B

[0041] CBDA和CBD提取通过在溶剂的回流温度保持大麻与溶剂接触持续至少10分钟的时间来发生,所述溶剂优选地选自由丙酮、丙醇、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、甲苯、正己烷或己烷-异构体混合物组成的组;更优选地是甲醇。如果需要,将悬浮液保持在搅拌下直到CBDA完全脱羧成CBD。

[0042] 悬浮液可以在回流下保持持续甚至60小时或更长时间。

[0043] 生物质通过过滤或离心分离,并且将含有CBD的溶液浓缩直至油。

[0044] 存在于提取溶液中的蜡通过添加醇、优选地使用甲醇，将温度保持在低于20℃、优选地4℃-10℃、甚至更优选地4℃持续至少10分钟的时间来消除。将悬浮液过滤，并且将无蜡溶液浓缩成油。

[0045] 通过在搅拌下添加适当选择的溶剂和水-醇溶液从油中除去沥青，所述溶剂选自由甲苯、戊烷、己烷、庚烷、辛烷及其混合物组成的组、优选地使用己烷(正己烷或异构体混合物)，其中所述醇适当地选自由乙醇和甲醇组成的组，优选地使用甲醇。

[0046] 己烷相被浓缩成油并且被装载到硅胶柱上，所述硅胶柱使用优选地己烷(正己烷或异构体混合物)和乙酸乙酯的混合物作为洗脱相，优选地以在20:1和5:1之间、甚至更优选地10:1的比。

[0047] 将含有纯化的CBD的级分汇集在一起并浓缩在油中，并且在其中含有的CBD被结晶。

[0048] 结晶

[0049] CBD的结晶，无论CBD是来自工艺A还是来自工艺B，通过在搅拌下添加与油重量相比的0.3-3体积、优选地0.5-1、甚至更优选地0.6体积的溶剂来实现。溶剂合适地选自由戊烷、己烷、庚烷、辛烷和甲基环己烷组成的组，优选地使用在小于30℃的温度持续至少10分钟的时间的己烷或庚烷(或它们的异构体的混合物)或甲基环己烷作为结晶溶剂。结晶任选地通过添加最小量的晶体CBD来触发。

[0050] 任选地，该结晶步骤可以通过在搅拌下添加相对于油重量的0.3-3体积、优选地0.5-2.5、还更优选地2体积的溶剂来重复第二次以获得具有甚至更高纯度的产物。

[0051] 本发明的有利方面是工艺A和工艺B可以被整合，因为从ii-b到iv-b的工艺步骤可以被应用于从工艺A的步骤ii-a获得的第一有机相，以回收在其中所含有的CBD或其他中性大麻素。

[0052] 根据以下实施方案可以更好地理解本发明。

[0053] 附图简述

[0054] 图1-示出了具有不同的在CBDA和CBD之间的比和相关的RT的两种大麻提取物的HPLC迹线(HPLC trace)。

[0055] 实验部分

[0056] 材料和方法

[0057] HPLC

[0058] 柱＝Thermo Accucore C18(100x 4.6mm;2.6μm)。

[0059] 温度＝50℃。

[0060] 洗脱相＝呈梯度-水(H_3PO_4 0.05%)/乙腈。

[0061] 检测器＝UV(200-210nm)。

[0062] RT(CBDA)＝约4分钟

[0063] RT(CBD)＝约5分钟

[0064] 实施例1:通过提取和分离大麻的酸性形式(CBDA)从具有约70/30的CBDA/CBD比的大麻中获得CBD(工艺A)(测试Q207D/394和Q207D/396)。

[0065] 从生物质中的己烷提取(测试Q207D/394)：

[0066] 将132Kg的己烷和40kg的微粉化的大麻引入到配备有搅拌轴的250升钢制带夹套

的反应器中,同时在20℃的温度搅拌持续4小时。

[0067] 在此时间之后,悬浮液已经从反应器中排出,并且在真空下以2个等分试样过滤。在每个等分试样中通过过滤器保留的生物质已经用10升的己烷洗涤。

[0068] 过滤的溶液已经被重新装载到反应器中,并且在<35℃的温度在真空下以最小可能的体积浓缩。已经获得7.48kg的含有508.64g的CBDA+125.7g的CBD的浓缩的溶液(通过HPLC分析获得的值)。

