202222299

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202222299 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：110132437 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/05 (2006.01)* *A61K31/352 (2006.01)*
B01D9/00 (2006.01) *B01D11/04 (2006.01)*

(30)優先權：2020/09/02 英國 2013765.9

(71)申請人：英商吉偉研究有限公司 (英國) GW RESEARCH LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：羅佩茲 阿雷亞卓 蒙特蘭諾 LOPEZ, ALEJANDRO MONTELLANO (ES)；洛夫特 麥可 西蒙 LOFT, MICHAEL SIMON (GB)；席爾寇克 艾倫 詹姆士 SILCOCK, ALAN JAMES (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：19 共 55 頁

(54)名稱

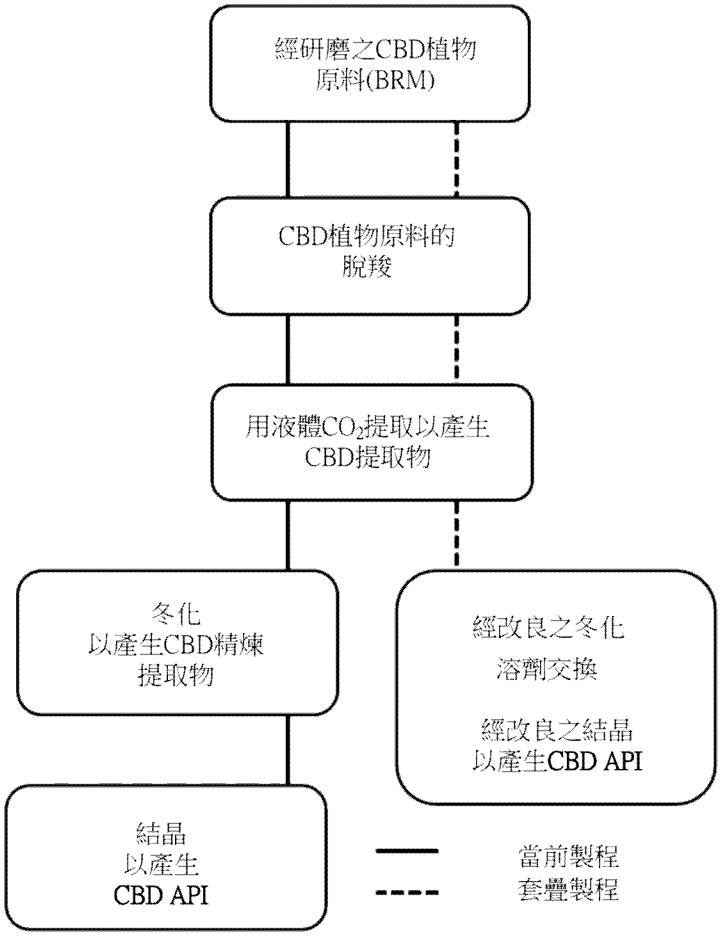
製備大麻素之方法

(57)摘要

醫藥產業受到嚴格監管以確保藥物之安全性、功效及品質，而藥物褪色係藥物召回的主要原因之一。本發明一個目標係提供一種製造用於醫藥中安定且實質上純之大麻素之改良方法。此種安定且實質上純之大麻素在醫藥中之用途將改善患者對用藥治療之順服性。

The pharmaceutical industry is highly regulated to ensure the safety, efficacy, and quality of medicines and drug discolouration is one of the leading causes for drug recall. An object of the present invention is to provide an improved method of manufacturing cannabinoids for use in pharmaceuticals that is both stable and substantially pure. Such use of stable and substantially pure cannabinoids in pharmaceuticals will improve patient compliance to medication.

指定代表圖：


經研磨之CBD植物
原料(BRM)
CBD植物原料的
脫羧
用液體CO_2提取以產生
CBD提取物
冬化
以產生CBD精煉
提取物
經改良之冬化
溶劑交換
經改良之結晶
以產生CBD API
結晶
以產生
CBD API
當前製程
套疊製程

【圖1】

20222299
專利案號：110132437

【發明摘要】

【中文發明名稱】

製備大麻素之方法

【英文發明名稱】

METHOD OF PREPARING CANNABINOIDS

【中文】

醫藥產業受到嚴格監管以確保藥物之安全性、功效及品質，而藥物褪色係藥物召回的主要原因之一。本發明一個目標係提供一種製造用於醫藥中安定且實質上純之大麻素之改良方法。此種安定且實質上純之大麻素在醫藥中之用途將改善患者對用藥治療之順服性。

【英文】

The pharmaceutical industry is highly regulated to ensure the safety, efficacy, and quality of medicines and drug discolouration is one of the leading causes for drug recall. An object of the present invention is to provide an improved method of manufacturing cannabinoids for use in pharmaceuticals that is both stable and substantially pure. Such use of stable and substantially pure cannabinoids in pharmaceuticals will improve patient compliance to medication.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

製備大麻素之方法

【英文發明名稱】

METHOD OF PREPARING CANNABINOIDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種製備安定且實質上純之大麻素之方法。大麻素可用作醫藥調配物中的活性成分。

【先前技術】

【0002】 醫藥產業受到嚴格監管以確保藥物之安全性、功效及品質、以及產品資訊之相關性及準確性。藥物監管機構及製造商正更密切地觀察產品外觀及物理特性於確保藥物之安全及適宜用途中之作用。吾人擔心具有不同物理外觀(諸如不同尺寸、顏色及形狀)之可互換藥物可能導致藥物治療錯誤或降低消費者對處方治療的接受度，從而損害患者順服性。

【0003】 藥物褪色係藥物召回的主要原因之一(Ahuja S. & Dong M. Elsevier，2005年2月9日，「Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC」)。褪色係指關於劑型從指定外觀的顏色變化。於製程期間，或於藥品的運輸、分銷及/或儲存期間，褪色可能由於交叉污染而發生。由於藥品之褪色可影響藥品效價、降解產物及雜質，故藥品需要在褪色已發生且化學實體導致識別的褪色之情況下被召回。

【0004】 過去已廣泛描述大麻素用作藥物以治療各種健康病症。近年來，以大麻素為主之藥物在許多國家已變得更多地可供患者作為醫藥產品使用。當前市場上存在四種市售以大麻素為主之藥品。此等為：屈大麻

酚(Marinol®)，其係用於治療患有AIDS及化學療法誘導之惡心及嘔吐的患者中厭食的合成四氫大麻酚(THC)；納比隆(nabilone) (Cesamet®)，其係用於治療化學療法誘導之惡心及嘔吐的合成大麻素及THC之類似物；納比西莫(nabiximol) (Sativex®)，一種含有THC、CBD及其他植物源性大麻素及非大麻素之複合植物混合物，其在歐洲獲批準作為用於患有由於多發性硬化症所致之中度至重度痙攣的成年患者中症狀改善的治療；及大麻二酚(Epidiolex®)，其包含植物源性經純化CBD，其在美國獲批准用於治療1歲或以上的患者中與雷葛氏症候群(Lennox-Gastaut syndrome)、卓飛症候群(Dravet syndrome)或結節性硬化症相關之癲癇發作。

【0005】 開發Epidiolex以治療與雷葛氏症候群(LGS)及卓飛症候群(DS)相關之癲癇發作，其特徵在於認為LGS及DS患者對一或多種抗癲癇藥物(AED)具有治療抗性(參見WO 2019/97238及WO 2016/203239)。藥品含有植物來源之CBD，其經純化以達成某一大麻素概況以允許相較於不包含次要大麻素雜質之CBD之合成製劑及具有較高含量之次要大麻素雜質之粗提取物具有更高的治療功效。此需要一種仔細、受控之製備及純化方法以符合藥品的規格。WO 2019/207319證實使用植物來源之大麻然後純化其的重要性，而不是單純地使用粗提取物。

【0006】 由於大麻素在藥物中之上述當代用途，因此此已需要尋找製造此等特別是呈呈現一致外觀及雜質概況的安定形式之大麻素之更有效方法。

【0007】 製備用於醫藥中之CBD之標準方法顯示於圖1中的左

手邊。簡言之，該製程涉及經研磨之CBD植物原料(BRM)的脫羧，接著用液體CO_2提取以產生粗CBD提取物。然後將該粗提取物冬化(winterised)以產生精煉提取物，其本身然後經結晶以產生CBD活性醫藥成分(API)。因此，標準製程需要分離兩種類型之CBD提取物，即粗提取物及精煉提取物。

【0008】 該製程進一步詳述於US10583096B2中。經乾燥之經研磨之BRM藉由在脫羧攪拌鍋(DAP)中加熱至約150℃來脫羧，以將植物中之天然生成之大麻二酚酸(CBDA)轉化成活性CBD。該活性CBD然後以60巴/10℃用液體CO_2進行提取以產生含有約60%至80% w/w之CBD之非精煉CBD提取物。提取物的其餘部分由各種雜質(包括其他大麻素、長鏈烷烴、萜烯類、固醇類及三酸甘油酯類)組成。關於CBD製劑之純化及表徵之另外方法揭示且描述於GB2548873及GB2574321中。

【0009】 冬化涉及從非精煉提取物在乙醇中之2.0體積溶液沉澱長鏈蠟質烷烴雜質。此藉由於50小時在冷凍機中冷卻至約-20℃或於4小時使用溫度控制單元冷卻至-15℃至-25℃來達成。然後藉由過濾移除沉澱物。從提取物移除最後痕量乙醇可為困難且耗時的。精煉提取物中大於3% w/w乙醇之含量可顯著影響結晶產率。蒸發器容量及規模可管理性需要分開提取物批次以用於冬化，導致CBD製程中的瓶頸。

【0010】 從分離的精煉提取物進行結晶。使CBD API從2.0體積正庚烷中之經精煉(熱過濾)之提取物溶液結晶。在12℃下用0.1% w/w之結晶CBD接種溶液，允許2小時進行接種以開始沉澱(傳播)，然後極其緩慢地(於24小時)將懸浮液冷卻至-18℃至-20℃。將該懸浮液在-18℃至-20℃下再攪拌24小時以在過濾前產生收穫物。藉由4 x 0.25體積、短暫漿液化

及置換洗滌(在-18℃至-20℃及10℃下)、以及在1.0體積溶劑，總共2.0體積之庚烷洗滌溶劑中的30分鐘、10℃再漿液化洗滌經過濾之固體。在攪動式過濾器乾燥機中於20℃至30℃下乾燥經洗滌之API。整體結晶過程因此極長且需要提高製程效率且需要產生具有高純度及安定性之CBD的較不複雜、更高效之洗滌過程。

【0011】 許多公開案已討論大麻素褪色之問題。

【0012】 US10155176B1揭示一種用於產生視需要進一步含有一組萜烯類、類黃酮及其他植物組成劑(phytoconstituent)之大麻素產品之製程。其揭示使用吸附及過濾系統，尤其是沒有任何冬化及結晶步驟。其討論用吸附劑進行預處理以從含大麻素提取物飼料移除雜質。其討論的一種此類雜質係葉綠素，當從飼料移除葉綠素時，改良味道且產生較亮色最終產品。所得大麻素產品包含30%至95%之大麻素。安定性測試既未揭示亦未提及。

【0013】 US10604464B2揭示由於存在葉綠素而使粗大麻素提取物為綠色及使用去色區來移除葉綠素，將提取物的顏色從綠色改為琥珀色。此將需要製程中之額外步驟，降低製程效率。該文獻沒有提供關於所得組合物之長期安定性之任何資料，更不用說任何短期安定性資料。

【0014】 存在市售助濾劑(諸如自銷的Florisil®)以從大麻移除殺蟲劑。其提供從大麻提取物移除的各種殺蟲劑之實例，例如乙醯甲胺磷、亞滅培(acetamiprid)等。同樣地，沒有揭示任何大麻素安定性資料及關於由於使用此類助濾劑所致之純度量之任何資料。

【0015】 顯然需要更高效、流線化製程來製造用於醫藥之安定

且實質上純之大麻素。

【0016】本發明之一個目標係提供一種製造含大麻素藥品之改良方法。此類藥品將提供大麻素活性劑之良好安定性以便在藥物開發中具有可行性。

【發明內容】

【0017】根據本發明之第一態樣，提供一種安定實質上純之大麻素，其藉由包括以下之製程來獲得：

a) 脫羧步驟；

b) 產生粗提取物之提取步驟；及

c) 經組合之冬化及結晶步驟，其中子步驟包括：

i) 藉由冷卻沉澱溶劑中之烷烴及藉由過濾移除其；

ii) 藉由部分蒸餾移除該溶劑；

iii) 將溶劑交換成庚烷；

iv) 藉由水相分離移除剩餘溶劑，得到庚烷溶液；

v) 加熱該庚烷溶液及將其過濾；

vi) 冷卻該溶液，同時以恆定速度攪動；

vii) 接種該溶液及傳播晶種，得到懸浮液；

viii) 冷卻、攪拌、過濾及洗滌該懸浮液，得到產物；及

ix) 脫液(De-liquoring)及乾燥該產物。

【0018】較佳地，大麻素可選自由以下組成之群：大麻色原烯(cannabichromene)(CBC)、大麻色烯酸(cannabichromenic acid)(CBCV)、大麻二酚(cannabidiol)(CBD)、大麻二酚酸(CBDA)、次大麻二酚(cannabidivarin)(CBDV)、大麻二酚-C1 (CBD-C1) (亦稱為大麻二

苔黑酚(cannabidiorcol))、大麻二酚-C4 (CBD-C4) (亦稱為正-大麻二酚(nor-cannabidiol))、大麻二酚-C6 (CBD-C6)、大麻萜酚(cannabigerol)(CBG)、大麻萜酚丙基變體(CBGV)、大麻環酚(cannabicyclol)(CBL)、大麻酚(cannabinol)(CBN)、大麻酚丙基變體(CBNV)、二羥基大麻酚(cannabitriol)(CBO)、四氫大麻酚(THC)、四氫大麻酚酸(THCA)、四氫次大麻酚(tetrahydrocannabivarin)(THCV)及四氫次大麻酚酸(THCVA)。

【0019】 更佳地，大麻素係大麻二酚(CBD)。

【0020】 在本發明之另一個態樣中，提取步驟係在25℃之溫度及100巴之壓力下使用液體CO_2進行。

【0021】 較佳地，冬化步驟使用甲醇作為溶劑。

【0022】 較佳地，冬化步驟係在0℃至5℃之間的溫度下進行。

【0023】 較佳地，水相分離由少於三次水性洗滌組成。

【0024】 在本發明之另一個態樣中，冬化步驟使用不含釩之助濾劑。

【0025】 較佳地，冬化步驟使用替代性助濾劑。

【0026】 或者，冬化步驟不使用助濾劑。

【0027】 在本發明之另一個態樣中，螯合劑用於溶劑交換中。

【0028】 較佳地，螯合劑係檸檬酸。

【0029】 在本發明之另一個態樣中，添加一或多種抗氧化劑。

【0030】 較佳地，該一或多種抗氧化劑係檸檬酸或抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0031】 在本發明之另一個態樣中，CBD具有>95%，較佳大

於96% (w/w)，更佳97% (w/w)，又更佳98% (w/w)，且最佳99% (w/w)及更大之純度。

【0032】 較佳地，THC係以少於0.15%存在。

【0033】 較佳地，CBDV係以多達1%存在。

【0034】 根據本發明之第二態樣，提供一種製程，其包括：

a) 大麻二酚(CBD)植物原料之脫羧步驟；

b) 步驟(a)反應混合物之提取步驟，以產生粗提取物；及

c) 步驟(b)之粗提取物之經組合之冬化及結晶步驟，其中子步驟包括：

i) 藉由冷卻沉澱步驟(b)之粗提取物之溶劑中之烷烴及藉由過濾移除該烷烴；

ii) 藉由部分蒸餾移除子步驟(i)反應混合物之溶劑；

iii) 將子步驟(ii)反應混合物溶劑交換成庚烷；

iv) 藉由水相分離移除子步驟(iii)反應混合物之剩餘溶劑，得到庚烷溶液；

v) 加熱子步驟(iv)之庚烷溶液及將其過濾；

vi) 冷卻子步驟(v)反應混合物，同時以恆定速度攪動；

vii) 接種子步驟(vi)反應混合物及傳播晶種，得到懸浮液；

viii) 冷卻、攪拌、過濾及洗滌子步驟(vii)之懸浮液；及

ix) 脫液及乾燥子步驟(viii)反應材料以獲得安定實質上純之大麻素。

【圖式簡單說明】

【0035】 下文參考附圖進一步描述本發明之實施例，其中：

【0036】 圖1顯示非套疊(non-telescoped)及套疊製程的圖形比較。

【0037】 圖2顯示在不同溫度下冬化之後經冬化之提取物中的總烷烴含量的圖。

【0038】 圖3顯示在連續水性洗滌之後殘留於庚烷溶液中之殘餘甲醇% w/w的圖。

【0039】 圖4顯示2天及55天後製程A藥品相對製程B藥品的外觀。待調配成藥品的API批次係800346990及800347540以代表製程A (對照)及批次800342580及800340900以代表製程B。

【0040】 圖5顯示顯示於55天時間製程A及製程B藥品的顏色變化之表格化結果的3-D散點圖。觀測到兩種不同藥品之間的趨勢性上的顯著差異。

【0041】 圖6顯示痕量金屬鐵、鋁、鎂及釩之元素分析的圖形結果。黃色方塊代表無助濾劑API之製程A API及套疊製程，綠色方塊係使用矽藻土助濾劑之套疊製程API及紅色方塊係代表性套疊製程API。

