



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 118**

51 Int. Cl.:  
**C07D 311/80** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04806191 .5**

96 Fecha de presentación : **17.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1697340**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Procedimiento para la purificación de (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocannabinol.**

30 Prioridad: **23.12.2003 GB 0329635**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

73 Titular/es:  
**Johnson Matthey Public Limited Company**  
**40-42 Hatton Garden**  
**London EC1N 8EE, GB**

72 Inventor/es: **Geiser, Fiona, Obrock;**  
**Keenan, John, James;**  
**Rossi, Ronald;**  
**Sanchez, Albert y**  
**Whelan, John, Michael**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 313 118 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

Procedimiento para la purificación de (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocannabinol.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la purificación de (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocannabinol. El compuesto es separado a partir de una mezcla de cannabinoides mediante el empleo de una técnica cromatográfica.

10 El (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocannabinol es el producto activo en la marihuana. Éste es empleado terapéuticamente como medicamento aplicado por inhalación o como un medicamento oral para la estimulación del apetito entre los pacientes de SIDA y sometidos a quimioterapia contra el cáncer. Los tetrahidrocannabinoles (THCs) pueden ser aislados a partir de la marihuana (una mezcla de hojas y de las sumidades floridas de la planta *Cannabis Sativa*). De manera alternativa, los THCs pueden ser obtenidos por vías sintéticas, por ejemplo como se ha descrito en la publicación WO 02/096899. Se requieren THCs enantiómeramente puros para la formulación en productos farmacéuticos, pero la purificación de los THCs, ya sea llevada a cabo por aislamiento o ya sea llevada a cabo por síntesis, es complicada. La presente invención tiene como tarea proporcionar un procedimiento para la obtención de (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocannabinol ((-)- $\Delta^9$ -THC) enantiómeramente puro.

20 Se han preparado técnicas cromatográficas para la separación del (-)- $\Delta^9$ -THC a partir de otros compuestos cannabinoides. Se ha conseguido la identificación de los productos del cannabis en muestras de medicamentos por medio del empleo de la cromatografía fluida supercrítica. Tales métodos han sido descritos por los autores Bäckström *et al* (Science & Justice, 1997, 37(2), 91-97), Cole (“Analysis of Cannabis by Supercritical Fluid Chromatography with Ultraviolet Detection”, páginas 145-148 en “Supercritical Fluid Methods and Protocols” ed. by Williams and Clifford), Veress (Journal of Chromatography A, 668 (1994), 285-291) y Later *et al* (Journal of Chromatographic Science, 1986, 24, 249-253). En estos métodos, son analizadas muestras verdaderamente pequeñas (de manera típica cantidades en el orden de magnitud de  $\mu\text{g}$ ) y, con frecuencia, el (-)- $\Delta^9$ -THC se destruye durante la etapa de detección (por ejemplo en el caso de la detección por ionización a la llama o en el caso de la espectrometría de masas con ionización química). Estos métodos cromatográficos consiguen la separación del (-)- $\Delta^9$ -THC a partir de otros compuestos cannabinoides, pero son completamente inadecuados para la preparación de cantidades suficientes de (-)- $\Delta^9$ -THC enantiómeramente puro para su incorporación en productos farmacéuticos.

30 Los autores Levin *et al* (Journal of Chromatography A, 654 (1993), 53-64) han desarrollado un procedimiento analítico para la separación de mezclas enantiómeras de compuestos cannabinoides. El método cromatográfico utiliza una columna Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD, que está basada en tris(3,5-dimetilcarbamato) de amilosa, que está soportado sobre gel de sílice macroporoso. La fase móvil es n-hexano con etanol o con propanol. El análisis enantioselectivo determina la pureza óptica de muestras pero no proporciona cantidades suficientes de los enantiómeros separados.

40 Aún cuando han sido empleados procedimientos cromatográficos para analizar muestras de compuestos cannabinoides, no se ha demostrado una separación preparativa efectiva del (-)- $\Delta^9$ -THC enantiómeramente puro. Los inventores de la presente invención han ideado un procedimiento cromatográfico que puede ser usado para la preparación de cantidades de (-)- $\Delta^9$ -THC enantiómeramente puro para su incorporación en productos farmacéuticos.