[0069] 浓缩的溶液已经保持在<30℃的温度用于后续阶段。

[0070] CBDA与CBD的分离(测试Q207D/396):

[0071] 已经在配备有搅拌轴的3升四颈玻璃烧瓶中引入1001.0g(含有77.7g的CBDA+16.8g的CBD)的浓缩的溶液、540ml的甲醇、810ml的软化水和5g亚硫酸氢钠。pH已经通过添加30%NaOH溶液(约125ml)在搅拌下被校正至12.0。整体已经被转移到分液漏斗中,用于将上部己烷相(1)与下部甲醇-水相(1)分离。

[0072] 分液漏斗已经被卸载,保持两相分离并且将上部己烷相(1)转移回四颈烧瓶中,在该四颈烧瓶中在搅拌的同时已经引入160ml的甲醇、240ml的软化水和5g亚硫酸氢钠。pH已经通过添加30%NaOH溶液被调节至12.5。

[0073] 整体已经被转移到分液漏斗中,用于将上部己烷相(2)与下部甲醇-水相(2)分离。

[0074] 两个甲醇-水相(1)和(2)已经被汇集到四颈烧瓶中,并且400ml的己烷已经被添加至其。pH已经通过添加冰乙酸在搅拌下被降低至5.5,并且整体已经被转移到分液漏斗中,以允许将上部己烷相(3)与下部甲醇-水相(3)分离。

[0075] 己烷相(2)已经被转移到4颈烧瓶中,并且相等体积的软化水已经被添加至其。pH已经通过添加冰乙酸在搅拌下被降低至5.5,并且整体已经被转移到分液漏斗中,用于将上部己烷相(4)与下部水相(4)分离。

[0076] 结果(HPLC分析):

[0077]

样品	重量(克)	CBDA(克)	CBD(克)
己烷相(3)	89.7	75.1	1.80
己烷相(4)	1156.6	4.27	18.56

[0078] 包含在己烷相(3)中的CBDA的脱羧:

[0079] 己烷相(3)已经被放置在配备有搅拌轴和冷凝器的500ml 4颈烧瓶中,用于回收蒸馏的己烷,并且在搅拌下在120℃的温度加热的甘油浴中经历脱羧持续约7小时。浓缩成油的溶液已经被冷却至室温,用150ml的己烷稀释,并且在真空下在化石粉板(panel of fossil flour)上过滤。

[0080] 然后,过滤的溶液已经借助于旋转蒸发器在45℃的温度再浓缩,获得77.7g的油(含有65.9g的CBD)。

[0081] CBD的结晶:

[0082] 77.7g的油已经被转移到配备有搅拌轴的250ml 4颈玻璃烧瓶中,并且77ml的己烷已经被添加至其。整体已经在4℃的冷室中搅拌持续3小时。在此时间之后,结晶固体在Gouch(G3)上过滤(总是在4℃的冷室中)并且用两个各自25ml等分试样的冷己烷洗涤。已经获得46.5g的具有98.9%的HPLC纯度的晶体。

[0083] 从结晶的母液中回收CBD:

[0084] 从先前的结晶步骤获得的母液已经借助于旋转蒸发器在45℃的温度浓缩，获得31g的油，该油已经在4℃的冷室中被转移到100ml 4颈烧瓶(配备有搅拌轴)中。15ml的己烷已经被添加至油。整体已经在搅拌下保持持续6小时。在此时间之后，结晶固体已经在Gouch(G3)上过滤(总是在4℃的冷室中)，并且用三个等分试样的各自5ml的冷己烷洗涤。已经获得6.0g的具有97.9％HPLC纯度的晶体。