【0042】 圖7顯示較高及較低釩摻加實驗與摻加實驗期間製程A及B之阳性對照及陰性對照相比之視覺外觀。於14天時間，較低摻加氧化釩遵循製程B對照的顏色變化。

【0043】 圖8顯示層析圖以說明摻加實驗中低摻加氧化釩及製程B對照中RRT 0.79的雜質生長。雜質峰以紅色圓圈勾勒。

【0044】 圖9顯示無助濾劑API與套疊製程API及對照製程A API相比之比色結果之3-D散點圖。

【0045】 圖10顯示在初始時間點(0天)及第二時間點(7天)的使用替代性助濾劑產生之藥品。

【0046】 圖11顯示在初始時間點時及在7、14、21、28、56、84及168天後批次在25℃及40℃下的外觀。

【0047】 圖12顯示實例4之所有三種製程B無助濾劑批次在25℃及40℃下之CBD檢定結果。

【0048】 圖13顯示實例4之所有三種製程B無助濾劑批次在25℃及40℃下之總降解物結果。

【0049】 圖14顯示比較三種製程B無助濾劑批次相對製程A批次之趨勢性的40℃下比色測試之b*值。基於互補色理論(Opponent-Colour theory)，b*值為藍色度或黃色度。

【0050】 圖15顯示比較三種製程B無助濾劑批次相對製程A批次的40℃下總降解物結果。

【0051】 圖16顯示於用於測試不同螯合劑、檸檬酸及EDTA之不同條件下產生的藥品之比色結果的3-D散點圖。

【0052】 圖17顯示與圖16相同的條件下產生的藥品中存在之雜質概況以及CBD百分比。

【0053】 圖18顯示使用五種不同抗氧化劑時在三個不同時間點存在的降解物的百分比。

【0054】 圖19顯示在初始時間點時及在第27天時使用不同抗氧化劑的CBD凝膠的照片。

定義

【0055】 以下詳述用於描述本發明之一些術語之定義：

【0056】 「實質上純之」大麻素定義為以大於95% (w/w)純度存在的大麻素。更佳大於96% (w/w)，更佳97% (w/w)，更佳98% (w/w)，最

佳99% (w/w)及更高。

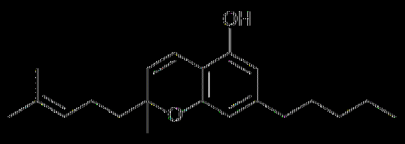
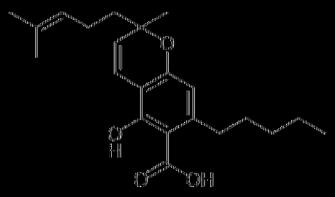
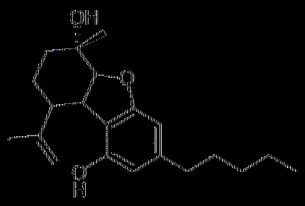
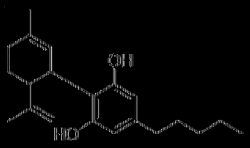
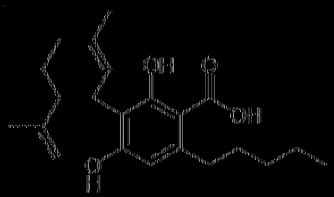
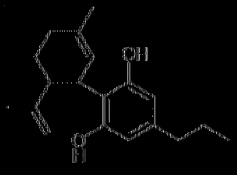
[0057] 「製程A」用於描述標準、非套件製程。

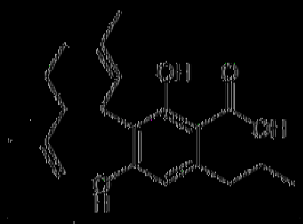
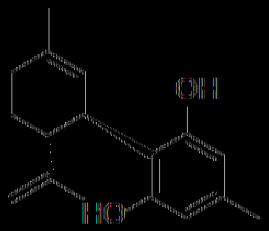
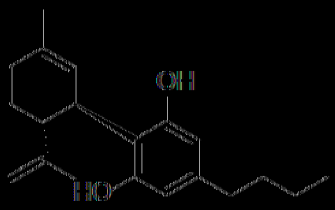
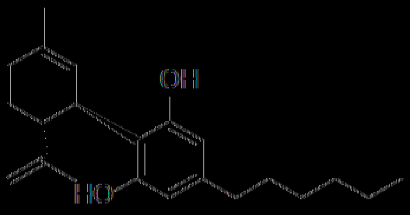
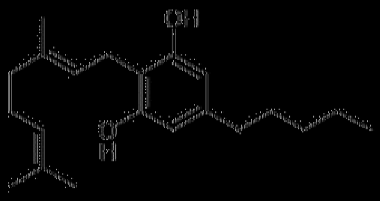
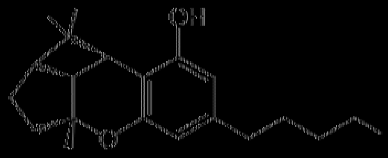
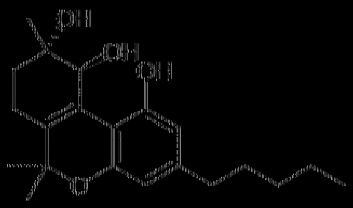
[0058] 「製程B」用於描述本發明主張的套件製程。

[0059] 「替代性助濾劑」用於描述以下助濾劑：Harborlite 800 (Fisher)及Celpure (Imerys Filtration)。

[0060] 下文列出描述於本申請案中之大麻素以及其標準縮寫。

表1：大麻素及其縮寫

CBC	大麻色烯	
CBCV	大麻色烯酸	
CBE	大麻艾爾松(cannabielsoin)	
CBD	大麻二酚	
CBDA	大麻二酚酸	
CBDV	次大麻二酚	

CBDVA	次大麻二酚酸	
CBD-C1	大麻二酚-C1	
CBD-C4	大麻二酚-C4	
CBD-C6	大麻二酚-C6	
CBG	大麻萜酚	
CBL	大麻環酚	
CBN	大麻酚	
CBO	二羥基大麻酚	

THC	四氫大麻酚	
THCA	四氫大麻酚酸	
THCV	四氫次大麻酚	
THCVA	四氫次大麻酚酸	

活性醫藥成分

〔0061〕存在許多已知的大麻素，且根據本發明之製程可用於產生安定且實質上純之大麻素。此類大麻素可選自由以下組成之群：大麻色原烯(CBC)、大麻色烯酸(CBCV)、大麻二酚(CBD)、大麻二酚酸(CBDA)、次大麻二酚(CBDV)、大麻二酚-C1 (CBD-C1)(亦稱為大麻二苔黑酚)、大麻二酚-C4 (CBD-C4)(亦稱為正大麻二酚)、大麻二酚-C6 (CBD-C6)、大麻萜酚(CBG)、大麻萜酚內其變體(CBGV)、大麻環酚(CBL)、大麻酚(CBN)、大麻酚內其變體(CBNV)、二羥基大麻酚(CBO)、四氫大麻酚(THC)、四氫大麻酚酸(THCA)、四氫次大麻酚(THCV)及四氫次大麻酚酸(THCVA)。該清單並不詳盡且僅詳述在本申請案中經識別的大麻素以供參考。迄今，已鑑別出超過100種不同大麻素且此等大麻素可如下分為不同組別：植物大麻素；內源性大麻素；及合成大麻素。

【0062】 根據本發明之製程亦可用於產生如揭示於Handbook of Cannabis，Roger Pertwee，第1章，第3至15頁中之安定且實質上純之大麻素。

【0063】 因此，根據本發明之製程可用於產生所有大麻素，但係使用CBD作為例示。

【實施方式】

提取

【0064】 由於藉由脫羧之前造粒及研磨材料而增加整體密度，因此提高經脫羧之CBD BRM之提取效率。此種整體密度的增加允許增加裝載重量同時減少每kg BRM對應的總CO_2體積且顯示獲得高產率CBD提取物。在源自造粒的BRM且使用55 kg CO_2/kg經脫羧之BRM提取之一個完整規模批次中，此產生良好提取效率(約90%)及高產物檢定(74%)。藉由增加溫度及壓力(60巴，10℃至100巴，25℃)提高提取效率。

套疊冬化及溶劑交換

【0065】 於冷卻至0℃至5℃(冬化)後，自2.0體積之未精煉提取物之甲醇溶液沉澱出烷烴雜質。藉由部分蒸餾移除甲醇，然後在溶劑交換成正庚烷後，藉由水相分離(水洗)移除剩餘甲醇，參見圖1。

冬化溶劑

【0066】 在直接比對(2.0體積，60分鐘，20℃)冬化實驗中，甲醇冬化與乙醇冬化相當，其中兩種溶劑均導致精煉提取物中之低含量烷烴(0.03% w/w)，參見表2。甲醇可輕易地藉由蒸餾及水性分離(洗滌)冬化後移除，因此對結晶產率具有最小化之影響。

【0067】 對20 g提取物進行實驗及在環境溫度下將該材料精煉1小

時。於過濾之後，採取濾液樣品以進行烷烴分析。結果顯示，在兩種情況下，甚至在環境溫度及1小時攪拌持續時間(顯著地短於製程A)下烷烴含量亦極低。將此等溶液蒸餾至乾燥以分離精煉提取物並進行結晶。然後分析分離的材料之烷烴含量。表2顯示藉由析分析的結晶前批次溶液及後續分離之最終產物的烷烴含量。

表2：用於精煉製程之乙醇及甲醇的比較(% w/w)

樣品	實施例17	實施例18	實施例19	實施例20	實施例21	比較例1
			乙醇			
精煉提取物	0.0115	0.0039	0.0079	0.0021	0.0046	0.0055
最終產物	0.0006	0.0001	0.0006	0.0004	0.0003	0.0003
			甲醇			
精煉提取物	0.0078	0.0017	0.0063	0.0014	0.0048	0.0045
最終產物	0.0052	0.0004	0.0017	0.0006	0.0009	0.0012

〔0068〕數據指示甲醇係移除烷烴之更高效溶劑。雖然最終產物分析顯示從乙醇精煉分離出的物質含量較低，但從甲醇精煉的含量亦極低，且由於甲醇更適合用於工廠製造、較便宜及供應量大，因此選擇甲醇作為溶劑。

冬化溫度

〔0069〕在不同溫度下進行一系列冬化實驗，在實驗冬化溫度下濾過液體袋過濾系統(GAF®袋)。所有所得精煉提取物樣品均獲得低含量之烷烴(< 0.25% w/w)。最低烷烴含量係在0℃至5℃下藉由冬化獲得(參見圖2)。

烷烴濾餅洗滌

〔0070〕過濾甲醇溶液後，用冷(0℃至5℃)甲醇洗滌烷烴濾餅

以移除痕量殘留CBD。據報導，當將2.0體積之洗滌溶劑分成0.5體積洗滌(與之相反的是一次較大洗滌)時，液體的過濾更快。在濾餅經乾燥且破裂之前，將各洗劑添加至烷烴中。

助濾劑

【0071】 助濾劑用於輔助烷烴過濾，因為此將顯著地縮短過濾時間，特別是在較大製造規模上。

溶劑交換

【0072】 冬化後，藉由部分蒸餾且分配至水相中(水洗)來有效移除甲醇。蒸餾後，將甲醇溶液的溶劑交換成正庚烷，與2.0體積之純水強力混合。將水層(含有甲醇)從有機相分離並移除。此產生所得庚烷溶液中通常極低含量之甲醇，對該所得庚烷溶液進行結晶步驟。顯示甲醇在第二次水性洗滌之後減少至< 0.5% w/w之含量且在第三次洗滌之後減少至極低含量(參見圖3)。此表明三次水性洗滌將係遠遠足夠的。

改良型結晶

【0073】 提出改良型結晶過程，以提高製程效率。冷卻期(從種晶溫度至-18℃至-20℃分離溫度)成功地從24小時減少至16小時，而對粒度無有害影響。-18℃至-20℃攪拌期從24小時減少至6小時，而對產率無影響。晶種傳播時間從120分鐘減少至45分鐘。

【0074】 藉由移除置換洗滌(displacement wash)來降低洗滌過程的複雜性。藉由增加個別洗滌體積(以便更佳地潤濕濾餅)，進一步提高洗滌效率。洗滌次數從五次減少至三次，將總洗滌體積保持在2.0體積。改良型結晶過程在工廠將結晶時間減少約24小時。

藥品的褪色

【0075】 在使用藉由製程B (套疊)途徑製造的CBD API的CBD藥品與使用藉由製程A (非套疊)途徑製造的CBD API的CBD藥品的比較中，觀測到顏色差異。

【0076】 進行分析兩個製程A及兩個製程B藥品的安定性研究以評估顏色差異。在評估製程B藥品批次時，製程A結果將用作對照。該等條件類似於「使用中」研究，其中對於每個批次，製造一個具有螺帽蓋之藥品琥珀色瓶，儲存在環境溫度(實驗室溫度維持在20℃± 5℃以模擬商業儲存)下且打開供樣品準備以進行測試。然後在指定時間點重新打開相同瓶。於55天時間使用外觀及比色之測試方法進行測試。

【0077】 在初始時間點，製程A及B之溶液均看起來為透明無色至黃色。2天後，與製程A之溶液保持透明至黃色相比，製程B之溶液明顯更黃，參見圖4。隨著時間的推移，製程B之溶液係更深黃色，且在55天後係黃色至微橙色。於55天時間期，製程B之溶液之此種顏色變化記錄於圖5中。

【0078】 對於顯示於表3.1中之製程A藥品(批次800347540)及顯示於表3.2中之製程B藥品(批次800340900)，記錄於55天的安定性結果。注意到溶液之視覺外觀以及使用UPLC (超高效液相層析)檢定的降解物及CBD濃度。結果確認圖4之視覺發現及圖5之比色數據，由此發現製程B藥品於55天時間期顏色變成微橙色。從表3.2可見，對於製程B藥品，顏色變化從20天開始係明顯的，而製程A藥品保持透明無色至黃色溶液(參見表3.1)。此外，發現對於製程B藥品，THC濃度及總降解物濃度從30天開始且在55天時分別超過規格限度

(參見表3.2)。

表3.1：製程A藥品之安定性結果：批次80034754O（製程A)外觀及UPLC檢定結果

時間(天)	視覺外觀	UPLC檢定雜質濃度(mg/ml)								
		C80	C80-C1	C8E-III	C8E-C80	C80W	C8E-I	C80-C4	TEC	總雜質物
規格標準	類似、無色至黃色溶液	95.0 - 105.0	N/A	NMT 0.20	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	NMT 0.50
0	類似無色至黃色溶液	98.96	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.30	0.04	0.10
1	類似無色至黃色溶液	98.76	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.30	0.04	0.09
2	類似無色至黃色溶液	98.90	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.30	0.04	0.10
6	類似無色至黃色溶液	98.52	0.05	0.00	0.03	0.35	0.00	0.29	0.04	0.10
9	類似無色至黃色溶液	98.46	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.29	0.04	0.10
12	類似無色至黃色溶液	98.56	0.07	0.00	0.03	0.34	0.00	0.29	0.04	0.10
15	類似無色至黃色溶液	98.33	0.07	0.00	0.03	0.34	0.01	0.29	0.04	0.11
20	類似無色至黃色溶液	98.65	0.07	0.00	0.03	0.35	0.01	0.29	0.04	0.11
30	類似無色至黃色溶液	98.88	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.29	0.04	0.10
56	類似無色至黃色溶液	99.01	0.07	0.00	0.03	0.35	0.01	0.31	0.05	0.13

表3.2：製程B藥品之安定性結果：批次80034090O (製程B)外觀及UPLC檢定結果

時間(天)	視覺外觀	UPLC檢定雜質濃度(mg/ml)								
		C80	C80-C1	C8E-III	C8E-C80	C80W	C8E-I	C80-C4	TEC	總雜質物
規格標準	類似、無色至黃色溶液	95.0 - 105.0	N/A	NMT 0.20	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	NMT 0.50
0	類似無色至黃色溶液	98.17	0.09	0.00	0.03	0.32	0.00	0.32	0.04	0.11
1	類似無色至黃色溶液	97.98	0.09	0.00	0.03	0.32	0.00	0.32	0.05	0.14
2	黃色溶液	97.84	0.10	0.01	0.03	0.32	0.00	0.32	0.07	0.17
6	黃色溶液	97.04	0.07	0.00	0.03	0.32	0.01	0.32	0.10	0.24
9	黃色溶液	97.34	0.10	0.00	0.03	0.32	0.01	0.32	0.13	0.26
12	黃色溶液	97.24	0.10	0.00	0.03	0.32	0.01	0.31	0.14	0.30
15	黃色溶液	96.95	0.10	0.01	0.03	0.32	0.02	0.31	0.16	0.36
20	黃色溶液，棕黃色	97.24	0.10	0.01	0.02	0.32	0.03	0.32	0.17	0.40
30	黃色溶液，棕黃色	96.85	0.10	0.01	0.02	0.32	0.04	0.31	0.21	0.49
56	黃色溶液，棕黃色	96.39	0.1	0.05	0.04	0.32	0.11	0.33	0.28	0.82

[0079] 助濾劑根據其製造商規格而具有不同含量之痕量元素。提供不同API樣品以供元素分析，顯示於圖6中。數據顯示套件製程API中存在令人驚訝地升高含量之鈥，而製程A API中存在低含量。

[0080] 使用氧化鈥進行另一種篩選實驗以評估該元素之任何潛在影響。將高摻加(100 mg)及低摻加(2 mg)之氧化鈥添加至含有10 g製程A代表性材料之100 mL乙醇溶液。製程A及製程B對照均作為摻加實驗(spiking experiment)之一部分運行。此種篩選實驗之結果、視覺外觀及雜質概況顯示於圖7及8中。圖7顯示低鈥摻加樣品與於製程B材料內觀測到的顏色變化相匹配。圖8之層析圖顯示於14天時間的低摻加雜質的增加