45 Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento de separación preparativa en el que se separa el (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocannabinol a partir de una mezcla de cannabinoides, cuyo procedimiento comprende al menos una etapa cromatográfica en la que una fase móvil pasa a través de una fase estacionaria, caracterizado porque la fase estacionaria comprende un polisacárido derivado y la fase móvil comprende un dióxido de carbono.

50 Los inventores han encontrado que un procedimiento cromatográfico, que combina una fase estacionaria polisacárida derivatizada y una fase móvil que contiene dióxido de carbono, proporciona una separación preparativa efectiva del (-)- $\Delta^9$ -THC. Por el concepto de “proceso de separación preparativa” queremos indicar un proceso que sea capaz de proporcionar, al menos, 0,1 g de producto purificado, preferentemente que proporcione, al menos, 1 g de producto purificado en un período de tiempo razonable, por ejemplo menor que un día.

55 De manera preferente, la fase móvil en la presente invención es una mezcla de dióxido de carbono y de uno o de varios modificadores. Los modificadores pueden estar constituidos por cualquier líquido disolvente tal como un alcohol, el acetato de etilo, el acetonitrilo o el cloruro de metileno. El modificador debe ser compatible con la fase estacionaria, así, por ejemplo, el acetato de etilo y el cloruro de metileno no pueden ser usados con una columna Chiralpak AD puesto que éstos destruirían la columna. El modificador es, de manera conveniente, un alcohol con 1 hasta 5 átomos de carbono, de manera más preferente es el etanol. Se ha encontrado que una fase móvil de dióxido de carbono y de etanol es particularmente ventajosa. Cuando el (-)- $\Delta^9$ -THC se prepara de acuerdo con la vía de síntesis descrita en la publicación WO 02/096899, una de las impurezas está constituida por el “DPA-iso” (con relación a la estructura química véase la figura 1). Cuando la fase móvil está constituida por dióxido de carbono/etanol, el DPA-iso se eluye antes que el (-)- $\Delta^9$ -THC. Como consecuencia del efecto de la cromatografía por desplazamiento una impureza menor se eluye por delante de un componente mayor que usualmente es el que se busca, de manera que fue posible eliminar todo el DPA-iso. Cuando se utiliza una fase móvil alternativa de heptano/etanol, el DPA-iso se eluye detrás del (-)- $\Delta^9$ -THC. Es considerablemente más difícil eliminar componentes menores, que sean eluidos en la cola de un componente mayor de tal manera, que la fase móvil de dióxido de carbono/etanol proporciona un procedimiento significativamente mejorado en comparación con el heptano/etanol.

## ES 2 313 118 T3

El dióxido de carbono es eliminado fácilmente, de tal manera que el producto constituido por el (-)- $\Delta^9$ -THC puede ser obtenido como una solución que tiene al modificador como disolvente. Por lo tanto puede ser deseable elegir un modificador en el que el (-)- $\Delta^9$ -THC sea estable.

5 La relación entre el dióxido de carbono y el modificador, dada como peso (g) sobre volumen (cm<sup>3</sup>) se encuentra, de manera conveniente, en el intervalo comprendido entre 100 : 1 y 50 : 50, de manera preferente se encuentra en el intervalo comprendido entre 95 : 5 y 75 : 25, de manera más preferente se encuentra en el intervalo comprendido entre 85 : 15 y 75 : 25. La relación entre el dióxido de carbono y el modificador puede variar durante el proceso cromatográfico.

10

La fase estacionaria comprende un polisacárido derivatizado y es una fase estacionaria quiral sólida. El polisacárido derivatizado está inmovilizado, de manera conveniente, sobre un substrato tal como gel de sílice, circonio, alúmina, cerámicas u otras sílices, y, de manera preferente, está inmovilizado sobre gel de sílice. Ejemplos de polisacáridos derivatizados incluyen las clases de polisacáridos amilósicos, celulósicos, de quitosano, de xilano, de curdlano, de dextrano y de inulano. Los polisacáridos amilósicos son preferentes. Una fase estacionaria, particularmente preferida, es el tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa soportado sobre gel de sílice macroporoso, que puede ser adquirido como Chiralpak<sup>®</sup> AD, fabricado por la firma Daicel Chemical Co. Otra fase estacionaria preferida es el Chiralpak<sup>®</sup> IA, que es similar al Chiralpak<sup>®</sup> AD pero que tiene un selector quiral inmovilizado de tal manera que puede emplearse una variedad más amplia de disolventes.