[0085] 实施例2：通过色谱法(工艺B)回收存在于第一己烷相中的CBD和CBDA(工艺A)测试编号Q207F/594

[0086] 蜡消除：

[0087] 根据工艺(A)获得的含有1.98g的CBD和0.48g的CBDA的87.7g的第一己烷相已经借助于旋转蒸发器在50℃的温度在真空下被浓缩成油。50ml的甲醇已经被添加至油，并且整体已经被转到-20℃持续一夜。

[0088] 悬浮液已经在Gouch(G3)过滤漏斗上在真空下过滤，并且通过过滤器保留的蜡已经用两个50ml等分试样的冷甲醇洗涤。过滤的产物已经借助于旋转蒸发器在50℃的温度在真空下浓缩，获得8.1g的含有1.60g的CBD和0.31g的CBDA的油。

[0089] 硅胶色谱法：

[0090] 100g的硅胶已经被装填在玻璃柱(Ø 5cm x h 20cm)中，并且用250ml的流动相(己烷-乙酸乙酯10:1)在等流(equicurrent)下平衡。

[0091] 8.1g的来自先前步骤的油在用约8ml的流动相稀释它们之后已经被装载在柱上。洗脱通过落下而发生，并且已经收集12个各自22g的级分。对包括的从编号4到编号12的级分已经进行HPLC分析，以验证CBD含量和相对纯度。

[0092] 结果：

[0093]

级分编号	CBD 含量(g/100g)	纯度 CBD (面积%)
4	0.11	77.68
5	1.16	92.52
6	1.96	91.97
7	1.53	88.50
8	1.06	81.99
9	0.62	73.69
10	0.36	63.93
11	0.18	54.17
12	0.08	37.48

[0094] 已经获得包括的从编号4到编号9(高纯度级分)、具有1.41g的总CBD含量的级分池，以及包括的从编号10到编号12(平均纯度的级分)、具有0.138g的总CBD含量的级分池。

[0095] 实施例3：通过提取和分离大麻的酸形式(CBDA)从具有约90/10的CBDA/CBD比的大麻中获得实验室规模的CBD(工艺A)(测试Q207E/515)。

[0096] 从生物质中的己烷提取：

[0097] 将2kg的微粉化的大麻和10升的己烷(异构体混合物)引入到配备有搅拌轴的15升玻璃烧瓶中。整体已经在搅拌下被保持在室温持续4小时。在此时间之后，悬浮液已经通过用6升的己烷洗涤过滤器上的生物质在真空下通过布氏漏斗在滤纸上过滤。过滤的产物已

经借助于旋转蒸发器在30℃的温度在真空下浓缩直至860ml的体积。

[0098] CBDA与CBD的分离：

[0099] 含有21.23g的CBDA和1.8g的CBD(从HPLC分析获得的值)的过滤的溶液已经被引入到配备有搅拌轴的3升4颈玻璃烧瓶中，并且已经向其添加478ml的甲醇和360ml的软化水。

[0100] pH已经通过在剧烈搅拌的情况下添加约7ml的30％NaOH溶液被增加至8.2。

[0101] 整体已经被转移到分液漏斗中，用于将上部己烷相(1)与下部甲醇-水相(1)分离。

[0102] 甲醇-水相(1)已经被转移回4颈烧瓶中，并且已经在搅拌下添加740ml的己烷(异构体混合物)。pH已经通过添加约20ml的冰乙酸被调节至5.0。

[0103] 整体已经被转移到分液漏斗中，用于将上部己烷相(2)与下部甲醇-水相(2)分离。

[0104]

样品	重量(克)	CBDA(克)	CBD(克)
己烷相(1)	619.4	4.03	1.8
己烷相(2)	499.1	15.95	-

[0105] 包含在己烷相(2)中的CBDA的脱羧：

[0106] 己烷相(2)已经被放置在配备有搅拌轴和冷凝器的1升4颈烧瓶中，用于回收蒸馏的己烷，并且在搅拌下在120℃的温度加热的甘油浴中经历脱羧持续约4小时。

[0107] CBD的结晶：

[0108] 含有CBD的溶液已经通过旋转蒸发器在50℃的温度在真空下浓缩，获得24.3g的油，该油已经用14.5ml的己烷(异构体混合物)稀释并且放置在4℃的冷室中过夜。在此时间之后，悬浮液已经在Gouch(G3)上过滤，并且晶体已经用6ml的冷己烷洗涤。已经获得10.1g的具有99.6％的纯度的湿晶体CBD和42.2g的含有3.88g的CBD的母液。