與製程B對照之彼等相匹配。特別地，對於低及高摻加氧化釩及製程B對照，記錄相同雜質(以紅色圈勾勒)。就更高釩摻加實驗而言，該雜質亦會在第0天存在，指示更高含量之氧化釩加速降解。此處呈現的數據顯示，在該研究中，特別是在低含量下，釩為顏色變化之關鍵促成因素。

【0081】 校正所觀測到的顏色變化之一種解決辦法係冬化製程中不使用任何助濾劑。實際上，在圖9中，當套疊製程期間未使用助濾劑時，顏色變化受到抑制。然而，助濾劑的移除顯著增加過濾製程所花費的時間。

【0082】 或者，評估不同助濾劑以評定對藥品之顏色之影響。Celpure及Harborlite係替代性助濾劑的較佳選項，因為與圖4相比，已顯示藥品之視覺外觀類似於製程A藥品，參見圖10。

【0083】 提供以下非限制性實例以進一步說明本發明。

實例1：不使用助濾劑及使用替代性助濾劑的API的評估

【0084】 分析不使用助濾劑及使用替代性助濾劑(Celpure及Harborlite)製造的API以測試規格。分析API材料之外觀，使用液相層析(LC) TM-170進行CBD檢定及雜質測試，參見表4。所有API之結果(4個批次沒有助濾劑及2個批次具有替代性助濾劑)顯示符合規格標準。

表4：不使用助濾劑或使用替代性助濾劑製造的API的分析。

	測試	規格	結果(% w/w)					
			無助濾劑1	無助濾劑2	無助濾劑3	無助濾劑4	Harborlite助濾劑	Celpure助濾劑
1.	外觀	白色或近白色至淺灰白粉末	符合	符合	符合	符合	符合	符合
2.	CBD檢定	98.0-102.0%	98.8	98.7	98.7	98.9	98.7	98.7
3.	雜質(單個大雜質):							
	CBD-C1	NMT 0.15% w/w	0.09	0.09	0.12	0.09	0.09	0.09
	CBDV	NMT 0.60% w/w	0.50	0.40	0.35	0.41	0.41	0.40
	CBD-C4	NMT 0.50% w/w	0.32	0.36	0.35	0.36	0.36	0.36
	Δ9-THC	NMT 0.10% w/w	0.03	0.03	0.05	0.03	0.03	0.04
	個別未指明雜質	NMT 0.10% w/w	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04
	總未指明雜質	NMT 0.30% w/w	0.11	0.11	0.12	0.11	0.11	0.11
	總雜質	NMT 1.5% w/w	1.05	0.99	0.99	1.01	1.01	1.00
4.	殘留溶劑:							
	庚烷	NMT 0.50% w/w	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
	甲醇	NMT 0.30% w/w	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

實例2：使用不使用助濾劑及使用替代性助濾劑製造的API的藥品的評估

〔0085〕 藥品係使用來自不同製造流程之API調配。此等流程僅在冬化步驟，特別是過濾步驟上有所不同，沒有助濾劑或替代性助濾劑。評

佔的替代性助濾劑係Celpure及Harborlite。製造使用Celpure助濾劑的API之三個不同批次，兩個批次為Harborlite、及未使用助濾劑之四個批次，其中分析對應藥品(參見表5.1及5.2)。7天安定性測試指示藥品在就顏色及雜質概況方面的行為是否在規格限度內。亦在第35天進行分析，以觀測此種藥品於更長時間期之在環境條件下的安定性，以重新確保藥品之安定性。

表5.1：在無助濾劑下製造的藥品之分析之安定性結果。

批次	時間(天)	規格外觀	TM-170濃度(mg/ml)								
			C30	C30-CL	C8F-M	C8F-C30	C30-W	C8F-I	C30-C8	TMC	總降解物
規格限度		淺黃、無色至黃色溶液	95.0-105.0	N/A	NMT 0.20	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	NMT 0.50
無助濾劑1	0	淺黃無色至黃色溶液	99.21	0.13	0.00	0.04	0.35	0.00	0.35	0.04	0.14
	7	淺黃無色至黃色溶液	99.19	0.13	0.00	0.05	0.35	0.00	0.35	0.04	0.15
	35	淺黃無色至黃色溶液	99.03	0.14	0.00	0.04	0.32	0.01	0.34	0.06	0.19
無助濾劑2	0	淺黃無色至黃色溶液	99.22	0.10	0.00	0.04	0.41	0.00	0.35	0.03	0.12
	7	淺黃無色至黃色溶液	99.61	0.10	0.00	0.04	0.41	0.00	0.36	0.03	0.12
	35	淺黃無色至黃色溶液	99.44	0.10	0.00	0.01	0.41	0.02	0.35	0.05	0.19
無助濾劑3	0	淺黃無色至黃色溶液	99.83	0.10	0.00	0.04	0.51	0.00	0.31	0.03	0.13
	7	淺黃無色至黃色溶液	99.91	0.09	0.00	0.04	0.50	0.00	0.31	0.04	0.12
	35	淺黃無色至黃色溶液	99.67	0.10	0.00	0.03	0.50	0.02	0.30	0.05	0.17
無助濾劑4	0	淺黃無色至黃色溶液	99.10	0.10	0.00	0.04	0.40	0.00	0.36	0.03	0.13
	7	淺黃無色至黃色溶液	99.25	0.09	0.00	0.04	0.40	0.01	0.36	0.04	0.11
	35	淺黃無色至黃色溶液	98.85	0.10	0.00	0.04	0.40	0.02	0.35	0.05	0.18

表5.2：利用替代性助濾劑製造的藥品之分析之安定性結果。

批次	時間(天)	規格外觀	TM-170濃度(mg/ml)								
			C30	C30-CL	C8F-M	C8F-C30	C30-W	C8F-I	C30-C8	TMC	總降解物
規格限度		淺黃、無色至黃色溶液	95.0-105.0	N/A	NMT 0.20	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	NMT 0.50
Celpure助濾劑1	0	淺黃無色至黃色溶液	99.35	0.10	0.00	0.04	0.40	0.00	0.36	0.03	0.13
	7	淺黃無色至黃色溶液	99.49	0.09	0.00	0.04	0.40	0.00	0.36	0.04	0.12
	35	淺黃無色至黃色溶液	99.13	0.10	0.00	0.04	0.40	0.02	0.35	0.05	0.18
Celpure助濾劑2	0	淺黃無色至黃色溶液	99.35	0.07	0.00	0.04	0.39	0.01	0.36	0.03	0.14
	7	淺黃無色至黃色溶液	99.29	0.08	0.00	0.04	0.39	0.00	0.36	0.03	0.16
	35	淺黃無色至黃色溶液	99.19	0.08	0.00	0.03	0.39	0.01	0.36	0.04	0.20
Celpure助濾劑3	0	淺黃無色至黃色溶液	99.53	0.13	0.00	0.04	0.38	0.00	0.35	0.05	0.14
	7	淺黃無色至黃色溶液	99.47	0.13	0.00	0.04	0.38	0.00	0.36	0.05	0.14
	35	淺黃無色至黃色溶液	99.38	0.13	0.00	0.04	0.38	0.01	0.34	0.07	0.20
Harborlite助濾劑1	0	淺黃無色至黃色溶液	98.29	0.10	0.00	0.04	0.41	0.00	0.36	0.03	0.13
	7	淺黃無色至黃色溶液	98.69	0.10	0.00	0.04	0.41	0.00	0.36	0.05	0.12
	35	淺黃無色至黃色溶液	98.39	0.10	0.00	0.04	0.41	0.02	0.35	0.05	0.18
Harborlite助濾劑2	0	淺黃無色至黃色溶液	99.24	0.07	0.00	0.04	0.38	0.00	0.36	0.03	0.13
	7	淺黃無色至黃色溶液	99.04	0.08	0.00	0.04	0.38	0.00	0.37	0.04	0.15
	35	淺黃無色至黃色溶液	99.23	0.08	0.00	0.04	0.37	0.01	0.36	0.05	0.20

[0086] 以上結果顯示符合不使用助濾劑之套件製程及使用替

代性助濾劑之套件製程產生的CBD的規格。無證據顯示在規格測試結果上的任何差異且因此可得出的結論是在製程中引入的變化對最終API之品質沒有負面影響。本研究指示，沒有助濾劑及替代性助濾劑藥品於35天時間符合關於顏色、雜質概況亦及該藥品在環境條件下之安定性之規格。

實例3：藉由製程A及沒有助濾劑之套件製程B產生之藥品之間的可比較性

〔0087〕本安定性研究之目標係研究藉由在無助濾劑下產生的製程B API藥品之安定性且與來自製程A API之藥品進行比較。此外，使用藉由在Clarcel助濾劑下產生的製程B API的藥品以提供比較。

〔0088〕對儲存在25°C/60% RH（相對濕度）之長期條件及40°C/75% RH之加速條件下之瓶進行測試。迄今完成的安定性測試的概述顯示於表6中。

表6：安定性測試的概述

儲存條件	瓶	時間點
25°C/60% RH	5瓶	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 84, 112
40°C/75% RH	5瓶	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 84, 112

〔0089〕對兩個無助濾劑製程B批次、製程A對照批次及Clarcel助濾劑製程B批次進行以下測試，其結果顯示於表7.1及7.2中：

◦外觀

◦藉由UPLC的CBD檢定，

◦藉由UPLC分析的降解物，

表7.1：在25°C下製程B及製程A藥品之間的比較

批號	試驗組	時間(天)	溶液之外觀	HPLC純度(面積歸一法)(%)						
				雜質0	雜質0-01	雜質II	雜質III-雜質0	雜質IV	雜質I	雜質0-04	雜質E
II	組別B型別	0	無色至黃色	99.8	0.10	<0.01	0.03	0.45	0.01	0.27	0.03
		7	無色至黃色	99.3	0.10	<0.01	0.03	0.45	<0.01	0.27	0.04
		14	無色至黃色	100.0	0.10	0.01	0.03	0.45	<0.01	0.27	0.04
		21	無色至黃色	99.6	0.10	0.01	0.03	0.45	0.01	0.26	0.04
		28	無色至黃色	99.4	0.10	<0.01	0.03	0.45	<0.01	0.28	0.05
		42	無色至黃色	99.2	0.09	0.00	0.03	0.45	0.01	0.28	0.05
		56	無色至黃色	99.3	0.10	0.00	0.03	0.45	0.01	0.27	0.05
		84	無色至黃色	99.4	0.11	0.01	0.03	0.45	0.02	0.27	0.05
		112	黃色	99.3	0.10	0.01	0.03	0.45	0.01	0.26	0.07
II	組別B型別	0	無色至黃色	99.5	0.10	<0.01	0.04	0.37	0.01	0.26	0.04
		7	無色至黃色	99.1	0.10	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.26	0.04
		14	無色至黃色	99.8	0.10	<0.01	0.04	0.37	0.01	0.26	0.05
		21	無色至黃色	100.0	0.10	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.26	0.05
		28	無色至黃色	99.6	0.10	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.27	0.05
		42	無色至黃色	99.4	0.10	0.00	0.04	0.37	0.00	0.27	0.05
		56	無色至黃色	99.7	0.11	0.00	0.04	0.37	0.00	0.26	0.05
		84	無色至黃色	99.5	0.11	0.00	0.04	0.37	0.01	0.26	0.05
		112	黃色	99.20	0.11	0.00	0.04	0.36	0.01	0.26	0.06

表7.1：(續表)在25℃下製程B及製程A藥品之間的比較

批號	試驗組	時間(天)	溶液之外觀	HPLC純度(面積歸一法)(%)						
				雜質0	雜質0-01	雜質II	雜質III-雜質0	雜質IV	雜質I	雜質0-04	雜質E
A	組別A型別	0	無色至黃色	99.5	0.07	<0.01	0.02	0.37	0.01	0.30	0.03
		7	無色至黃色	99.6	0.08	<0.01	0.03	0.37	<0.01	0.30	0.03
		14	無色至黃色	99.5	0.07	<0.01	0.02	0.37	<0.01	0.30	0.03
		21	無色至黃色	99.9	0.07	<0.01	0.03	0.37	<0.01	0.30	0.04
		28	無色至黃色	99.4	0.08	<0.01	0.03	0.36	<0.01	0.31	0.04
		42	無色至黃色	99.5	0.07	0.00	0.03	0.37	0.00	0.30	0.04
		56	無色至黃色	99.6	0.08	0.00	0.03	0.37	0.00	0.30	0.04
		84	無色至黃色	99.9	0.08	0.00	0.03	0.37	0.01	0.30	0.04
		112	無色至黃色	99.64	0.08	0.00	0.02	0.37	0.00	0.30	0.04
B	Class1	0	無色至黃色	99.1	0.11	0.01	0.03	0.49	0.01	0.25	0.03
		7	無色至黃色	99.0	0.10	0.01	0.03	0.49	<0.01	0.25	0.04
		14	無色至黃色	99.0	0.10	0.01	0.03	0.49	0.01	0.25	0.03
		21	黃色	99.1	0.10	0.02	0.03	0.49	0.02	0.25	0.11
		28	黃色	99.1	0.10	0.01	0.03	0.49	0.03	0.25	0.08
		42	黃色	99.0	0.09	0.02	0.03	0.49	0.03	0.25	0.10
		56	黃色	98.7	0.10	0.03	0.03	0.49	0.05	0.25	0.13
		84	褐黃色	97.9	0.11	0.06	0.03	0.48	0.11	0.25	0.21
		112	褐黃色	96.79	0.1	0.08	0.03	0.47	0.16	0.25	0.26

表7.2：在40℃下製程B及製程A藥品之間的比較

批號	試驗組	時間(天)	溶液之外觀	HPLC純度(面積歸一法)(%)						
				雜質0	雜質0-01	雜質II	雜質III-雜質0	雜質IV	雜質I	雜質0-04	雜質E
II	組別B型別	0	無色至黃色	99.8	0.10	<0.01	0.03	0.45	0.01	0.27	0.03
		7	無色至黃色	99.3	0.10	0.01	0.03	0.45	<0.01	0.26	0.04
		14	無色至黃色	99.4	0.10	0.02	0.03	0.45	0.01	0.27	0.04
		21	無色至黃色	99.5	0.10	0.02	0.03	0.45	0.02	0.27	0.05
		28	無色至黃色	99.1	0.10	0.02	0.03	0.45	0.03	0.28	0.05
		42	無色至黃色	99.3	0.10	0.03	0.03	0.45	0.04	0.27	0.05
		56	無色至黃色	99.2	0.10	0.03	0.03	0.45	0.05	0.27	0.07
		84	無色至黃色	99.0	0.11	0.03	0.03	0.45	0.08	0.26	0.08
		112	黃色	98.90	0.11	0.03	0.03	0.45	0.08	0.26	0.06
II	組別B型別	0	無色至黃色	99.5	0.10	<0.01	0.04	0.37	0.01	0.26	0.04
		7	無色至黃色	99.4	0.11	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.26	0.04
		14	無色至黃色	99.4	0.10	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.26	0.05
		21	無色至黃色	99.8	0.10	0.01	0.04	0.37	0.01	0.26	0.05
		28	無色至黃色	99.3	0.10	0.01	0.04	0.37	0.01	0.26	0.05
		42	無色至黃色	99.1	0.10	0.01	0.04	0.37	0.02	0.26	0.05
		56	無色至黃色	99.3	0.11	0.02	0.04	0.37	0.02	0.26	0.07
		84	黃色	98.7	0.11	0.03	0.04	0.37	0.05	0.26	0.09
		112	黃色	98.71	0.11	0.04	0.04	0.36	0.07	0.26	0.11

表7.2：(續表)在40℃下製程B及製程A藥品之間的比較

API開發	API製程	時間(天)	評估之外觀	THC百分面積(高效液相層析法%)							
				CBD	CBD-D9	CBE-II	CBD-CBD	CBDV	CBE-I	CBD-D8	THC
A	無Clarcel API製程	0	無色至黃色	99.5	0.107	<0.001	0.002	0.267	0.001	0.280	0.003
		7	無色至黃色	99.6	0.107	<0.001	0.003	0.267	<0.001	0.280	0.003
		14	無色至黃色	99.7	0.108	<0.001	0.003	0.267	<0.001	0.280	0.003
		21	無色至黃色	99.7	0.107	<0.001	0.002	0.267	<0.001	0.280	0.004
		28	無色至黃色	99.6	0.108	0.001	0.003	0.267	0.001	0.281	0.004
		42	無色至黃色	99.52	0.107	0.001	0.003	0.267	0.001	0.280	0.004
		56	無色至黃色	99.48	0.108	0.001	0.002	0.267	0.002	0.280	0.005
		84	無色至黃色	99.35	0.108	0.001	0.003	0.267	0.003	0.280	0.005
		112	無色至黃色	99.17	0.108	0.001	0.002	0.265	0.004	0.280	0.005
B	Clarcel	0	無色至黃色	99.1	0.11	0.001	0.003	0.499	0.001	0.295	0.003
		7	無色至黃色	99.3	0.110	0.002	0.003	0.500	0.003	0.295	0.007
		14	無色至黃色	98.7	0.110	0.002	0.003	0.499	0.005	0.295	0.009
		21	黃色	99.7	0.110	0.003	0.003	0.499	0.007	0.295	0.008
		28	深黃色	97.8	0.110	0.007	0.003	0.499	0.14	0.295	0.21
		42	深黃色	97.1	0.110	0.11	0.003	0.498	0.304	0.295	0.21
		56	深黃色	96.3	0.110	0.14	0.003	0.498	0.391	0.295	0.23
		84	深黃色	96.0	0.111	0.18	0.003	0.498	0.452	0.295	0.24
		112	深黃色	95.25	0.110	0.25	0.003	0.47	0.54	0.295	0.22