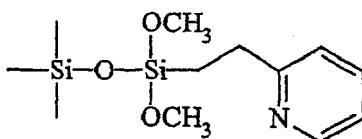
20

La fase estacionaria es, de manera preferente, un polisacárido derivatizado encapsulado; los grupos polisacárido no están enlazados con un substrato. Se supone que la fase estacionaria encapsulada puede prevenir la descomposición del (-)- $\Delta^9$ -THC para dar el (-)- $\Delta^8$ -THC.

25

En una realización preferida de la invención, el proceso comprende otra etapa cromatográfica en la que una fase móvil pasa a través de una fase estacionaria, estando constituida la fase estacionaria por una fase estacionaria quiral y se elige, de manera conveniente, entre el gel de sílice y los gels de sílice derivatizados, estando derivada la sílice con grupos aminopropilsiloxano, con grupos de propilsiloxano diol-substituidos o con grupos 2-etilpiridinasiloxano. El 2-etilpiridinasiloxano inmovilizado sobre un soporte de sílice (mostrado más adelante) es una fase estacionaria quiral preferida puesto que el (-)- $\Delta^9$ -THC no se degrada para dar el (-)- $\Delta^8$ -THC, como ha sido observado con algunas fases estacionarias quirales.

30



40

La otra etapa cromatográfica asegura la eliminación de la impurezas constituida por el (-)- $\Delta^9$ -abn-THC (con relación a la estructura química véase la figura 1) a partir de una mezcla de cannabinoides.

45

En la siguiente etapa cromatográfica, la fase móvil comprende, de manera conveniente, dióxido de carbono y, de manera preferente, es una mezcla de dióxido de carbono y de uno o varios modificadores. El modificador puede ser cualquier líquido disolvente pero, de manera conveniente, es un alcohol con 1 hasta 5 átomos de carbono, de manera más preferente es el etanol. La relación entre el dióxido de carbono y el modificador, dada como peso (g) sobre volumen (cm<sup>3</sup>) está situada de manera conveniente en el intervalo comprendido entre 100 : 1 y 50 : 50, de manera preferente está situada en el intervalo comprendido entre 100 : 1 y 75 : 25, de una manera más preferente está situada en el intervalo comprendido entre 95 : 5 y 90 : 10. La relación entre el dióxido de carbono y el modificador puede variar durante el proceso cromatográfico.

50

De manera conveniente, una primera fase cromatográfica emplea la fase estacionaria quiral, preferentemente el 2-etilpiridinasiloxano inmovilizado sobre un soporte de sílice y una segunda fase cromatográfica utiliza la fase estacionaria de polisacárido derivatizado, y en el caso más preferente utiliza el tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa soportado sobre gel de sílice macroporoso. Es preferente el empleo de una fase estacionaria amilósica después de una fase de 2-etilpiridinasiloxano puesto que se ha encontrado que la fase amilósica puede ser destruida por las impurezas del disolvente que pueden estar presentes en la alimentación cannabinoide en bruto, mientras que el 2-etilpiridinasiloxano es más robusto. Sin embargo, puede obtenerse también el (-)- $\Delta^9$ -THC puro mediante inversión de las dos etapas, es decir empleándose la fase de 2-etilpiridinasiloxano después de la fase amilósica.

55

El técnico en la materia conoce perfectamente los aparatos adecuados para la cromatografía. Es preferible usar aparatos que sean adecuados para la cromatografía líquida supercrítica tales como el Novasep Supersep 10 SFC o el Novasep Supersep 100 SFC. La alimentación en bruto, que contiene la mezcla de los cannabinoides, se inyecta periódicamente en el aparato mientras que la fase móvil fluye a través de la fase estacionaria que está localizada en la columna. Tras la detección en la salida de la columna, las fracciones purificadas de la alimentación se dirigen a diferentes colectores. El dióxido de carbono es eliminado de las fracciones purificadas y, de manera preferente, es reciclado. La detección a la salida de la columna puede ser realizada con ayuda de la medida de la absorción UV con una longitud de onda apropiada.