[0109] 实施例4:通过提取和分离大麻的酸性形式(CBDA)从具有约90/10的CBDA/CBD比的大麻中获得中试规模的CBD(工艺A)(产物P56/38/047)。

[0110] 从生物质中的己烷提取：

[0111] 将150kg的微粉化的大麻和700升的己烷(异构体混合物)引入到配备有搅拌系统的钢制干燥过滤器中。整体在搅拌下被保持在室温持续1小时。在此时间之后，已经停止搅拌并且悬浮液已经通过氮气压力过滤。含有CBDA的过滤的产物已经被收集在水箱中。通过过滤器保留的生物质已经用两个各自450升等分试样的己烷洗涤，同时将整体在搅拌下保持在室温持续一小时，并且通过氮气压力将滤液每次排出到收集水箱中。

[0112] 耗尽的生物质已经从干燥过滤器中排出，在该干燥过滤器中已经装载另外的150kg的新鲜微粉化的大麻用于第二次提取。

[0113] 预浓缩：

[0114] 从两次各自150Kg的大麻的提取中获得的过滤的溶液已经被汇集在配备有搅拌系统和冷凝器的带夹套的钢制反应器中，并且在30℃的温度在真空下浓缩直至约180升的体积。

[0115] CBDA与CBD的分离：

[0116] 180升的预浓缩的溶液已经被装载到配备有搅拌轴和冷凝器的250升钢制带夹套的反应器中，并且在16℃和20℃之间的温度在真空下以约130升的最终体积浓缩。54升的饮用水已经被装载到具有57升的甲醇的反应器中。在搅拌下通过添加30％氢氧化钠溶液，使pH达到8.2。全部已经保持静态静止持续60分钟。两相已经被分别排出，并且水-醇相已经被

重新装入反应器中，并向其添加76.6Kg的己烷(异构体混合物)。pH已经通过添加3.75升的冰乙酸在搅拌下达到5.0，并且整体已经保持静态静止持续一小时。

[0117] 下部水醇相(115Kg)已经被排出到罐中用于处置，而上部己烷相已经在约50℃的温度在真空下浓缩，获得约27Kg的最终重量，并且被回收用于后续脱羧阶段。

[0118] 包含在己烷相(2)中的CBDA的脱羧：

[0119] 包含14.48Kg的CBDA(来自HPLC分析)的来自先前步骤的4个己烷相已经被汇集在配备有搅拌轴的250升钢制带夹套的反应器中，并且在50℃的温度浓缩至油。温度已经在搅拌下达到约120℃持续4小时。在此时间之后，13.6Kg的己烷(异构体混合物)已经被添加到反应器中，并且30.3Kg的溶液已经被排出用于后续结晶步骤。

[0120] CBD的第1次结晶：

[0121] 30.3Kg的来自先前步骤的CBD溶液已经在真空下通过布氏过滤漏斗在纸上过滤，并且装载到配备有搅拌轴的25升玻璃反应器中。溶液已经在50℃的温度在真空下浓缩成油，并且在将其冷却至35℃之后，已经添加6Kg的己烷(正己烷)。溶液已经被冷却至20℃，并且结晶已经通过添加20g的晶体CBD来触发。

[0122] 在30分钟之后，温度已经达到4℃，保持在搅拌下持续12小时。

[0123] 悬浮液已经在真空下通过布氏过滤漏斗在纸上过滤，并且晶体已经用6升的冷己烷(正己烷)洗涤。已经获得8.16Kg的具有0.33％的LOD和98.6％的纯度的湿晶体CBD以及12.65Kg的含有2.96Kg的CBD的母液。