[0090] 安定性研究之結果確認顯示於表5中之先前結果，其中藉由製程B API在無助濾劑下產生的藥品在規格限度內。值得注意的是，無助濾劑製程B藥品與來自製程A API之藥品相當。另一方面，藉由製程B API利用Clarcel助濾劑產生的藥品在就外觀及降解物方面顯著不同於製程A藥品及無助濾劑製程B藥品。特別地，THC濃度在25℃下於84及112天時(表7.1)及在40℃下從28天往後(表7.2)落在規格限度之外，而溶液之外觀在前述時間點時變成深黃色。

結論

[0091] 直至112天(16週)的結果顯示，無助濾劑製程B批次在就外觀、CBD及在25℃及40℃下之降解物濃度方面均與製程A批次相當。因此，此等結果證實無助濾劑製程B藥品於長時間期保持與製程A藥品相同的品質、純度及安定性。

實例4：藉由套裝製程B在無助濾劑下產生之藥品之安定性

[0092] 本安定性研究之目標係研究藉由製程B API在無助濾劑下產生的藥品之長期(6個月)安定性。對儲存在25℃/60% RH之長期條件及40℃/75% RH之加速條件下之瓶進行測試。

[0093] 迄今完成的安定性測試的概述顯示於表8中。

表8：安定性測試的概述

儲存條件	批次	時間點(D)
25°C/60% RH	3批	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 84, 168
40°C/75% RH	3批	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 84, 168

[0094] 對三個無助濾劑製程B批次進行以下測試，其結果顯示於表9.1及9.2以及圖11至15中：

- 外觀
- 比色
- 藉由UPLC的CBD檢定
- 藉由UPLC分析的降解物

表9.1：製程B無助濾劑藥品在25℃下之長期安定性結果

API批號	API型態	時間(D)	藥錠之外觀	TML-I雜質(使用單點%)						
				CBD	CBD-01	CBD-II	CBD-CBD	CBD07	CBD-I	CBD-04	THE
II	無助濾劑	0	無色至黃色	99.54	0.11	0.00	0.05	0.34	0.00	0.32	0.04
		7	無色至黃色	99.64	0.11	0.00	0.05	0.34	0.00	0.32	0.04
		14	無色至黃色	100.51	0.11	0.00	0.04	0.34	0.00	0.33	0.05
		21	無色至黃色	99.45	0.11	0.00	0.05	0.34	0.00	0.32	0.05
		28	無色至黃色	99.17	0.11	0.00	0.05	0.34	0.00	0.32	0.04
		56	無色至黃色	99.62	0.11	0.00	0.04	0.34	0.01	0.32	0.05
		84	無色至黃色	99.42	0.12	0.00	0.04	0.34	0.01	0.31	0.05
		126	無色至黃色	99.55	0.11	0.00	0.04	0.34	0.01	0.31	0.05
II	無助濾劑	0	無色至黃色	99.42	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.32	0.05
		7	無色至黃色	99.50	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.04
		14	無色至黃色	99.00	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.05
		21	無色至黃色	99.40	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.05
		28	無色至黃色	99.41	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.04
		56	無色至黃色	99.49	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.32	0.05
		84	無色至黃色	99.56	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.32	0.05
		126	無色至黃色	99.43	0.12	0.00	0.04	0.36	0.01	0.31	0.05
II	無助濾劑	0	無色至黃色	99.93	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.28	0.04
		7	無色至黃色	99.57	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.28	0.04
		14	無色至黃色	99.87	0.09	0.00	0.01	0.43	0.01	0.28	0.04
		21	無色至黃色	99.39	0.09	0.00	0.01	0.43	0.00	0.28	0.04
		28	無色至黃色	99.26	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.27	0.04
		56	無色至黃色	99.73	0.09	0.00	0.01	0.43	0.01	0.28	0.04
		84	無色至黃色	99.57	0.09	0.00	0.02	0.43	0.01	0.27	0.05
		126	無色至黃色	99.78	0.09	0.00	0.02	0.43	0.02	0.27	0.04

表9.2：製程B無助濾劑藥品在40℃下之長期安定性結果

API製程	API型號	時間(A)	外觀之外觀	THF不純度檢測時間(%)							
				CBD	CBD-C1	CBE-II	CBD-CBD	CBD07	CBE-I	CBD-C6	THF
		0	無色至黃色	99.54	0.11	0.00	0.05	0.34	0.00	0.32	0.04
		7	無色至黃色	100.00	0.11	0.00	0.05	0.34	0.00	0.32	0.05
		14	無色至黃色	99.68	0.11	0.00	0.05	0.34	0.01	0.32	0.05
B	無助濾劑	21	無色至黃色	99.46	0.11	0.00	0.05	0.34	0.01	0.32	0.05
		28	無色至黃色	99.57	0.12	0.01	0.04	0.34	0.01	0.32	0.05
		35	無色至黃色	99.51	0.11	0.00	0.05	0.34	0.02	0.32	0.05
		84	無色至黃色	99.44	0.11	0.01	0.05	0.34	0.03	0.32	0.07
		126	無色至黃色	99.07	0.11	0.02	0.05	0.34	0.05	0.31	0.07
		0	無色至黃色	99.72	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.32	0.05
		7	無色至黃色	99.42	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.33	0.05
		14	無色至黃色	100.13	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.05
B	無助濾劑	21	無色至黃色	99.25	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.32	0.05
		28	無色至黃色	99.46	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.32	0.05
		35	無色至黃色	99.25	0.12	0.00	0.04	0.37	0.02	0.32	0.05
		84	無色至黃色	99.58	0.12	0.00	0.04	0.37	0.03	0.32	0.07
		126	無色至黃色	99.30	0.12	0.01	0.05	0.36	0.05	0.31	0.07
		0	無色至黃色	99.93	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.28	0.04
		7	無色至黃色	99.92	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.28	0.04
		14	無色至黃色	100.08	0.09	0.00	0.02	0.43	0.01	0.28	0.05
B	無助濾劑	21	無色至黃色	99.48	0.09	0.00	0.02	0.43	0.01	0.28	0.05
		28	無色至黃色	99.77	0.10	0.00	0.02	0.43	0.01	0.28	0.04
		35	無色至黃色	99.70	0.10	0.00	0.02	0.43	0.02	0.28	0.05
		84	無色至黃色	99.48	0.09	0.01	0.02	0.42	0.04	0.27	0.06
		126	無色至黃色	99.40	0.09	0.01	0.01	0.42	0.06	0.27	0.07

〔0095〕 於25℃之儲存條件下，於168天後，所有結果均符合透明、無色至黃色溶液之規格接受標準(參見圖11)。於測試期，外觀並無顯著變化。

〔0096〕 於40℃之加速條件下，於24週後，所有結果均符合透明、無色至黃色溶液之規格接受標準。於測試期，外觀並無顯著變化。在各時間點，與25℃條件相比，該等批次係略微更深黃色的。此係一種與對於使用製程A製造的藥品所見相同的預期觀測結果。

〔0097〕 從圖12及13及表9.1及9.2可見，於6個月期間，CBD含量及其他大麻素均無顯著變化。此外，於40℃之加速條件下製程B無助濾劑批次與製程A批次的比較顯示b*值(參見圖14)及總降解物(參見圖15)幾乎沒有或沒有偏差。

結論

〔0098〕 於24週後，所有結果均在其各自的規格限度內，且於測試期沒有顯著變化。所有結果及趨勢性均與使用製程A製造的藥品之安定性結果相當。

實例5：螯合劑的添加

【0099】 為進一步最佳化無助濾劑製程B，研究在洗滌方案中添加螯合劑是否可進一步減少痕量元素污染，同時維持無助濾劑製程B藥品的外觀。

【0100】 將檸檬酸與作為螯合劑的候選者的EDTA進行比較。於14天的過程中，記錄API及於以下條件下製造的藥品之比色數據，其結果顯示於圖16中：

- 檸檬酸(API助濾劑洗滌)
- 檸檬酸(API無助濾劑洗滌)
- 檸檬酸(製程B助濾劑；溶劑交換)
- 檸檬酸(製程B無助濾劑；溶劑交換)
- EDTA (API無助濾劑洗滌)
- 製程B助濾劑
- 製程B無助濾劑
- 製程A對照

【0101】 亦測定各種雜質及CBD之濃度(不包括製程A對照)。此等結果顯示於圖17中。

【0102】 驚人地發現，在製程B (無助濾劑)中之溶劑交換過程期間添加檸檬酸洗劑將有益於降低降解物濃度。此藉由雜質概況證明，如圖17中所顯示，特別是RRT 0.76之概況(紫色線)。比色數據亦確認添加檸檬酸洗劑將不會改變藥品的外觀，藉由「製程A對照」及「檸檬酸(製程B無助濾劑溶劑交換)」之類似比色概況所顯示。

結論

【0103】 總體而言，結論是，添加檸檬酸作為溶劑交換中之螯

合劑將適用於從藥品進一步減少雜質及降解物。

實例6：抗氧化劑的添加

〔0104〕 進行進一步最佳化以測試添加抗氧化劑是否會減少存在於藥品中之降解物。所測試的抗氧化劑識別於表10中。將樣品儲存於60℃下且藉由HPLC分析評估。

〔0105〕 在此情況下，使用CBD-C4，然而，應瞭解，可使用所有大麻素。

表10：抗氧化劑測試之概述

抗氧化劑	時間點(天)
α生育酚	7, 27, 54
EDTA	7, 27, 54
BHA	7, 27, 54
檸檬酸	7, 27, 54
抗壞血酸棕櫚酸酯	7, 27, 54
對照組油	7, 27, 54

〔0106〕 抗氧化劑測試之結果顯示於圖18中。在27天時，最有效抗氧化劑係抗壞血酸棕櫚酸酯，其中降解物佔活性劑的%為0.39%，及在54天時，檸檬酸係最有效抗氧化劑，其中降解物佔活性劑的%為1.05%。

結論

〔0107〕 長達54天的結果指示添加檸檬酸及/或抗壞血酸棕櫚酸酯作為抗氧化劑可有益於維持藥品中之低降解物百分比。

實例7：抗氧化劑之進一步安定性研究

〔0108〕 製備一系列CBD凝膠且在強制降解條件下研究顏色及降解(藉由HPLC)。

方法

〔0109〕 使用不同抗氧化劑調配33% CBD凝膠且將33% CBD凝膠置於強制降解條件(60℃)中。所使用的不同抗氧化劑如下：α生育酚、EDTA、偏亞硫酸氫鈉、BHA、檸檬酸、抗壞血酸棕櫚酸酯及單硫甘油。在整個強制降解期觀測凝膠之顏色以及進行分析程概況分析以識別與顏色變化對應之任何雜質RRT。

〔0110〕 使用多種抗氧化劑製造10 g 33% CBD凝膠(參見表11)。從整體上，將0.5 g等分試樣置於20 ml閃爍小瓶中及置於(60℃)烘箱中。在不同時間點，移除樣品且進行物理及化學測試。所有化學分析均藉由對使用膠膠囊中CBD凝膠調配物的HPLC分析來進行。

表11：CBD凝膠組件

CBD	33%
Kolliphor P124	3%
Kolliphor P188	38.17%
檸檬酸 乙醇	25%
抗氧化劑*	0.45%

*所使用的抗氧化劑係α生育酚、EDTA、偏亞硫酸氫鈉、BHA、檸檬酸、抗壞血酸棕櫚酸酯及單硫甘油

結果

物理分析

〔0111〕 呈現於圖19中之資料顯示CBD凝膠之顏色變化，取決於調配物中存在哪種抗氧化劑。資料顯示，與抗氧化劑α生育酚、EDTA、偏亞硫酸氫鈉及BHA (批次B1至B4)一起調配的凝膠變成深棕色/紫色。存有抗壞血酸棕櫚酸酯及檸檬酸(批次B5及B6)之調配物

在28天後保持黃色。

化學分析

〔0112〕呈現於下表12中之數據顯示在初始時間點時，沒有降解物存在於調配物中。存在的唯一峰係CBDV、CBD-C4及CBD。

表12：初始時間點結果

抗氧化劑	批次編號	CBDV	CBD-C4	CBD
α-生育酚	B1	0.791	0.794	232.059
EDTA	B2	0.788	0.765	232.989
偏亞硫酸氫鈉	B3	0.802	0.845	240.580
BHA	B4	0.969	0.973	286.431
檸檬酸	B5	1.094	1.102	322.773
抗壞血酸棕櫚酸酯	B6	1.140	1.121	326.989
巰基甘油	B7	1.144	1.146	327.866

〔0113〕呈現於表13中之數據顯示在第27天時間點時，降解物RRT 0.544、RRT 0.561、RRT 0.599、RRT 0.877、RRT 1.236及RRT 1.281存在於含有α生育酚、EDTA、偏亞硫酸氫鈉、BHA及巰基甘油之調配物中。在檸檬酸及抗壞血酸棕櫚酸酯調配物中，未發現存在此等降解物。兩種調配物(顯示於圖19中)保持其原始黃色且不降解為深褐色/紫色。

表13：第28天的強制降解結果

抗氧化劑	批次編號	RRT 0.544	RRT 0.561	RRT 0.589	RRT 0.877	RRT 1.236	RRT 1.281
α生育酚	B1	0.635	0.662	0.164	0.896	<LOQ	<LOQ
EDTA	B2	3.017	2.805	0.4156	5.678	<LOQ	<LOQ
偏亞硫酸氫鈉	B3	<LOQ	<LOQ	0.196	<LOQ	1.29	0.434
BHA	B4	1.861	1.038	0.252	3.052	<LOQ	<LOQ
棕櫚酸	B5	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
抗壞血酸棕櫚酸酯	B6	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
甲硫胺酸	B7	0.297	0.352	N/D	0.497	N/D	<LOQ

結論

〔0114〕 於加速條件下研究幾種抗氧化劑(作為CBD凝膠調配物之一部分)，且視覺測試顏色及藉由HPLC分析降解。幾種抗氧化劑既不抑制顯著顏色亦不抑制幾種雜質的伴隨上升。

〔0115〕 抗壞血酸棕櫚酸酯及檸檬酸顯示顯著差異，且顯然最小化產生於調配物中之顏色強度，且值得注意的是，許多關鍵雜質之可偵測之缺失。

套疊製程B (提取後步驟)的綜述

1. 在50℃下將非精煉CBD提取物溶解於2.0體積之甲醇中。

2. 在0℃至5℃下攪拌該混合物60分鐘以沉澱蠟質雜質。

3. 於真空下過濾蠟質雜質及用3 x 0.5體積之冷甲醇洗滌所得濾餅以移除痕量殘留CBD。

4. 將甲醇溶液蒸餾至1.5體積之溶液體積。

5. 根據結晶所需的入場(ingoing)實驗濃度(2.2體積)，將庚烷添加至經濃縮之溶液。

6. 用3 x 2.0體積之純水洗滌該溶液，分離含有甲醇之水相。IPC確認殘餘甲醇含量在規格內。

7. 將經洗滌之庚烷溶液加熱至50℃及熱過濾(精煉)以移除未溶解的顆粒，用0.3體積之庚烷(總共2.0體積之庚烷)穿洗。

8. 將該溶液冷卻至25℃，然後慢慢冷卻至12℃ (歷時6小時)。

9. 在小工廠中結晶期間維持115 rpm之攪動速度(或若在不同容器中，則等效)。

10. 用1.0% w/w結晶CBD接種該溶液及允許晶種於180分鐘(3小時)傳種。

11. 於960分鐘(16小時)將懸浮液冷卻至-18℃至-20℃，然後在-20℃下攪拌360分鐘(6小時)。

12. 於真空下過濾該懸浮液，然後利用三次庚烷洗滌(總共3.0體積)洗滌。

- 2 x 0.75體積置換洗滌，在-18℃及10℃下
- 1 x 1.5體積、30分鐘重新漿液化，在10℃下

13. 該產物脫液，然後於真空在20℃至30℃下乾燥直至其滿足殘餘庚烷之規格。

以上體積及濃度僅可作為代表性值。不同規模將相應地需要調整。

整體結論

【0116】 在套疊製程B中不使用助濾劑或使用替代性助濾劑而製造的API顯示符合規格標準。藉由無助濾劑及替代性助濾劑套疊製程製造的藥品在就顏色、雜質概況及安定性方面亦符合規格。值得注意的是，發現該藥品與藉由對照製程A製造的藥品於一定溫度範圍內且於長時間期相當。

【0117】 添加螯合劑(諸如檸檬酸)及抗氧化劑(諸如檸檬酸及抗壞血

酸棕櫚酸酯)可進一步改良藥品雜質概況。

【0118】 因此，可得出的結論是，比先前所描述的方法更高效且更流線化的上述製程能夠製造用於醫藥中之安定且實質上純之大麻素。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種安定實質上純之大麻素，其藉由包括以下之製程來獲得：

a) 脫羧步驟；

b) 產生粗提取物之提取步驟；及

c) 經組合冬化及結晶步驟，其中子步驟等包括：

i) 藉由冷卻沉澱溶劑中之烷烴並藉由過濾移除該等；

ii) 藉由部分蒸餾移除該溶劑；

iii) 將溶劑交換成庚烷；

iv) 藉由水相分離移除剩餘溶劑，得到庚烷溶液；

v) 加熱該庚烷溶液及將其過濾；

vi) 冷卻該溶液，同時以恆定速度攪動；

vii) 接種該溶液及傳種晶種，得到懸浮液；

viii) 冷卻、攪拌、過濾及洗滌該懸浮液，得到產物；及

ix) 脫液(De-liquoring)及乾燥該產物。

【請求項2】

如請求項1之製程，其中該大麻素可選自由以下組成之群：大麻色原烯(cannabichromene；CBC)、大麻色烯酸(cannabichromenic acid；CBCV)、大麻二酚(cannabidiol；CBD)、大麻二酚酸(cannabidiolic acid；CBDA)、次大麻二酚(cannabidivarin；CBDV)、大麻二酚-C1 (Cannabidiol-C1；CBD-C1) (亦稱為大麻二苔黑酚(cannabidiorcol))、大麻二酚-C4 (CBD-C4) (亦稱為正-大麻二酚)、大麻二酚-C6 (CBD-C6)、大麻萜酚(cannabigerol；CBG)、大麻萜酚丙基變體(cannabigerol propyl

variant ； CBGV) 、 大 麻 環 酚 (cannabicyclol ； CBL) 、 大 麻 酚 (cannabinol ; CBN)、大麻酚丙基變體(cannabinol propyl variant ; CBNV) 、 二 羥 基 大 麻 酚 (cannabitriol ； CBO) 、 四 氫 大 麻 酚 (tetrahydrocannabinol ； THC) 、 四 氫 大 麻 酚 酸 (tetrahydrocannabinolic acid ； THCA) 、 四 氫 次 大 麻 酚 (tetrahydrocannabivarin ； THCV) 及 四 氫 次 大 麻 酚 酸 (tetrahydrocannabivarinic acid ; THCVA)。