60

65

## ES 2 313 118 T3

De manera conveniente, el diámetro de la columna está comprendido entre 0,5 cm y 50 cm y la longitud de la columna está comprendida, de manera conveniente, entre 5 cm y 50 cm. El tamaño de las partículas de la fase estacionaria se encuentra comprendido, de manera típica, entre 5 y 50  $\mu\text{m}$ .

5 El proceso se lleva a cabo, de manera conveniente, a temperaturas comprendidas entre 5 y 45°C y a presiones elevadas, por ejemplo entre 80 bares y 300 bares. De manera típica la velocidad de flujo depende del diámetro de la columna y puede variar entre, por ejemplo, 10 g y 4 kg/min.

10 De conformidad con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un producto farmacéutico que comprende el (-)- $\Delta^9$ -THC, cuyo proceso comprende una primera etapa en la que se separa el (-)- $\Delta^9$ -THC de una mezcla de cannabinoides mediante un proceso de separación preparativa de conformidad con la invención, y una segunda etapa en la que el (-)- $\Delta^9$ -THC es combinado con excipientes farmacéuticos para formar el producto farmacéutico. Los excipientes farmacéuticos adecuados son conocidos por el técnico en la materia.

15 Los ejemplos siguientes son ilustrativos pero no limitativos de la invención.

### *Alimentación en bruto*

20 Se preparó el (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocannabinol como se ha descrito en la publicación WO 02//096899. El producto en bruto de la reacción incluye una variedad de impurezas de tipo cannabinoide, que han sido mostradas como (-)- $\Delta^9$ -trans-THC en la figura 1. El producto en bruto de la reacción se disolvió en etanol para proporcionar la alimentación en bruto.

### Ejemplo 1

25 *Purificación en dos etapas con empleo de una columna de 2-etilpiridinasiloxano y una columna Chiralpak AD*

#### *Aparato cromatográfico*

30 Se utilizó un aparato Novasep Supersep 10 SFC en ambas etapas cromatográficas. Se utilizaron dos fases estacionarias: una fase estacionaria de 2-etilpiridinasiloxano, manufacturado por la firma Princeton Chromatography Inc, con un diámetro de partícula de 10  $\mu\text{m}$ , y una fase estacionaria de Chiralpak AD (tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa soportado sobre gel de sílice macroporoso), manufacturado por la firma Daicel Chemical Co., con un diámetro de partícula de 20  $\mu\text{m}$ . Las etapas cromatográficas se llevaron a cabo a 25°C y a una presión de 100 bares.

35

#### Etapa 1

#### *Separación cromatográfica con empleo de una columna de 2-etilpiridinasiloxano*

40 La alimentación en bruto se filtró a través de un filtro de 0,2 micras (Whatman PTFE w/GMF) y se inyectó sobre una columna cromatográfica (longitud de 25 cm, diámetro interno 2,1 cm) que contenía como fase estacionaria 2-etilpiridinasiloxano, con una velocidad de flujo en la columna de 40 g/min, empleándose una fase móvil constituida por un 92% de dióxido de carbono y un 8% de etanol. Las inyecciones sobre la columna fueron de 0,85 ml de alimentación en bruto inyectados durante 5 segundos. Al cabo de 128 inyecciones en la columna durante 48 horas, se recogió una solución etanólica con una concentración en (-)- $\Delta^9$ -trans-THC de aproximadamente 25 g/l. Una vez eliminado el etanol mediante evaporación por rotación a 30°C bajo vacío, se recogieron 22,5 g de (-)- $\Delta^9$ -trans-THC semipurificado que presentaba una pureza mayor que el 95%.

45

#### Etapa 2

50

#### *Separación cromatográfica con empleo de una columna Chiralpak AD*

55 El (-)- $\Delta^9$ -trans-THC, semipurificado, se volvió a disolver en etanol absoluto hasta una concentración de 300 g/l para proporcionar una alimentación para la inyección en la columna Chiralpak AD (longitud 25 cm, diámetro interno 2,1 cm) con una velocidad de flujo en la columna de 40 g/min empleándose una fase móvil constituida por un 80% de dióxido de carbono y por un 20% de etanol. Al cabo de 60 inyecciones en la columna de 0,85 ml (durante 5 segundos) de la alimentación semipurificada, se recogió una solución etanólica (aproximadamente 2,2 litros) y se almacenó en un armario refrigerador para la evaporación del disolvente en una fecha posterior. La recuperación estimada del (-)- $\Delta^9$ -trans-THC purificado (pureza > 99,5%) fue de ~15 gramos.

