

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 151**

51 Int. Cl.:

B01D 15/18 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

C07D 311/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.02.2016 PCT/EP2016/054250**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16135346**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2016 E 16712219 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021 EP 3261741**

54 Título: **Cromatografía de distribución CPC de cannabinoides**

30 Prioridad:

27.02.2015 EP 15156901

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

22.04.2022

73 Titular/es:

**SPECTRUM THERAPEUTICS GMBH (100.0%)
Kerschensteiner Str. 11-15
92318 Neumarkt, DE**

72 Inventor/es:

RUTZ, ANDREAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 907 151 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cromatografía de distribución CPC de cannabinoides

La invención se refiere al aislamiento y a la purificación de cannabinoides a partir de extractos de cannabis por medio de *Centrifugal Partition Chromatography* (abreviatura: CPC).

5 La CPC se utiliza para la obtención y el enriquecimiento de componentes vegetales a partir de extractos de plantas a escala analítica, semipreparativa y preparativa. La CPC es un procedimiento de cromatografía líquido-líquido que utiliza principalmente un sistema de solventes bifásico.

10 Esta posibilita una separación casi sin pérdidas de mezclas de sustancias altamente complejas a partir de extractos crudos. Los fabricantes de tales cromatógrafos de distribución centrífuga para la realización de una CPC son, por ejemplo, Kromaton S.a.r.l (Annonay, FR) o Armen Instrument Sas (Saint-Ave, FR).

En comparación con la cromatografía líquida (HPLC), la CPC es más sencilla y además más rentable, ya que no se producen efectos de matriz ni adsorciones irreversibles en las fases sólidas.

15 Al igual que con los métodos cromatográficos líquido-líquido comunes, como por ejemplo High Speed Countercurrent Chromatography (HSCCC), el método CPC utiliza una mezcla de disolventes de 2 fases. Tanto la fase superior como la inferior pueden utilizarse como fase estacionaria. Sin embargo, a diferencia de la HSCCC, la CPC no funciona con una bobina capilar, sino con un rotor equipado con varios cientos de cámaras de separación. Las sustancias contenidas en el extracto vegetal se distribuyen entre la fase móvil y la estacionaria en estas cámaras conectadas directamente una detrás de la otra.

20 El sistema se pone en rotación rápida (hasta 2.500 rpm) durante la separación. Como resultado, la fase deseada queda retenida en el rotor de la CPC, dependiendo de la dirección del flujo, y la fuerza centrífuga acelera la separación de ambas fases. Esto posibilita el uso de grandes velocidades de flujo y, en consecuencia, el rendimiento de grandes cantidades de sustancia en poco tiempo, de modo que es posible una aplicación preparatoria de esta técnica de separación.

25 El coeficiente de distribución K de la sustancia deseada en cada caso entre las dos fases se debe situar en el rango entre 0,7 y 4,5. Con un K más reducido, la sustancia se eluye demasiado rápido, por lo que no puede tener lugar ninguna separación. Por otro lado, en el caso de K más elevado, el tiempo de retención para la rápida purificación de grandes cantidades de extracto de una planta se hace demasiado largo.

30 En el estado de la técnica se describe que se pueden obtener cannabinoides mediante extracción de CO₂ a partir de extractos de cannabis (DE10051427C1). Sin embargo, los cannabinoides, como por ejemplo THC (A, "dronabinol") o el CBD (B, cannabidiol) no se obtienen en pureza absoluta.

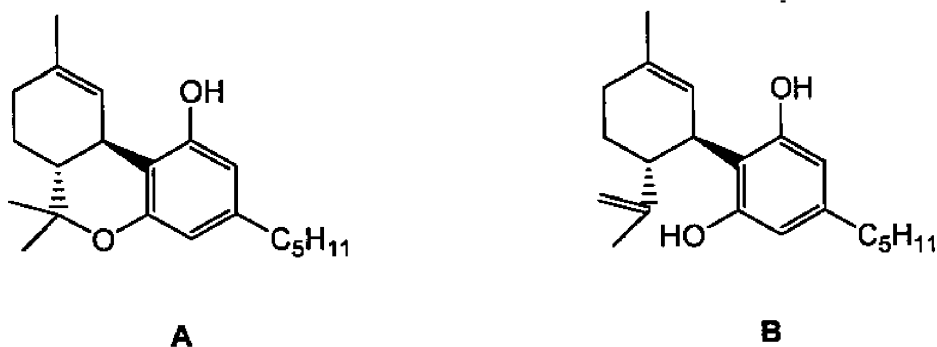


Fig. 1: Dronabinol (A) ((6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC)), cannabidiol (CBD) (B) ((2-[1R-3-metil-6-(1-metiletenil]-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-bencenodiol))

35 La separación cromatográfica y la purificación preparativa de cannabinoides sigue siendo un desafío, especialmente la obtención de cannabinoides, preferiblemente Δ^9 THC y CBD en alta pureza de más del 95%.