【請求項3】

如請求項1之製程，其中該大麻素係大麻二酚(CBD)。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之製程，其中該提取步驟係使用液體CO_2在25℃之溫度及100巴之壓力下進行。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之製程，其中該冬化步驟使用甲醇作為溶劑。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之製程，其中該冬化步驟係在介於0℃至5℃之間的溫度下進行。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之製程，其中該水相分離係由三次或少於三次水性洗滌組成。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之製程，其中該冬化步驟使用不含有釩

之助濾劑。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之製程，其中該冬化步驟使用替代性助濾劑。

【請求項10】

如請求項1至7中任一項之製程，其中該冬化步驟不使用助濾劑。

【請求項11】

如請求項10之製程，其中在該溶劑交換中使用螯合劑。

【請求項12】

如請求項11之製程，其中該螯合劑係檸檬酸。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之製程，其中添加一或多種抗氧化劑。

【請求項14】

如請求項13之製程，其中該一或多種抗氧化劑係檸檬酸或抗壞血酸棕櫚酸酯。

【請求項15】

如前述請求項中任一項之產物，其中該CBD具有>95%，更佳大於96% (w/w)，更佳97% (w/w)，更佳98% (w/w)，更佳99% (w/w)及更高之純度。

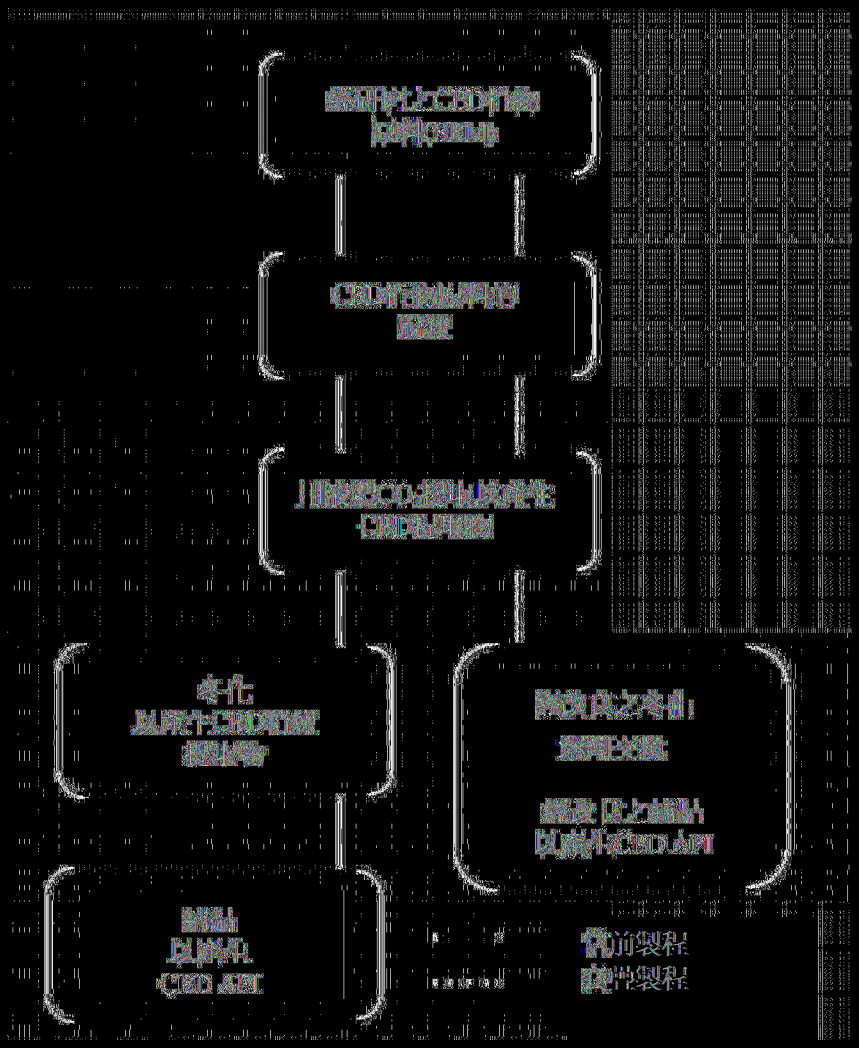
【請求項16】

如前述請求項中任一項之產物，其中THC係以少於0.15%存在。

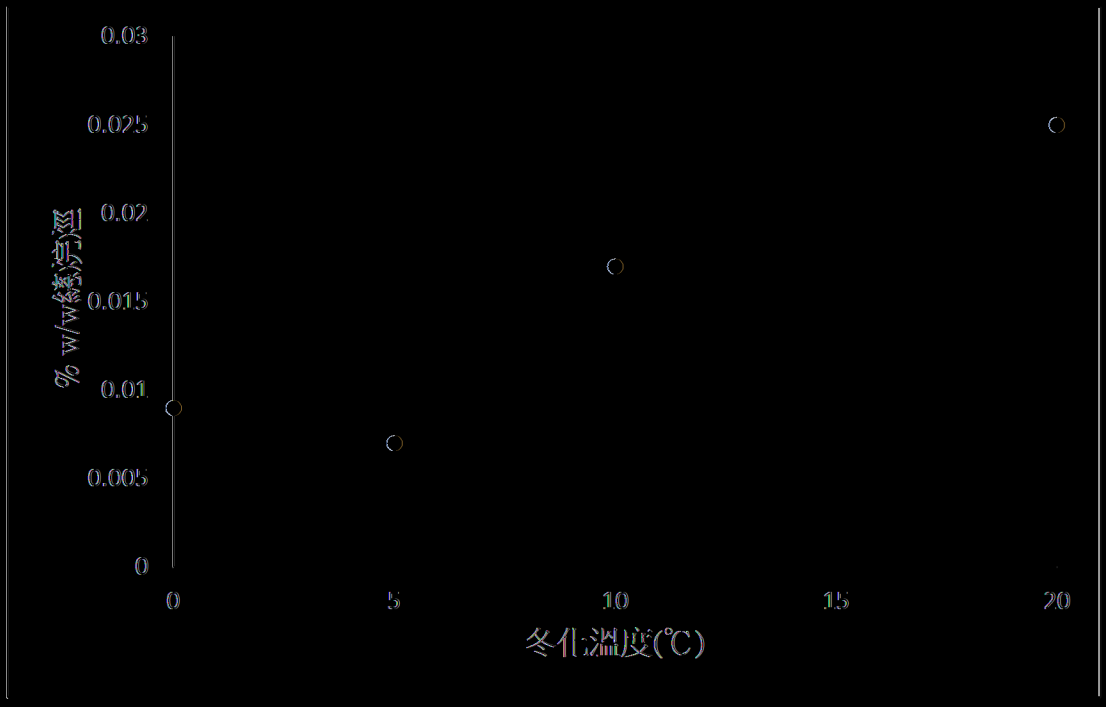
【請求項17】

如前述請求項中任一項之產物，其中CBDV係以多達1%存在。

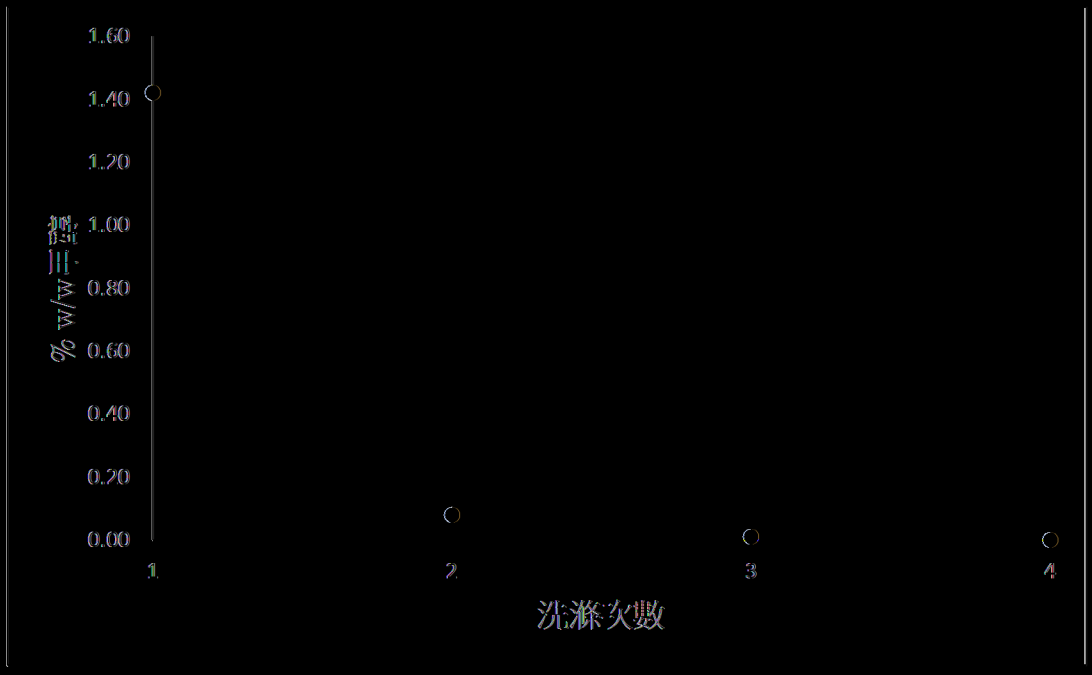
【發明圖式】


製程前之CD平坦化
CD補償製程
CD補償製程
產生
製程中CD量測
製程參數
製程後之零件
製程參數
製程中CD資訊
製程
製程中
CD資訊
當前製程
後續製程

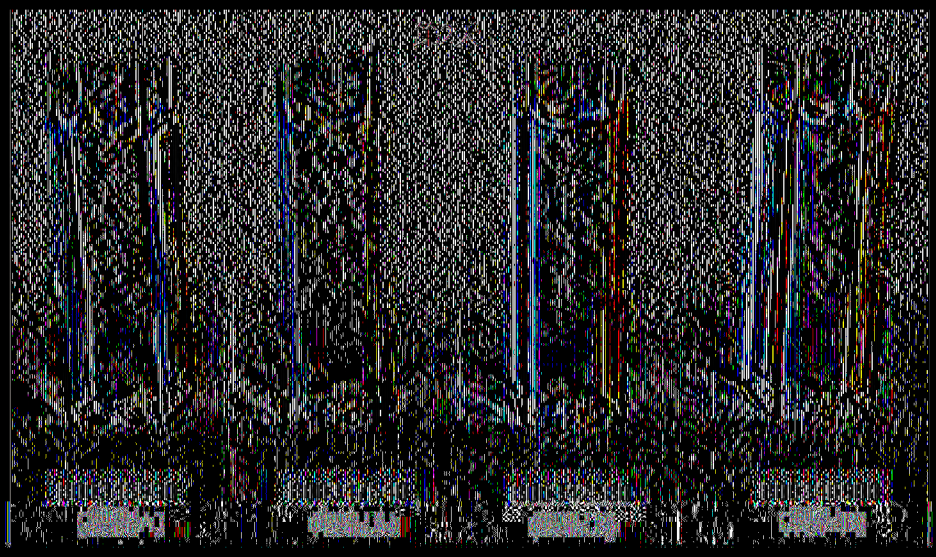
【圖1】

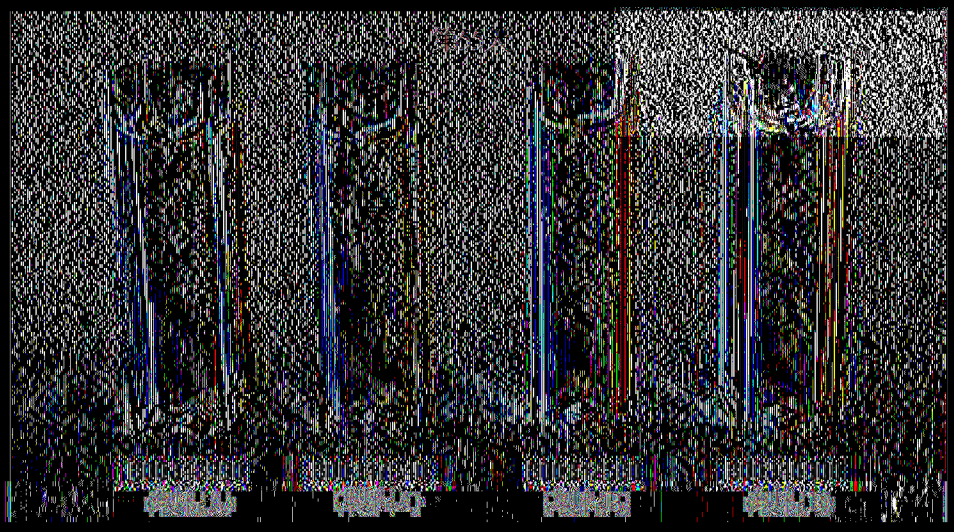


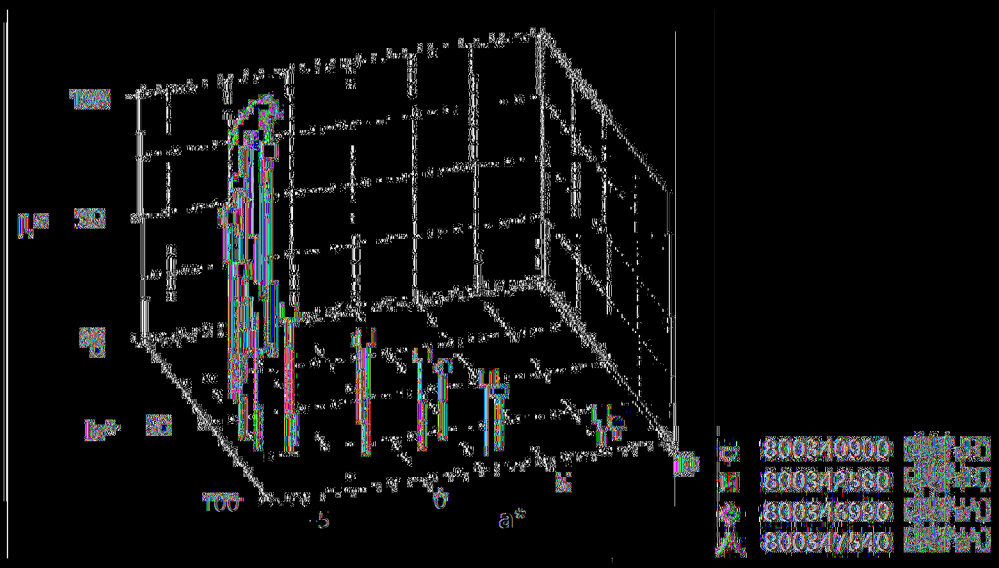
圖(2)



|(圖3)|







圖(圖5)

