



(21)申請案號：111148936

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4035 (2006.01)**C07D209/48 (2006.01)**C07D209/50 (2006.01)**A61K9/10 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)*

(30)優先權：2021/12/23

日本

2021-209906

(71)申請人：日商澤井製藥股份有限公司(日本) SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：池治宣晃 IKEJI, NOBUAKI (JP)；黑川剛志 KUROKAWA, TSUYOSHI (JP)

(74)代理人：許世正

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：16 共 36 頁

(54)名稱

含阿普司特水合物製劑

(57)摘要

提供含有抑制了結晶轉變及溶析延遲之阿普司特 (apremilast) 水合物的含阿普司特水合物製劑。根據本發明之一實施型態，可提供含阿普司特水合物製劑，其特徵在於包含阿普司特水合物與熔點 220°C 以上的潤滑劑。在含阿普司特水合物製劑中，前述潤滑劑亦可為反丁烯二酸硬脂酯鈉或滑石，前述潤滑劑亦可為反丁烯二酸硬脂酯鈉。

指定代表圖：

	實施例1	實施例2	比較例1	比較例2
潤滑劑	SSF	滑石	SDS	St-Mg
熔點(°C)	224-225	900-1000	206	88
初始	一水合物	一水合物	一水合物	一水合物
40°C75%RH1M	一水合物	一水合物	晶形II	晶形II

【圖2】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 含阿普司特水合物製劑

【中文】

提供含有抑制了結晶轉變及溶析延遲之阿普司特（apremilast）水合物的含阿普司特水合物製劑。根據本發明之一實施型態，可提供含阿普司特水合物製劑，其特徵在於包含阿普司特水合物與熔點 220°C 以上的潤滑劑。在含阿普司特水合物製劑中，前述潤滑劑亦可為反丁烯二酸硬脂酯鈉或滑石，前述潤滑劑亦可為反丁烯二酸硬脂酯鈉。

【指定代表圖】 圖 2。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 含阿普司特水合物製劑

【技術領域】

【0001】 本發明係關於含阿普司特 (apremilast) 水合物製劑。

【先前技術】

【0002】 阿普司特((+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺醯基乙基]-4-乙醯基胺基異吲哚啉-1,3-二酮) 係會將環單磷酸腺甘 (cAMP) 分解之磷酸二酯酶 4 (PDE4) 的選擇性抑制劑。阿普司特透過阻礙 PDE4 使細胞內 cAMP 濃度上升，控制 IL-17、TNF- α 、IL-23 及其他發炎性細胞激素的顯現，藉此抑制發炎反應。阿普司特可應用於在局部治療中效果不彰之尋常性乾癬、關節病型乾癬、在局部治療中效果不彰之由貝賽特氏症 (Behcet's disease) 所致之口潰瘍的治療。

【0003】 阿普司特已知有數個晶形。一般相異之晶形已知具有相異之穩定性及溶解性，在體內之生物學上的利用率相異。舉例而言，專利文獻 1 揭露了阿普司特之係為無水物之晶形 A、B、F、係為溶劑合物之 C、D、E、G 的特性。專利文獻 2 揭露了不含溶劑合物的阿普司特晶形 II。並且，專利文獻 3 以 Form M 之形式揭露了阿普司特水合物，專利文獻 4 以 M 型結晶之形式揭露了阿普司特水合物，專利文獻 5 以型態 4 之形式揭露了阿普司特水合物，晶形之名稱雖相異，但皆具有相同的粉末 X 射線繞射圖案。

SW21015PTW0(2022TWP4515)

第 1 頁，共 18 頁 (發明說明書)

然而，專利文獻 1~5 並未揭露在製劑中結晶是否會轉變及結晶轉變的抑制方法。

【0004】 『專利文獻』

《專利文獻 1》日本專利第 5474043 號公報

《專利文獻 2》日本專利第 6457658 號公報

《專利文獻 3》國際專利公開第 2017/033206 號

《專利文獻 4》日本專利公表第 2018-516912 號公報

《專利文獻 5》日本專利公表第 2018-528948 號公報

【發明內容】

【0005】 本發明人等研究的結果，明白阿普司特水合物會依儲存時之溫度或溼度而結晶轉變為無水物的晶形 II。前述結晶轉變由於發現即使在製劑中亦會發生，進一步引發有效成分的溶析延遲，故期望開發抑制了前述結晶轉變及溶析延遲的製劑。

【0006】 本發明係解決上述問題者，以提供抑制了自阿普司特水合物往晶形 II 之結晶轉變且抑制了溶析延遲的含阿普司特水合物製劑為目的之一。

【0007】 根據本發明之一實施型態，可提供一種含阿普司特水合物製劑，其特徵在於包含阿普司特水合物與熔點 220°C 以上的潤滑劑。

【0008】 在含阿普司特水合物製劑中，潤滑劑亦可為反丁烯二酸硬脂酯鈉或滑石。

【0009】 在含阿普司特水合物製劑中，潤滑劑亦可為反丁烯二酸硬脂酯鈉。

【0010】 在含阿普司特水合物製劑中，亦可包含相對於阿普司特水合物為 3%以上的反丁烯二酸硬脂酯鈉。

【0011】 根據本發明之一實施型態，可提供抑制了自阿普司特水合物往晶形II之結晶轉變且抑制了溶析延遲的含阿普司特水合物製劑。

【圖式簡單說明】

【0012】 〈圖 1〉係繪示阿普司特水合物之在 60°C 60%RH 條件下之儲存前後之粉末 X 射線繞射圖案的圖。

【0013】 〈圖 2〉係繪示本發明之實施例 1、2、比較例 1、2 相關之含阿普司特水合物製劑之在 40°C 75%RH 條件下之儲存前後之晶形評價結果的圖。

【0014】 〈圖 3〉係繪示本發明之實施例 1、2、比較例 1、2 相關之含阿普司特水合物製劑之在 40°C 75%RH 條件下之儲存前後之粉末 X 射線繞射圖案的圖。

【0015】 〈圖 4〉係繪示本發明之實施例 1、2、比較例 1、2 相關之含阿普司特水合物製劑之在 40°C 75%RH 條件下之儲存前後之溶析率之差分的圖。

【0016】 〈圖 5〉係繪示本發明之實施例 1 相關之含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表。

【0017】 〈圖 6〉係繪示本發明之實施例 2 相關之含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表。

【0018】 〈圖 7〉係繪示本發明之實施例 1 與比較例 1、2 相關之含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表。

【0019】 〈圖 8〉係繪示本發明之比較例 3~6 相關之含阿普司特水合物製劑之在 40°C 75%RH 條件下之儲存前後之晶形評價結果的圖。

【0020】 〈圖 9〉係繪示本發明比較例 3~6 相關之含阿普司特水合物製劑之在 40°C 75%RH 條件下之儲存前後之溶析率之差分的圖。

【0021】 〈圖 10〉係繪示本發明之實施例 1、3、4 相關之含阿普司特水合物製劑之粉末 X 射線繞射圖案的圖。

【0022】 〈圖 11〉係繪示本發明之實施例 1、3、4 相關之含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表。

【0023】 〈圖 12〉係繪示本發明之實施例 1 及 5~8 相關之含阿普司特水合物製劑之粉末 X 射線繞射圖案的圖。

【0024】 〈圖 13〉係繪示本發明之實施例 5 相關之含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表。

【0025】 〈圖 14〉係繪示本發明之實施例 6 相關之含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表。

【0026】 〈圖 15〉係繪示本發明之實施例 7 相關之含阿普司

特水合物製劑之溶析率的圖表。

【0027】 〈圖 16〉係繪示本發明之實施例 8 相關之含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表。

【實施方式】

【0028】 以下詳細說明本發明相關之含阿普司特水合物製劑。惟本發明之含阿普司特水合物製劑並非受以下所揭示之實施型態及實施例之記載內容限定解釋者。

【0029】 本發明人等研究的結果，可知阿普司特水合物會依儲存時之溫度或溼度而結晶轉變為無水物的晶形 II。並且，一部分轉變為晶形 II 的含阿普司特水合物製劑由於發現會發生溶析延遲，故本發明人等為能探查結晶轉變的抑制方法，進行了添加劑的篩選。令人訝異者，發現藉由在含阿普司特水合物製劑中使用熔點 220°C 以上的潤滑劑，即使在 40°C 75%RH 之穩定性試驗條件下，阿普司特水合物的結晶轉變亦會受到抑制，其結果，可抑制溶析延遲。

【0030】 〔含阿普司特水合物製劑〕

【0031】 在本發明之一實施型態中，含阿普司特水合物製劑包含阿普司特水合物與熔點 220°C 以上的潤滑劑。

【0032】 本實施型態之阿普司特係 (+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺醯基乙基]-4-乙醯基胺基異吡啶啉-1,3-二酮之一水合物型態。阿普司特一水合物在粉末 X 射線繞射法 (XRD 法)

中於 2θ 具有 5.4° 、 7.5° 、 8.5° 、 9.9° 、 14.1° 、 14.9° 、 16.7° 、 16.9° 、 17.7° 、 19.7° 、 21.6° 、 22.5° 、 22.8° 、 24.0° 、 25.5° 、 27.2° 及 $28.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 之特徵尖峰。此等尖峰之中， 5.4° 、 7.5° 及 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 之尖峰在粉末 X 射線繞射圖案中不會與源自本實施型態之添加劑的尖峰重疊，而對一水合物可作為特徵的尖峰，利用於製劑中之阿普司特之晶形的鑑定。在含阿普司特水合物製劑中之阿普司特的含量能夠因應所期待之治療效果而適當選擇，但舉例而言，於含阿普司特水合物製劑之 1 錠中以阿普司特而言包含 10 mg、20 mg 或 30 mg。