40 En el estado de la técnica, Hazekamp, A., 2007, Tesis doctoral, Universidad de Leiden y Arno Hazekamp, Ruud Simons, Anja Peltenburg-Looman, Melvin Sengers, Rianne van Zweden, Robert Verpoorte, Preparative isolation of cannabinoids from *Cannabis sativa* by centrifugal partition chromatography, *J. Liq. Chrom. Rel. Technol.* 2004, 27(15): 2421-2439, describen la obtención preparativa de cannabinoides mediante CPC. Sin embargo, en el estado de la técnica se utiliza un sistema bifásico a base de hexano y se consigue una pureza del 93,1% como máximo. Además, se consiguen rendimientos bajos. Además, el hexano es una neurotoxina de la clase de disolventes 2 (Directrices ICH).

Por lo tanto, se plantea la tarea de proporcionar un procedimiento mejorado para la separación y/o purificación de cannabinoides a partir de extractos de plantas de cannabis, que elimine al menos parcialmente las desventajas presentes y, en particular, sea capaz de proporcionar un mayor rendimiento y pureza de cannabinoides en muchas aplicaciones, en particular CBD y/o THC de manera preparativa.

5 La tarea se resuelve mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones.

En consecuencia, se proporciona un procedimiento para la separación y/o purificación de cannabinoides a partir del extracto de cannabis. El procedimiento contiene al menos un paso de cromatografía de distribución líquido-líquido que comprende una primera fase de disolvente y una segunda fase líquida no miscible, siendo la primera fase de disolvente ciclohexano, heptano u octano y manteniéndose esta estacionaria por medio de fuerza centrífuga, y añadiéndose de 10 1% a 15% (v/v) de t-butilmetiléter a la primera fase de disolvente y/o a la segunda fase líquida no miscible. Sin embargo, según la invención se prefiere el n-heptano como primera fase de disolvente.

La densidad y la viscosidad de ciclohexano, n-heptano, isooctano son mayores que la densidad/viscosidad de n-hexano, por lo que se produce un sistema bifásico más estable, por ejemplo en comparación con la segunda fase móvil, como por ejemplo acetonitrilo, de modo que se posibilita una mejor retención de la fase estacionaria y, en consecuencia, una mayor eficiencia de separación, de modo que siempre se logra una mayor pureza y rendimiento en comparación con n-hexano; con una pureza de más de 95%, incluso de 99%.

El procedimiento según la invención y/o el uso según la invención muestran ventajosamente un bajo consumo de eluyente, además de no mostrar ningún depósito en una fase estacionaria, de modo que no hay necesidad de una regeneración de la fase estacionaria, o bien una elaboración o eliminación de componentes interferentes. La recuperación del producto es casi cuantitativa ya que la fase estacionaria y la fase móvil se pueden intercambiar fácilmente. Además, la fase estacionaria se renueva por completo con cada ejecución y puede purificarse, o bien renovarse fácilmente por destilación. La pureza de los cannabinoides aislados suele ser tan alta que se pueden suprimir otros pasos de purificación cromatográfica. El procedimiento también se puede llevar a cabo fácilmente a escala industrial. El rendimiento de los cannabinoides a menudo aumenta en gran medida en comparación con el estado de la técnica, como se explicará con más detalle a continuación. El número de etapas de proceso requeridas generalmente se puede reducir de manera significativa en comparación con técnicas alternativas. La obtención de cannabinoides se puede efectuar de modo especialmente ventajoso a partir de cualquier planta de cannabis y sus extractos. Esto incluye tales extractos de cannabis a partir de plantas de cannabis (*Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*), como cáñamo, cáñamo industrial, cáñamo útil, cáñamo destinado a la producción de drogas, cáñamo destinado a la producción de fibras, etc.

Según la invención, se prevé el uso ventajoso de ambos disolventes no miscibles acetonitrilo y heptano con un flujo de 50 a 600 ml por minuto para cannabinoides, preferiblemente con un flujo de 200 a 300 ml por minuto durante la separación y un flujo máximo durante el lavado, con un índice de revoluciones de 50 a 1500 rpm, preferiblemente con un índice de revoluciones de 900 a 1100 rpm durante la separación. Además, se prefiere el uso de la fase superior como fase estacionaria.