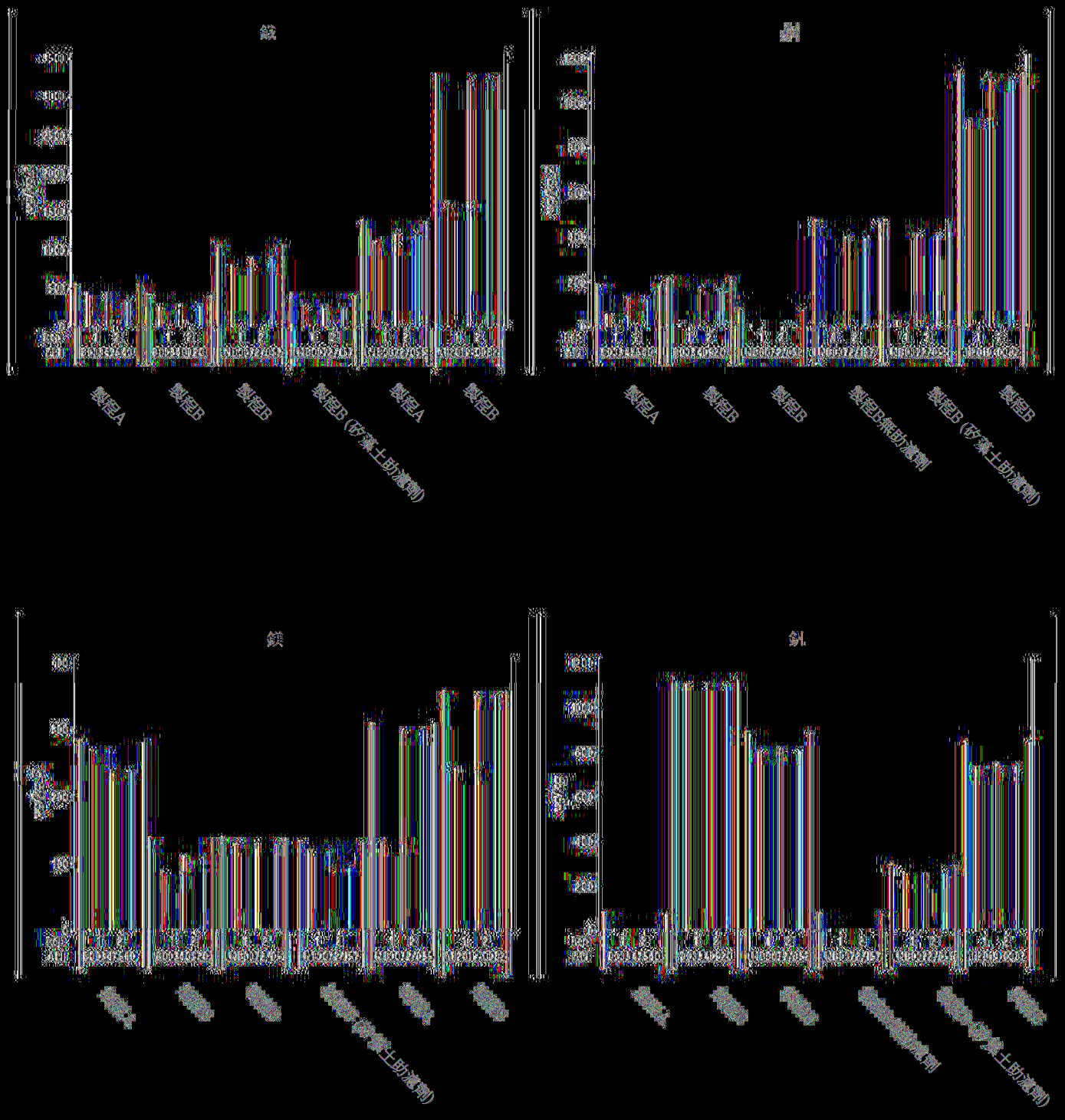
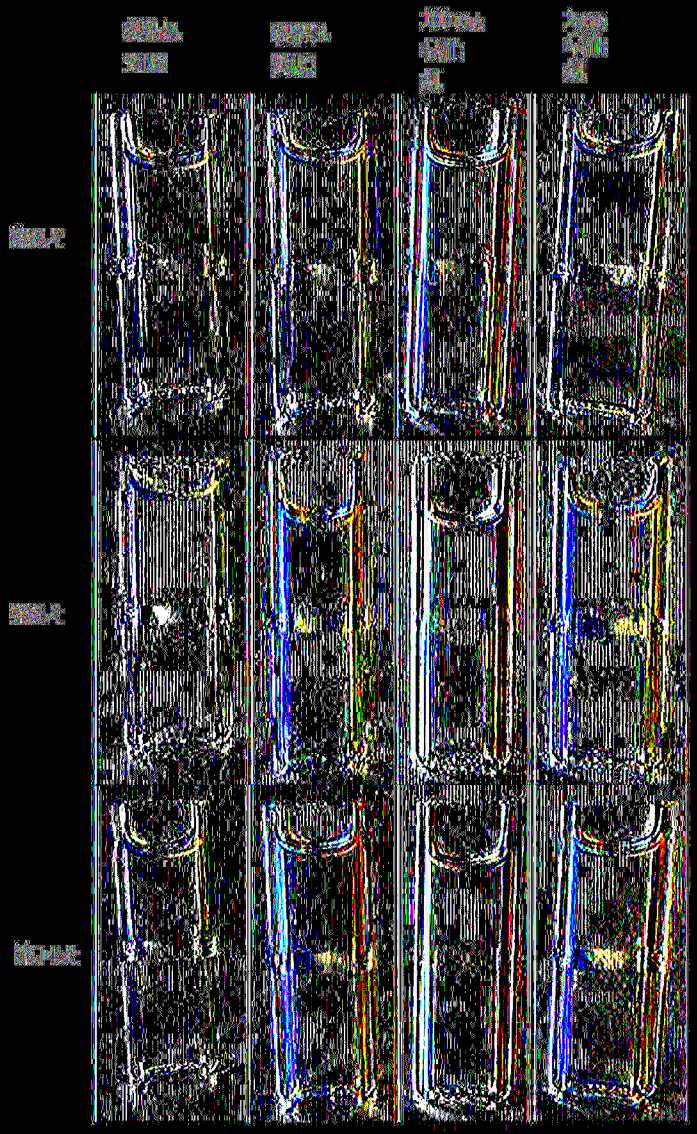
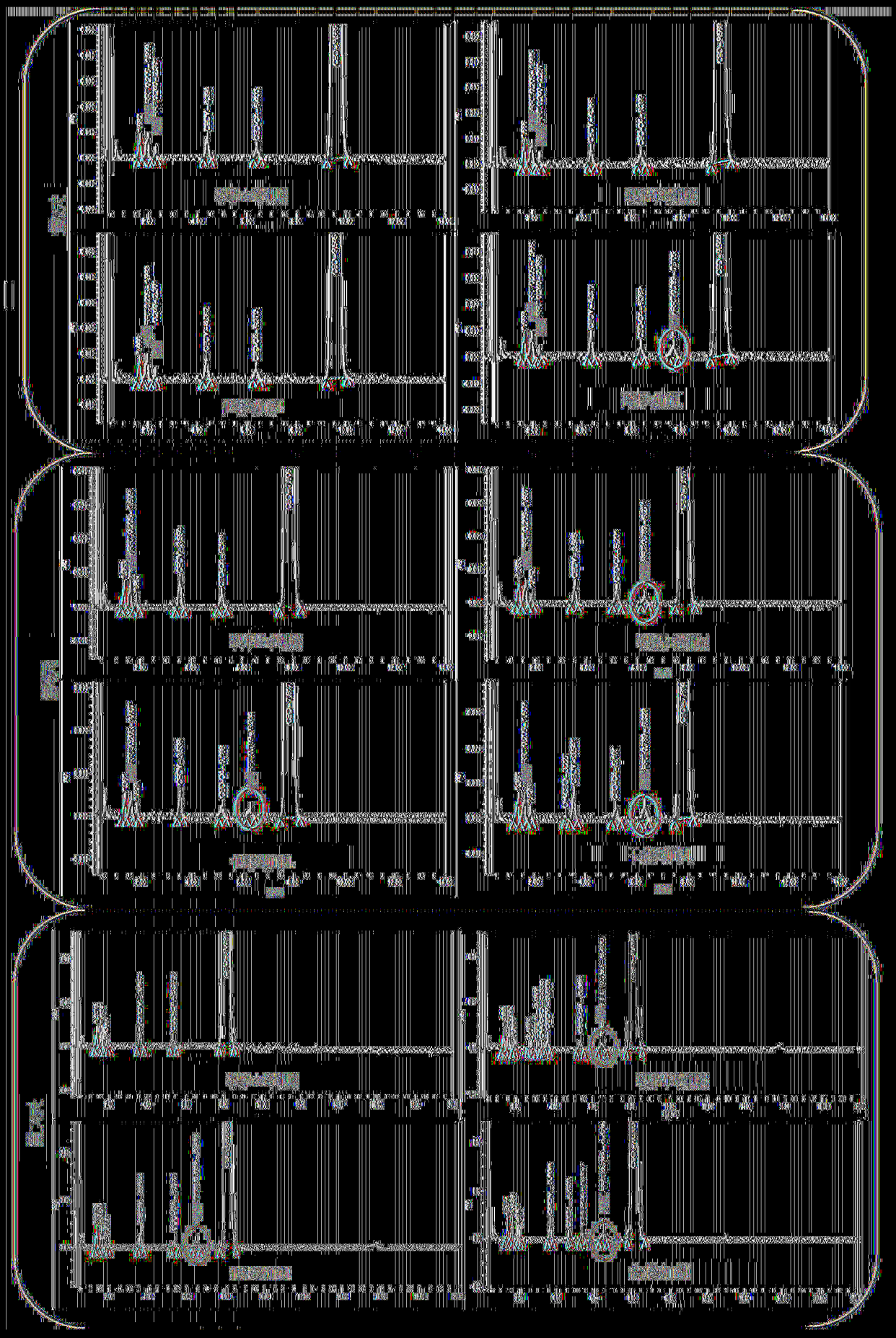

鎳
製程A
製程B
製程B
製程B (矽藻土助濾劑)
製程A
製程B
鉻
製程A
製程B
製程B
製程B無助濾劑
製程B (矽藻土助濾劑)
製程B
鎂
鈣

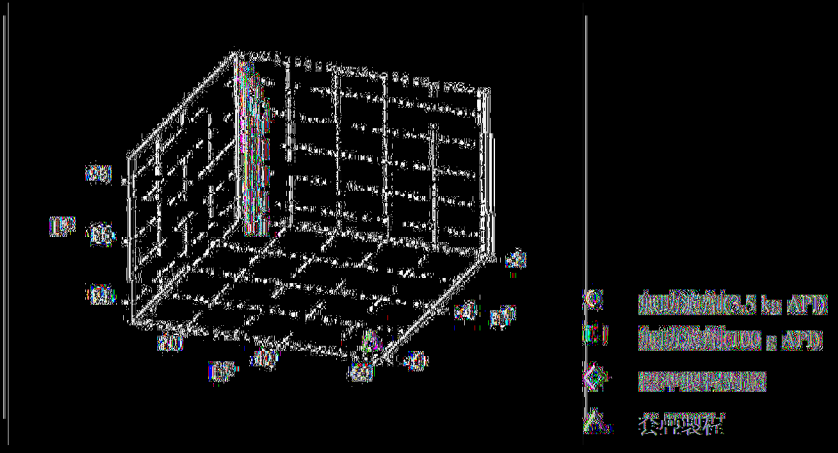
圖6



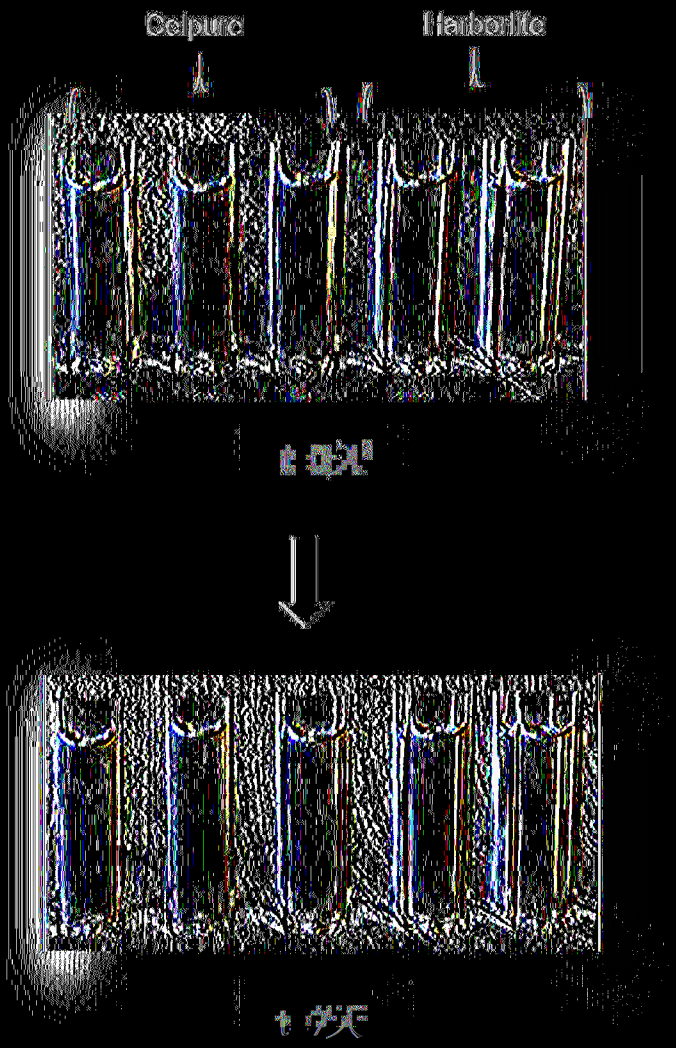
[圖7]

2022.2.2.99

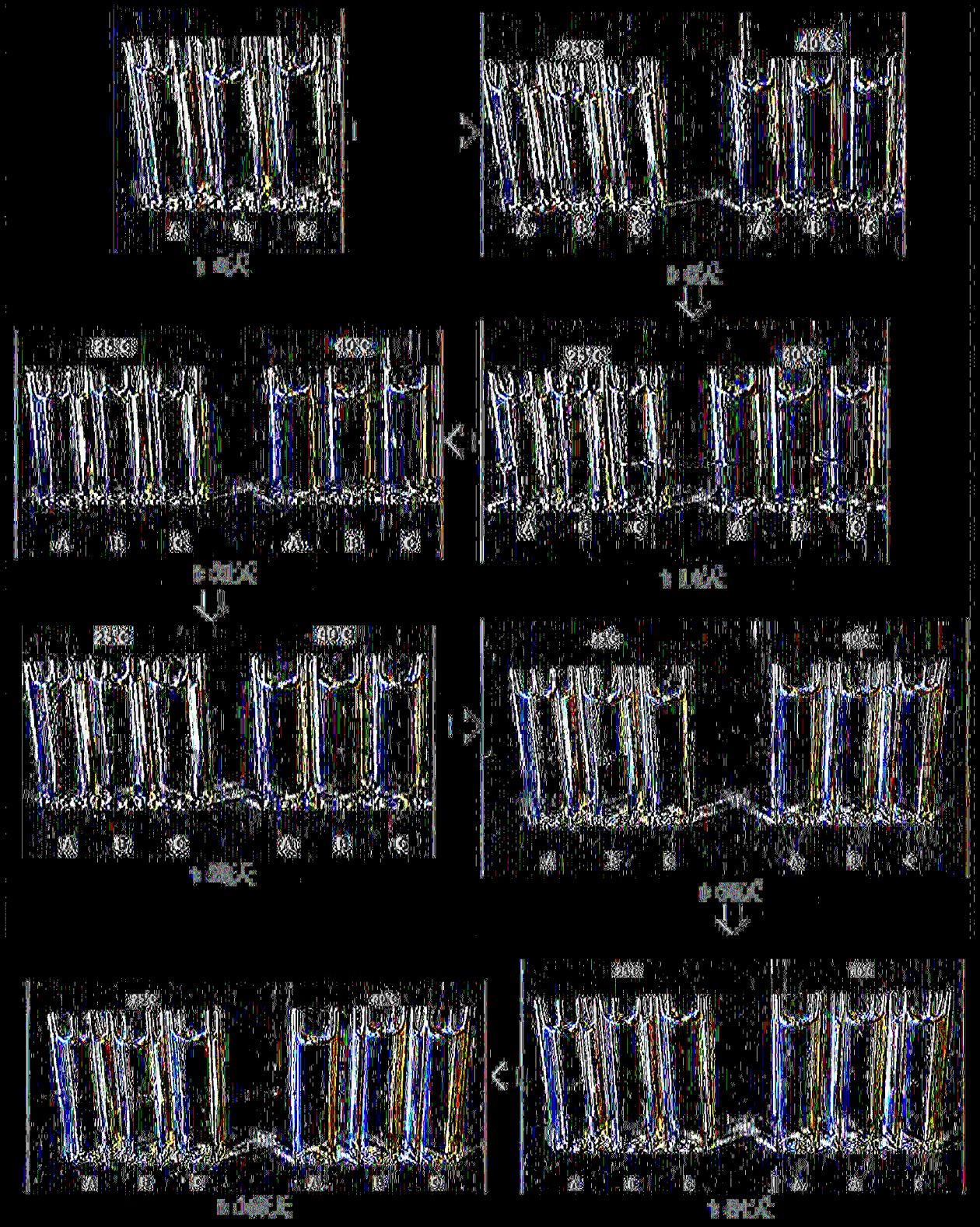




圖(圖9)



(圖10)



[圖11]

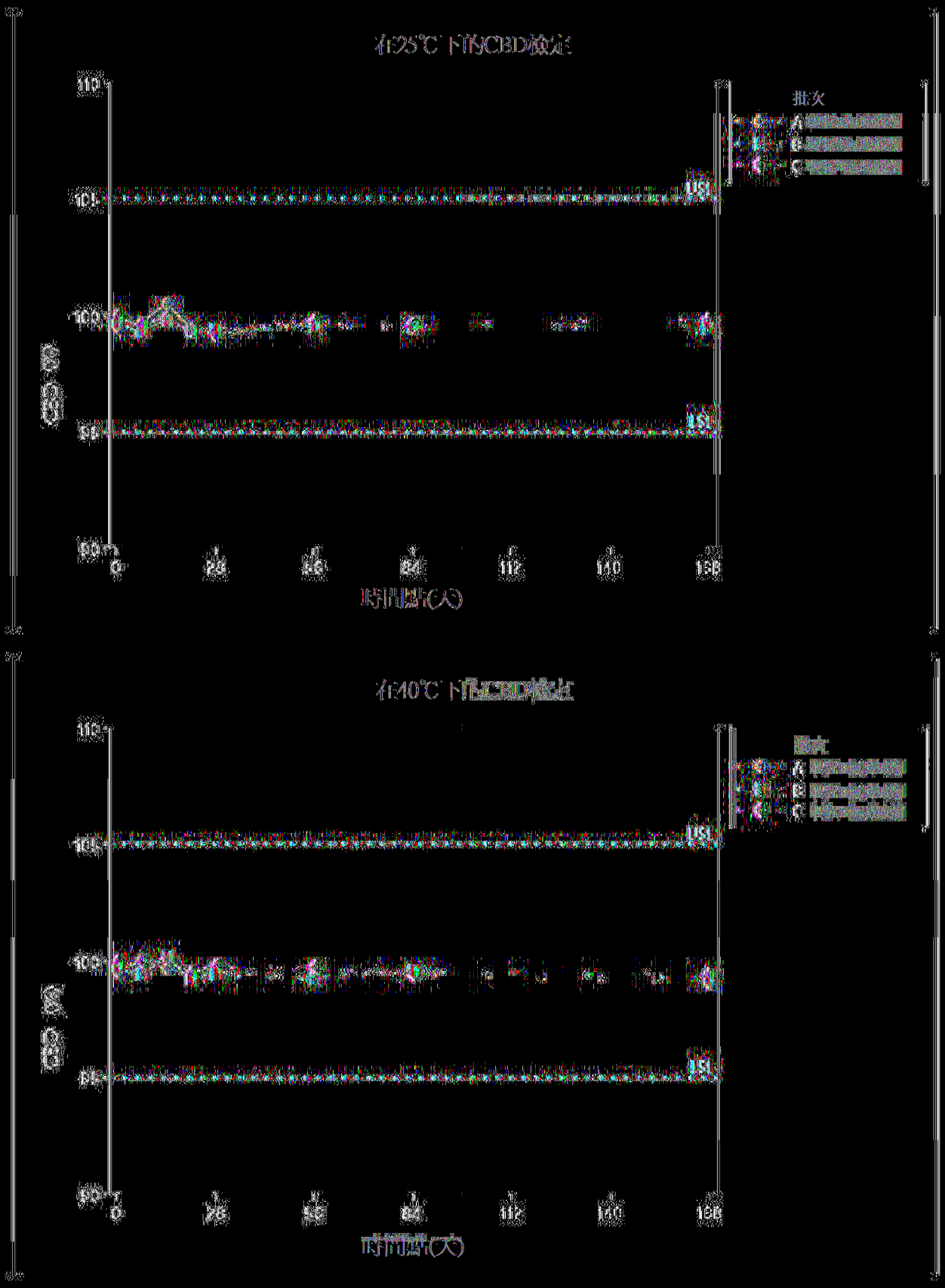
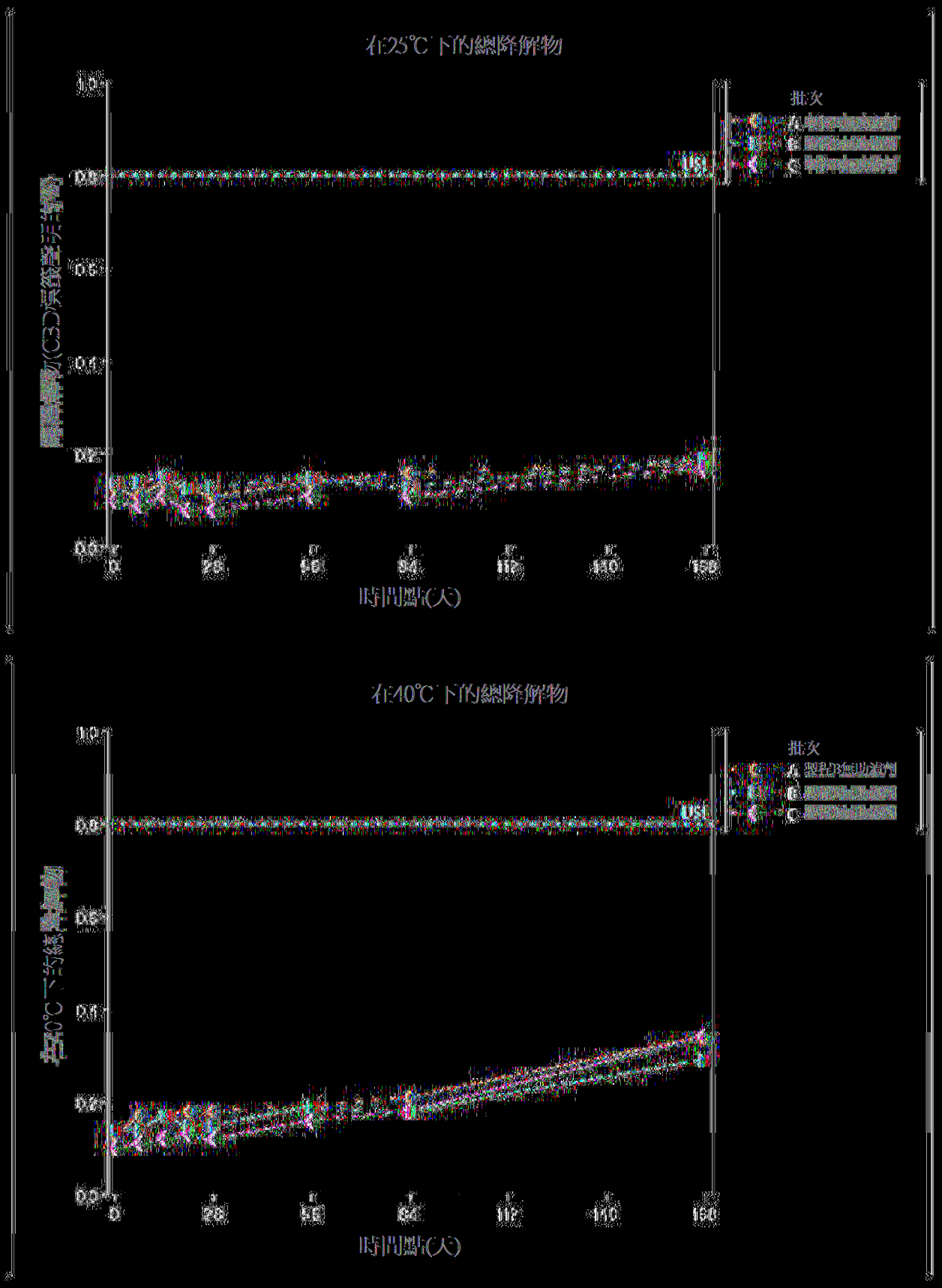


圖12



[(圖13)]

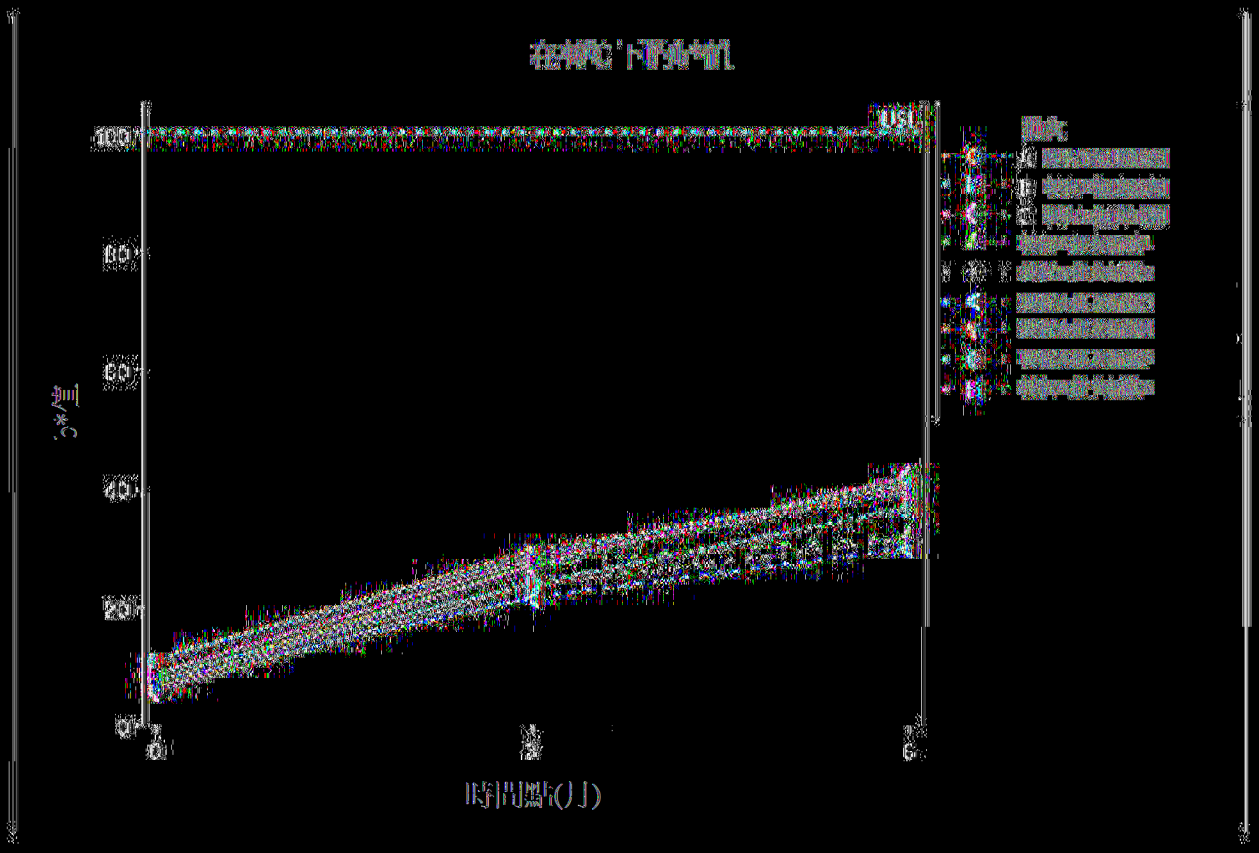


圖14

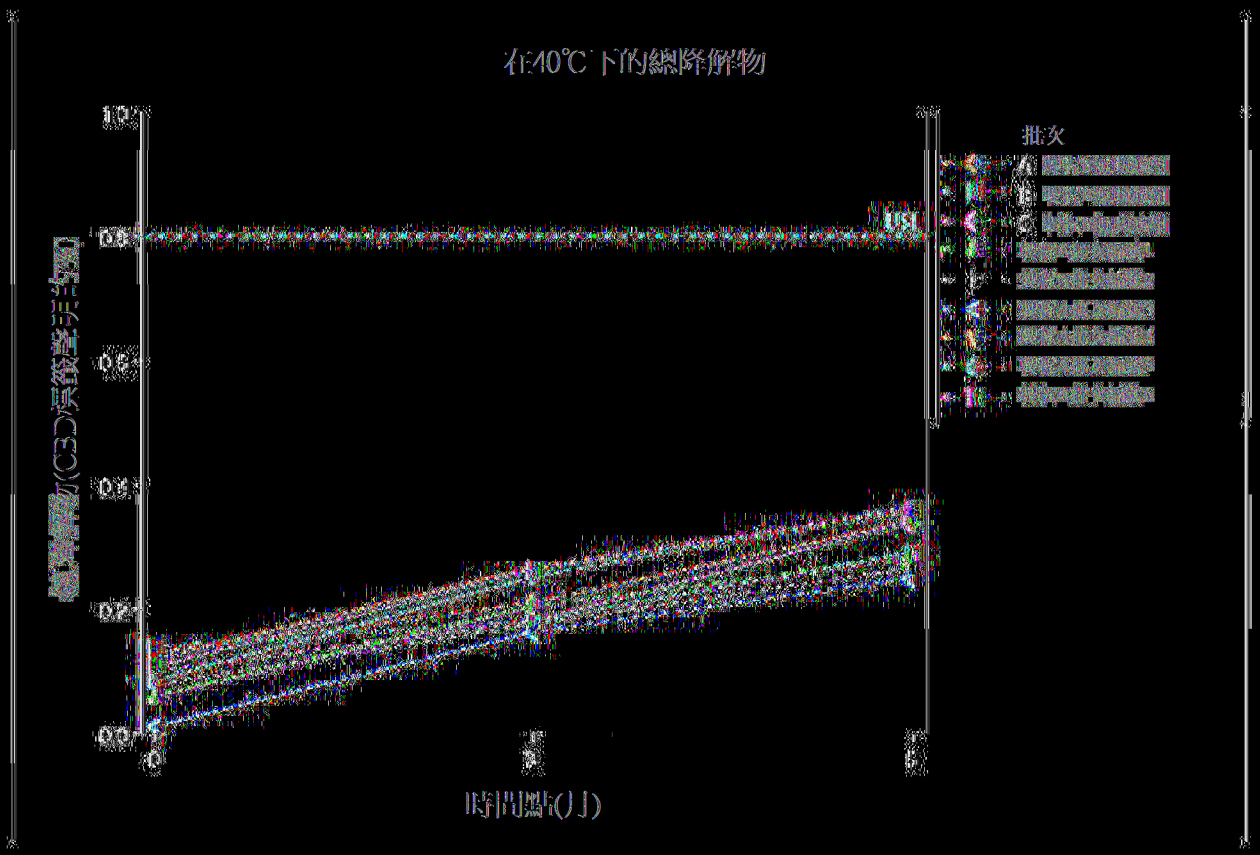
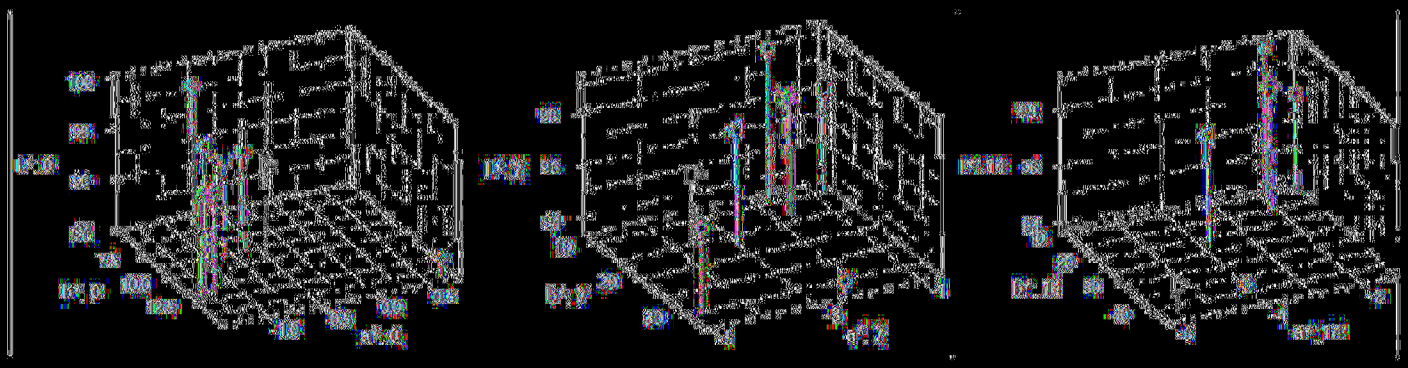
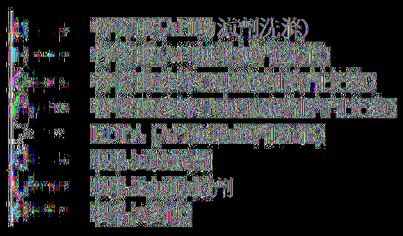