[0124] CBD的第2次结晶：

[0125] 8.16Kg的来自先前步骤的晶体CBD已经被装载到配备有搅拌轴的25升玻璃反应器中，并且在35℃在搅拌下加入8.48Kg的己烷(正己烷)直到完全溶解。通过进行下降斜坡(descending ramp)使温度达到4℃，并且保持持续12小时。

[0126] 悬浮液已经在真空下通过布氏过滤漏斗在纸上过滤，并且晶体已经用6.7升的冷己烷(正己烷)洗涤。已经获得6.94Kg的具有99.4％的纯度的湿晶体和11.9Kg的含有625g的CBD的母液。

[0127] 实施例5:通过硅胶色谱法在工业规模上获得CBD(工艺B)。

[0128] 从生物质中甲醇提取CBD(参见FDL#2728PF_01_01)：

[0129] 在带夹套的且配备有搅拌轴的6000升钢制反应器中，已经引入3500kg的甲醇，并且在搅拌下引入1000kg的微粉化的生物质。温度已经在回流下达到63℃-67℃。整体已经保持在搅拌下直到CBDA相对于CBD的百分比≤7％(约60小时)。在将反应器的内部温度降低至15℃-25℃之后，悬浮液已经通过在帆布上以450-500rpm离心持续20-25分钟来过滤，用约20kg的甲醇洗涤生物质3次，持续25-30分钟。为了消除蜡组分，过滤的溶液已经被重新装入反应器中，并且在50℃的温度在真空下浓缩，直到获得可搅拌的(agitable)油状残余物，向该油状残余物已经添加300升的甲醇。反应器温度已经通过在真空下在回流下蒸馏持续30分钟而达到63℃-67℃。在此时间之后，温度已经被降低至-5--10℃，并且悬浮液已经保持在缓慢搅拌下持续约12小时，在其结束时温度已经增加至5-10℃。在搅拌下已经添加22Kg的化石粉，并且悬浮液已经通过在帆布上以450-500rpm离心持续60分钟来过滤，进行3次洗涤，每次用约40kg的冷甲醇(5℃-10℃)持续35-40分钟。

[0130] 沥青的消除(参见FDL#2728PF_02_01)：

[0131] 过滤的溶液已经被装回反应器中，并且在50℃的温度在真空下浓缩，直到获得可搅拌的油状残余物，向该油状残余物已经添加400升的甲醇。反应器温度已经通过在真空下在回流下蒸馏持续30分钟达到63℃-67℃。在此时间之后，温度已经降低至15℃-25℃，并且150Kg的己烷和150升的软化水已经被装载到反应器中。混合物已经在搅拌下被保持在15℃-25℃的温度持续30分钟，并且静置持续另外的30分钟，以允许下部甲醇-水相(1)与上部己烷相(1)分离。甲醇-水相(1)已经被转移到其中还已经引入75kg的己烷的第二反应器中。混合物已经在搅拌下被保持在15℃-25℃的温度持续30分钟，并且静置持续另外的30分钟，以允许下部甲醇-水相(2)与上部己烷相(2)分离。甲醇-水相(2)已经从其中已经引入己烷相(1)的反应器中排出。由此汇集的两个己烷相已经在50℃的温度在真空下浓缩，获得43kg的浓缩的溶液。已经采集浓缩的产物的样品用于确定CBD含量。

[0132] 结果：

[0133] 干重＝43.9Kg

[0134] CBD的总含量＝16.0Kg

[0135] CBD/干重比率x 100＝36.4％

[0136] 硅胶色谱法(参见FLD#2728PF_03A_01)：

[0137] 钢柱(Ø80cm x h 200cm)已经填充有400kg的硅胶，并且以250-300升/小时的流量用1000升的流动相(己烷-乙酸乙酯10:1)在等流下平衡。

[0138] 43.9Kg的无沥青的提取物已经用己烷(异构体混合物)稀释直至54kg的总重量，并且被装载到柱中。洗脱以250-300升/小时的流量用流动相(己烷-乙酸乙酯10:1)在等流下发生。已经收集11个各自100Kg的级分，对其已经进行HPLC分析以验证CBD含量和相对纯度。