En el procedimiento de la invención, a la primera fase de disolvente y/o la segunda fase líquida no miscible se añade t-butilmetiléter (TBME) en una proporción de 1 a 15% (v/v), y preferiblemente de 9 a 13% (v/v).

La segunda fase líquida no miscible también puede comprender disolventes, como metanol, acetato de etilo o agua, que están mezclados opcionalmente con 1-15% de t-butilmetiléter (TBME).

40 Los ejemplos de sistemas de disolventes para uso en el procedimiento de la invención en los que se añade TBME a la fase estacionaria y/o móvil son, de manera no concluyente (fase estacionaria/fase móvil):

n-heptano/acetato de etilo/acetonitrilo,

n-heptano/acetato de etilo/t-butilmetiléter/acetonitrilo,

n-heptano/acetato de etilo/metanol/agua,

45 n-heptano/metanol/agua,

n-heptano/etanol/agua,

n-heptano/acetona/agua,

n-heptano/metanol/acetonitrilo,

n-heptano/etanol/acetonitrilo,

50 n-heptano/acetona/acetonitrilo,

n-heptano/cloroformo/acetonitrilo,

- n-heptano/cloroformo/metanol,
n-heptano/metanol,
n-heptano/etanol/metanol,
n-heptano/n-butanol/acetonitrilo,
5 n-heptano/2-propanol/agua,
n-heptano/n-propanol/agua,
n-heptano/2-propanol/acetonitrilo,
n-heptano/n-propanol/acetonitrilo,
n-heptano/diclorometano/acetonitrilo,
10 n-heptano/diclorometano/metanol,
n-heptano/tetrahidrofurano/acetonitrilo,
n-heptano/benzotrifluoruro/acetonitrilo,
ciclohexano/metanol/agua,
ciclohexano/metanol/acetonitrilo,
15 ciclohexano/t-butilmetiléter/agua,
ciclohexano/acetonitrilo/agua,
isooctano/metanol,
isooctano/metanol/agua,
isooctano/acetato de etilo/metanol/agua.
- 20 Sin embargo, según la invención, el acetonitrilo, opcionalmente mezclado con 1-15% de t-butilmetiléter (TBME), es particularmente preferido para el uso como segunda fase líquida no miscible.
- Además, puede estar previsto que se pase por el procedimiento según la invención una o más veces (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1).
- 25 La selección efectuada de estos disolventes permite una obtención de cannabinoides, preferentemente Δ^9 THC y CBD en alta pureza de más del 95%.
- Por lo tanto, los procedimientos de la invención proporcionan un extracto de cannabis en el que la pureza del dronabinol es superior a 95%, particularmente 99,6%.
- Por lo tanto, los procedimientos de la invención proporcionan un extracto de cannabis, siendo la pureza del cannabidiol (CBD) superior a 95%, especialmente 99,3%.
- 30 Cuando se utiliza un rotor CPC con una capacidad de 12.500 ml, también es posible ventajosamente una purificación de hasta 100 g de extracto por ejecución. Ventajosamente, sólo se requieren de 120 a 160 minutos por separación, incluidos los tiempos de preparación y lavado. Las fracciones que contienen cannabinoides se liberan de los disolventes orgánicos. Después de la concentración por evaporación en vacío se obtienen extractos con un contenido másico del cannabinoide deseado de hasta 70-99%, preferentemente más de 95%.
- 35 En el ámbito de esta invención, en particular se entiende por cannabinoides las siguientes sustancias:
- tipo cannabigerol (CBG):* cannabigerol ((E)-CBG-C₅), éter monometílico de cannabigerol ((E)-CBGM-C₅ A), ácido cannabinerólico A ((Z)-CBGA-C₅ A), cannabigerovarina ((E)-CBGV-C₃), ácido cannabigerólico A ((E)-CBGA-C₅ A), ácido cannabigerólico A monometiléter ((E)-CBGAM-C₅ A), ácido cannabigerovárico A ((E)-CBGVA-C₃ A);
- 40 *tipo cannabicromeno (CBC):* cannabicromeno (CBC-C₅), ácido cannabicroménico A (CBCA-C₅ A), cannabicromevarina (CBCV-C₃), ácido cannabicromevarínico A (CBCVA-C₃ A);
- tipo cannabidiol (CBD):* cannabidiol (CBD-C₅), éter monometílico de cannabidiol (CBDM-C₅), cannabidiol-C4 (CBD-C₄), cannabidivarina (CBDV-C₃), cannabidiorcol (CBD-C₁), ácido cannabidiólico (CBDA-C₅), ácido cannabidivarínico (CBDVA-C₃);

tipo cannabinodiol (CBND): cannabinodiol (CBND-C₅), cannabinodivarina (CBND-C₃);