圖15





|(圖16)|

第一圖
第二圖
第三圖
第四圖
第五圖
第六圖
第七圖
第八圖
第九圖
第十圖
第十一圖
第十二圖
第十三圖
第十四圖
第十五圖
第十六圖
第十七圖
第十八圖
第十九圖
第二十圖
第二十一圖
第二十二圖
第二十三圖
第二十四圖
第二十五圖
第二十六圖
第二十七圖
第二十八圖
第二十九圖
第三十圖
第三十一圖
第三十二圖
第三十三圖
第三十四圖
第三十五圖
第三十六圖
第三十七圖
第三十八圖
第三十九圖
第四十圖
第四十一圖
第四十二圖
第四十三圖
第四十四圖
第四十五圖
第四十六圖
第四十七圖
第四十八圖
第四十九圖
第五十圖
第五十一圖
第五十二圖
第五十三圖
第五十四圖
第五十五圖
第五十六圖
第五十七圖
第五十八圖
第五十九圖
第六十圖
第六十一圖
第六十二圖
第六十三圖
第六十四圖
第六十五圖
第六十六圖
第六十七圖
第六十八圖
第六十九圖
第七十圖
第七十一圖
第七十二圖
第七十三圖
第七十四圖
第七十五圖
第七十六圖
第七十七圖
第七十八圖
第七十九圖
第八十圖
第八十一圖
第八十二圖
第八十三圖
第八十四圖
第八十五圖
第八十六圖
第八十七圖
第八十八圖
第八十九圖
第九十圖
第九十一圖
第九十二圖
第九十三圖
第九十四圖
第九十五圖
第九十六圖
第九十七圖
第九十八圖
第九十九圖
第一百圖
第一百一圖
第一百二圖
第一百三圖
第一百四圖
第一百五圖
第一百六圖
第一百七圖
第一百八圖
第一百九圖
第一百十圖
第一百十一圖
第一百十二圖
第一百十三圖
第一百十四圖
第一百十五圖
第一百十六圖
第一百十七圖
第一百十八圖
第一百十九圖
第一百二十圖
第一百二十一圖
第一百二十二圖
第一百二十三圖
第一百二十四圖
第一百二十五圖
第一百二十六圖
第一百二十七圖
第一百二十八圖
第一百二十九圖
第一百三十圖
第一百三十一圖
第一百三十二圖
第一百三十三圖
第一百三十四圖
第一百三十五圖
第一百三十六圖
第一百三十七圖
第一百三十八圖
第一百三十九圖
第一百四十圖
第一百四十一圖
第一百四十二圖
第一百四十三圖
第一百四十四圖
第一百四十五圖
第一百四十六圖
第一百四十七圖
第一百四十八圖
第一百四十九圖
第一百五十圖
第一百五十一圖
第一百五十二圖
第一百五十三圖
第一百五十四圖
第一百五十五圖
第一百五十六圖
第一百五十七圖
第一百五十八圖
第一百五十九圖
第一百六十圖
第一百六十一圖
第一百六十二圖
第一百六十三圖
第一百六十四圖
第一百六十五圖
第一百六十六圖
第一百六十七圖
第一百六十八圖
第一百六十九圖
第一百七十圖
第一百七十一圖
第一百七十二圖
第一百七十三圖
第一百七十四圖
第一百七十五圖
第一百七十六圖
第一百七十七圖
第一百七十八圖
第一百七十九圖
第一百八十圖
第一百八十一圖
第一百八十二圖
第一百八十三圖
第一百八十四圖
第一百八十五圖
第一百八十六圖
第一百八十七圖
第一百八十八圖
第一百八十九圖
第一百九十圖
第一百九十一圖
第一百九十二圖
第一百九十三圖
第一百九十四圖
第一百九十五圖
第一百九十六圖
第一百九十七圖
第一百九十八圖
第一百九十九圖
第二百圖
第二百一圖
第二百二圖
第二百三圖
第二百四圖
第二百五圖
第二百六圖
第二百七圖
第二百八圖
第二百九圖
第二百十圖
第二百十一圖
第二百十二圖
第二百十三圖
第二百十四圖
第二百十五圖
第二百十六圖
第二百十七圖
第二百十八圖
第二百十九圖
第二百二十圖
第二百二十一圖
第二百二十二圖
第二百二十三圖
第二百二十四圖
第二百二十五圖
第二百二十六圖
第二百二十七圖
第二百二十八圖
第二百二十九圖
第二百三十圖
第二百三十一圖
第二百三十二圖
第二百三十三圖
第二百三十四圖
第二百三十五圖
第二百三十六圖
第二百三十七圖
第二百三十八圖
第二百三十九圖
第二百四十圖
第二百四十一圖
第二百四十二圖
第二百四十三圖
第二百四十四圖
第二百四十五圖
第二百四十六圖
第二百四十七圖
第二百四十八圖
第二百四十九圖
第二百五十圖
第二百五十一圖
第二百五十二圖
第二百五十三圖
第二百五十四圖
第二百五十五圖
第二百五十六圖
第二百五十七圖
第二百五十八圖
第二百五十九圖
第二百六十圖
第二百六十一圖
第二百六十二圖
第二百六十三圖
第二百六十四圖
第二百六十五圖
第二百六十六圖
第二百六十七圖
第二百六十八圖
第二百六十九圖
第二百七十圖
第二百七十一圖
第二百七十二圖
第二百七十三圖
第二百七十四圖
第二百七十五圖
第二百七十六圖
第二百七十七圖
第二百七十八圖
第二百七十九圖
第二百八十圖
第二百八十一圖
第二百八十二圖
第二百八十三圖
第二百八十四圖
第二百八十五圖
第二百八十六圖
第二百八十七圖
第二百八十八圖
第二百八十九圖
第二百九十圖
第二百九十一圖
第二百九十二圖
第二百九十三圖
第二百九十四圖
第二百九十五圖
第二百九十六圖
第二百九十七圖
第二百九十八圖
第二百九十九圖
第三百圖
第三百一圖
第三百二圖
第三百三圖
第三百四圖
第三百五圖
第三百六圖
第三百七圖
第三百八圖
第三百九圖
第三百十圖
第三百十一圖
第三百十二圖
第三百十三圖
第三百十四圖
第三百十五圖
第三百十六圖
第三百十七圖
第三百十八圖
第三百十九圖
第三百二十圖
第三百二十一圖
第三百二十二圖
第三百二十三圖
第三百二十四圖
第三百二十五圖
第三百二十六圖
第三百二十七圖
第三百二十八圖
第三百二十九圖
第三百三十圖
第三百三十一圖
第三百三十二圖
第三百三十三圖
第三百三十四圖
第三百三十五圖
第三百三十六圖
第三百三十七圖
第三百三十八圖
第三百三十九圖
第三百四十圖
第三百四十一圖
第三百四十二圖
第三百四十三圖
第三百四十四圖
第三百四十五圖
第三百四十六圖
第三百四十七圖
第三百四十八圖
第三百四十九圖
第三百五十圖
第三百五十一圖
第三百五十二圖
第三百五十三圖
第三百五十四圖
第三百五十五圖
第三百五十六圖
第三百五十七圖
第三百五十八圖
第三百五十九圖
第三百六十圖
第三百六十一圖
第三百六十二圖
第三百六十三圖
第三百六十四圖
第三百六十五圖
第三百六十六圖
第三百六十七圖
第三百六十八圖
第三百六十九圖
第三百七十圖
第三百七十一圖
第三百七十二圖
第三百七十三圖
第三百七十四圖
第三百七十五圖
第三百七十六圖
第三百七十七圖
第三百七十八圖
第三百七十九圖
第三百八十圖
第三百八十一圖
第三百八十二圖
第三百八十三圖
第三百八十四圖
第三百八十五圖
第三百八十六圖
第三百八十七圖
第三百八十八圖
第三百八十九圖
第三百九十圖
第三百九十一圖
第三百九十二圖
第三百九十三圖
第三百九十四圖
第三百九十五圖
第三百九十六圖
第三百九十七圖
第三百九十八圖
第三百九十九圖
第四百圖
第四百一圖
第四百二圖
第四百三圖
第四百四圖
第四百五圖
第四百六圖
第四百七圖
第四百八圖
第四百九圖
第四百十圖
第四百十一圖
第四百十二圖
第四百十三圖
第四百十四圖
第四百十五圖
第四百十六圖
第四百十七圖
第四百十八圖
第四百十九圖
第四百二十圖
第四百二十一圖
第四百二十二圖
第四百二十三圖
第四百二十四圖
第四百二十五圖
第四百二十六圖
第四百二十七圖
第四百二十八圖
第四百二十九圖
第四百三十圖
第四百三十一圖
第四百三十二圖
第四百三十三圖
第四百三十四圖
第四百三十五圖
第四百三十六圖
第四百三十七圖
第四百三十八圖
第四百三十九圖
第四百四十圖
第四百四十一圖
第四百四十二圖
第四百四十三圖
第四百四十四圖
第四百四十五圖
第四百四十六圖
第四百四十七圖
第四百四十八圖
第四百四十九圖
第四百五十圖
第四百五十一圖
第四百五十二圖
第四百五十三圖
第四百五十四圖
第四百五十五圖
第四百五十六圖
第四百五十七圖
第四百五十八圖
第四百五十九圖
第四百六十圖
第四百六十一圖
第四百六十二圖
第四百六十三圖
第四百六十四圖
第四百六十五圖
第四百六十六圖
第四百六十七圖
第四百六十八圖
第四百六十九圖
第四百七十圖
第四百七十一圖
第四百七十二圖
第四百七十三圖
第四百七十四圖
第四百七十五圖
第四百七十六圖
第四百七十七圖
第四百七十八圖
第四百七十九圖
第四百八十圖
第四百八十一圖
第四百八十二圖
第四百八十三圖
第四百八十四圖
第四百八十五圖
第四百八十六圖
第四百八十七圖
第四百八十八圖
第四百八十九圖
第四百九十圖
第四百九十一圖
第四百九十二圖
第四百九十三圖
第四百九十四圖
第四百九十五圖
第四百九十六圖
第四百九十七圖
第四百九十八圖
第四百九十九圖
第五百圖
第五百一圖
第五百二圖
第五百三圖
第五百四圖
第五百五圖
第五百六圖
第五百七圖
第五百八圖
第五百九圖
第五百十圖
第五百十一圖
第五百十二圖
第五百十三圖
第五百十四圖
第五百十五圖
第五百十六圖
第五百十七圖
第五百十八圖
第五百十九圖
第五百二十圖
第五百二十一圖
第五百二十二圖
第五百二十三圖
第五百二十四圖
第五百二十五圖
第五百二十六圖
第五百二十七圖
第五百二十八圖
第五百二十九圖
第五百三十圖
第五百三十一圖
第五百三十二圖
第五百三十三圖
第五百三十四圖
第五百三十五圖
第五百三十六圖
第五百三十七圖
第五百三十八圖
第五百三十九圖
第五百四十圖
第五百四十一圖
第五百四十二圖
第五百四十三圖
第五百四十四圖
第五百四十五圖
第五百四十六圖
第五百四十七圖
第五百四十八圖
第五百四十九圖
第五百五十圖
第五百五十一圖
第五百五十二圖
第五百五十三圖
第五百五十四圖
第五百五十五圖
第五百五十六圖
第五百五十七圖
第五百五十八圖
第五百五十九圖
第五百六十圖
第五百六十一圖
第五百六十二圖
第五百六十三圖
第五百六十四圖
第五百六十五圖
第五百六十六圖
第五百六十七圖
第五百六十八圖
第五百六十九圖
第五百七十圖
第五百七十一圖
第五百七十二圖
第五百七十三圖
第五百七十四圖
第五百七十五圖
第五百七十六圖
第五百七十七圖
第五百七十八圖
第五百七十九圖
第五百八十圖
第五百八十一圖
第五百八十二圖
第五百八十三圖
第五百八十四圖
第五百八十五圖
第五百八十六圖
第五百八十七圖
第五百八十八圖
第五百八十九圖
第五百九十圖
第五百九十一圖
第五百九十二圖
第五百九十三圖
第五百九十四圖
第五百九十五圖
第五百九十六圖
第五百九十七圖
第五百九十八圖
第五百九十九圖
第六百圖
第六百一圖
第六百二圖
第六百三圖
第六百四圖
第六百五圖
第六百六圖
第六百七圖
第六百八圖
第六百九圖
第六百十圖
第六百十一圖
第六百十二圖
第六百十三圖
第六百十四圖
第六百十五圖
第六百十六圖
第六百十七圖
第六百十八圖
第六百十九圖
第六百二十圖
第六百二十一圖
第六百二十二圖
第六百二十三圖
第六百二十四圖
第六百二十五圖
第六百二十六圖
第六百二十七圖
第六百二十八圖
第六百二十九圖
第六百三十圖
第六百三十一圖
第六百三十二圖
第六百三十三圖
第六百三十四圖
第六百三十五圖
第六百三十六圖
第六百三十七圖
第六百三十八圖
第六百三十九圖
第六百四十圖
第六百四十一圖
第六百四十二圖
第六百四十三圖
第六百四十四圖
第六百四十五圖
第六百四十六圖
第六百四十七圖
第六百四十八圖
第六百四十九圖
第六百五十圖
第六百五十一圖
第六百五十二圖
第六百五十三圖
第六百五十四圖
第六百五十五圖
第六百五十六圖
第六百五十七圖
第六百五十八圖
第六百五十九圖
第六百六十圖
第六百六十一圖
第六百六十二圖
第六百六十三圖
第六百六十四圖
第六百六十五圖
第六百六十六圖
第六百六十七圖
第六百六十八圖
第六百六十九圖
第六百七十圖
第六百七十一圖
第六百七十二圖
第六百七十三圖
第六百七十四圖
第六百七十五圖
第六百七十六圖
第六百七十七圖
第六百七十八圖
第六百七十九圖
第六百八十圖
第六百八十一圖
第六百八十二圖
第六百八十三圖
第六百八十四圖
第六百八十五圖
第六百八十六圖
第六百八十七圖
第六百八十八圖
第六百八十九圖
第六百九十圖
第六百九十一圖
第六百九十二圖
第六百九十三圖
第六百九十四圖
第六百九十五圖
第六百九十六圖
第六百九十七圖
第六百九十八圖
第六百九十九圖
第七百圖
第七百一圖
第七百二圖
第七百三圖
第七百四圖
第七百五圖
第七百六圖
第七百七圖
第七百八圖
第七百九圖
第七百十圖
第七百十一圖
第七百十二圖
第七百十三圖
第七百十四圖
第七百十五圖
第七百十六圖
第七百十七圖
第七百十八圖
第七百十九圖
第七百二十圖
第七百二十一圖
第七百二十二圖
第七百二十三圖
第七百二十四圖
第七百二十五圖
第七百二十六圖
第七百二十七圖
第七百二十八圖
第七百二十九圖
第七百三十圖
第七百三十一圖
第七百三十二圖
第七百三十三圖
第七百三十四圖
第七百三十五圖
第七百三十六圖
第七百三十七圖
第七百三十八圖
第七百三十九圖
第七百四十圖
第七百四十一圖
第七百四十二圖
第七百四十三圖
第七百四十四圖
第七百四十五圖
第七百四十六圖
第七百四十七圖
第七百四十八圖
第七百四十九圖
第七百五十圖
第七百五十一圖
第七百五十二圖
第七百五十三圖
第七百五十四圖
第七百五十五圖
第七百五十六圖
第七百五十七圖
第七百五十八圖
第七百五十九圖
第七百六十圖
第七百六十一圖
第七百六十二圖
第七百六十三圖
第七百六十四圖
第七百六十五圖
第七百六十六圖
第七百六十七圖
第七百六十八圖
第七百六十九圖
第七百七十圖
第七百七十一圖
第七百七十二圖
第七百七十三圖
第七百七十四圖
第七百七十五圖
第七百七十六圖
第七百七十七圖
第七百七十八圖
第七百七十九圖
第七百八十圖
第七百八十一圖
第七百八十二圖
第七百八十三圖
第七百八十四圖
第七百八十五圖
第七百八十六圖
第七百八十七圖
第七百八十八圖
第七百八十九圖
第七百九十圖
第七百九十一圖
第七百九十二圖
第七百九十三圖
第七百九十四圖
第七百九十五圖
第七百九十六圖
第七百九十七圖
第七百九十八圖
第七百九十九圖
第八百圖
第八百一圖
第八百二圖
第八百三圖
第八百四圖
第八百五圖
第八百六圖
第八百七圖
第八百八圖
第八百九圖
第八百十圖
第八百十一圖
第八百十二圖
第八百十三圖
第八百十四圖
第八百十五圖
第八百十六圖
第八百十七圖
第八百十八圖
第八百十九圖
第八百二十圖
第八百二十一圖
第八百二十二圖
第八百二十三圖
第八百二十四圖
第八百二十五圖
第八百二十六圖
第八百二十七圖
第八百二十八圖
第八百二十九圖
第八百三十圖
第八百三十一圖
第八百三十二圖
第八百三十三圖
第八百三十四圖
第八百三十五圖
第八百三十六圖
第八百三十七圖
第八百三十八圖
第八百三十九圖
第八百四十圖
第八百四十一圖
第八百四十二圖
第八百四十三圖
第八百四十四圖
第八百四十五圖
第八百四十六圖
第八百四十七圖
第八百四十八圖
第八百四十九圖
第八百五十圖
第八百五十一圖
第八百五十二圖
第八百五十三圖
第八百五十四圖
第八百五十五圖
第八百五十六圖
第八百五十七圖
第八百五十八圖
第八百五十九圖
第八百六十圖
第八百六十一圖
第八百六十二圖
第八百六十三圖
第八百六十四圖
第八百六十五圖
第八百六十六圖
第八百六十七圖
第八百六十八圖
第八百六十九圖
第八百七十圖
第八百七十一圖
第八百七十二圖
第八百七十三圖
第八百七十四圖
第八百七十五圖
第八百七十六圖
第八百七十七圖
第八百七十八圖
第八百七十九圖
第八百八十圖
第八百八十一圖
第八百八十二圖
第八百八十三圖
第八百八十四圖
第八百八十五圖
第八百八十六圖
第八百八十七圖
第八百八十八圖
第八百八十九圖
第八百九十圖
第八百九十一圖
第八百九十二圖
第八百九十三圖
第八百九十四圖
第八百九十五圖
第八百九十六圖
第八百九十七圖
第八百九十八圖
第八百九十九圖
第九百圖
第九百一圖
第九百二圖
第九百三圖
第九百四圖
第九百五圖
第九百六圖
第九百七圖
第九百八圖
第九百九圖
第九百十圖
第九百十一圖
第九百十二圖
第九百十三圖
第九百十四圖
第九百十五圖
第九百十六圖
第九百十七圖
第九百十八圖
第九百十九圖
第九百二十圖
第九百二十一圖
第九百二十二圖
第九百二十三圖
第九百二十四圖
第九百二十五圖
第九百二十六圖
第九百二十七圖
第九百二十八圖
第九百二十九圖
第九百三十圖
第九百三十一圖
第九百三十二圖
第九百三十三圖
第九百三十四圖
第九百三十五圖
第九百三十六圖
第九百三十七圖
第九百三十八圖
第九百三十九圖
第九百四十圖
第九百四十一圖
第九百四十二圖
第九百四十三圖
第九百四十四圖
第九百四十五圖
第九百四十六圖
第九百四十七圖
第九百四十八圖
第九百四十九圖
第九百五十圖
第九百五十一圖
第九百五十二圖
第九百五十三圖
第九百五十四圖
第九百五十五圖
第九百五十六圖
第九百五十七圖
第九百五十八圖
第九百五十九圖
第九百六十圖
第九百六十一圖
第九百六十二圖
第九百六十三圖
第九百六十四圖
第九百六十五圖
第九百六十六圖
第九百六十七圖
第九百六十八圖
第九百六十九圖
第九百七十圖
第九百七十一圖
第九百七十二圖
第九百七十三圖
第九百七十四圖
第九百七十五圖
第九百七十六圖
第九百七十七圖
第九百七十八圖
第九百七十九圖
第九百八十圖
第九百八十一圖
第九百八十二圖
第九百八十三圖
第九百八十四圖
第九百八十五圖
第九百八十六圖
第九百八十七圖
第九百八十八圖
第九百八十九圖
第九百九十圖
第九百九十一圖
第九百九十二圖
第九百九十三圖
第九百九十四圖
第九百九十五圖
第九百九十六圖
第九百九十七圖
第九百九十八圖
第九百九十九圖
第一千圖

步驟(A7)
步驟(A6)
圖式

編號	名稱
1	出水口
2	過濾膜
3	超濾膜
4	3-A
5	過濾膜
6	入水口
7	3-A
8	過濾膜
9	出水口