[0139] 结果

[0140]

级分编号	CBD 含量(g/100g)	CBD 纯度 (面积%)
1	0.003	9.5
2	0.059	26.3
3	2.800	91.7
4	4.077	91.0
5	2.803	88.3
6	1.974	86.6
7	1.213	84.7
8	0.866	83.9
9	0.482	81.1
10	0.246	75.7
11	0.169	70.7

[0141]

[0142] 具有在从86.6％至91.7％的范围内的HPLC纯度的级分(高纯度级分池)已经被汇集用于后续结晶步骤。具有从81.1％至84.7％的纯度的级分已经被汇集(中等纯度的级分池)，并且在已经与来自其他色谱法的中等纯度的其他级分合并之后在柱上再次纯化。

[0143] CBD的第1次结晶(参见FDL#2728PF_01_02)：

[0144] 69.5Kg的来自硅胶上的两次不同的纯化且含有25.27Kg的CBD的高纯度级分池已经被收集，在帆布上真空过滤，装载到配备有搅拌轴的250升钢制带夹套的反应器中，并且

在45℃的温度在真空下浓缩成油。在浓缩结束时，将温度在保持搅拌的情况下升至70℃持续3小时。在此时间之后，温度已经被降低至30℃，并且已经添加18升的己烷(异构体混合物)。温度已经被降低至15℃-21℃，并且结晶已经通过添加20g的CBD晶体来触发。温度已经被进一步降低至4℃，并且整体已经保持在搅拌下持续12小时。悬浮液已经从反应器中排出，并且“原始”CBD晶体已经通过在帆布上真空过滤、通过用总共12.6升的冷己烷对晶体进行三次洗涤来回收。已经获得相当于18.4Kg的干燥的产物的20Kg的具有7.9％的LOD的湿晶体CBD(具有99.22％的HPLC纯度)以及32Kg的结晶母液。

[0145] 从结晶母液中回收CBD(参见FDL#2728PF_01_02)：

[0146] 23Kg的结晶母液已经在配备有真空搅拌轴的玻璃带夹套的25升反应器中在50℃的温度浓缩直至19升的体积。已经添加5升的己烷(异构体混合物)，并且在使温度达到4℃之后，结晶已经通过添加7g的晶体CBD、在搅拌下保持在4℃过夜来触发。悬浮液已经在纸上在真空下过滤，并且晶体已经用2升的冷己烷(异构体混合物)洗涤。

[0147] 已经获得3.2kg的湿晶体(具有95.94％的HPLC纯度)。

[0148] 实施例6:CBD在甲基环己烷中的结晶(测试Q207F/576B)。

[0149] 根据实施例4通过工艺A获得的25g的CBD晶体已经在配备有磁力搅拌棒的500ml玻璃烧瓶中用250ml的己烷(异构体混合物)在室温在搅拌下溶解，并且留下静置过夜。溶液已经在具有0.8μm的孔隙率的玻璃纤维过滤器上在真空下过滤两次，并且通过旋转蒸发器在50℃的温度浓缩成油。

[0150] 50ml的甲基环己烷已经被添加至油，并且整体已经被放置在4℃的温度在搅拌下持续一夜。

[0151] 悬浮液已经在Gouch(G3)过滤漏斗上在真空下过滤，并且晶体已经用20ml的冷甲基环己烷洗涤。

[0152] 已经获得16.9g的具有99.05％的HPLC纯度的湿晶体和24g的母液。

[0153] 实施例7:CBD在庚烷中的结晶(测试Q207F/584)。

[0154] 根据实施例4通过工艺A获得的22.1g的晶体CBD已经在配备有磁力搅拌棒的100ml玻璃烧瓶中用45ml的庚烷在38℃的温度在搅拌下溶解。溶液已经达到4℃，并且结晶已经通过添加晶体CBD铲尖(spatula tip)同时通过磁力搅拌棒将整体保持搅拌持续一夜来触发。