5 *tipo tetrahidrocannabinol (THC):* Δ9-tetrahidrocannabinol (Δ9-THC-C₅), Δ9-tetrahidrocannabinol-C4 (Δ9-THC-C₄), Δ9-tetrahidrocannabivarina (Δ9-THCV-C₃), Δ9-tetrahidrocannabiorcol (Δ9-THCO-C₁), ácido Δ9-tetrahidrocannabinólico (Δ9-THCA-C₅ A), ácido Δ9-tetrahidrocannabinólico B (Δ9-THCA-C₅ B), ácido Δ9-tetrahidrocannabinólico-C4 (Δ9-THCA-C₄ A y/o B), ácido Δ9-tetrahidrocannabivarínico A (Δ9-THCVA-C₃ A), ácido Δ9-tetrahidrocannabiorcólico (Δ9-THCOA-C₁ A y/o B), (-)-Δ8-trans-(6aR,10aR)-Δ8-tetrahidrocannabinol (Δ8-THC-C₅), (-)-Δ8-trans-(6aR,10aR)-ácido tetrahidrocannabinólico A (Δ8-THCA-C₅ A); (-)-(6aS,10aR)-Δ9-tetrahidrocannabinol ((-)-cis-Δ9-THC-C₅);

10 *tipo cannabinol (CBN):* cannabinol CBN-C₅, cannabinol-C4 (CBN-C₄), cannabivarina (CBN-C₃), cannabinol-C2 (CBN-C₂), cannabiorcol (CBN-C₁), ácido cannabinólico A (CBNA-C₅ A), éter metílico de cannabinol (CBNM-C₅)

15 *tipo cannabitriol (CBT):* (-)-(9R,10R)-trans-cannabitriol ((-)-trans-CBT-C₅), (+)-(9S,10S)-cannabitriol (+)-trans-CBT-C₅), (±)-(9R,10S/9S,10R)-cannabitriol ((±)-cis-CBT-C₅), (-)-(9R,10R)-trans[10-O-etil-cannabitriol] ((-)-trans-CBT-OEt-C₅), (±)-(9R,10R/9S,10S)-cannabitriol-C₃ ((±)-t-trans-CBT-C₃), 8,9-dihidroxi-Δ6a(10a)tetrahidrocannabinol (8,9-Di-OH-CBT-C₅), ácido cannabidiólico A (CBDA-C₅ 9-OH-CBT-C₅ éster), (-)-(6aR,9S,10S,10aR)-9,10-dihidroxi-hexahidrocannabinol, cannabiripsol cannabiripsol-C₅, (-)-6a,7,10a-trihidroxi-Δ9-tetrahidrocannabinol ((-)-cannabitetrol), 10-oxo-Δ6a(10a) tetrahidrocannabinol (OTHC);

20 *tipo cannabielsoína (CBE):* (5aS, 6S, 9R, 9aR)-C₅-cannabielsoína (CBE-C₅), (5aS, 6S, 9R, 9aR)-C₃-cannabielsoína (CBE-C₃), (5aS,6S,9R,9aR)-ácido cannabielsoico A (CBEA-C₅ A), (5aS,6S,9R,9aR)-ácido cannabielsoico B (CBEA-C₅ B), (5aS,6S,9R,9aR)-C₃-ácido cannabielsoico B (CBEA-C₃ B), cannabiglendol-C₃ (OH-iso-HHCV-C₃), dehidrocannabifurano (DCBF-C₅), cannabifurano (CBF-C₅);

isocannabinoides: (-)-Δ7-trans-(1R,3R,6R)-isotetrahidrocannabinol, (±)-Δ7-1,2-cis-(1R,3R,6S/1S,3S,6R)-isotetrahidrocannabivarina, (-)- A7-trans-(1R,3R,6R)-isotetrahidrocannabivarina;

tipo cannabiciclol (CBL): (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-cannabiciclol (CBL-C₅), (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-ácido cannabiciclólico A (CBLA-C₅ A), (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-cannabicicloverina (CBLV-C₃);

25 *tipo cannabicitran (CBT):* cannabicitran (CBT-C₅);

tipo cannabicromanona (CBCN): cannabicromanona (CBCN-C₅), cannabicromanona-C₃ (CBCN-C₃), cannabicumaronona (CBCON-C₅).

Sin embargo, se prefieren particularmente cannabidiol (CBD-C₅) y Δ9-tetrahidrocannabinol (Δ9-THC-C₅).