【0033】 係為無水物之晶形 II 的阿普司特在 XRD 法中於 2θ 具有 11.2° 、 13.2° 、 13.5° 、 13.8° 及 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 之特徵尖峰。此等尖峰之中， 11.2° 及 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 在粉末 X 射線繞射圖案中不會與源自本實施型態之阿普司特水合物或添加劑的尖峰重疊，而對晶形 II 可作為特徵的尖峰，利用於製劑中之阿普司特之晶形的鑑定。本實施型態之含阿普司特水合物製劑以在粉末 X 射線繞射圖案中未於 11.2° 及 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 偵測到尖峰為佳。

【0034】 在一實施型態中，含阿普司特水合物製劑包含潤滑劑。本實施型態之潤滑劑的熔點為 220°C 以上。作為潤滑劑，舉例而言，以反丁烯二酸硬脂酯鈉或滑石為佳，以反丁烯二酸硬脂酯鈉為較佳。在含阿普司特水合物製劑中之潤滑劑的含量並不特別限定，但舉例而言，以在相對於阿普司特水合物為 3% 以上之範圍含有為佳。在本實施型態中，特定之潤滑劑可抑制含阿普司特水

合物製劑之阿普司特水合物的結晶轉變及溶析延遲。

【0035】 在一實施型態中，含阿普司特水合物製劑可包含必需之添加劑。作為添加劑，可列舉：賦形劑、結合劑、崩散劑、著色劑等。添加劑可單獨使用 1 種，或者組合 2 種以上使用。並且，在 2 種以上的情況下，亦可含有預先將多個添加劑混合而造粒之所謂的預混添加劑。

【0036】 作為賦形劑，可列舉例如：澱粉、結晶纖維素、纖維素衍生物及其鹽、糊精、乳糖水合物、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、繭糖、無水磷酸氫鈣、白糖、滑石（天然水合矽酸鎂）、高嶺土、沉澱碳酸鈣、氯化鈉、氧化鈦、輕質無水矽酸、鋁偏矽酸鎂等，但並非受限於此等者。作為賦形劑，舉例而言，以包含選自由乳糖水合物、結晶纖維素及 D-甘露醇而成之群組之一者以上為佳。

【0037】 作為結合劑，可列舉例如：澱粉、糊精、黃耆膠、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羥丙纖維素、結晶纖維素、羥丙甲纖維素、乙基纖維素、甲基丙烯酸共聚物、白糖、水飴、阿拉伯膠等，但並非受限於此等者。

【0038】 作為崩散劑，可列舉例如：澱粉、結晶纖維素、羧甲纖維素鈣、交聯聚乙烯吡咯烷酮、低取代度羥丙纖維素、羧甲澱粉鈉、交聯羧甲纖維素鈉、羧甲纖維素、洋菜粉等，但並非受限於此等者。作為崩散劑，舉例而言，以包含選自交聯羧甲纖維素

鈉或羧甲澱粉鈉之一者以上為佳。

【0039】 作為著色劑，可列舉例如：三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑色氧化鐵、焦油色素等，但並非受限於此等者。

【0040】 在本實施型態中，含阿普司特水合物製劑可依循在藥學領域中眾所周知之製造方法來製造。在本實施型態中之含阿普司特水合物製劑的製造方法藉由首先將阿普司特水合物、熔點 220°C 以上的潤滑劑與選自上述之添加劑均質混合，將所獲得之混合物壓錠來製造。然而並不受限於此，包含阿普司特水合物、熔點 220°C 以上的潤滑劑與選自上述之添加劑的混合物亦可使用提前造粒者。此造粒物亦可視需求含有賦形劑、結合劑、崩散劑、著色劑等添加劑。並且，亦可使用不含阿普司特水合物的造粒物。造粒方法只要係在藥學領域中眾所周知的方法即可，可列舉攪拌造粒法、流動層造粒法、轉動造粒法、壓縮造粒法、擠製造粒法、熔融造粒法、噴霧造粒法等。造粒方法在簡便上以攪拌造粒法或流動層造粒法為較佳。

【0041】 在本實施型態中，含阿普司特水合物製劑可藉由以通常使用之壓錠機壓縮成形來製造。關於成形，任何形狀皆可採用，可成形為例如錠劑形、橢圓形、球形、棒狀之形狀。

【0042】 在本實施型態中，含阿普司特水合物製劑亦可為膜衣部所包衣。素錠部與膜衣部亦可直接接觸。一實施型態相關之膜衣部可列舉例如：羥丙甲纖維素、聚乙二醇、滑石等，但並非

受限於此等者。

【0043】 在本實施型態中之含阿普司特水合物製劑的製造方法藉由加入反丁烯二酸硬脂酯鈉或滑石作為熔點 220°C 以上的潤滑劑，可抑制阿普司特水合物的結晶轉變及溶析延遲。

【0044】 『實施例』

【0045】 茲揭示於上已述之本發明相關之具體的實施例及試驗結果並詳細說明。

【0046】 [參考例 1]

【0047】 將阿普司特一水合物在 60°C 60%RH 開放系統之條件下儲存 2 週。對於儲存前（初始）及儲存後（60°C 60%RH 開放 2W）的阿普司特一水合物，透過 XRD 法評價晶形。

【0048】 （XRD 條件）

【0049】 粉末 X 射線繞射裝置：D8 ADVANCE (Bruker 公司)

【0050】 量測條件：

管球：Cu、管電壓：40 kV、管電流：40 mA、量測範圍：5° ~ 30°、掃描速度：0.1 秒 / 步、步幅大小：0.005°

【0051】 在各繞射角度（2θ）之繞射 X 射線強度的線圖（粉末 X 射線繞射圖案）繪示於圖 1。

【0052】 如圖 1 所示，阿普司特一水合物於在 60°C 60%RH 開放系統之條件下儲存 2 週的情況下，5.4°、7.5°及 8.5°的尖峰縮小，11.2°及 13.5°的尖峰增大。可知於在 60°C 60%RH 開放系統之

條件下儲存 2 週的情況下，阿普司特一水合物結晶轉變為晶形 II。

【0053】 [實施例 1]

【0054】 加入阿普司特一水合物 31.17 mg、乳糖水合物 (Freund Corporation , Dilactose S) 136.63 mg、結晶纖維素 (旭化成股份有限公司 , PH-102) 60 mg、交聯羧甲纖維素鈉 (FCM International , Ac-Di-Sol (註冊商標)) 7.2 mg、反丁烯二酸硬脂酯鈉 (SSF (Sodium Stearyl Fumarate) , JRS Pharma , PRUV (註冊商標)) 5.0 mg 並混合後，使用旋轉式壓錠機 (菊水製作所) 以一錠為 240 mg 來壓錠。

【0055】 [實施例 2]

【0056】 除了將潤滑劑自反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為滑石以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得實施例 2 之含阿普司特水合物製劑。

【0057】 [實施例 3]

【0058】 除了將反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為 1.0 mg 並做成一錠為 236 mg 以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得實施例 3 之含阿普司特水合物製劑。

【0059】 [實施例 4]

【0060】 除了將反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為 10.0 mg 並做成一錠為 245 mg 以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得實施例 4 之含阿普司特水合物製劑。

【0061】〔實施例 5〕

【0062】除了將乳糖水合物變更為 D-甘露醇（Freund Corporation, Granutol S）以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得實施例 5 之含阿普司特水合物製劑。

【0063】〔實施例 6〕

【0064】除了將交聯羧甲纖維素鈉變更為羧甲澱粉鈉（DFE Pharma B.V., Primojel（註冊商標））以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得實施例 6 之含阿普司特水合物製劑。

【0065】〔實施例 7〕

【0066】除了不含結晶纖維素並將乳糖水合物變更為 196.63 mg 以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得實施例 7 之含阿普司特水合物製劑。

【0067】〔實施例 8〕

【0068】除了將交聯羧甲纖維素鈉增量為 19.2 mg 並將乳糖水合物變更為 154.63 mg 以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得實施例 8 之含阿普司特水合物製劑。

【0069】〔比較例 1〕

【0070】除了將潤滑劑自反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為硫酸月桂酯鈉（SDS（Sodium Dodecyl Sulfate），花王股份有限公司，EMAL 0S）以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得比較例 1 之含阿普司特水合物製劑。

【0071】〔比較例 2〕

【0072】除了將潤滑劑自反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為硬脂酸鎂（St-Mg，太平化學產業股份有限公司）以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得比較例 2 之含阿普司特水合物製劑。

【0073】〔比較例 3〕

【0074】除了將潤滑劑自反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為硬脂酸鈣（Ca-St，日油股份有限公司）以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得比較例 3 之含阿普司特水合物製劑。

【0075】〔比較例 4〕

【0076】除了將潤滑劑自反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為硬脂酸（St，日油股份有限公司）以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得比較例 4 之含阿普司特水合物製劑。

【0077】〔比較例 5〕

【0078】除了將潤滑劑自反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為硬化油（Freund Corporation）以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得比較例 5 之含阿普司特水合物製劑。

