

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 959 023**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 37/68</b>	(2006.01)
<b>C07C 37/82</b>	(2006.01)
<b>C07C 39/23</b>	(2006.01)
<b>C07C 39/19</b>	(2006.01)
<b>B01D 15/18</b>	(2006.01)
<b>C07C 37/72</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2020 PCT/CN2020/113892**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2021 WO21047491**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2020 E 20862649 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2023 EP 4029850**

54 Título: **Método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol**

30 Prioridad:

**11.09.2019 CN 201910859985**

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

**19.02.2024**

73 Titular/es:

**SHANGHAI TAUTO BIOTECH CO., LTD. (100.0%)  
Room A301 No. 326 Aidisheng Rd, Zhangjiang Hi-tech Park  
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**DENG, LI y  
YU, QI**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 959 023 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

Método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol

### 5 CAMPO DE LA TÉCNICA

La presente invención pertenece al campo del procesamiento de los cannabinoides, y particularmente se refiere a un método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol.

### 10 ESTADO DE LA TÉCNICA

La cannabidivarina, que tiene la fórmula química  $C_{19}H_{26}O_2$ , está presente en el cáñamo industrial. Sometiendo el cáñamo industrial a extracción con alcohol y similares, se puede obtener un extracto que contiene cannabidivarina. La cannabidivarina (CBDV) se puede usar para el tratamiento de trastornos neurológicos.

15

El cannabigerol, que tiene la fórmula química  $C_{21}H_{32}O_2$ , está presente en el cáñamo industrial. Sometiendo el cáñamo industrial a extracción con alcohol y similares, se puede obtener un extracto que contiene cannabigerol. El cannabigerol (CBG) se puede usar para el tratamiento de trastornos neurológicos.

20 La separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol por cromatografía en contracorriente a alta velocidad se diferencia de la separación del cannabidiol en que: se usa un sistema de disolventes diferente para lograr un mejor efecto de separación de la cannabidivarina y el cannabigerol.

25 La cromatografía en contracorriente a alta velocidad (HSCCC) es una nueva técnica de separación y purificación basada en el principio de reparto líquido-líquido. No requiere ningún soporte sólido ni vehículo. Tanto la fase estacionaria como la fase móvil son líquidos, sin adsorción irreversible.

30 El documento de patente WO2019/145552 divulga un método de purificación de cannabinoides de la familia CBG o CBD usando cromatografía en contracorriente, cualquiera de CPC o HSCCC (cromatografía en contracorriente a alta velocidad) en la que el sistema bifásico incluye hexano:etanol:agua usados en relaciones de (20:19:1) a (20:8:12).

Actualmente, no se ha desvelado tecnología relevante para la separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol por cromatografía en contracorriente a alta velocidad.

### 35 EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

40 El problema técnico a resolver por la presente invención es proporcionar un método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol. El método usa cromatografía en contracorriente a alta velocidad para la separación simultánea de una etapa y purificación a través de un sistema de disolvente para obtener cannabidivarina (CBDV) con una pureza de superior al 98 % y cannabigerol (CBG) con una pureza de superior al 97 %.

La presente invención proporciona un método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol, que comprende:

45 hacer oscilar suficientemente un sistema de disolventes, dejar reposar el sistema de disolventes y recoger por separado una fase superior y una fase inferior; disolver un aceite refinado de espectro completo de cáñamo industrial comercialmente disponible en la fase superior, realizar la separación usando cromatografía en contracorriente a alta velocidad con la fase superior como una fase estacionaria y la fase inferior como una fase móvil para obtener una mezcla de cannabidivarina y la fase móvil y una mezcla de cannabigerol y la fase móvil, respectivamente, y retirar la fase móvil para obtener cannabidivarina y cannabigerol;

50 en donde el sistema de disolventes se obtiene mezclando n-hexano o n-heptano, metil terc-butil éter, acetonitrilo o etanol, y agua en una relación en volumen de 5~10: 1~3: 5~10: 2~4.