30 El término "paso de cromatografía de distribución líquido-líquido" en el sentido de la presente invención se entiende en particular como una cromatografía en la que el procedimiento es el siguiente: se conduce una cierta cantidad de una mezcla de sustancias a través de una fase mantenida estacionaria con una fase líquida móvil, manteniéndose esta estacionaria mediante una fuerza centrífuga. En una forma de realización preferida adicional, la cromatografía de distribución líquido-líquido se puede llevar a cabo de forma continua. Para este propósito, ambas fases se conducen en contracorriente y se logra una separación continua en lugar de una salida retardada (discontinua) (véase, por ejemplo, Yin, Lianhong; Li, Yingnan; Lu, Binan; Jia, Yujie; Peng, Jinyong, Trends in Counter-Current Chromatography: Applications to Natural Products Purification Separation and Purification Reviews (2010), 39(1-2), 33-62).

35 Correspondientemente a sus diversos grados de interacción con la fase estacionaria, las sustancias salen de forma continua o discontinua y pueden separarse. Sin embargo, mientras que en la cromatografía líquida la fase estacionaria está constituida por un lecho fijo empaquetado en una columna, en el caso de la cromatografía de distribución líquido-líquido se trata de una segunda fase líquida no miscible que se mantiene estacionaria mediante dispositivos adecuados, como por ejemplo un rotor mediante fuerza centrífuga, en particular por medio de un cromatógrafo de distribución centrífuga apropiado (supra).

40 "Extracto de cannabis" en el sentido de esta invención significa un extracto procesado de cualquier modo de una planta de cannabis o planta de cáñamo que contiene cannabinoides. El extracto puede ser un extracto primario o un extracto parcialmente procesado. La producción de extractos de cannabis está adecuadamente descrita en el estado de la técnica. Las plantas de cannabis o plantas de cáñamo (de fibra) adecuadas son tales como el cáñamo destinado a la producción de drogas, el cáñamo destinado a la producción de fibras.

En otra realización preferida se puede pre- o postconectar al menos una columna preparativa (fase sólida, como por ejemplo gel de sílice) (Ejemplo 2).

50 Ejemplos y figuras:

Estos ejemplos y figuras sirven únicamente para la explicación de la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

Ejemplo 1: Cannabinoides del cáñamo

Extracción de THC (dronabinol) (Figura 1-7), CBD (Figura 8) o CBC (Figura 9) de cáñamo destinado a la producción de drogas o cáñamo industrial, cáñamo destinado a la producción de fibras: extracción de cannabis flos por medio de heptano, descarboxilación a 120°C en vacío, disolución en heptano, purificación en la CPC.

5 1. CPC

1ª Ejecución: separación cuantitativa de CBN, separación parcial de CBC:

Fase móvil: acetonitrilo TBME aproximadamente 12% Fase estacionaria: heptano TBME aproximadamente 10%

A partir de dronabinol 84,1% con aproximadamente 15,9% de impurezas, siendo 5,4% CBN y 2,2% CBC.

Color: marrón oscuro a negruzco.

10 *Figura 1*

Se produce:

Dronabinol 97,7% con aproximadamente 2,3% de impurezas, siendo 0,4% CBN y 0,9% CBC.

Color: amarillo.

Figura 2

15 Opcionalmente 2ª ejecución: purificación cuantitativa de CBC

Fase móvil: acetonitrilo TBME aproximadamente 12%

Fase estacionaria: heptano TBME aproximadamente 10%

A partir de dronabinol 97,7% con aproximadamente 2,3% de impurezas, siendo 0,8% CBN y 0,9% CBC.

Color: amarillo.

20 *Figura 3*

Se produce:

Dronabinol 99,6% con aproximadamente 0,4% de impurezas, siendo 0,04% CBN y 0,05% CBC.

Color: amarillento (más aclarado del color)

Figura 4

25 Ejemplo de referencia 2: CPC con ejecución subordinada a través de columna de gel de sílice

Ejecución: separación cuantitativa de CBN

Sin separación de CBC

Fase móvil: acetonitrilo puro

Fase estacionaria: heptano puro

30 A partir de dronabinol 81% con aproximadamente 19% de impurezas, siendo 4,2% CBN y 1,6% CBC.

Color negruzco a marrón oscuro

Figura 5

Se produce:

Dronabinol 94,5% con aproximadamente 5,5% de impurezas, siendo 0,16% CBN y 1,4% CBC.

35 Color: amarillo.

Figura 6

A continuación, cromatografía preparativa a través de gel de sílice para la separación cuantitativa de CBC:

ES 2 907 151 T3

Fase móvil heptano 3% de TBME

A partir de dronabinol 96,4% con aproximadamente 3,6% de impurezas, siendo 0,36% CBN y 1,8% CBC.