60

### Ejemplo 2

#### *Purificación en dos etapas empleándose una columna Chiralpak AD y una columna de 2-etilpiridinasiloxano*

65

#### *Aparato cromatográfico*

El aparato fue el mismo que ha sido empleado en el ejemplo 1.

## ES 2 313 118 T3

### Etapa 1

#### *Separación cromatográfica con empleo de una columna Chiralpak AD*

5 La alimentación en bruto se filtró a través de un filtro de 0,2 micras (Whatman PTFE w/GMF) y se inyectó sobre una columna cromatográfica (longitud 25 cm, diámetro interno 2,1 cm) que contenía la fase estacionaria, constituida por Chiralpak AD, con una velocidad de flujo a través de la columna de 40 g/min empleándose una fase móvil constituida por un 80% de dióxido de carbono y un 20% de etanol. Al cabo de 35 inyecciones en la columna de 0,85 ml, se recogieron 6 g de (-)- $\Delta^9$ -trans-THC semipurificado (pureza 97,4%). La mayoría de la impureza remanente se encontró que era el (-)- $\Delta^9$ -abn-THC (2,5% AUC).

### Etapa 2

#### *Separación cromatográfica con empleo de una columna de 2-etilpiridinasiloxano*

15 El (-)- $\Delta^9$ -trans-THC semipurificado se inyectó sobre una columna Chiralpak AD (longitud 25 cm, diámetro interno 1 cm) con una velocidad de flujo a través de la columna de 20 g/min con empleo de una fase móvil constituida por 92% de dióxido de carbono y un 8% de etanol. Al cabo de inyecciones en la columna de 3 segundos con Sml/min de la alimentación semipurificada, se redujo la impureza producida por el (-)- $\Delta^9$ -abn-THC por debajo del 0,05% AUC.

#### Ejemplo comparativo 1

#### *Purificación en una etapa con empleo de una columna Chiralpak AD y con una fase móvil de hexano/etanol*

25 El aparato cromatográfico fue el mismo aparato que se empleó en el ejemplo 1. La alimentación en bruto se filtró a través de un filtro de 0,2 micras (Whatman PTFE w/GMF) y se inyectó sobre una columna cromatográfica (longitud 25 cm, diámetro interno 1 cm) que contenía una fase estacionaria, constituida por Chiralpak AD, a una velocidad de flujo a través de la columna de 4,8 ml/min con empleo de una fase móvil constituida por un 95% de hexano y por un 5% de etanol. No se consiguió la purificación preparativa del (-)- $\Delta^9$ -trans-THC a partir del DPA-iso.

#### Ejemplo 3

#### *Purificación con dos etapas extrapolada con empleo de una columna de 2-etilpiridinasiloxano y de una columna Chiralpak AD*

#### *Aparato cromatográfico*

35 Se utilizó un aparato Novasep Supersep 100 SFC en ambas etapas cromatográficas. Se utilizaron dos fases estacionarias: una fase estacionaria de 2-etilpiridinasiloxano, manufacturada por la firma Princeton Chromatography Inc, con un diámetro de las partículas de 10  $\mu$ m, y una fase estacionaria Chiralpak AD (tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa soportado sobre gel de sílice amorfo), manufacturado por la firma Daicel Chemical Co., con un diámetro de las partículas de 20  $\mu$ m.