La fase superior y la fase inferior recogidas por separado se someten a tratamiento de desgasificación ultrasónica.

55

Las condiciones para la cromatografía en contracorriente a alta velocidad son: la dirección de rotación es rotación de avance; la velocidad de rotación de 800 rpm; la temperatura de la columna de 25 °C; el caudal de la fase móvil de 5 ml/min; y la longitud de onda de detección del detector de 214 nm.

60 Las condiciones del proceso de retirada de la fase móvil son: evaporación rotatoria y secado a vacío a 55 °C y -0,085 MPa.

El sistema de disolventes de la presente invención se determina por la solubilidad de cannabidivarina y cannabigerol en los disolventes bifásicos inmiscibles.

**EFFECTOS BENEFICIOSOS**

- 5 (1) La presente invención usa cromatografía en contracorriente a alta velocidad para separar simultáneamente y purificar para obtener cannabidivarina (CBDV) con una pureza superior al 98 % y cannabigerol (CBG) con una pureza superior al 97 % a partir de aceite refinado de espectro completo de cáñamo industrial por primera vez.
- (2) La cromatografía en contracorriente a alta velocidad de la presente invención tiene ventajas, tales como ninguna pérdida de muestra, ninguna contaminación, alta eficiencia, un gran volumen de producción y recirculación y reutilización de disolvente.
- 10 (3) Todos los reactivos del sistema de disolventes usados en la presente invención se pueden recircular y reutilizar, y así son respetuosos con el medioambiente.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

- 15 La presente invención se describe además a continuación junto con ejemplos específicos. Se debe apreciar que estos ejemplos solo se usan para ilustrar la presente invención en vez de para limitar el alcance de la presente invención. Además, se debe apreciar que, después de ver el contenido enseñado por la presente invención, un experto en la técnica puede hacer diversos cambios o modificaciones a la presente invención, y estos equivalentes también entran dentro del alcance definido por las reivindicaciones adjuntas de la presente solicitud.

- 20 Los reactivos y aparatos usados en los ejemplos son los siguientes:

- 25 Reactivos: n-hexano, n-heptano, acetonitrilo, etanol y metil terc-butil éter son todos reactivos analíticos fabricados por Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.; el agua es agua desionizada; y el aceite refinado de espectro completo de cáñamo industrial es un producto comercialmente disponible;
- Aparato: el cromatógrafo en contracorriente de alta velocidad es un cromatógrafo en contracorriente de alta velocidad modelo TBE-300C fabricado por Shanghai Tauto Biotech Co., Ltd.

## Ejemplo 1

- 30 Se mezclaron N-hexano, metil terc-butil éter, acetonitrilo y agua en una relación en volumen de 6: 3: 6: 3 para preparar un sistema de disolventes. El sistema de disolventes se añadió en un embudo de decantación para ser oscilado suficientemente, y se dejó que reposara para la separación de fases, para obtener una mezcla bifásica. Se recogieron las fases superior e inferior por separado, y se dispusieron en un oscilador ultrasónico, respectivamente,
- 35 para la desgasificación ultrasónica. El aceite refinado de espectro completo de cáñamo industrial comercialmente disponible se disolvió en la fase superior. Se empleó cromatografía en contracorriente a alta velocidad para la separación con la fase superior como una fase estacionaria y la fase inferior como una fase móvil, y las condiciones cromatográficas se establecieron del siguiente modo: rotación de avance, la velocidad de rotación de 800 rpm; la temperatura de la columna de 25 °C; el caudal de la fase móvil de 5 ml/min; y la longitud de onda de detección del
- 40 detector de 214 nm. El tiempo cuando se terminó la introducción de muestra se contó como 0 min, se obtuvo una mezcla de cannabidivarina (CBDV) y la fase móvil a 140~200 min, y se obtuvo una mezcla de cannabigerol (CBG) y la fase móvil a 210~280 min. Se dispusieron en un evaporador rotatorio en las condiciones de temperatura de baño de agua de 55 °C y presión de vacío de -0,085 MPa para la evaporación rotatoria y secado a vacío, y se retiró la fase inferior, obteniéndose así los productos de cannabidivarina (CBDV) y cannabigerol (CBG).