【0079】〔比較例 6〕

【0080】除了將潤滑劑自反丁烯二酸硬脂酯鈉變更為脂肪酸蔗糖酯（Mitsubishi-Chemical Foods Corporation）以外，藉由與實施例 1 相同的製造方法，獲得比較例 6 之含阿普司特水合物製劑。

【0081】〔穩定性試驗條件〕

【0082】 將在實施例 1~8 及比較例 1~6 獲得之各含阿普司特水合物製劑在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月。

【0083】 [潤滑劑之討論]

【0084】 對於實施例 1、2、比較例 1、2 之儲存前及儲存後的含阿普司特水合物製劑，在與參考例 1 相同之條件下透過 XRD 法評價阿普司特的晶形。作為結晶轉變的判定基準，於在阿普司特一水合物為特徵的 5.4° 、 7.5° 及 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 的尖峰縮小並偵測到在晶形 II 為特徵的 11.2° 及 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 的尖峰之情況下，判斷自一水合物轉變為晶形 II 發生。實施例 1、2、比較例 1、2 之儲存前（初始）及儲存後（40°C 75%RH 1M）的阿普司特之晶形的評價與各實施例及比較例所使用之潤滑劑的熔點繪示於圖 2。此外，對於在圖 2 中之晶形的評價，無關乎製劑中之一水合物的殘存量，滿足上述判定基準者記載為晶形 II。再者，實施例 1、2、比較例 1、2 之儲存前（初始）及儲存後（40°C 75%RH 1M）的阿普司特之在各繞射角度（ 2θ ）之繞射 X 射線強度的線圖（粉末 X 射線繞射圖案）繪示於圖 3。

【0085】 如圖 2 及 3 所示，實施例 1 及 2 之含阿普司特水合物製劑，即使於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，亦不會結晶轉變。比較例 1 及 2 之含阿普司特水合物製劑於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下， 5.4° 、 7.5° 及 8.5° 的尖峰縮小， 11.2° 及 13.5° 的尖峰增大。由以上可知，於在 40°C

75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，包含熔點 220°C 以上之潤滑劑的實施例 1 及 2 之含阿普司特水合物製劑中的阿普司特一水合物不會結晶轉變為晶形 II。另一方面，可知包含熔點未達 220°C 之潤滑劑的比較例 1 及 2 之含阿普司特水合物製劑中的阿普司特一水合物結晶轉變為晶形 II。

【0086】 對於實施例 1、2、比較例 1、2 之儲存前及儲存後的含阿普司特水合物製劑，量測溶析率。

【0087】 (溶析試驗)

【0088】 使用溶析試驗器(富山產業股份有限公司製)，遵照第十七版日本藥典之溶析試驗第 2 法(攪拌法，每分鐘 50 轉)，於試驗液使用添加了 0.1% 聚山梨醇酯的馬奎班緩衝液(McIlvaine buffer) (pH 4) 900 mL，對於各含阿普司特水合物製劑進行溶析試驗。在自溶析試驗開始起 60 分鐘與 360 分鐘之儲存前的含阿普司特水合物製劑之溶析率與儲存後的含阿普司特水合物製劑之溶析率的差分繪示於圖 4。繪示實施例 1 之儲存前(初始)及儲存後(40°C 75%RH 1M)的含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表繪示於圖 5。實施例 2 之儲存前(初始)及儲存後(40°C 75%RH 1M)的含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表繪示於圖 6。實施例 1 與比較例 1 及 2 之儲存前(初始)及儲存後(40°C 75%RH 1M)的含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表繪示於圖 7。

【0089】 如圖 4 至圖 7 所示，包含熔點 220°C 以上之潤滑劑的

實施例 1 及 2 之含阿普司特水合物製劑，即使於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，相較於儲存前，亦不會發生溶析延遲。另一方面，包含熔點未達 220°C 之潤滑劑的比較例 1 及 2 之含阿普司特水合物製劑，於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，相較於儲存前，發生了溶析延遲。此結果與結晶轉變的結果一致，可知若製劑中之阿普司特一水合物轉變為晶形 II，則會發生溶析延遲。

【0090】 對於比較例 3~6 之儲存前及儲存後的含阿普司特水合物製劑，亦在與參考例 1 相同之條件下透過 XRD 法評價阿普司特的晶形。比較例 3~6 之儲存前(初始)及儲存後(40°C 75%RH 1M)的阿普司特之晶形的評價與各比較例所使用之潤滑劑的熔點繪示於圖 8。

【0091】 如圖 8 所示，可知包含熔點未達 220°C 之潤滑劑的比較例 3~6 之含阿普司特水合物製劑，於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，結晶轉變為晶形 II。

【0092】 對於比較例 3~6 之儲存前及儲存後的含阿普司特水合物製劑，亦在與實施例 1 相同之條件下量測溶析率。在自溶析試驗開始起至 60 分鐘與 360 分鐘之儲存前的含阿普司特水合物製劑之溶析率與儲存後的含阿普司特水合物製劑之溶析率的差分繪示於圖 9。

【0093】 如圖 9 所示，包含熔點未達 220°C 之潤滑劑的比較例

3~6 之含阿普司特水合物製劑，於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，相較於儲存前，發生了溶析延遲。此結果與結晶轉變的結果一致，可知若製劑中之阿普司特一水合物轉變為晶形 II，則會發生溶析延遲。

【0094】 [摻含量之討論]

【0095】 對於潤滑劑(反丁烯二酸硬脂酯鈉)之摻含量相異的實施例 1、3、4 之儲存前(初始)及儲存後的含阿普司特水合物製劑，在與參考例 1 相同之條件下透過 XRD 法評價阿普司特的晶形。實施例 1、3、4 之儲存前(初始)及儲存後(40°C 75%RH 1M)的阿普司特之在各繞射角度(2 θ)之繞射 X 射線強度的線圖(粉末 X 射線繞射圖案)繪示於圖 10。

【0096】 如圖 10 所示，實施例 1、3、4 之含阿普司特水合物製劑，即使於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，皆未偵測到 11.2°及 13.5°的尖峰。在實施例 1、3、4 之含阿普司特水合物製劑中，於由潤滑劑之摻含量之差所致之結晶轉變抑制效果幾乎看不到差異。

【0097】 對於實施例 1、3、4 之儲存前及儲存後的含阿普司特水合物製劑，在與實施例 1 相同之條件下量測溶析率。儲存前(初始)及儲存後的含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表繪示於圖 11。

【0098】 如圖 11 所示，實施例 1、3、4 之含阿普司特水合物

製劑，即使於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，相較於儲存前，皆未發生溶析延遲。在實施例 1、3、4 之含阿普司特水合物製劑中，於由潤滑劑之摻含量之差所致之溶析延遲抑制效果幾乎看不到差異。此結果與結晶轉變的結果一致，可知若製劑中之阿普司特一水合物未轉變為晶形 II，則不會發生溶析延遲。

【0099】 [添加劑之討論]

【0100】 對於潤滑劑以外之添加劑的種類或摻含量相異之實施例 1、5~8 之儲存前（初始）及儲存後的含阿普司特水合物製劑，在與參考例 1 相同之條件下透過 XRD 法評價阿普司特之晶形。實施例 1、5~8 之儲存前（初始）及儲存後（40°C 75%RH 1M）的阿普司特之在各繞射角度（ 2θ ）之繞射 X 射線強度的線圖（粉末 X 射線繞射圖案）繪示於圖 12。

【0101】 如圖 12 所示，實施例 1、5~8 之含阿普司特水合物製劑，於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，皆未看到 5.4°、7.5°及 8.5°的尖峰的縮小且未偵測到 11.2°及 13.5°的尖峰。在實施例 1、5~8 之含阿普司特水合物製劑中，幾乎看不到潤滑劑以外之添加劑的種類或摻含量之差對結晶轉變造成的影響。

【0102】 對於實施例 5~8 之儲存前及儲存後的含阿普司特水合物製劑，亦在與實施例 1 相同之條件下量測溶析率。

【0103】 （溶析試驗）

【0104】 實施例 5 之儲存前（初始）及儲存後（40°C 75%RH 1M）的含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表繪示於圖 13。實施例 6 之儲存前（初始）及儲存後（40°C 75%RH 1M）的含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表繪示於圖 14。實施例 7 之儲存前（初始）及儲存後（40°C 75%RH 1M）的含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表繪示於圖 15。實施例 8 之儲存前（初始）及儲存後（40°C 75%RH 1M）的含阿普司特水合物製劑之溶析率的圖表繪示於圖 16。

【0105】 如圖 13 至圖 16 所示，實施例 5~8 之含阿普司特水合物製劑如同實施例 1，即使於在 40°C 75%RH 之條件下儲存 1 個月的情況下，亦不會發生溶析延遲。在實施例 1、5~8 之含阿普司特水合物製劑中，幾乎看不到潤滑劑以外之添加劑的種類或摻含量之差對溶析延遲造成的影響。此結果與結晶轉變的結果一致，可知若製劑中之阿普司特一水合物未轉變為晶形 II，則不會發生溶析延遲。

【0106】 即使係與由於上已述之各實施型態之態樣所促成之作用效果相異的其他作用效果，對於自本說明書之記載顯而易知者，或對於本發明所屬技術領域中具有通常知識者而言得輕易預測者，自當理解為由本發明所促成者

【符號說明】

【0107】 無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種含阿普司特（apremilast）水合物製劑，其包含

阿普司特水合物與

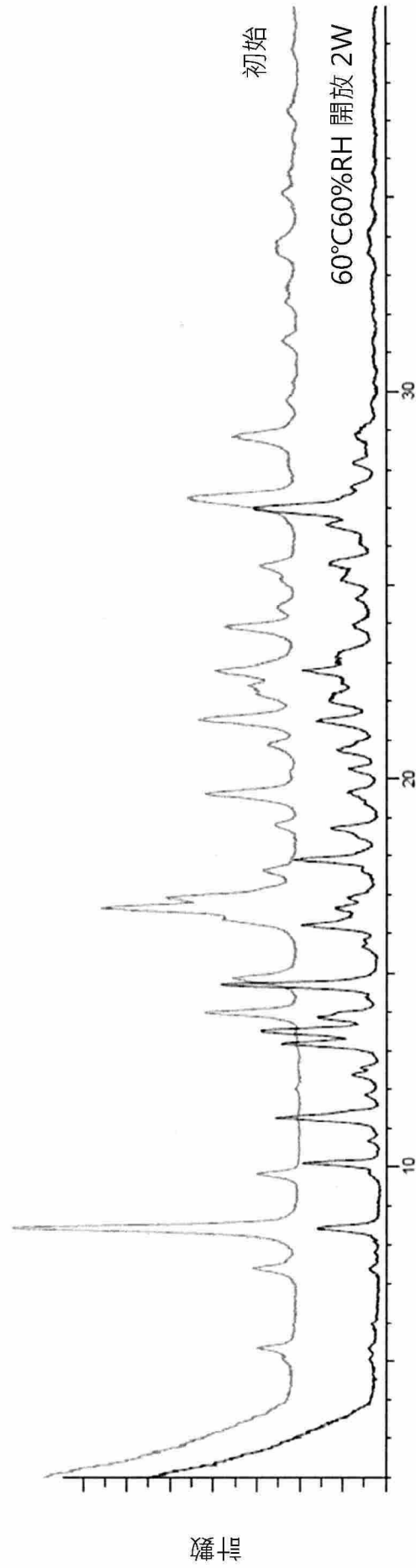
熔點 220°C 以上的潤滑劑。

【請求項2】 如請求項 1 所述之含阿普司特水合物製劑，其中前述潤滑劑係反丁烯二酸硬脂酯鈉或滑石。

【請求項3】 如請求項 1 所述之含阿普司特水合物製劑，其中前述潤滑劑係反丁烯二酸硬脂酯鈉。

【請求項4】 如請求項 3 所述之含阿普司特水合物製劑，其包含相對於前述阿普司特水合物為 3% 以上的前述反丁烯二酸硬脂酯鈉。

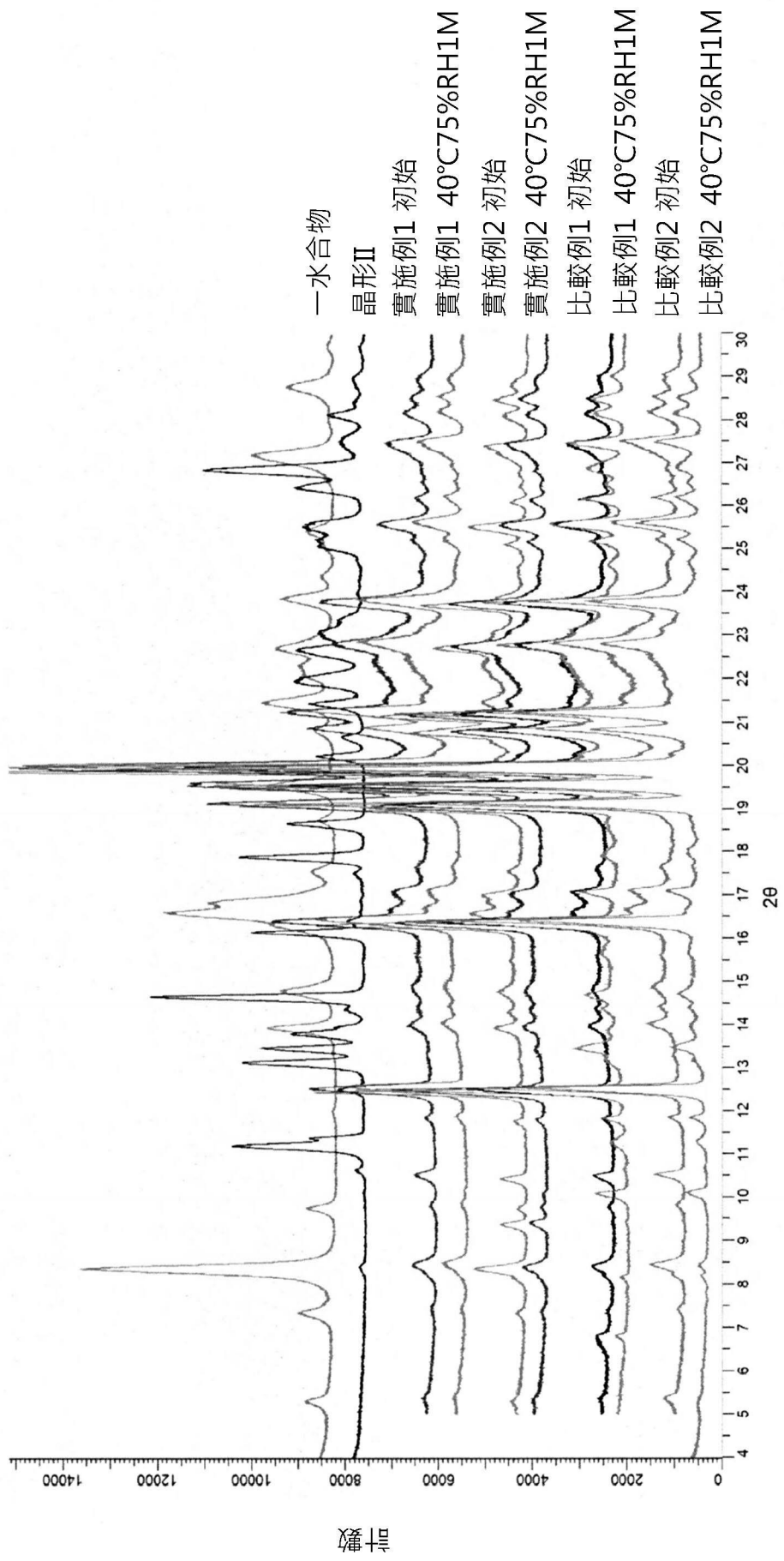
【發明圖式】



【圖1】

	實施例1	實施例2	比較例1	比較例2
潤滑劑	SSF	滑石	SDS	St-Mg
熔點(°C)	224-225	900-1000	206	88
初始	一水合物	一水合物	一水合物	一水合物
40°C75%RH1M	一水合物	一水合物	晶形II	晶形II

【圖2】

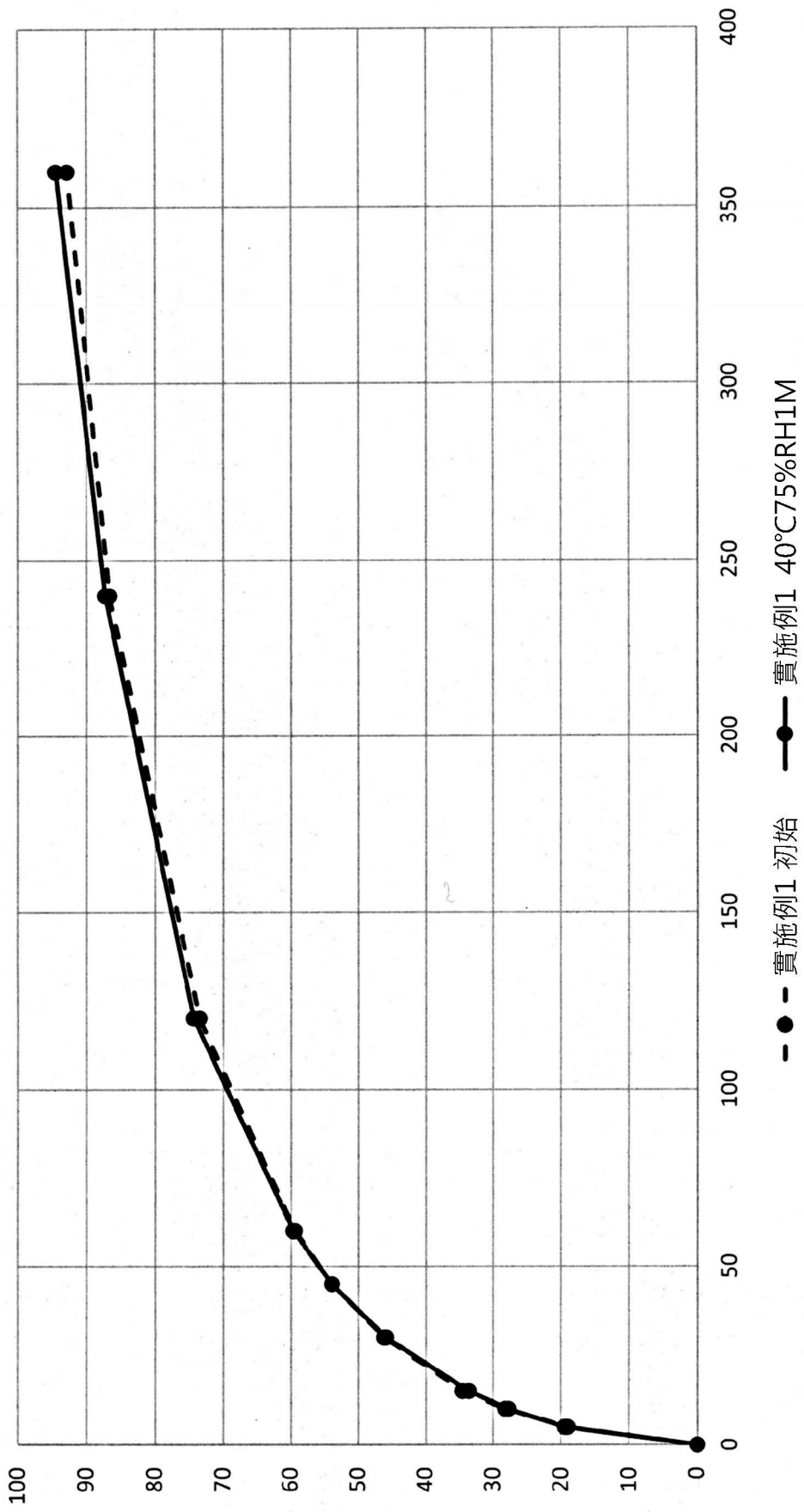


【圖3】

	實施例1	實施例2	比較例1	比較例2
潤滑劑	SSF	滑石	SDS	St-Mg
40°C75%RH1M / 60分鐘之值	+0.2%	-5.3%	-21.2%	-15.1%
40°C75%RH1M / 360分鐘之值	+1.6%	-1.8%	-29.2%	-22.4%

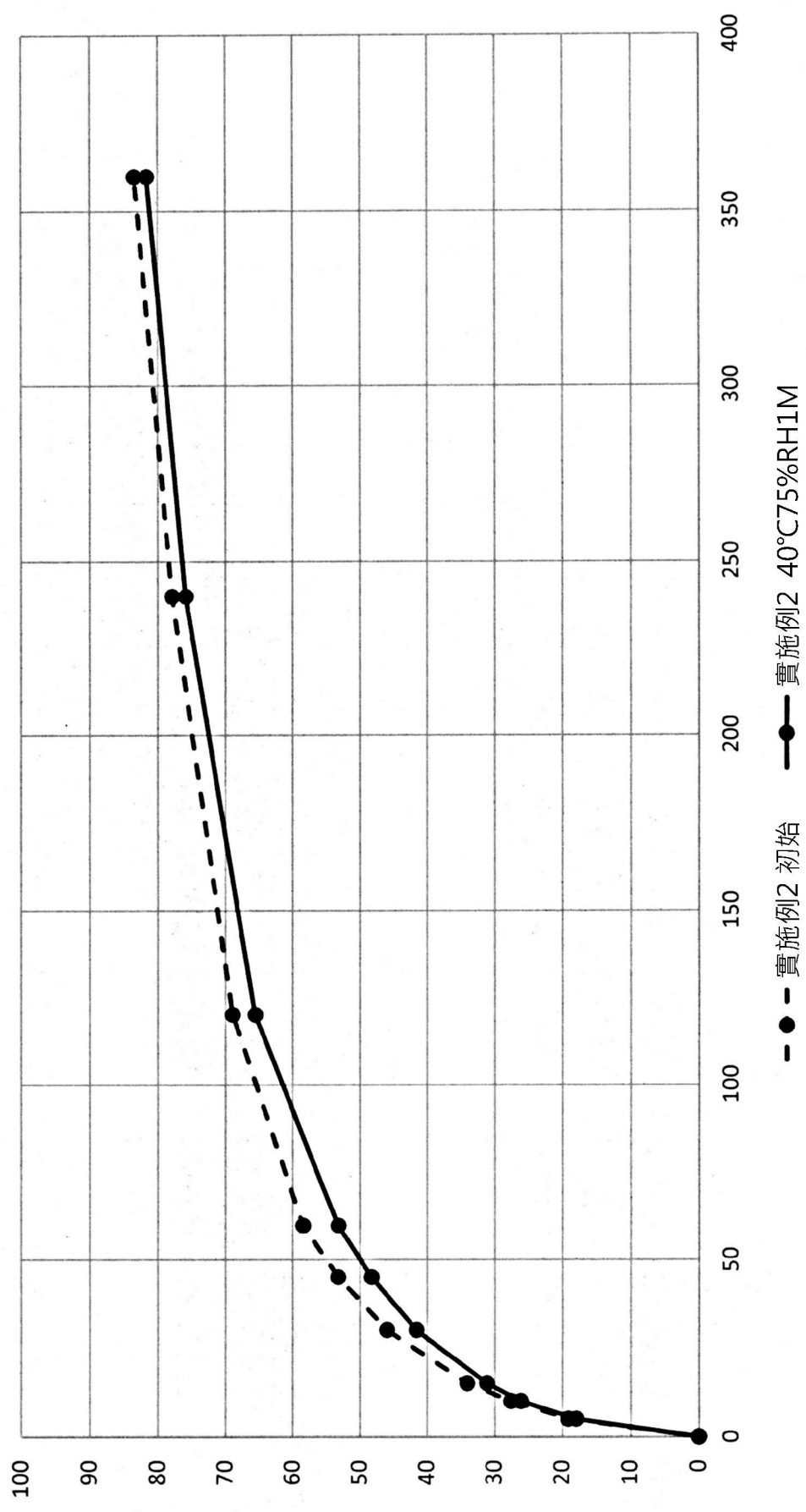
【圖4】

實施例1



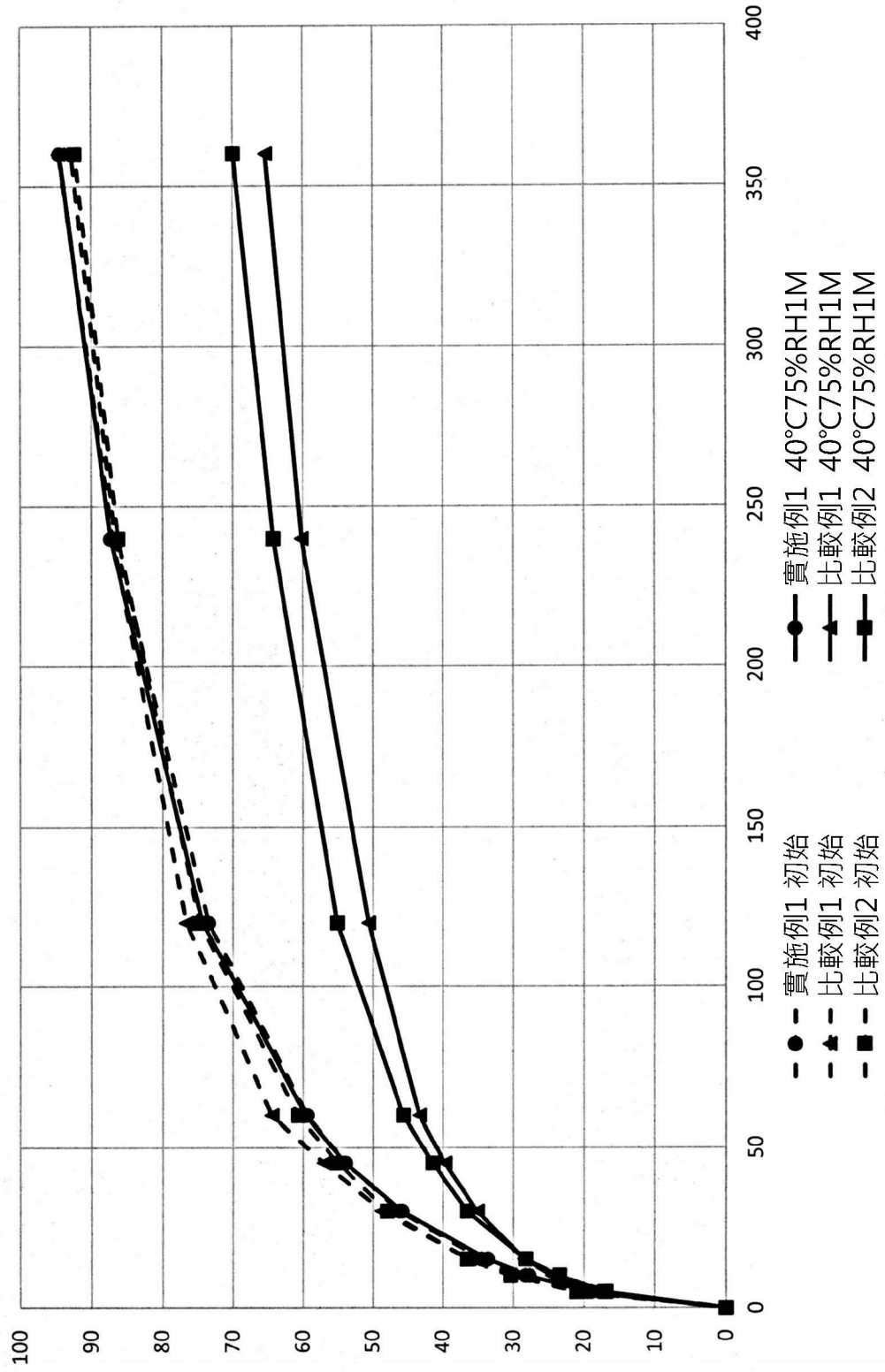
【圖5】

實施例2



【圖6】

實施例1與比較例1、2



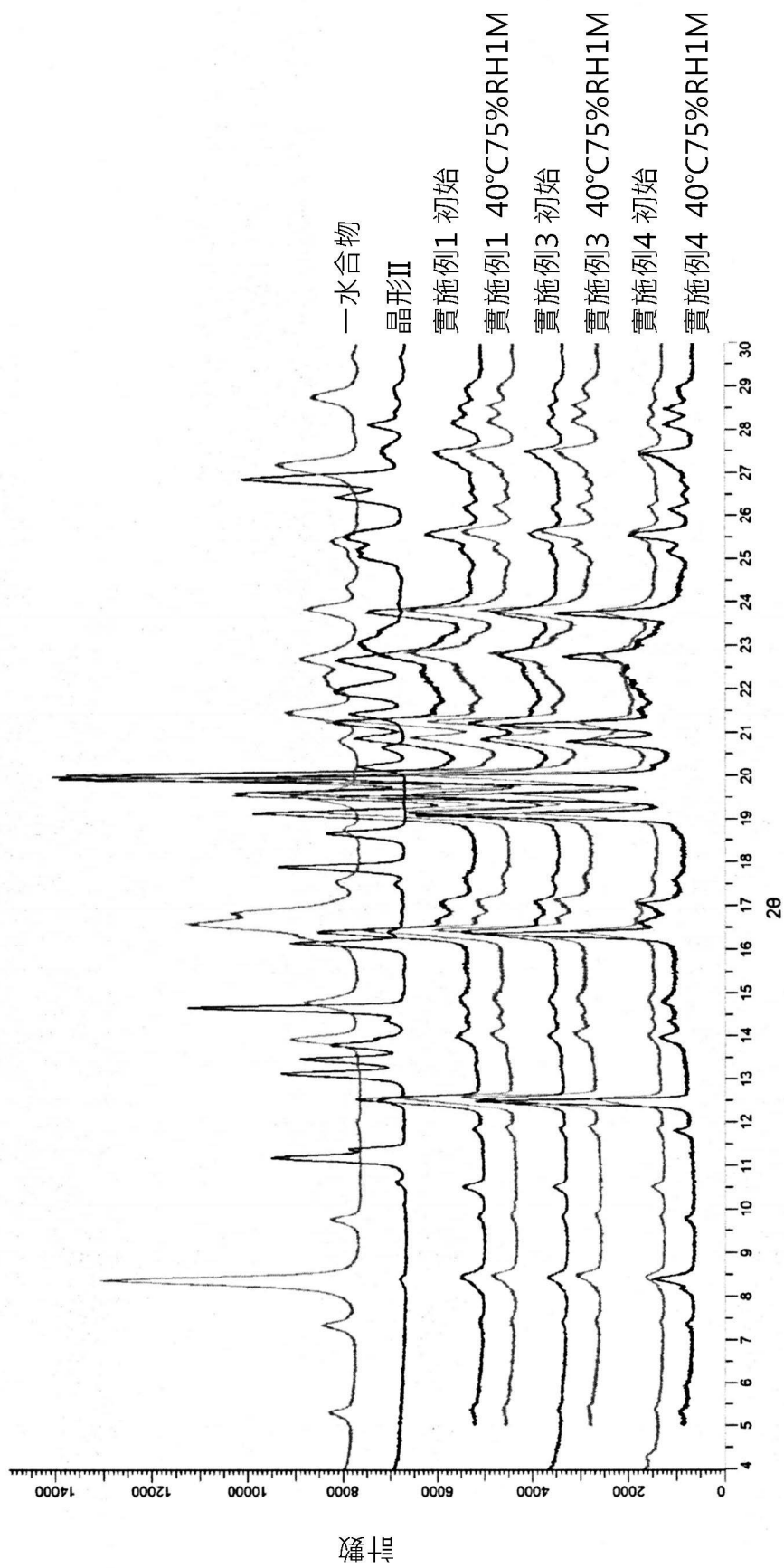
【圖7】

實施例No.	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
熔點(°C)	147-149	69.3	86	65
潤滑劑	Ca-St	St	硬化油	脂肪酸蔗糖酯
初始	一水合物	一水合物	一水合物	一水合物
40°C75%RH1M	晶形II	晶形II	晶形II	晶形II

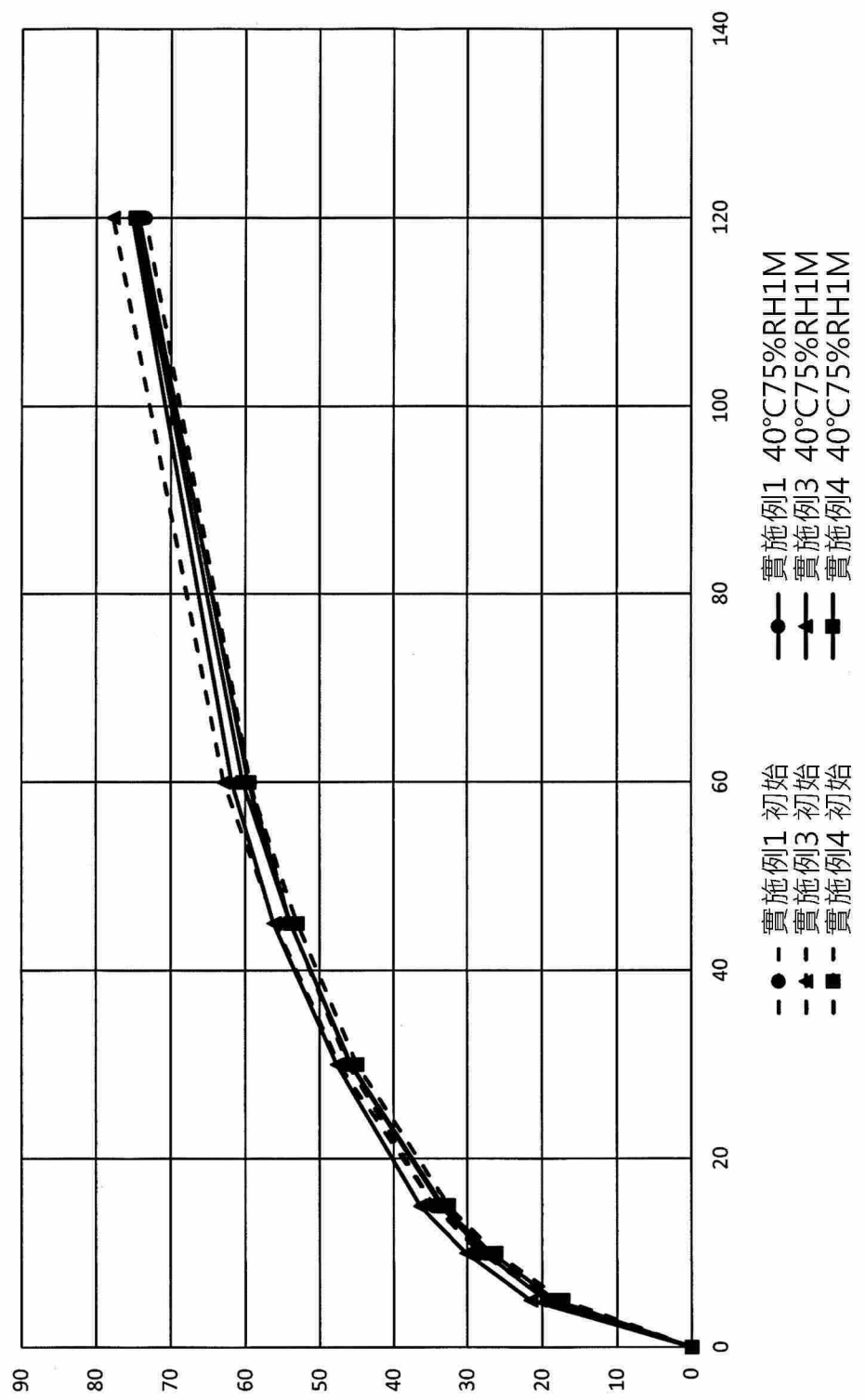
【圖8】

	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
潤滑劑	Ca-St	St	硬化油	脂肪酸蔗糖酯
40°C75%RH1M / 60分鐘之值	-17.3%	-18.1%	-13.5%	-10.2%
40°C75%RH1M / 360分鐘之值	-25.0%	-26.1%	-17.8%	-21.7%

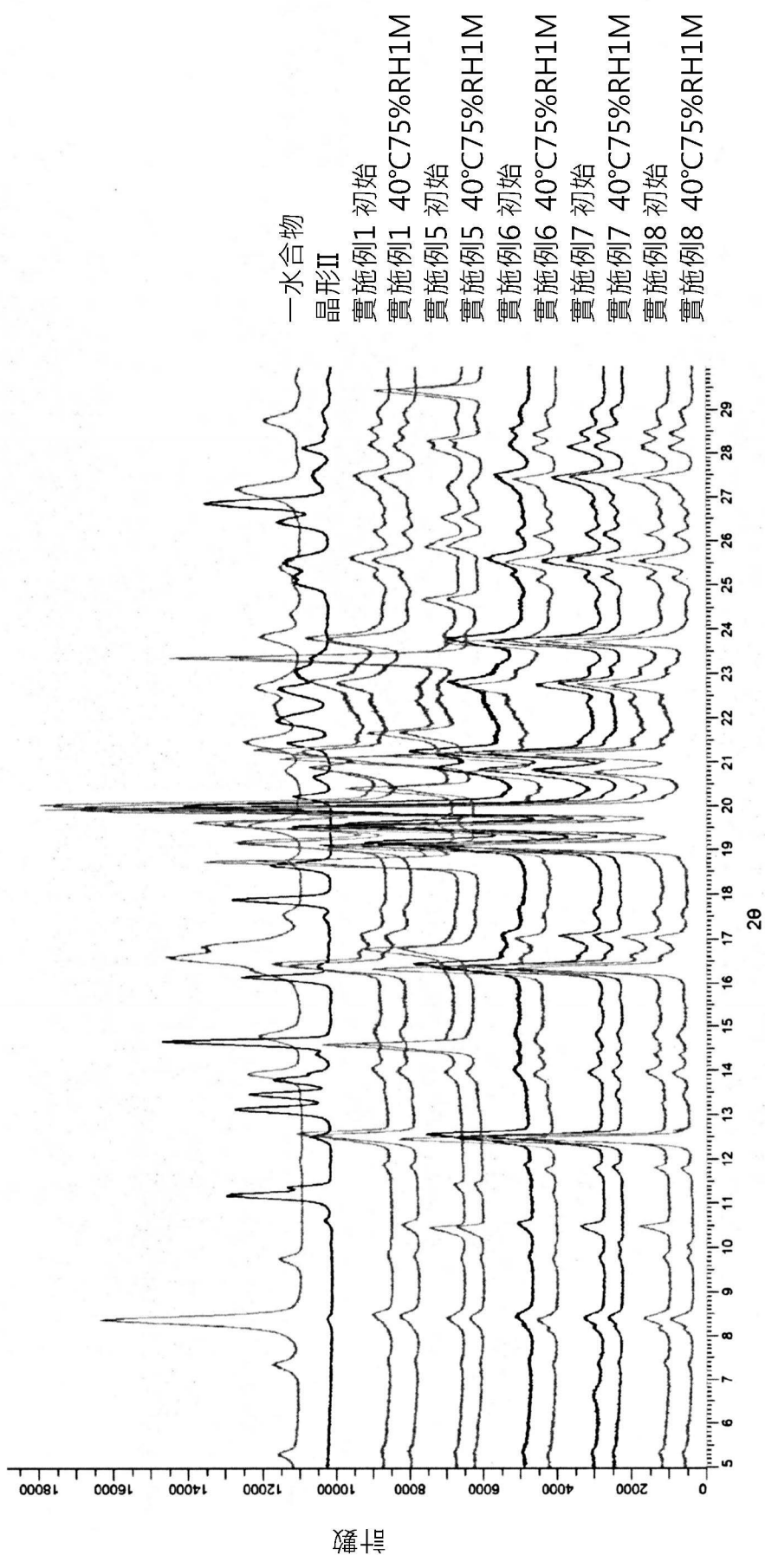
【圖9】



【圖10】

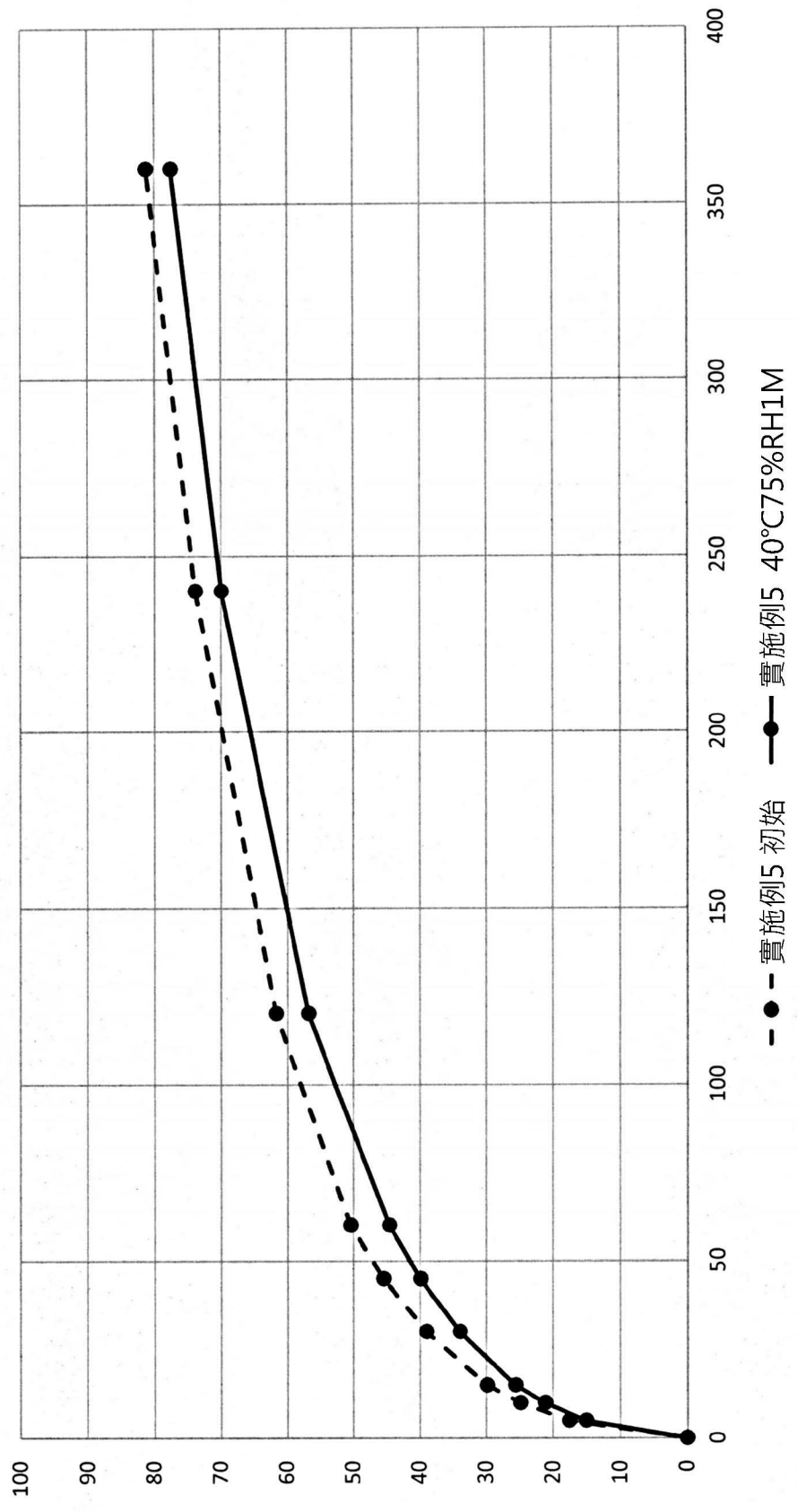


【圖11】



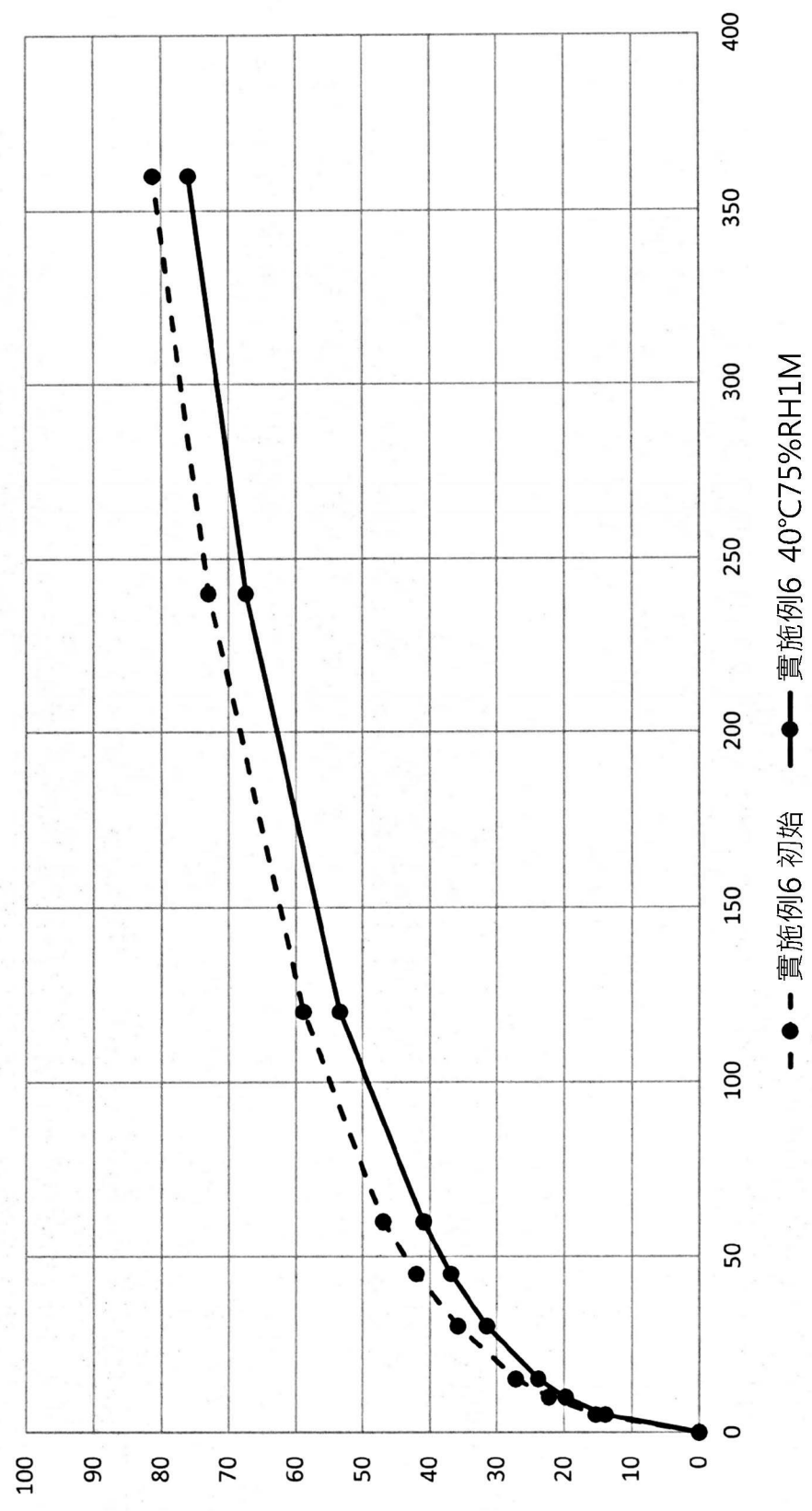
【圖12】

實施例5



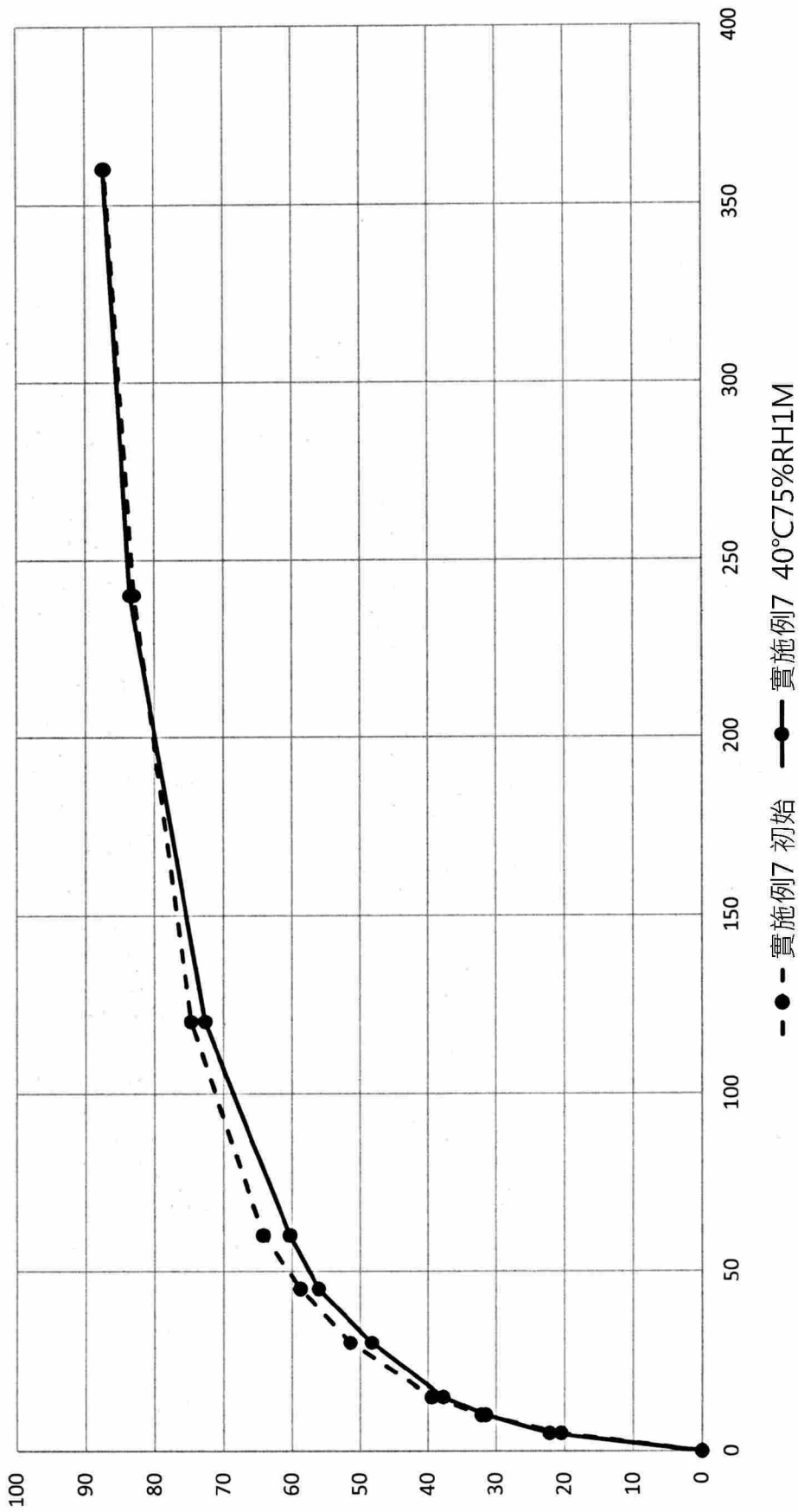
【圖13】

實施例6



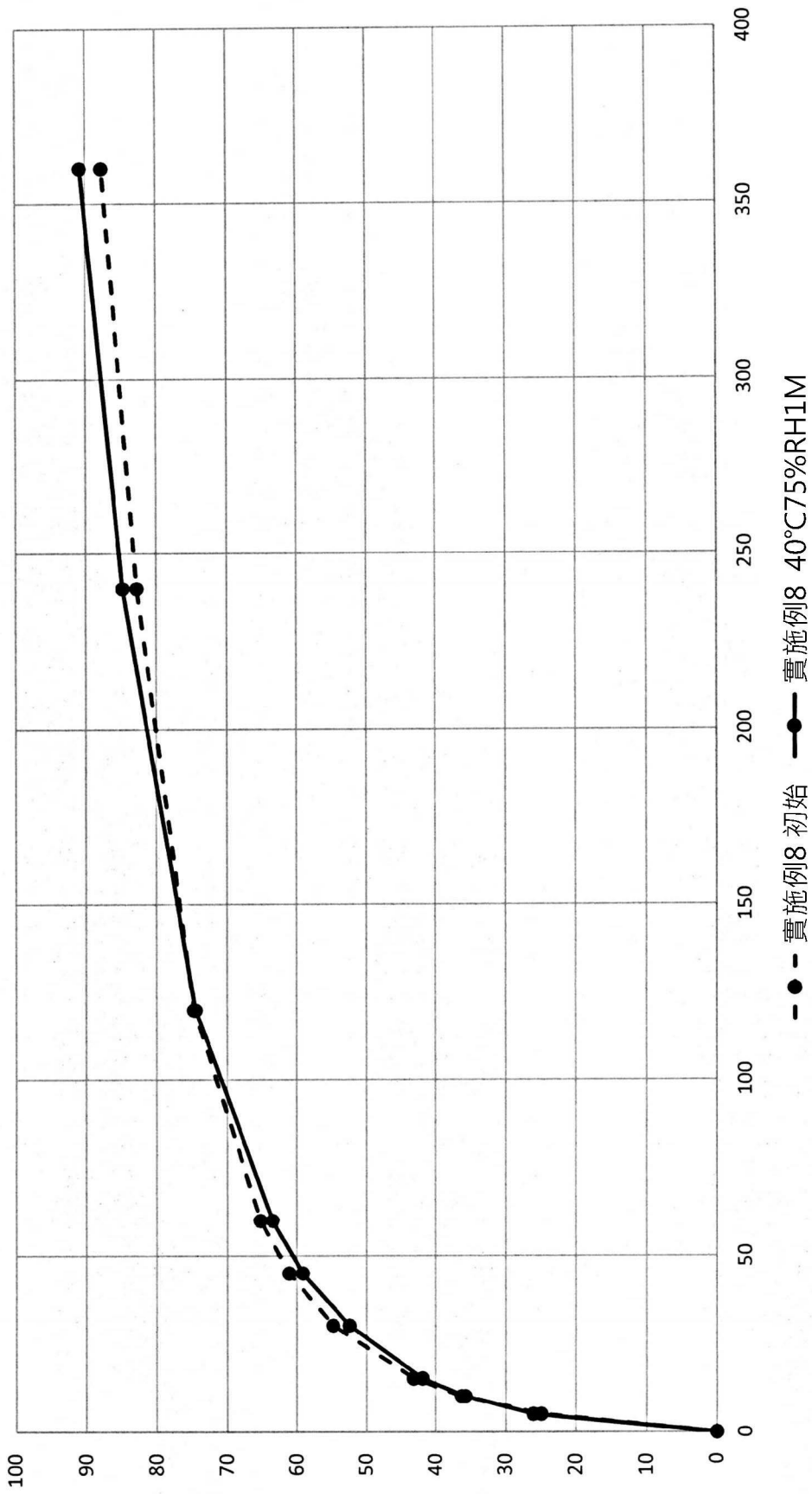
【圖14】

實施例7



【圖15】

實施例8



【圖16】