### Etapa 1

#### *Separación cromatográfica con empleo de una columna de 2-etilpiridinasiloxano*

45 Se alimentó el aparato Novasep Supersep 100 SFC con una columna de 100 mm de diámetro interno de compresión axial dinámica (DAC) empaquetada para formar un lecho longitudinal con una longitud de 250 mm con 2-etilpiridina enlazada sobre sílice. Se utilizó una mezcla de dióxido de carbono líquido (Airgas, Instrument Grade) y de etanol absoluto (Warner Graham, USP Grade) en una relación de aproximadamente 96 : 4 peso/peso como fase móvil. Las condiciones de la operación fueron las siguientes:

55	Temperatura de la columna:	30° C
	Presión en la columna:	125 bares
60	Velocidad de flujo del CO <sub>2</sub> líquido:	1.770 g/min
	Velocidad de flujo del etanol:	80 g/min
65	Detección:	UV 245 nm

## ES 2 313 118 T3

El producto se concentró en el etanol eluyente por evaporación lo que dio como resultado una solución de color ámbar. El (-)- $\Delta^9$ -trans-THC se aisló con una pureza > 96%.

### Etapa 2

5

#### *Separación cromatográfica con empleo de una columna Chiralpak AD*

10 Se alimentó el aparato Novasep Supersep 100 SFC con una columna de 100 mm de diámetro interno de compresión axial dinámica (DAC) empaquetada para formar un lecho longitudinal con una longitud de 250 mm con Chiralpak AD. Se utilizó una mezcla de dióxido de carbono líquido (Airgas, Instrument Grade) y de etanol absoluto (Warner Graham, USP Grade) en una relación de aproximadamente 86 : 14 peso/peso como fase móvil. Las condiciones de operación del aparato SFC fueron las siguientes:

15	<b>Temperatura de la columna:</b>	<b>25° C</b>
	<b>Presión en la columna:</b>	<b>125 bares</b>
20	<b>Velocidad de flujo del CO<sub>2</sub> líquido:</b>	<b>858 g/min</b>
	<b>Velocidad de flujo del etanol:</b>	<b>142 g/min</b>
25	<b>Detección:</b>	<b>UV 245nm</b>

30 El producto se concentró en etanol eluyente por evaporación dando por resultado una solución incolora. El (-)- $\Delta^9$ -trans-THC se aisló con una pureza > 99%.

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 313 118 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Un proceso de separación preparativa, según el cual se separa el (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocannabinol a partir de una mezcla de cannabinoides, cuyo proceso comprende, al menos, una etapa cromatográfica en la que una fase móvil pasa a través de una fase estacionaria, **caracterizado** porque la fase estacionaria comprende un polisacárido derivatizado y la fase móvil comprende dióxido de carbono.

10 2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la fase móvil es una mezcla de dióxido de carbono y de uno o varios modificadores.

3. Un proceso según la reivindicación 2, en el que la fase móvil es una mezcla de dióxido de carbono y de etanol.

15 4. Un proceso según la reivindicación 2 o según la reivindicación 3, en el que la relación entre el dióxido de carbono y el modificador líquido se encuentra en el intervalo comprendido entre 95 : 5 y 75 : 25.

5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el polisacárido derivatizado está inmovilizado sobre un substrato elegido entre gel de sílice, circonio, alúmina, cerámicas y otras sílices.

20 6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la fase estacionaria comprende un polisacárido amilósico.

7. Un proceso según la reivindicación 6, en el que la fase estacionaria es el tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa soportado sobre gel de sílice macroporoso.

25 8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuyo proceso comprende otra etapa cromatográfica, en la que una fase móvil pasa a través de una fase estacionaria, siendo la fase estacionaria una fase estacionaria aquiral.

30 9. Un proceso según la reivindicación 8, en el que la fase estacionaria aquiral es el 2-etilpiridinasiloxano inmovilizado sobre un soporte de sílice.

35 10. Un proceso según la reivindicación 8 o según la reivindicación 9, en el que una primera etapa cromatográfica utiliza la fase estacionaria aquiral y una segunda etapa cromatográfica utiliza la fase estacionaria que comprende un polisacárido derivatizado.

40 11. Un proceso según la reivindicación 8 o según la reivindicación 9, en el que una primera etapa cromatográfica utiliza la fase estacionaria, que comprende un polisacárido derivatizados, y una segunda etapa cromatográfica utiliza la fase estacionaria aquiral.

45 12. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico que comprende (-)- $\Delta^9$ -THC, cuyo proceso comprende una primera etapa en la que el (-)- $\Delta^9$ -THC es separado a partir de una mezcla de cannabinoides por medio de un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y otra etapa en la que se combina el (-)- $\Delta^9$ -THC con excipientes farmacéuticos para formar el producto farmacéutico.

Figura 1