- 45 La pureza de los productos obtenidos en este ejemplo se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), los resultados mostraron que: la pureza de la cannabidivarina (CBDV) fue del 98,42 % y la pureza del cannabigerol (CBG) fue del 97,53 %.

## Ejemplo 2

- 50 Se mezclaron N-heptano, metil terc-butil éter, etanol y agua en una relación en volumen de 5: 3: 5: 4 para preparar un sistema de disolventes. El sistema de disolventes se añadió en un embudo de decantación para ser oscilado suficientemente, y se dejó que reposara para la separación de fases, para obtener una mezcla bifásica. Se
- 55 recogieron las fases superior e inferior por separado, y se dispusieron en un oscilador ultrasónico, respectivamente, para la desgasificación ultrasónica. El aceite refinado de espectro completo de cáñamo industrial comercialmente disponible se disolvió en la fase superior. Se empleó cromatografía en contracorriente a alta velocidad para la separación con la fase superior como una fase estacionaria y la fase inferior como una fase móvil, y las condiciones cromatográficas se establecieron del siguiente modo: rotación de avance, la velocidad de rotación de 800 rpm; la
- 60 temperatura de la columna de 25 °C; el caudal de la fase móvil de 5 ml/min; y la longitud de onda de detección del detector de 214 nm. El tiempo cuando se terminó la introducción de muestra se contó como 0 min, se obtuvo una mezcla de cannabidivarina (CBDV) y la fase móvil a 100~140 min, y se obtuvo una mezcla de cannabigerol (CBG) y la fase móvil a 150~200 min. Se dispusieron en un evaporador rotatorio en las condiciones de temperatura de baño

## ES 2 959 023 T3

de agua de 55 °C y presión de vacío de -0,085 MPa para la evaporación rotatoria y secado a vacío, y se retiró la fase inferior, obteniéndose así los productos de cannabidivarina (CBDV) y cannabigerol (CBG).

La pureza de los productos obtenidos en este ejemplo se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), los resultados mostraron que: la pureza de la cannabidivarina (CBDV) fue del 98,32 % la pureza del cannabigerol (CBG) fue del 97,15 %.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol, que comprende:

5 hacer oscilar suficientemente un sistema de disolventes, dejar reposar el sistema de disolventes y recoger por separado una fase superior y una fase inferior; disolver un aceite refinado de espectro completo de cáñamo industrial comercialmente disponible en la fase superior, realizar la separación usando cromatografía en contracorriente a alta velocidad con la fase superior como una fase estacionaria y la fase inferior como una fase móvil para obtener una mezcla de cannabidivarina y la fase móvil y una mezcla de cannabigerol y la fase móvil, respectivamente, y retirar la fase móvil para obtener cannabidivarina y cannabigerol;

10 en donde el sistema de disolventes se obtiene mezclando n-hexano o n-heptano, metil terc-butil éter, acetonitrilo o etanol, y agua en una relación en volumen de 5~10: 1~3: 5~10: 2~4.

2. El método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol según la reivindicación 1, en donde la fase superior y la fase inferior recogidas por separado se someten a tratamiento de desgasificación ultrasónica.

3. El método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol según la reivindicación 1, en donde las condiciones para la cromatografía en contracorriente a alta velocidad son: la dirección de rotación es rotación de avance; la velocidad de rotación de 800 rpm; la temperatura de la columna de 25 °C; el caudal de la fase móvil de 20 5 ml/min; y la longitud de onda de detección del detector de 214 nm.

4. El método de separación simultánea de cannabidivarina y cannabigerol según la reivindicación 1, en donde las condiciones del proceso de retirada de la fase móvil son: evaporación rotatoria y secado al vacío a 55 °C y -0,085 MPa.

25

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- WO2019145552A [0006]