[0155] 悬浮液已经在Gouch(G3)过滤漏斗上在真空下过滤，并且晶体已经用两个10ml等分试样的冷庚烷洗涤。

[0156] 已经获得20.1g的具有99.2％的HPLC纯度的湿晶体和36.4g的母液。

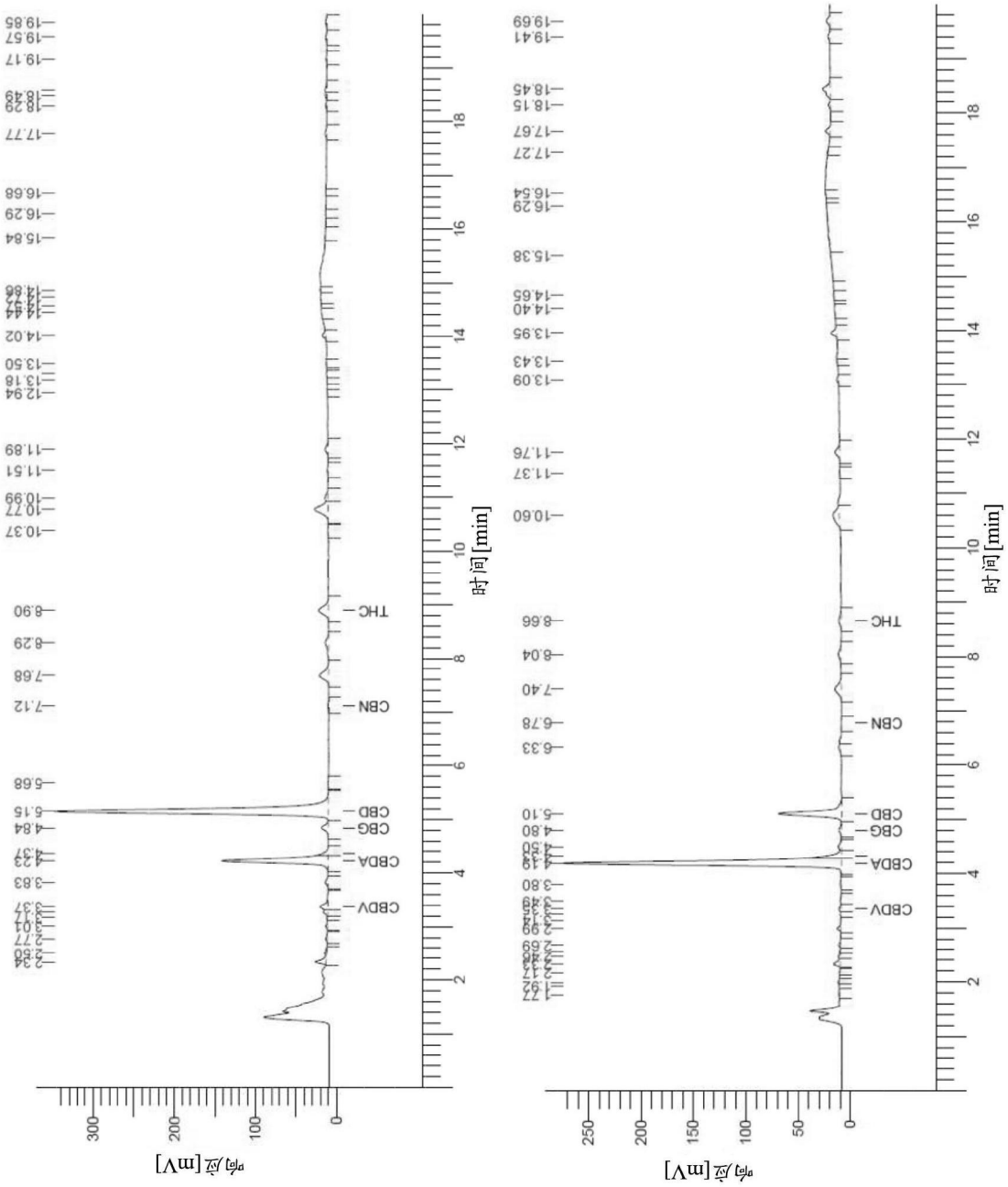


图1