Color: amarillo.

Figura 7

5 Se produce:

Dronabinol 98,6% con aproximadamente 1,4% de impurezas, siendo 0,4% CBN y 0,0% CBC.

Color: incoloro.

Figura 8:

Se produce:

10 Cannabidiol 99,3% con aproximadamente 0,7% de impurezas, siendo 0,3% CBN.

Color: incoloro, cristizable

Figura 9

Se produce:

Cannabicromeno 94,1% con aproximadamente 5,9% de impurezas, siendo dronabinol 3,39% y Δ^8 -THC 0,19%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis, el procedimiento incluye al menos un paso de cromatografía de distribución líquido-líquido que comprende una primera fase de disolvente y una segunda fase líquida no miscible, siendo la primera fase de disolvente ciclohexano, heptano, u octano, que se mantiene estacionaria mediante fuerza centrífuga, y añadiéndose 1% a 15% (v/v) de t-butilmetiléter a la primera fase de disolvente y/o la segunda fase líquida no miscible.
2. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según la reivindicación 1, siendo la primera fase de disolvente n-heptano.
- 10 3. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según la reivindicación 1 o 2, siendo la segunda fase líquida no miscible acetonitrilo, metanol, acetato de etilo o agua.
4. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según una de las reivindicaciones 1 a 3, siendo la segunda fase líquida no miscible acetonitrilo.
5. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según la reivindicación 1, siendo la primera fase de disolvente heptano y la segunda fase líquida no miscible acetonitrilo.
- 15 6. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según una de las reivindicaciones 1 a 5, mezclándose con 9 a 13% (v/v) de t-butilmetiléter la primera fase de disolvente y/o la segunda fase líquida no miscible.
- 20 7. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según una de las reivindicaciones 1 a 6, con un flujo de 50 ml a 600 ml por minuto y/o un índice de revoluciones de 50 rpm a 1500 rpm.
8. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según una de las reivindicaciones 1 a 7, conduciéndose la primera fase de disolvente y la segunda fase líquida no miscible en contracorriente y efectuándose una separación continua.
- 25 9. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según una de las reivindicaciones 1 a 8, estando pre- o postconectada al menos una columna preparativa.
10. Procedimiento para la separación y/o la purificación de cannabinoides a partir de un extracto de cannabis según una de las reivindicaciones 1 a 9, empleándose un cromatógrafo de distribución centrífuga.

Figura 1:

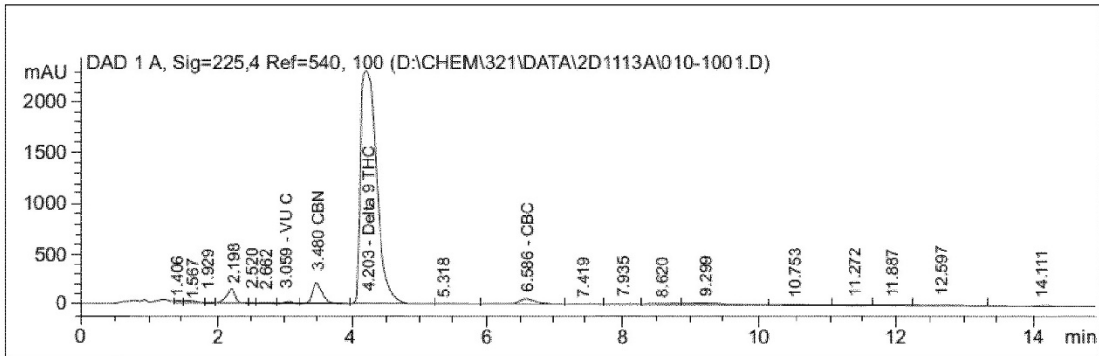


Figura 2:

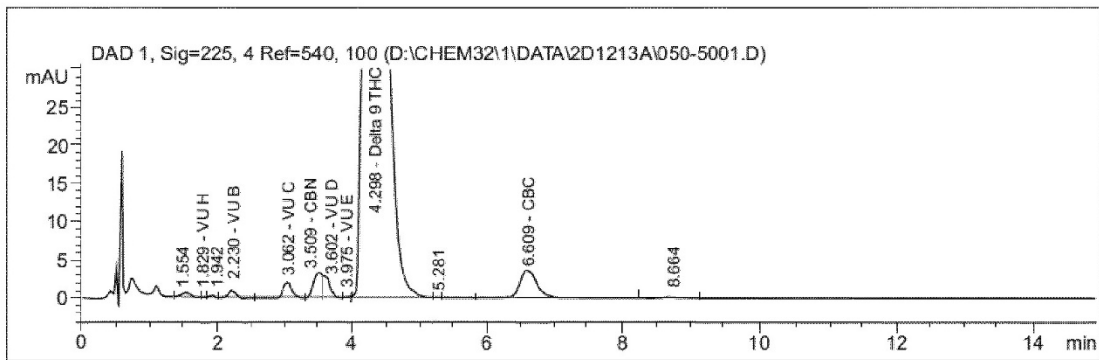


Figura 3:

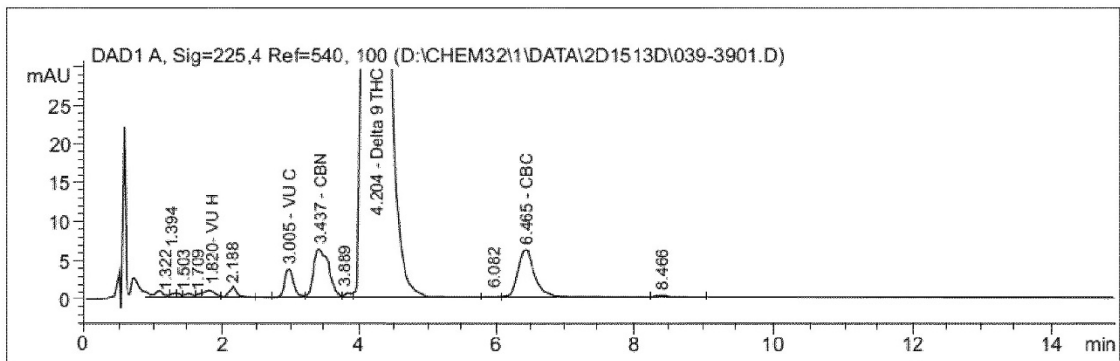


Figura 4:

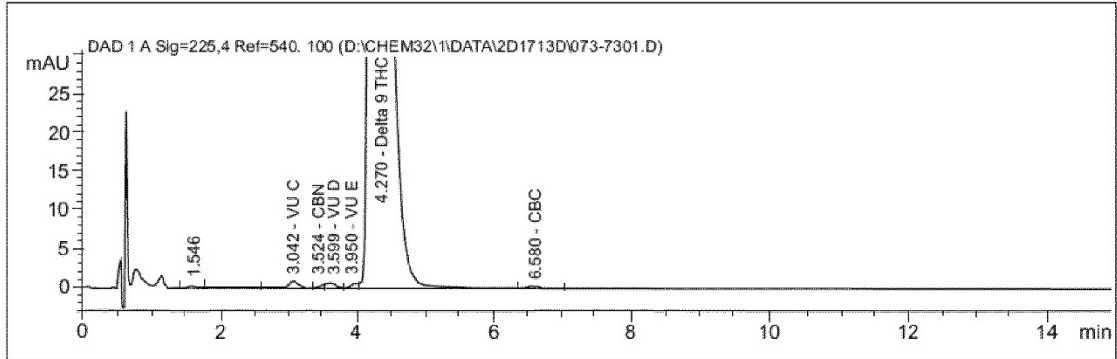


Figura 5:

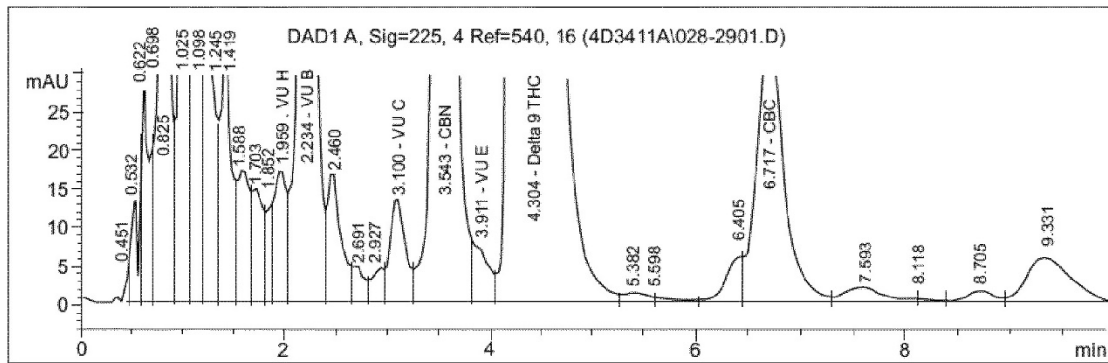


Figura 6:

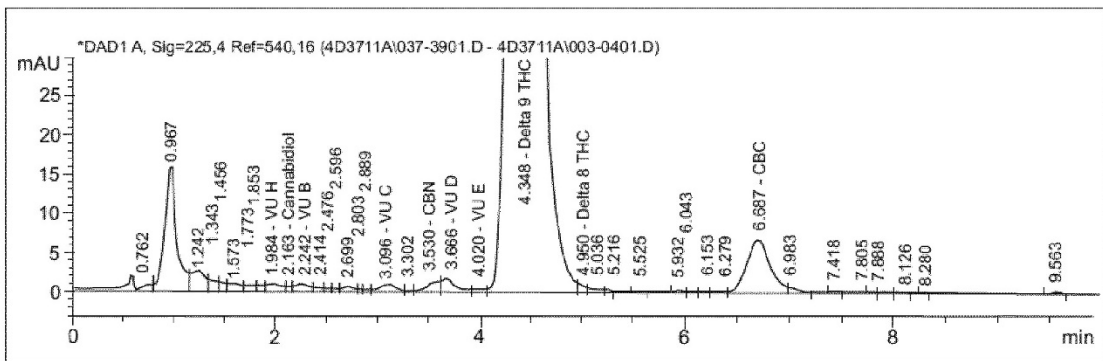


Figura 7:

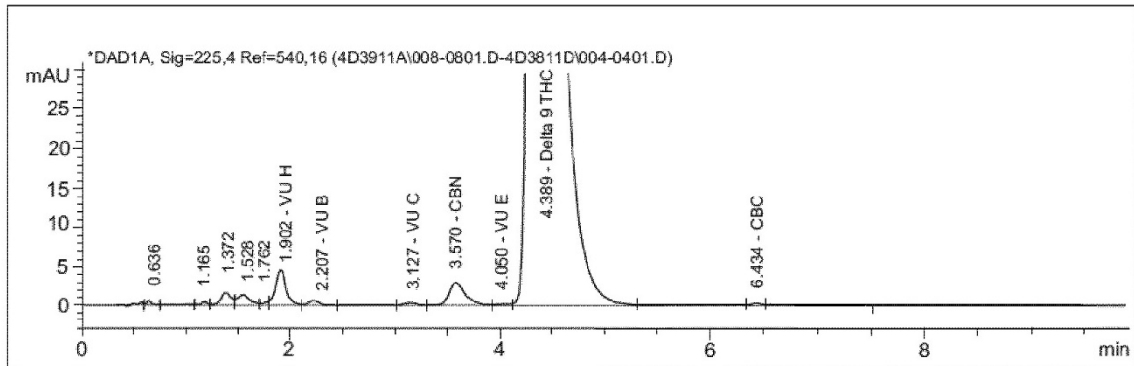


Figura 8:

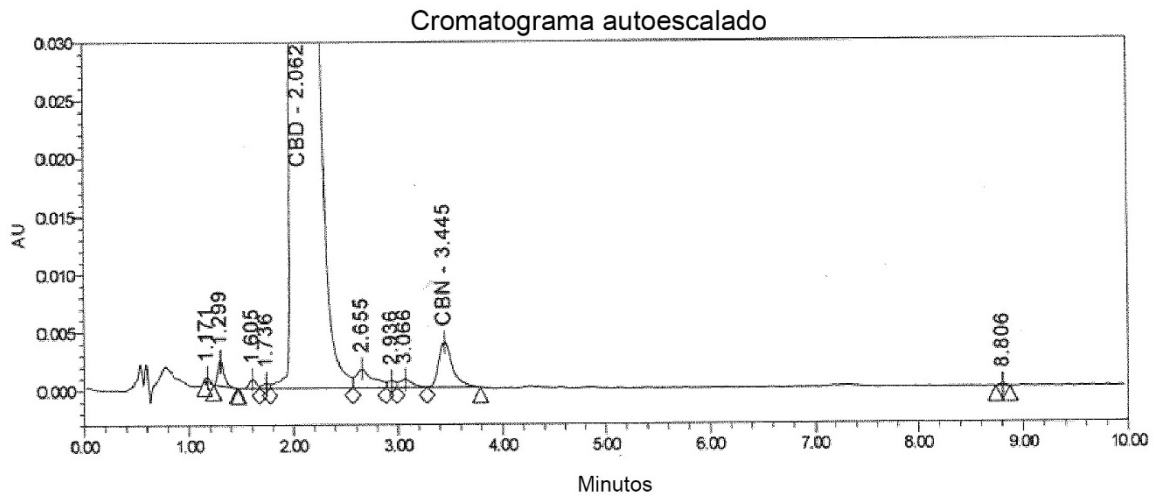


Figura 9:

