



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I805599 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：107125542

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 24 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/444 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/07/25 美國

62/536,574

(71)申請人：美商第一三共公司(美國) DAIICHI SANKYO, INC. (US)

美國

日商第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

(JP)

日本

(72)發明人：伊布拉辛 普拉哈 N IBRAHIM, PRABHA N. (US)；雷薩伊 哈米得 REZAEI, HAMID (US)；威索 蓋瑞 康納德 VISOR, GARY CONARD (US)；加茂倫有 KAMO, TOMOARI (JP)；山小瀨浩 YAMAKOSE, HIROSHI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/179415A1

期刊 WILLIAM D. TAP ET AL Structure-Guided Blockade of CSF1R Kinase in Tenosynovial Giant-Cell Tumor THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 375 (5) THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2015 428-437

審查人員：江盈盈

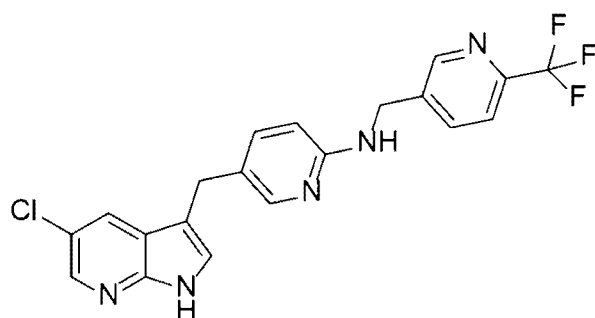
申請專利範圍項數：17 項 圖式數：8 共 84 頁

(54)名稱

激酶調節化合物之調配物

(57)摘要

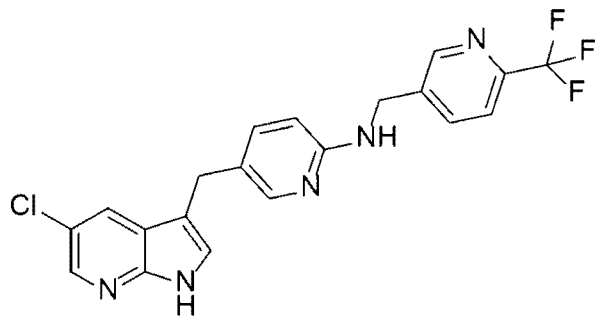
本發明提供包含具有以下結構之化合物 I：



化合物I

或其醫藥學上可接受之鹽、及增溶劑的組合物；製造該組合物之方法；以及使用該組合物之方法。

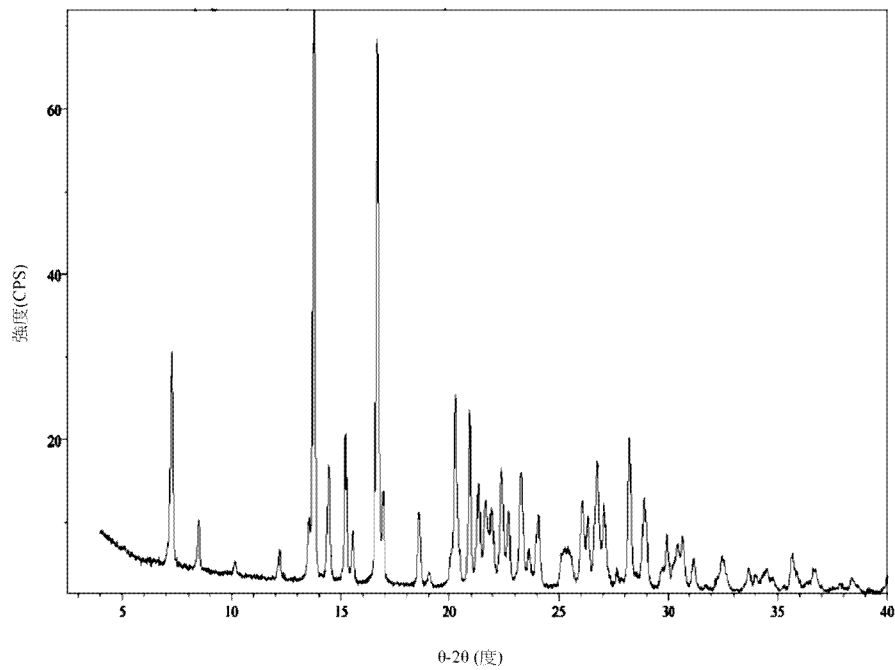
Provided are compositions comprising Compound I having the following structure:



Compound I

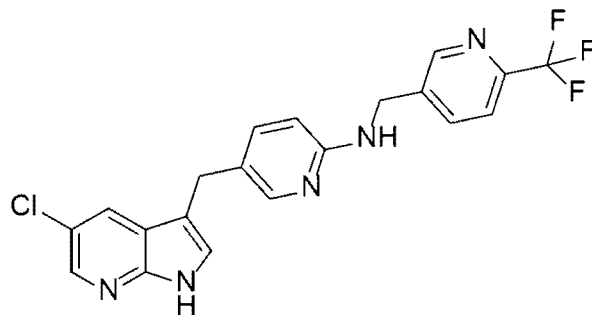
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a solubilizing agent; methods of making the same; and methods of using the same.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



化合物I



I805599

【發明摘要】

【中文發明名稱】

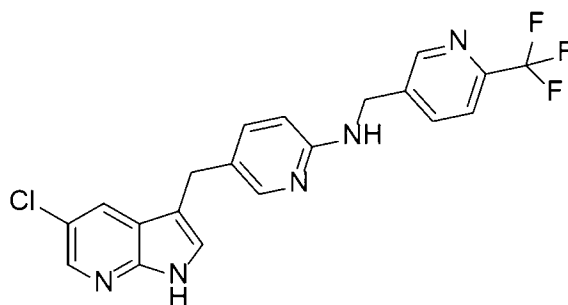
激酶調節化合物之調配物

【英文發明名稱】

FORMULATIONS OF A COMPOUND MODULATING KINASES

【中文】

本發明提供包含具有以下結構之化合物I：

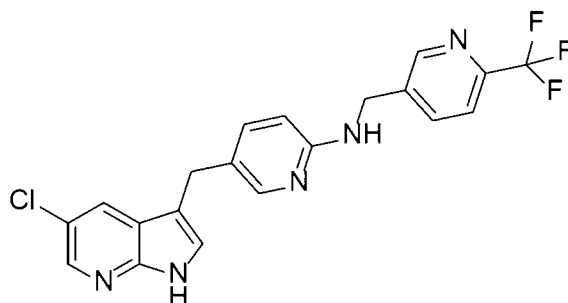


化合物I

或其醫藥學上可接受之鹽、及增溶劑的組合物；製造該組合物之方法；以及使用該組合物之方法。

【英文】

Provided are compositions comprising Compound I having the following structure:



Compound I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a solubilizing agent; methods of making the same; and methods of using the same.

第 1 頁(發明摘要)

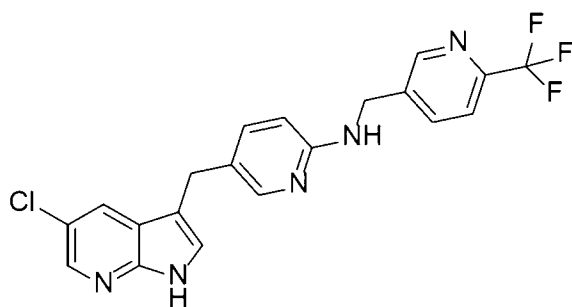
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化合物I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

激酶調節化合物之調配物

【英文發明名稱】

FORMULATIONS OF A COMPOUND MODULATING KINASES

【技術領域】

【0001】 所揭示的為適用於治療疾病之生物活性化合物之新組合物及製造此類組合物之方法。

【先前技術】

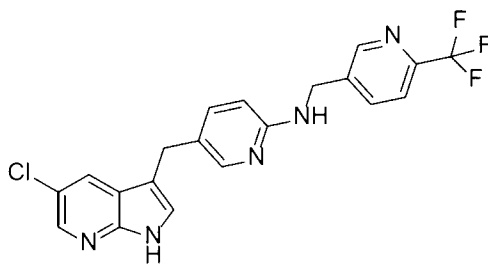
【0002】 CSF1R抑制劑為靶向CSF1R（巨噬細胞群落刺激因子之受體）之小分子受體酪胺酸激酶抑制劑。已知本發明之化合物I抑制CSF1R、c-Kit及FLT3。

【0003】 需要針對患有c-Kit及/或c-Fms介導之疾病或病況或處於該疾病或病況之風險下之個體的有效治療。用於治療此類疾病和病況之適合化合物包括本發明之化合物I，其揭示於美國專利7,893,075、美國公開案第2014-0037617號及美國公開案第2013-0274259號中，其全部揭示內容皆以全文引用之方式併入本文中。然而，化合物I之有效調配物在本文中所描述之特定調配物中係未知的。

【發明內容】

【0004】 本發明之組合物可用於經口投與至個體以用於治療藉由CSF1R、c-Kit及/或FLT3調節之疾病及病況。在某些實施例中，本發明之組合物具有經改良溶解概況。

【0005】 本發明係關於包含具有以下結構之化合物I：



化合物I，

或其醫藥學上可接受之鹽，及增溶劑的組合物。

【0006】 本發明之組合物包括具有化合物I之晶體形式，包括如本發明中所描述之化合物I之形式C的組合物。

【0007】 在另一實施例中，本發明之組合物進一步包含一或多種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。

【0008】 本發明亦係關於製造本發明之組合物的方法，其進一步改良組合物之溶解概況。

【0009】 本發明亦係關於藉由本發明之方法製得之組合物。

【0010】 本發明亦係關於治療由CSF1R、c-Kit及/或FLT3介導之疾病或病況之個體的方法，其包含向該個體投與本發明之組合物中之任一者。

【0011】 額外態樣及實施例將自以下實施方式及申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0012】

圖1為化合物I形式C之X射線粉末繞射圖。

圖2為化合物I形式C之差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

圖3為化合物I形式C之熱解重量分析(TGA)。

圖4為化合物I形式C之動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

圖5為五個批量之AB調配物(AB-1、「AB-2」、「AB-3」、「AB-4」及

「AB-5」)及三個批量之AD調配物(「AD-1」、「AD-2」及「AD-3」)之活體外溶解概況的比較。

圖6為兩個批量之200 mg調配物AE (菱形表示「AE-1」, 且正方形表示「AE-2」)及調配物AF (三角形表示「AF」)之溶解比較。

圖7展示如由方法1製造的表12之AF調配物A、B及C之溶解概況。

圖8展示如由方法2製造的表13之AF調配物E、F及G之溶解概況。

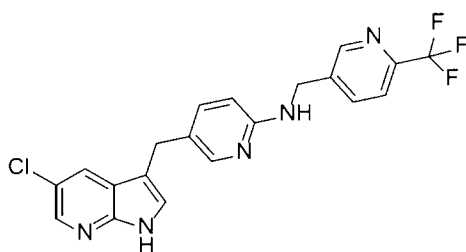
【實施方式】

【0013】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2017年7月25日申請之美國臨時申請案62/536,574在35 U.S.C. §119(e)下之益處，其以全文引用之方式併入本文中。

【0014】 本發明提供包含化合物I (包括其醫藥學上可接受之鹽)之組合物。化合物I具有以下結構：



化合物I

【0015】 化合物I亦稱為5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺、PLX3397或派西尼布(pexidartinib)。本發明進一步提供包含化合物I之結晶形式，包括化合物I之醫藥學上可接受之鹽之結晶形式的組合物。本發明進一步提供包含化合物I之HCl鹽之結晶形式的組合物。本發明進一步提供包含化合物I之結晶形式C之組合物。

【0016】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽及增溶劑。在一些實施例中，化合物I為化合物I之HCl鹽。在一些實施例中，化合物I之HCl鹽為結晶型。在一些實施例中，化合物I之結晶HCl鹽為形式C。

【0017】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽及增溶劑。

【0018】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽之結晶形式及增溶劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之結晶形式C及增溶劑。

【0019】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約50%至約75% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；及範圍介於約25%至約50% W/W的增溶劑。

【0020】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約50%至約75% W/W的化合物I之HCl鹽；及範圍介於約25%至約50% W/W的增溶劑。

【0021】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約50%至約75% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；及範圍介於約25%至約50% W/W的增溶劑。

【0022】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約50%至約75% W/W的化合物I之形式C；及範圍介於約25%至約50% W/W的增溶劑。

【0023】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約60%至約70% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；及範圍介於約30%至約

40% W/W的增溶劑。

【0024】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約60%至約70% W/W的化合物I之HCl鹽；及範圍介於約30%至約40% W/W的增溶劑。

【0025】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約60%至約70% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；及範圍介於約30%至約40% W/W的增溶劑。

【0026】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約60%至約70% W/W的化合物I之形式C；及範圍介於約30%至約40% W/W的增溶劑。

【0027】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約63%至約67% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；及範圍介於約33%至約37% W/W的增溶劑。

【0028】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約63%至約67% W/W的化合物I之HCl鹽；及範圍介於約33%至約37% W/W的增溶劑。

【0029】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約63%至約67% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；及範圍介於約33%至約37% W/W的增溶劑。

【0030】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約63%至約67% W/W的化合物I之形式C；及範圍介於約33%至約37% W/W的增溶劑。

【0031】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈65% W/W之化合

物I或其醫藥學上可接受之鹽；及呈約35% W/W之增溶劑。

【0032】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈約65% W/W之化合物I之HCl鹽；及呈約35% W/W之增溶劑。

【0033】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈約65% W/W之化合物I之HCl鹽之結晶形式；以及呈約35% W/W之增溶劑。

【0034】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈約65% W/W之化合物I之形式C；以及呈約35% W/W之增溶劑。

【0035】 本發明之組合物中之任一者內之化合物I之結晶形式C (亦稱為「化合物I形式C」或「形式C」)之特徵在於包含7.3、23.3及28.2 °2θ處之峰(±0.2°)的X射線粉末繞射圖，如使用Cu-Kα輻射在繞射儀上所測定。在另一實施例中，本發明之組合物中之任一者內之化合物I形式C進一步包含16.6及20.9 °2θ ± 0.2°處之峰。

【0036】 在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者內之化合物I形式C之特徵在於：

i) 大體上如圖1中所展示之繞射圖；

ii) 包含約234°C下之吸熱的差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖；

iii) 大體上如圖2中所展示之DSC熱分析圖；

iv) 包含大體上如圖3中所展示之熱分析圖的熱解重量分析(TGA)；

或

v) 大體上如圖4中所展示之動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0037】 化合物I形式C描述於WO 2016/179415中，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0038】 可用於本發明之組合物中的增溶劑之非限制性實例包括泊

洛沙姆。泊洛沙姆可以不同等級使用。可用等級之實例包括泊洛沙姆(68、88、98、108、124、188、237、338及407)。泊洛沙姆為市售可得的。在一些實施例中，增溶劑為泊洛沙姆。在一些實施例中，泊洛沙姆為泊洛沙姆407。

【0039】 在本發明之其他實施例中，本文所揭示之組合物包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽及泊洛沙姆407。在本發明之其他實施例中，本文所揭示之組合物包含化合物I之HCl鹽及泊洛沙姆407。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽之結晶形式及泊洛沙姆407。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之結晶形式C及泊洛沙姆407。泊洛沙姆407為市售可得的。

【0040】 在其他實施例中，本發明之組合物包含：化合物I或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為形式C，且形式C範圍介於60%至約70% W/W；以及增溶劑，其中增溶劑為泊洛沙姆407，且泊洛沙姆407範圍介於約30%至約40% W/W。

【0041】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約50%至約75% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；及範圍介於約25%至約50% W/W的泊洛沙姆407。

【0042】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約50%至約75% W/W的化合物I之HCl鹽；及範圍介於約25%至約50% W/W的泊洛沙姆407。

【0043】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約50%至約75% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；及範圍介於約25%至約50% W/W的泊洛沙姆407。

【0044】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約50%至約75% W/W的化合物I之形式C；及範圍介於約30%至約40% W/W的泊洛沙姆407。

【0045】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約60%至約70% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；及範圍介於約30%至約40% W/W的泊洛沙姆407。

【0046】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約60%至約70% W/W的化合物I之HCl鹽；及範圍介於約30%至約40% W/W的泊洛沙姆407。

【0047】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約60%至約70% W/W的化合物I之HCl鹽之晶結晶形式；及範圍介於約30%至約40% W/W的泊洛沙姆407。

【0048】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約60%至約70% W/W的化合物I之形式C；及範圍介於約30%至約40% W/W的泊洛沙姆407。

【0049】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約63%至約67% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；及範圍介於約33%至約37% W/W的泊洛沙姆407。

【0050】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約63%至約67% W/W的化合物I之HCl鹽；及範圍介於約33%至約37% W/W的泊洛沙姆407。

【0051】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約63%至約67% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；及範圍介於約33%至約37%

W/W的泊洛沙姆407。

【0052】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約63%至約67% W/W的化合物I之形式C；及範圍介於約33%至約37% W/W的泊洛沙姆407。

【0053】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈65% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；及呈約35% W/W的泊洛沙姆407。

【0054】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈約65% W/W的化合物I之HCl鹽；及呈約35% W/W的泊洛沙姆407。

【0055】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈約65% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；及呈約35% W/W的泊洛沙姆407。

【0056】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈約65% W/W的化合物I之形式C；及呈約35% W/W的泊洛沙姆407。

【0057】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽、增溶劑、賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽、增溶劑、賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽之結晶形式、增溶劑、賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之結晶形式C、增溶劑、賦形劑、崩解劑及潤滑劑。

【0058】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽、增溶劑、一或多種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽、增溶劑、一或多種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽之結晶形式、增溶劑、一或多種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他

實施例中，本發明之組合物包含化合物I之結晶形式C、增溶劑、一或多種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。

【0059】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽、增溶劑、兩種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽、增溶劑、兩種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽之結晶形式、增溶劑、兩種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之晶形C、增溶劑、兩種賦形劑、崩解劑及潤滑劑。

【0060】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約40%至約60% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；範圍介於約20%至約35% W/W的增溶劑；範圍介於約10%至約22 % W/W的賦形劑；範圍介於約1%至約5 % W/W的崩解劑；及範圍介於約0.5%至約3% W/W的潤滑劑。

【0061】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約45%至約55% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；範圍介於約24%至約32% W/W的增溶劑；範圍介於約14%至約20% W/W的賦形劑；範圍介於約2%至約4% W/W的崩解劑；及範圍介於約1.0%至約2.5% W/W的潤滑劑。

【0062】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約48%至約53% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；範圍介於約26%至約29% W/W的增溶劑；範圍介於約15%至約18% W/W的賦形劑；範圍介於約2.5%至約3.5% W/W的崩解劑；及範圍介於約1.2%至約1.8% W/W的潤滑劑。

滑劑。

【0063】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈約51.2% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；呈約27.6% W/W的增溶劑；呈16.8% W/W的賦形劑；呈3.0% W/W的崩解劑；及呈1.5% W/W的潤滑劑。

【0064】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約40%至約60% W/W的化合物I之HCl鹽；範圍介於約20%至約35% W/W的增溶劑；範圍介於約10%至約22% W/W的賦形劑；範圍介於約1%至約5% W/W的崩解劑；及範圍介於約0.5%至約3% W/W的潤滑劑。

【0065】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約45%至約55% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；範圍介於約24%至約32% W/W的增溶劑；範圍介於約14%至約20% W/W的賦形劑；範圍介於約2%至約4% W/W的崩解劑；及範圍介於約1.0%至約2.5% W/W的潤滑劑。

【0066】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約48%至約53% W/W的化合物I之形式C；範圍介於約26%至約29% W/W的增溶劑；範圍介於約15%至約18% W/W的賦形劑；範圍介於約2.5%至約3.5% W/W的崩解劑；及範圍介於約1.2%至約1.8% W/W的潤滑劑。

【0067】 可用於本發明之組合物中之賦形劑之非限制性實例包括微晶纖維素、甘露醇、山梨糖醇、麥芽糊精、麥芽糖、糊精、二水合磷酸氫鈣、磷酸氫二鈣無水物、部分地預膠凝化澱粉及磷酸三鈣以及類似物或其混合物。在某些實施例中，本發明之組合物含有微晶纖維素及甘露醇兩者作為賦形劑。在其他實施例中，本發明之組合物含有甘露醇作為賦形劑。所有前述賦形劑為市售可得的。

【0068】 可用於本發明之組合物中之崩解劑之非限制性實例包括羧

基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮以及類似物或其混合物。在其他實施例中，本發明之組合物含有交聯聚維酮作為崩解劑。在本發明之其他實施例中，交聯聚維酮為Polyplasdone® Ultra或Polyplasdone® Ultra-10，Polyplasdone® XL或Polyplasdone® XL-10。在本發明之其他實施例中，交聯聚維酮為Polyplasdone® Ultra或Polyplasdone® Ultra-10。所有前述崩解劑為市售可得的。

【0069】 可用於本發明之組合物中之潤滑劑之非限制性實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸、棕櫚酸、硬脂酸鈣、巴西棕櫚蠟、經氫化之植物油、礦物油、聚乙二醇、硬脂醯反丁烯二酸鈉以及類似物或其混合物。在一個態樣中，潤滑劑為硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉。在其他實施例中，本發明之組合物含有硬脂酸鎂作為潤滑劑。所有前述潤滑劑為市售可得的。

【0070】 將理解，特定賦形劑可充當稀釋劑、填充劑或崩解劑。

【0071】 在一些實施例中，增溶劑為泊洛沙姆；賦形劑為甘露醇；崩解劑為交聯聚維酮；且潤滑劑為硬脂酸鎂。在一些實施例中，增溶劑為泊洛沙姆407；賦形劑為甘露醇；崩解劑為交聯聚維酮；且潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0072】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露醇、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露醇、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽之結晶形式、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露醇、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之結晶形式C、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露醇、

交聯聚維酮及硬脂酸鎂。

【0073】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽、泊洛沙姆407、甘露醇、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽、泊洛沙姆407、甘露醇、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽之結晶形式、泊洛沙姆407、甘露醇、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之結晶形式C、泊洛沙姆407、甘露醇、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。

【0074】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約40%至約60% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；範圍介於約20%至約35% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約10%至約22% W/W的甘露醇；範圍介於約1%至約5% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約0.5%至約3% W/W的硬脂酸鎂。

【0075】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約40%至約60% W/W的化合物I之HCl鹽；範圍介於約20%至約35% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約10%至約22% W/W的甘露醇；範圍介於約1%至約5% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約0.5%至約3% W/W的硬脂酸鎂。

【0076】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約40%至約60% W/W的化合物I之結晶HCl鹽；範圍介於約20%至約35% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約10%至約22% W/W的甘露醇；範圍介於約1%至約5% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約0.5%至約3% W/W的硬脂酸鎂。

【0077】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約40%至約60% W/W的化合物I形式C；範圍介於約20%至約35% W/W的泊洛沙姆

407；範圍介於約10%至約22% W/W的甘露醇；範圍介於約1%至約5% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約0.5%至約3% W/W的硬脂酸鎂。

【0078】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約45%至約55% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；範圍介於約24%至約32% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約14%至約20% W/W的甘露醇；範圍介於約2%至約4% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約1.0%至約2.5% W/W的硬脂酸鎂。

【0079】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約45%至約55% W/W的化合物I之HCl鹽；範圍介於約24%至約32% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約14%至約20% W/W的甘露醇；範圍介於約2%至約4% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約1.0%至約2.5% W/W的硬脂酸鎂。

【0080】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約45%至約55% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；範圍介於約24%至約32% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約14%至約20% W/W的甘露醇；範圍介於約2%至約4% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約1.0%至約2.5% W/W的硬脂酸鎂。

【0081】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約45%至約55% W/W的化合物I形式C；範圍介於約24%至約32% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約14%至約20% W/W的甘露醇；範圍介於約2%至約4% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約1.0%至約2.5% W/W的硬脂酸鎂。

【0082】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約48%至約53% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；範圍介於約26%至約29% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約15%至約18% W/W的甘露醇；範圍

介於約2.5%至約3.5% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約1.2%至約1.8% W/W的硬脂酸鎂。

【0083】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約48%至約53% W/W的化合物I之HCl鹽；範圍介於約26%至約29% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約15%至約18% W/W的甘露醇；範圍介於約2.5%至約3.5% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約1.2%至約1.8% W/W的硬脂酸鎂。

【0084】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約48%至約53% W/W的化合物I之HCl鹽之晶形；範圍介於約26%至約29% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約15%至約18% W/W的甘露醇；範圍介於約2.5%至約3.5% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約1.2%至約1.8% W/W的硬脂酸鎂。

【0085】 在其他實施例中，本發明之組合物包含範圍介於約48%至約53% W/W的化合物I之形式C；範圍介於約26%至約29% W/W的泊洛沙姆407；範圍介於約15%至約18% W/W的甘露醇；範圍介於約2.5%至約3.5% W/W的交聯聚維酮；及範圍介於約1.2%至約1.8% W/W的硬脂酸鎂。

【0086】 在其他實施例中，本發明之組合物包含呈約51.2% W/W的化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；呈約27.6% W/W的泊洛沙姆407；呈約16.8% W/W的甘露醇；呈約3% W/W的交聯聚維酮；及呈約1.5% W/W的硬脂酸鎂。

【0087】 在另一實施例中，本發明之組合物包含呈約51.2% W/W的化合物I之HCl鹽；呈約27.6% W/W的泊洛沙姆407；呈約16.8% W/W的

甘露醇；呈約3% W/W的交聯聚維酮；及呈約1.5% W/W的硬脂酸鎂。

【0088】 在另一實施例中，本發明之組合物包含呈約51.2% W/W的化合物I之HCl鹽之結晶形式；呈約27.6% W/W的泊洛沙姆407；呈約16.8% W/W的甘露醇；呈約3% W/W的交聯聚維酮；及呈約1.5% W/W的硬脂酸鎂。

【0089】 在另一實施例中，本發明之組合物包含呈約51.2% W/W的化合物I之形式C；呈約27.6% W/W的泊洛沙姆407；呈約16.8% W/W的甘露醇；呈約3% W/W的交聯聚維酮；及呈約1.5% W/W的硬脂酸鎂。

【0090】 在本發明之其他實施例中，本文中所描述之組合物中之任一者中的交聯聚維酮為Polyplasdone® Ultra、Polyplasdone® Ultra-10，Polyplasdone® XL或Polyplasdone® XL-10。在本發明之其他實施例中，本文中所描述之組合物中之任一者中的交聯聚維酮為Polyplasdone® Ultra或Polyplasdone® Ultra-10。在本發明之其他實施例中，本文中所描述之組合物中之任一者中的交聯聚維酮為Polyplasdone® Ultra。在本發明之其他實施例中，本文中所描述之組合物中之任一者中的交聯聚維酮為Polyplasdone® Ultra-10。

【0091】

製備組合物之方法

本發明之其他實施例係關於製備本發明之組合物的方法。

【0092】

用於製備包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽及增溶劑之組合物的方法。

在一個實施例中，製備本發明之組合物的方法包含將化合物I或其醫

藥學上可接受之鹽與增溶劑混合。可用於製備本發明之組合物的混合裝備之非限制性實例包括擴散混合器(例如，V-摻合器或箱式摻合器)或對流混合器(例如，豎直高強度混合器)。本發明之另一實施例係關於藉由此方法製備之組合物。

【0093】 在另一實施例中，製備本發明之組合物的方法包含在擴散混合器中將化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與增溶劑混合。在另一實施例中，製備本發明之組合物的方法包含在常規混合器中將化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與增溶劑混合。在另一實施例中，製備本發明之組合物的方法包含在豎直高強度混合器中將化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與增溶劑混合。在另一實施例中，製備本發明之組合物的方法包含在V-摻合器中將化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與增溶劑混合。在另一實施例中，製備本發明之組合物的方法包含在箱式摻合器中將化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與增溶劑混合。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之HCl鹽。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之HCl鹽之結晶形式。在此方法之甚至另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之形式C。本發明之另一實施例係關於藉由此方法製備之組合物。

【0094】

用於製備包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽、增溶劑、賦形劑、崩解劑及潤滑劑之組合物的方法。

在另一實施例中，製備本發明之組合物的方法包含：(1)將化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與增溶劑混合，以提供混合物；(2)輥壓來自(1)之所得混合物，以提供經輥壓帶；(3)研磨經輥壓帶，以提供顆粒；(4)摻合

來自(3)之顆粒、賦形劑及崩解劑；及(5)摻合來自(4)之混合物及潤滑劑，以提供最終摻合物。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之HCl鹽。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之HCl鹽之結晶形式。在此方法之甚至另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之形式C。本發明之另一實施例係關於藉由此方法製備之組合物。

【0095】 可用於製備本發明之組合物的混合裝備之非限制性實例包括擴散混合器(例如，V-摻合器或箱式摻合器)或對流混合器(例如，豎直高強度混合器)。可用於製備本發明之組合物的輥壓裝備之非限制性實例包括乾式製粒機(例如，輥壓機)。可用於製備本發明之組合物的研磨裝備之非限制性實例包括篩檢研磨機及剪切研磨機。可用於製備本發明之組合物的摻合裝備之非限制性實例包括擴散混合器(例如，V-摻合器或箱式摻合器)。

【0096】 在另一實施例中，製備本發明之組合物的方法包含：(1)在擴散混合器中將化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與增溶劑混合，以提供混合物；(2)在乾式製粒機中輥壓來自(1)之所得混合物，以提供經輥壓帶；(3)用剪切研磨機研磨經輥壓帶，以提供顆粒；(4)用擴散混合器摻合來自(3)之顆粒、賦形劑及崩解劑；及(5)用擴散混合器摻合來自(4)之混合物及潤滑劑，以提供最終摻合物。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之HCl鹽。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之HCl鹽之結晶形式。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之形式C。在此方法之另一實施例中，擴散混合器為V-摻合器。在此方法之又另

一實施例中，擴散混合器為箱式摻合器。在此方法之另一實施例中，輥壓裝備為乾式製粒機。在此方法之又另一實施例中，研磨裝備為剪切研磨機。在此方法之又另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之形式C；擴散混合器為箱式摻合器；輥壓裝備為乾式製粒機；且研磨裝備為剪切研磨機。本發明之另一實施例係關於藉由此方法製備之組合物。

【0097】 在另一實施例中，製備本發明之組合物的方法包含：(1)在對流混合器中將化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與增溶劑混合，以提供混合物；(2)在乾式製粒機中輥壓來自(1)之所得混合物，以提供經輥壓帶；(3)用篩檢研磨機或剪切研磨機研磨經輥壓帶，以提供顆粒；(4)用擴散混合器摻合來自(3)之顆粒、賦形劑及崩解劑；及(5)用擴散混合器摻合來自(4)之混合物及潤滑劑，以提供最終摻合物。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之HCl鹽。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之HCl鹽之結晶形式。在此方法之另一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之形式C。在此方法之另一實施例中，對流混合器為豎直高強度混合器。在此方法之另一實施例中，輥壓裝備為乾式製粒機(輥壓)。在此方法之另一實施例中，研磨裝備為剪切研磨機或篩檢研磨機。在此方法之另一實施例中，(1)中之混合採用擴散混合器；(2)中之輥壓採用乾式製粒機，以提供經輥壓帶；(3)中之研磨採用篩檢研磨機或剪切研磨機；(4)中之摻合採用擴散混合器；及(5)中之摻合採用擴散混合器。在此方法之另一實施例中，(1)中之混合採用對流混合器；(2)中之輥壓採用乾式製粒機，以提供經輥壓帶；(3)中之研磨採用篩檢研磨機或切割研磨機；(4)中之摻合

採用擴散混合器；及(5)中之摻合採用擴散混合器。在此方法之又一實施例中，化合物I或其醫藥學上可接受之鹽為化合物I之形式C；對流混合器為豎直高強度混合器；輥壓裝備為乾式製粒機(輥壓)；且研磨裝備為剪切研磨機或篩檢研磨機。本發明之另一實施例係關於藉由此方法製備之組合物。

【0098】 在製備本發明之組合物之方法的另一實施例中，研磨包含將經輥壓帶傳送通過篩檢研磨機及葉輪旋轉速度以提供顆粒。在製備本發明之組合物之方法的另一實施例中，研磨包含將經輥壓帶傳送通過剪切研磨機以提供顆粒。

【0099】

調配物

在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者為呈適用於經口投與之固體劑型的調配物，諸如錠劑(錠劑調配物)或膠囊(膠囊調配物)。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者呈膠囊之固體劑型。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者呈包含硬明膠或羥丙甲纖維素(HPMC)之膠囊形式。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者為呈包含硬明膠之膠囊形式之調配物。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者為呈包含羥丙甲纖維素之膠囊形式之調配物。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者為適用於投與至眼睛之調配物，包括(但不限於)滴眼劑。

【0100】 在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者呈適用於經口給藥之膠囊形式。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者呈包含硬明膠或羥丙甲纖維素之膠囊形式，其中膠囊含有總共約100 mg至約200 mg該等組合物中之成分。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者

呈包含硬明膠之膠囊形式，其中膠囊含有總共約100 mg至約200 mg該等組合物中之成分。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者呈包含羥丙甲纖維素之膠囊形式，其中膠囊含有總共約100 mg至約200 mg該等組合物中之成分。

【0101】 在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者呈包含硬明膠或羥丙甲纖維素之膠囊形式，其中膠囊含有總共約100 mg該等組合物中之成分。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者呈包含硬明膠之膠囊形式，其中膠囊含有總共約100 mg該等組合物中之成分。在其他實施例中，本發明之組合物中之任一者呈包含羥丙甲纖維素之膠囊形式，其中膠囊含有總共約100 mg該等組合物中之成分。

【0102】 包含本發明之組合物的膠囊(其中崩解劑為Polyplasdone® Ultra 或 Polyplasdone® Ultra-10) 具有比 Polyplasdone® XL 或 Polyplasdone® XL-10更佳的穩定性。

【0103】 在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I或其醫藥學上可接受之鹽及載劑。在其他實施例中，本發明之組合物包含化合物I之HCl鹽及載劑。如本文所使用，術語「載劑」意謂包括微粒、脂質體、膠束、奈米顆粒(天然配備之奈米載劑，例如胞外體)以及類似物。眾所周知胞外體可為高度有效藥物載劑，且存在可將藥物裝載至胞外體中之多種方式，包括描述於J Control Release. 2015年12月10日; 219: 396-405中之彼等技術，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0104】

治療方法

在一些實施例中，本發明提供用於藉由向個體投與治療有效量之本

文中所描述之組合物中之任一者來治療有需要之個體中之疾病或病況的方法。

【0105】 以下描述可抑制Fms (CSF-1R或CSF1R)、Flt-3及Kit中之一或多者的化合物之多種效用。因此，預期抑制Fms (CSF-1R或CSF1R)、Flt-3及Kit之化合物I可用於治療以下疾病或病況。

【0106】

神經纖維瘤及骨質疏鬆

化合物I (PLX3397)藉由活體內減少破骨細胞分化及骨骼吸收性活性來防止患有神經纖維瘤小鼠中之骨質流失(Yongzheng He等人, c-Fms Signaling Mediates Neurofibromatosis Type-1 Osteoclast Gain-In-Functions, PLOS ONE, 2012年11月,第7卷,第11期, e46900)。因此，預期化合物I可為用於治療神經纖維瘤1型(NF1)相關骨質疏鬆及骨質減少的潛在治療劑。

【0107】

阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)

發現CSF1R抑制微神經膠質細胞增殖且防止阿爾阿茲海默類病變之進展(Adrian Olmos-Alonso等人, Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology, Brain., 2016: 139; 891-907)。

【0108】 另外，證實CSF1R抑制在阿茲海默氏病之模型中之功效，且此驗證應用旨在修改CSF1R活化之治療性策略作為解決微神經膠質細胞活化及阿茲海默氏病之進展的有前景的方法(Adrian Olmos-Alonso等人, Pharmacological Targeting of CSF1R Inhibits Microglial Proliferation

and Prevents the Progression of Alzheimer's-like Pathology, Brain, March 2016, 139(3):891-907)。

【0109】

進展性核上麻痺(PSP)及阿茲海默氏病(AD)

據報導在與各疾病之神經病理學變化特徵最密切相關聯的區域中與神經炎症相關的PSP及AD疾病嚴重程度及資料以及先前遺傳及流行病跡象表明免疫治療策略可適用於減緩如AD及PSP之神經退化病症的進展(L. Passamonti 等人, [11C]PK11195 PET in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy: The NIMROD Study, Poster Session, 2017年6月28日)。亦參看Han等人在本文針對適用於治療神經發炎之CSF1R抑制劑所描述。

【0110】

癲癇症

使用CSF1R之小分子抑制劑在癲癇症之兩個臨床前模型中驗證CSF1R阻斷，從而表明CSF1R阻斷可為癲癇症之新穎治療性策略(Prashant K Srivastava 等人, A systems-level framework for drug discovery identifies CSF1R as a novel anti-epileptic drug target, 2017年5月22日, <http://dx.doi.org/10.1101/140087>)。

【0111】

大腦外傷

化合物I (PLX3397)之CSF1R抑制有效地耗盡微神經膠質細胞，且在腦內出血之後微神經膠質細胞之損耗持續存在。進一步報導化合物I之群落刺激因子1受體抑制之益處與大腦中之經減少白細胞滲浸相關聯，且此

在腦內出血之後賦予保護(Minshu Li等人, Colony stimulating factor 1 receptor inhibition eliminates microglia and attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2017,第37(7)卷 2383-2395)。

【0112】

tau蛋白病

據報導微神經膠質細胞在tau傳播中之重要性係藉由CSF1R抑制之微神經膠質細胞之損耗顯著減少tau傳播來強調的，其可藉由化合物I (PLX3397) 來實現(Hirohide Asai 等人, Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation, Nature Neuroscience, 2015年11月，第18卷, 11)。

【0113】

非小細胞肺癌/肺癌

CSF-1R藉由調節Wnt家族成員3a (Wnt3a)之活性且加速上皮間葉細胞轉變(EMT)、遷移、侵入及轉移來充當非小細胞癌(NSCLC)中之腫瘤啟動子。因此，CSF-1R蛋白質構成解決腫瘤進展及擴散之有前景的治療性標靶(Yan Xia Yu等人, CSF-1R regulates non-small cell lung cancer cells dissemination through Wnt3a signaling, Am J Cancer Res., 2017, 7(11): 2144-2156)。

【0114】

眼部疾病(前眼疾病及後眼疾病)

據報導微神經膠質細胞可藉由CSF1R抑制劑經暫時移除以便減少炎症，且可適用作視網膜之變性或發炎性病症的治療性干預(Wai T. Wong,

Science Daily, 2018 年 3 月 21 日, <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/03/180321141403.htm>)。

【0115】

溶酶體貯積病

溶酶體貯積病中之神經發炎通常由於CNS損傷、感染或疾病後之保護性反應引起，且此類炎症可對神經細胞施加有害的影響。進一步報導微神經膠質細胞為CNS腦實質細胞中之主要神經發炎性細胞(Megan E. Bosch等人, Neuroinflammatory paradigms in lysosomal storage diseases, Frontiers in Neuroscience, 2015年10月30日, doi: 10.3389/fnins.2015.00417 (第2頁))。

【0116】

多發性硬化症

阻斷CSF1R可防止免疫細胞促進與多發性硬化症相關聯之炎症(Andrea Morandi 等人, The Colony-Stimulating Factor-1 (CSF-1) Receptor Sustains ERK1/2 Activation and Proliferation in Breast Cancer Cell Lines, Multiple Sclerosis News Today, 2017 年 10 月 27 日, <https://multiplesclerosisnewstoday.com/2017/10/27/msparis2017-study-shows-that-inhibiting-protein-in-brain-cells-can-rejuvenate-myelin/>)。

【0117】

神經炎症及神經發炎性病

已定義階段處之微神經膠質細胞損耗及後續再生保持解決神經發炎且促進恢復之設計策略的前景，且再生後微神經膠質細胞之總損耗可藉由CSF1R抑制劑實現(Han 等人, An updated assessment of microglia

depletion: current concepts and future directions, *Molecular Brain*, (2017) 10:25 (參看[發明摘要]及第3頁))。

【0118】

複雜區域疼痛症候群

據報導神經性神經發炎可有助於複雜區域疼痛症候群之多因素發病機制(Littlejohn G., Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome, *Nat Rev Rheumatol*, 2015年11月;11(11):639-48)。亦參看Han等人在本文針對適用於治療神經發炎之CSF1R抑制劑所描述。

【0119】

癡呆

亦報導神經發炎作為癡呆症中之病理性機制已越來越受到關注，且將告知新穎治療性途徑其為加速認知或功能性減退之關鍵事件的論證(Stefaniak J等人, Imaging of neuroinflammation in dementia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016年1月;87(1):21-8)。亦參看Han等人，以上針對適用於治療神經發炎之CSF1R抑制劑。

【0120】

HIV

慢性微神經膠質細胞活化及相關聯神經發炎為神經退化性疾病(包括HIV-相關之神經認知病症)之關鍵因子(Audrey C Knight等人, Increased Microglial CSF1R Expression in the SIV/Macaque Model of HIV CNS Disease, 2018年1月8日, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 第77卷, 第3期, 2018年3月1日, 第199-206頁, (參看[發明摘

要))。亦參看Han等人在本文針對適用於消耗微神經膠質細胞之CSF1R抑制劑所描述。

【0121】

腦性麻痺

已報導有跡象突顯神經膠質在調節早產嬰兒之殘疾之經增加風險(包括微神經膠質細胞之過量活化)中之主要作用(Carina Mallard等人, Astrocytes and microglia in acute cerebral injury underlying cerebral palsy associated with preterm birth, Pediatric Research, 2014, 第75卷,1 (參看[發明摘要]))。亦參看Han等人在本文針對適用於消耗微神經膠質細胞之CSF1R抑制劑所描述。

【0122】

青光眼

在青光眼及神經發炎中存在神經發炎之臨床跡象，且神經發炎定義為諸如微神經膠質細胞青光眼之細胞類型的免疫相關反應(Pete A Williams等人, Neuroinflammation in glaucoma: A new opportunity, Exp Eye Res. 2017年4月, 157: 20-27 (參看[發明摘要]))。亦參看Han等人，以上針對適用於消耗微神經膠質細胞之CSF1R抑制劑。

【0123】

膀胱癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌及結腸直腸癌

已展示CSF-1/CSF-1R在諸如膀胱癌、卵巢癌、前列腺癌、結腸直腸癌及胰臟癌之人類腫瘤組織中高度表現(Li Huang等人, The possible mechanisms of tumor progression via, CSF-1/CSF-1R pathway activation, Rom J Morphol Embryol, 2014, 55(2增刊):501-506 (參看第

502頁))。

【0124】

急性骨髓白血病(AML)及其他白血病

已展示FLT3之表現在正常造血組織中且在白血病中較高，FLT3在AML及急性淋巴球性白血病中特異性上調，從而指示FLT3之高表現可有助於白血病之進展(Jie Cheng等人, High expression of FLT3 is a risk factor in leukemia, Molecular Medicine Reports, 2018, 17: 2885-2892 (參看論述及圖1))。

【0125】

乳癌

據報導CSF-1/CSF-1R對在乳癌細胞亞型上之廣泛表現支持CSF-1/CSF-1R靶向乳癌療法(Andrea Morandi等人, The Colony-Stimulating Factor-1 (CSF-1) Receptor Sustains ERK1/2 Activation and Proliferation in Breast Cancer Cell Lines, PLOS ONE, 2011年11月, 第6卷, 11, e27450 (參看[發明摘要]))。

【0126】

膽管癌

已展示c-kit表現在膽道癌(膽管癌)中為可偵測的，且注射有c-kit陽性人類膽道癌細胞之嵌合小鼠用c-kit抑制劑伊馬替尼(imatinib)甲磺酸鹽治療，得到明顯減少的腫瘤體積及質量(Thomas Kamenzet等人, Expression of c-kit receptor in human cholangiocarcinoma and in vivo treatment with imatinib mesilate in chimeric mice, World J Gastroenterol., 2006年3月14日; 12(10): 1583-1590 (參看第1583頁))。

【0127】

子宮內膜癌

據報導存在fms原癌基因mRNA在臨床上侵襲性人類子宮內膜腺癌中之高水準表現(Barry M. Kacinski等人, High level expression of fms proto-oncogene mRNA is observed in clinically aggressive human endometrial adenocarcinomas, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2011年11月, 卷6, 11, e27450)。

【0128】

食道癌

已展示存在KIT在食道癌之小細胞癌瘤組分中之表現(Tadashi Terada等人, Esophageal combined carcinomas: Immunohistochemical and molecular genetic studies, World J Gastroenterol., 2012年4月7日, 18(13): 1545-1551 (參看第1549頁之最後一句))。

【0129】

神經膠母細胞瘤、神經膠瘤

已展示CSF-1R抑制阻斷惡性進展且遏制現有神經膠質瘤，並增加神經膠母細胞瘤人類異種移植之存活率(Stephanie M. Pyonteck等人, CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression, Nat. Med., 2013年10月, 19(10):1264-1272)。

【0130】

巨細胞瘤

據報導向患者投與CSF1R抑制劑RG7155在擴散型巨細胞瘤患者中轉譯成臨床目標反應(Carola H. Ries等人, Targeting Tumor-Associated

Macrophages with Anti-CSF-1R Antibody Reveals a Strategy for Cancer Therapy, Cancer Cell, 2014年6月16日, 25:846-859)。

【0131】

肝細胞癌(HCC)

HCC患者研究發現瘤周CSF-1R與肝內癌轉移、腫瘤復發及肝切除後患者存活率相關聯，且CSF-1R可變為潛在治療性標靶以用於術後佐劑治療(Jin-Bin Jia等人, High Expression of Macrophage Colony-Stimulating Factor-1 Receptor in Peritumoral Liver Tissue Is Associated with Poor Outcome in Hepatocellular Carcinoma After Curative Resection, The Oncologist 2010;15:000-000)。

【0132】

霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin Lymphom)

據報導向患有霍奇金氏淋巴瘤之經大量預治療之患者群體投與化合物I (PLX3397)引起具有可管理安全概況且具有標靶抑制之跡象的適當功效，其可保證在組合療法試驗中之進一步測試(Alastair J. King等人, CSF1R Inhibition by PLX3397 in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Results From a Phase 2 Single Agent Clinical Trial, Blood, 2012 120:1638 (參看第2頁之論述))。

【0133】

黑素瘤

據報導具有腫瘤特異性CD8 T細胞之小鼠黑素瘤模型之化合物I (PLX3397)治療強有力地促進對腫瘤過度生長之控制(Sluijter M等人, Inhibition of CSF-1R Supports T-Cell Mediated Melanoma Therapy,

PLOS ONE, 2014, 9(8) (參看第1頁))。

【0134】

間皮瘤

資料經報導表明CSF-1R信號傳導在間皮瘤中可具有重要病原作用，且因此可表示治療性干預之有前景的標靶(M Cioce等人, Autocrine CSF-1R signaling drives mesothelioma chemoresistance via AKT activation, Cell Death and Disease (2014) 5, e1167; doi:10.1038/cddis.2014.136 (參看第1頁))。

【0135】

腎細胞癌(RCC)

據報導靶向CSF-1/CSF-1R信號傳導可在RCC中治療上有效(Julia Menke 等人, Autocrine CSF-1 and CSF-1 Receptor Coexpression Promotes Renal Cell Carcinoma Growth, Cell Death and Disease (2014) 5, e1167; doi:10.1038/cddis.2014.136 (參看第1頁))。

【0136】

惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)及叢狀神經纖維瘤

用化合物I (PLX3397)治療MPNST異種移植樣本引起c-Kit、c-Fms及PDGFR β 之持續阻斷，從而引起腫瘤生長之明顯抑止，且資料強有力地表明PLX3397在MPNST之治療中優於伊馬替尼(Parag P. Patwardhan等人, Sustained inhibition of receptor tyrosine kinases and macrophage depletion by PLX3397 and rapamycin as a potential new approach for the treatment of MPNSTs, Clin Cancer Res. 2014年6月15日; 20(12): 3146-3158 (參看第1頁)。此外，叢狀神經纖維瘤為MPNST之已知前驅體

病灶 (McCarron KF 等人, Plexiform neurofibroma with and without associated malignant peripheral nerve sheath tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 54 cases, Mod Pathol. 1998年7月;11(7):612-7 (參看[發明摘要]))。

【0137】

唾液腺腫瘤

經由免疫化學染色在4個不同唾液腺腫瘤中觀測到C-kit表現，且在良性形式之唾液腺腫瘤及惡性形式之唾液腺腫瘤兩者中發現c-kit表現 (Salehinejad J等人, Evaluation of c-kit protein (CD117) expression in common salivary gland neoplasms, J Oral Maxillofac Pathol., 2014年5月;18(2):177-82 (參看[發明摘要]))。

【0138】

胃腸基質瘤

據報導c-kit為腸胃基質腫瘤(GIST)之腫瘤發生之關鍵步驟，且c-kit抑制劑伊馬替尼可阻斷c-kit之活化受體酪胺酸激酶活性以在晚期GIST患者中引起目標反應 (Siehl J等人, C-kit, GIST, and imatinib, Recent Results Cancer Res. 2007;176:145-51 (參看[發明摘要]))。

【0139】

色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)及腱鞘巨細胞瘤(TGCT)

據報導化合物I滿足其在TGCT之治療的III期臨床試驗中之主要終點，其中主要終點為藉由腫瘤大小減少量測之腫瘤反應。TGCT為包括色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)及肌腱鞘之巨細胞腫瘤(GCT-TS)的一組癌症(Mark Terry, Daiichi Sankyo's Tumor Drug Meets Primary Endpoint

in Late-Stage Study, 2017 年 10 月 31 日, <https://www.biospace.com/article/daiichi-sankyo-tumor-drug-meets-primary-endpoint-in-late-stage-study/>)。

【0140】

緊張症、精神分裂症

Janova等人證實投與CSF1R抑制劑緩解表型精神分裂症樣本之小鼠中之緊張型症狀(Janova等人, *Microglia ablation alleviates myelin-associated catatonic signs in mice*, *Clin Invest.* 2018;128(2):734-745 (參看[發明摘要]))。

【0141】

大腦鈣化

Daida等人報導在CT掃描上偵測具有CSF1R突變及大腦鈣化之患者(Daida等人, *CSF1R Mutation p.G589R and the Distribution Pattern of Brain Calcification*, *Intern Med*, 56: 2507-2512, 2017)。

【0142】

色素性視網膜炎

Blank等人陳述抑制微神經膠質細胞活化可提供防止色素性視網膜炎中之視網膜退化的適用方法(Blank等人, *Early Microglia Activation Precedes Photoreceptor Degeneration in a Mouse Model of CNGB1-Linked Retinitis Pigmentosa*, *Front. Immunol.*, 2018年1月5日 (參看第9頁上之結論))。

【0143】

視網膜微神經膠質細胞內穩定

Zhang等人發現在一項研究中使用CSF1R抑制劑進行微神經膠質細胞消融後，在視網膜中存在微神經膠質細胞組織之完全內穩定恢復(Zhang等人, Repopulating retinal microglia restore endogenous organization and function under CX3CL1-CX3CR1 regulation, Science Advances, 2018年3月21日)。

【0144】

慢性創傷性腦病(CTE)

CTE已定義為進展型退化疾病，其影響遭受重複腦震盪及創傷大腦損傷之人之大腦，且微神經膠質細胞驅動與CTE之隱伏發病相關聯的連續低水準炎症(Donal等人, Microglial Activation in Traumatic Brain Injury, Frontiers in Ageing Neuroscience, 2017年6月，第9卷，Article 208 Frontiers in Ageing Neuroscience)。上文所描述的Minshu Li等人報導CSF1R抑制消除微神經膠質細胞且減輕大腦損傷。

【0145】 本文提供用於治療患有疾病或病況或處於該疾病或病況之風險下之個體的方法，該疾病或病況由選自c-fms、c-kit、Flt3或其組合之蛋白激酶及/或巨噬細胞或微神經膠質細胞介導，該方法包含向個體投與治療有效量之本文所描述之組合物。

【0146】 在一些實施例中，可用本發明之組合物中之任一者治療之疾病為選自由以下組成之群的經c-Fms介導之疾病：免疫病症，包括(但不限於)類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)及移植排斥；用於幹細胞移植之幹細胞消融及脊髓準備；發炎疾病，包括(但不限於)骨關節炎、發炎性腸道症候群、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、川崎氏疾病(Kawasaki's Disease)、噬血細胞性症

候群(巨噬細胞活化症候群)、多中心網狀組織細胞增生症及動脈粥樣硬化；代謝病症，包括(但不限於)I型糖尿病、II型糖尿病、抗胰島素症、高血糖症、肥胖症及脂肪分解；骨骼結構之病症、礦化及骨骼形成及吸收，包括(但不限於)骨質疏鬆、增加風險之斷裂、佩吉特氏疾病(Paget's disease)、高鈣血症、感染介導之骨質溶解(例如，骨髓炎)、近位假體或磨損碎屑介導之骨質溶解及癌症至骨骼之癌轉移；腎臟及泌尿生殖疾病，包括(但不限於)子宮內膜異位、腎炎(例如，絲球體腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎)、腎小管壞死、與糖尿病相關之腎併發症(例如，糖尿病腎病變)及腎肥大；中樞神經系統之病症，包括(但不限於)多發性硬化症、中風、阿茲海默氏病及帕金森氏病(Parkinson's disease)；發炎性及慢性疼痛，包括(但不限於)骨痛；及癌症，包括(但不限於)多發性骨髓瘤、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、單核球性白血病、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、黑素瘤、多形性膠質母細胞瘤、tau蛋白病、腫瘤至其他組織之癌轉移及其他慢性骨髓增生疾病(諸如骨髓纖維化)。在一些實施例中，AML與作為內部串列複製(ITD)突變之Fms樣酪胺酸激酶3 (Flt3)突變相關聯。在一些實施例中，c-Fms介導之疾病包括異常或以其他方式表現Fms、CSF1R、CSF1或IL-34之腫瘤或前述任一者之活化突變或易位。

【0147】 在其他實施例中，疾病或病況由c-Fms及c-Kit介導且選自由以下組成之群：肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、睪丸癌、腸胃基質腫瘤、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、雌性生殖道之癌瘤、神經外胚層來源之肉瘤、結腸直腸癌、原位癌、神經鞘細胞瘤形成、惡性周邊神經細胞腫瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、皮膚嗜鉻細胞瘤及叢狀神經纖維

瘤、神經纖維瘤、神經纖維瘤-1 (NF1)、平滑肌瘤樣腫瘤、平滑肌肉瘤、急性骨髓白血病、急性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、肥大細胞增多症、黑素瘤、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、犬科動物肥大細胞腫瘤、癌症至骨骼或其他組織之癌轉移、慢性骨髓增生疾病(諸如骨髓纖維化)、腎肥大、哮喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、多發性硬化症、骨關節炎、發炎性腸道症候群、移植排斥、全身性紅斑狼瘡、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、慢性阻塞性肺病、肺氣腫、川崎氏疾病、噬血細胞性症候群(巨噬細胞活化症候群)、多中心網狀組織細胞增生症、動脈粥樣硬化、I型糖尿病、II型糖尿病、抗胰島素症、高血糖症、肥胖症、脂肪分解、高嗜伊紅細胞增多、骨質疏鬆、增加風險之斷裂、佩吉特氏疾病、高鈣血症、感染介導之骨質溶解(例如，骨髓炎)、近位假體或磨損碎屑介導之骨質溶解、子宮內膜異位、絲球體腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、腎小管壞死、糖尿病腎病變、中風、阿茲海默氏病、帕金森氏病、發炎性疼痛、慢性疼痛及骨痛。

【0148】 在一些實施例中，可用本發明之組合物中之任一者治療之疾病或病況(由選自c-fms、c-kit、Flt3或其組合之蛋白激酶及/或巨噬細胞或微神經膠質細胞介導)選自：禿頭症、禿髮、傷口癒合、雄性型禿髮(AGA)、癲癇症、創傷性腦損傷、tau蛋白病、埃德海姆切斯特疾病(Erdheim Chester Disease)、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histocytosis)、毛細胞白血病、非小細胞肺癌、硬皮病(cleroderma)、前眼疾病、後眼疾病、溶酶體貯積病、用於幹細胞移植之幹細胞消融及脊髓準備、原發性進行性多發性硬化症、複雜區域疼痛症候群、反射性交感神經失養症、肌肉萎縮症、杜氏肌營養不良、灼性神經痛、神經炎症、神

經發炎性病變、良性健忘、HIV、斯韋格型癡呆症、路易體癡呆、前腦無裂畸形(prosencephaly)、小腦無裂畸形(microencephaly)、腦性麻痺、先天性水腦、腹水腫、進展性核上麻痺、青光眼、成癮症、依賴性、酒精中毒、痙攣症、威爾森氏疾病(Wilson's disease)、血管型癡呆、多梗死性癡呆、額顳葉型癡呆、假性癡呆症、膀胱癌、尿管癌症、尿道癌症、臍尿管癌症、基底細胞癌、膽管癌、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胃癌、神經膠瘤、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤、喉部癌瘤、白血病、肝癌、肺癌、黑素瘤、間皮瘤、胰臟癌、直腸癌、腎癌、鱗狀細胞癌、t細胞淋巴瘤、甲狀腺癌、單核球性白血病、嗜鉻細胞瘤、惡性周邊神經細胞腫瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、皮膚及叢狀神經纖維瘤、平滑肌瘤樣腫瘤、肌瘤、子宮肌瘤、平滑肌肉瘤、乳頭狀甲狀腺癌、多形性甲狀腺癌、髓甲狀腺癌、卵泡甲狀腺癌、許特爾氏細胞癌瘤(hurthle cell carcinoma)、甲狀腺癌、血管肉瘤、脂肪肉瘤、腹水、惡性腹水、間皮瘤、唾液腺腫瘤、唾液腺之黏液表皮樣癌瘤、唾液腺之腺泡細胞癌瘤、腸胃基質腫瘤(GIST，其包括(但不限於)第一線路、第二線路及新輔助GIST)、造成身體之潛在空間積液、肋膜積液、心包積液、腹膜積液(亦稱為腹水)的腫瘤、巨細胞腫瘤(GCT)、骨骼之GCT、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨細胞瘤(TGCT)、肌腱鞘之TCGT(TGCT-TS)、其他肉瘤；腫瘤血管新生及旁分泌腫瘤生長；及異常或以其他方式表現Fms、CSF1R、CSF1或IL-34之腫瘤或前述任一者之活化突變或易位。

【0149】 在一些實施例中，可用本發明之組合物中之任一者處理之疾病或病況(由選自c-fms、c-kit、Flt3或其組合之蛋白激酶及/或巨噬細胞

或微神經膠質細胞介導)選自:禿頭症、禿髮、傷口癒合、雄性型禿髮(AGA)、癲癇症、創傷性腦損傷、tau蛋白病、阿茲海默氏病、精神分裂症、緊張症、慢性創傷性腦病、心肌炎症、色素性視網膜炎、大腦鈣化、埃德海姆切斯特疾病、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病、毛細胞白血病、非小細胞肺癌、硬皮病、前眼疾病、後眼疾病、溶酶體貯積病、用於幹細胞移植之幹細胞消融及脊髓準備、原發性進行性多發性硬化症、複雜區域疼痛症候群、反射性交感神經失養症、肌肉萎縮症、杜氏肌營養不良、灼性神經痛、神經炎症、神經發炎性病變、良性健忘、HIV、斯韋格型癡呆症、路易體癡呆、前腦無裂畸形、小腦無裂畸形、腦性麻痺、先天性水腦、腹水腫、進展性核上麻痺、青光眼、成癮症、依賴性、酒精中毒、痙攣症、威爾森氏疾病、血管型癡呆、多梗死性癡呆、額顳葉型癡呆、假性癡呆症、膀胱癌、尿管癌症、尿道癌症、臍尿管癌症、基底細胞癌、膽管癌、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、尤文氏肉瘤、胃癌、神經膠瘤、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤、喉部癌瘤、白血病、肝癌、肺癌、黑素瘤、間皮瘤、胰臟癌、直腸癌、腎癌、鱗狀細胞癌、t細胞淋巴瘤、甲狀腺癌、單核球性白血病、嗜鉻細胞瘤、惡性周邊神經細胞腫瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、皮膚及叢狀神經纖維瘤、平滑肌瘤樣腫瘤、肌瘤、子宮肌瘤、平滑肌肉瘤、乳頭狀甲狀腺癌、多形性甲狀腺癌、髓甲狀腺癌、卵泡甲狀腺癌、許特爾氏細胞癌瘤、甲狀腺癌、血管肉瘤、脂肪肉瘤、腹水、惡性腹水、間皮瘤、唾液腺腫瘤、唾液腺之黏液表皮樣癌瘤、唾液腺之腺泡細胞癌瘤、腸胃基質腫瘤(GIST)、造成身體之潛在空間中之積液、肋板積液、心包積液、腹膜積液(亦稱為腹水)的腫瘤、巨細胞腫瘤(GCT)、骨骼之GCT、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨細胞瘤(TGCT)、

肌腱鞘之TCGT(TGCT-TS)、腫瘤血管新生、旁分泌腫瘤生長或異常或以其他方式表現Fms、CSF1R、CSF1或IL-34之腫瘤或前述任一者之活化突變或易位。

【0150】 在一些實施例中，可用本發明之組合物中之任一者治療的由選自c-fms、c-kit、Flt3或其組合之蛋白激酶及/或巨噬細胞或微神經膠質細胞介導之疾病或病況選自：骨質疏鬆、神經纖維瘤、阿茲海默氏病、癲癇症、創傷性腦損傷、tau蛋白病、非小細胞肺癌、前眼疾病、後眼疾病、溶酶體貯積病、多發性硬化症、複雜區域疼痛症候群、神經炎症、神經發炎性病、HIV、斯韋格型癡呆症、路易體癡呆、腦性麻痺、進展性核上麻痺、青光眼、血管型癡呆、多梗死性癡呆、前額暫時癡呆症、額顳葉型癡呆、假性癡呆症、膀胱癌、急性骨髓白血病、慢性淋巴球性白血病、乳癌、膽管癌、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、神經膠瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤、白血病、肺癌、黑素瘤、間皮瘤、胰臟癌、腎癌、單核球性白血病、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、叢狀神經纖維瘤、唾液腺腫瘤、唾液腺之黏液表皮樣癌瘤、唾液腺之腺泡細胞癌瘤、腸胃基質腫瘤(GIST)、巨細胞腫瘤(GCT)、骨骼之GCT、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、肌腱鞘巨細胞瘤(TGCT)、肌腱鞘之TCGT(TGCT-TS)、精神分裂症、緊張症、慢性創傷性腦病、心肌炎症、色素性視網膜炎或大腦鈣化，或異常或以其他方式表現Fms、CSF1R、CSF1或IL-34之疾病或病況，或前述任一者之活化突變或易位。

【0151】 在一些實施例中，可用本發明之組合物中之任一者治療之疾病或病況選自：黑素瘤、原發性進行性多發性硬化症、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、叢狀神經纖維瘤、間皮瘤、多梗死性癡呆、額顳葉型癡

呆、唾液腺之黏液表皮樣癌瘤、腸胃基質腫瘤(GIST，其包括(但不限於)第一線路、第二線路及新輔助GIST)、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)或腱鞘巨細胞瘤(TGCT)。

【0152】 在一些實施例中，本發明提供用於治療患有腱鞘巨細胞瘤(TGCT)或處於腱鞘巨細胞瘤(TGCT)風險下之個體的方法，其包含向個體投與治療有效量之本發明之組合物中之任一者。在一些實施例中，本發明提供用於治療患有色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)或處於色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)風險下之個體的方法，其包含向個體投與治療有效量之本發明之組合物中之任一者。在一些實施例中，本發明提供用於治療患有惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)或處於惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)風險下之個體的方法，其包含向個體投與治療有效量之本發明之組合物中之任一者。在一些實施例中，本發明提供用於治療患有叢狀神經纖維瘤或處於叢狀神經纖維瘤風險下之個體的方法，其包含向個體投與治療有效量之本發明之組合物中之任一者。在一些實施例中，本發明提供用於治療患有惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)或處於惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)風險下之個體的方法，其包含向個體投與治療有效量之本發明之組合物中之任一者。

【0153】 在其他實施例中，本發明提供用於治療有需要個體(例如，哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)或寵物(諸如狗及貓))中之Fms介導之疾病或病況的方法，例如藉由異常Fms活性(例如，激酶活性)表徵之疾病或病況。在一些實施例中，方法可涉及向患有Fms介導之疾病或病況或處於Fms介導之疾病或病況風險下之個體投與治療有效量之本發明之組合物中之任一者。在

一個實施例中，Fms介導之疾病選自由以下組成之群：發炎性及自身免疫病症，包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮膚炎、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化症、幼年特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏疾病(Sjogren's disease)、蘭格漢式細胞組織細胞增多病(LCH)、斯蒂爾氏疾病(Still's disease)、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、免疫性血小板減少性紫癜(ITP)、用於自體移植之脊髓準備、移植排斥、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、川崎氏疾病、噬血細胞性症候群(巨噬細胞活化症候群)、多中心網狀組織細胞增生症、及動脈粥樣硬化；代謝病症包括(但不限於) I型糖尿病、II型糖尿病、抗胰島素症、高血糖症、肥胖症及脂肪分解；骨骼結構之病症，礦化及骨骼形成及吸收，包括(但不限於)骨質疏鬆、骨營養不良、增加風險之斷裂、佩吉特氏疾病、高鈣血症、感染介導之骨質溶解(例如，骨髓炎)及近位假體或磨損碎屑介導之骨質溶解；腎臟及泌尿生殖疾病，包括(但不限於)子宮內膜異位、腎炎(例如，絲球體腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎)、腎小管壞死、與糖尿病相關之腎併發症(例如，糖尿病腎病變)及腎肥大；神經系統之病症，包括(但不限於)脫髓鞘病症(例如，多發性硬化症、恰克馬里耶牙齒症候群(Charcot Marie Tooth syndrome)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘病症、中風、阿茲海默氏病及帕金森病；疼痛，包括(但不限於)慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經痛、骨痛；惡性病，包括(但不限於)多發性骨髓瘤、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、巨細胞腫瘤(例如，骨骼之巨細胞瘤、肌腱鞘之巨

細胞瘤(TGCT))、色素沉著絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腫瘤血管新生、黑素瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經膠母細胞瘤之子集、神經膠母細胞瘤之原神經子集、神經膠瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、腫瘤至其他組織之癌轉移、溶骨骨癌轉移及其他慢性骨髓增生疾病(諸如骨髓纖維化)；脈管炎，包括(但不限於)膠原蛋白血管疾病、結節性多動脈炎、白塞氏疾病(Behcet's disease)、類肉瘤病、流行性地中海熱(familiar Mediterranean fever)、徹奇斯全司脈管炎(Churg-Strauss vasculitis)、顱動脈炎、巨大細胞動脈炎、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)；眼科病症，包括(但不限於)葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新生血管、糖尿病性視網膜病變；遺傳病症，包括(但不限於)頷骨增大症、神經纖維瘤；傳染病病症，包括(但不限於)與人類免疫不全病毒、乙型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類顆粒球性邊蟲病相關聯之感染；溶酶體貯積病，包括(但不限於)高歇氏疾病(Gaucher's disease)、CLN-6貝敦氏疾病(CLN-6 Batten Disease)、法布里氏疾病(Fabry's disease)、尼曼匹克疾病(Niemann-Pick disease)；腸胃病症，包括(但不限於)肝硬化；肺部病症，包括(但不限於)肺纖維化、急性肺損傷(例如，通風機誘導、煙塵或毒素誘導)；手術病症，包括(但不限於)(心肺的)旁通手術、血管手術及血管移植；及異常或以其他方式表現Fms、CSF1R、CSF1或IL-34之腫瘤，或前述任一者之活化突變或易位。

【0154】 在本發明之另一實施例中，可藉由本發明中之組合物中之任一者治療的CSF1R (Fms)介導之疾病為癲癇症。

【0155】 在本發明之另一實施例中，可藉由本發明中之組合物中之任一者治療的CSF1R (Fms)介導之疾病為創傷性腦損傷。

【0156】 在本發明之另一實施例中，可藉由本發明中之組合物中之任一者以及多韋替尼(dovitinib)或凡塔藍尼(vatalanib)治療的CSF1R (Fms)介導之疾病為神經膠母細胞瘤(GBM)。

【0157】 在本發明之另一實施例中，可藉由本發明中之組合物中之任一者治療的CSF1R (Fms)介導之疾病包括tau蛋白病。

【0158】 在本發明之另一實施例中，可藉由本發明中之組合物中之任一者治療的CSF1R (Fms)介導之疾病包括減少患者中之病毒儲集。

【0159】 在本發明之另一實施例中，可藉由本發明中之組合物中之任一者治療的CSF1R (Fms)介導之疾病包括埃德海姆切斯特疾病/蘭格漢氏細胞組織細胞增多病、毛細胞白血病及非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0160】 在本發明之另一實施例中，可藉由本發明中之組合物中之任一者治療的疾病為硬皮病。在此實施例中，本發明之組合物經局部投與，且可以局部調配物形式投與，諸如作為非限制性實例之凝膠、乳膏劑或噴霧。

【0161】 在本發明之另一實施例中，可藉由本發明中之組合物中之任一者治療的CSF1R (Fms)介導之疾病為前眼疾病或後眼疾病。此等眼病之實例包括角膜、結膜、鞏膜及淚液腺之疾病。在其他實施例中，本發明之組合物為適用於投與至眼睛之調配物，包括(但不限於)滴眼劑。

【0162】 在涉及用本發明之組合物中之任一者治療疾病或病況的態樣及實施例中，本發明提供用於治療有需要個體(例如，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)或寵物(諸如犬及貓))中之由Fms及Kit介導之疾病或病況，例如藉由異常Fms活性及Kit活性(例如，激酶活性)表徵之疾病或病況的方法。

【0163】 在一些實施例中，方法可涉及向患有由Fms及Kit介導之疾病或病況或處於該疾病或病況風險下之個體投與有效量的如本文中所描述之一或多種組合物。在一個實施例中，由Fms及Kit介導之病況選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、皮膚炎、過敏、全身性過敏反應、哮喘、過敏性鼻炎、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、全身性硬化症、幼年特發性關節炎、風濕性多肌痛、休格連氏疾病、蘭格漢式細胞組織細胞增多病、斯蒂爾氏疾病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡、免疫性血小板減少性紫癜、用於自體移植之脊髓準備、移植排斥、慢性阻塞性肺病、肺氣腫、川崎氏疾病、噬血細胞性症候群、多中心網狀組織細胞增生症、高嗜伊紅細胞增多及風疹I型糖尿病、II型糖尿病、抗胰島素症、高血糖症、肥胖症及脂肪分解、骨質疏鬆、骨營養不良、增加風險之斷裂、佩吉特氏疾病、高鈣血症、感染介導之骨質溶解及近位假體或磨損碎屑介導之骨質溶解、子宮內膜異位、腎炎、腎小管壞死、與糖尿病相關之腎併發症及腎肥大、多發性硬化症、恰克馬里耶牙齒症候群、肌肉萎縮性側索硬化、重症肌無力、慢性脫髓鞘多發性神經病、其他脫髓鞘病症、中風、阿茲海默氏病及帕金森病、急性疼痛、神經痛、發炎性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、多發性骨髓瘤、急性淋巴球性白血病、急性骨髓白血病、慢性骨髓性白血病、肥大細胞腫瘤、犬科動物肥大細胞腫瘤、肺癌、睪丸癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、梅克爾細胞癌、雌性生殖道之癌瘤、結腸直腸癌、原位癌、腸胃基質腫瘤、腫瘤血管新生、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經外胚層來源之肉瘤、骨骼之巨細胞瘤、肌腱鞘之巨細胞瘤、色素沉著絨毛結節性滑膜炎、黑素瘤、神經膠母細胞瘤、多形性膠質

母細胞瘤、神經膠瘤、中樞神經系統之其他腫瘤、神經纖維瘤(包括與神經纖維瘤相關聯之神經鞘細胞瘤形成)、肥大細胞增多症、腫瘤至其他組織之癌轉移、溶骨骨骼癌轉移及其他慢性骨髓增生疾病(諸如骨髓纖維化)、膠原蛋白血管疾病、結節性多動脈炎、白塞氏疾病、類肉瘤病、流行性地中海熱、徹奇斯全司脈管炎、顱動脈炎、巨大細胞動脈炎、高安氏動脈炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、視網膜炎、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新生血管、糖尿病性視網膜病變、頷骨增大症、神經纖維瘤、與人類免疫不全病毒、乙型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類顆粒球性邊蟲病相關聯之感染、高歇氏疾病、法布里氏疾病、尼曼匹克疾病、肝硬化、胃食道逆流病、食道炎及胃腸道潰爛、肺纖維化、急性肺損傷、旁通手術、血管手術及血管移植、動脈粥樣硬化、心肌病、心臟衰竭及肺部動脈高血壓。

【0164】

組合

在一些實施例中，本發明提供一種治療患有本發明中描述之疾病或病況之個體的方法，該方法包含與諸如以下之免疫療法組合向個體投與有效量的本發明之組合物中之任一者：i) PD-L1抑制劑(諸如，德瓦魯單抗(durvalumab)、尼沃單抗(nivolumab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及90 Y替伊莫單抗(90 Y ibritumomab tiuxetan)；ii) PD-1抑制劑，諸如帕博利珠單抗(pembrolizumab)；iii) IDO抑制劑(諸如因多莫得(indoximod))；iv) 單株抗體，諸如蘭比珠單抗(ranibizumab)或貝伐珠單抗(bevacizumab)；或v) 激酶抑制劑，包括(但不限於) FLT3抑制劑(諸如喹雜替尼(quizartinib))。

在一些實施例中，治療患有本發明中描述之疾病或病況之個體的方法包含向個體投與有效量的本發明之組合物中之任一者以及治療有效量之IDO抑制劑(諸如因多莫得)以用於治療傳染病。傳染病之非限制性實例包括病毒感染，諸如流感、C型肝炎病毒(HCV)、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、埃-巴二氏病毒(EBV)、脊髓灰白質炎病毒、水痘帶狀皰疹病毒、科沙奇病毒及人類免疫不全病毒(HIV)。在一些實施例中，治療患有本發明中描述之疾病或病況之個體的方法包含向個體投與有效量的本發明之組合物中之任一者以及治療有效量的PD-L1抑制劑(諸如德瓦魯單抗、尼沃單抗、帕尼單抗、帕妥珠單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗、曲妥珠單抗及90 Y替伊莫單抗)，以用於治療如本發明中所描述之c-Kit或c-Fms相關之疾病。本發明之另一實施例提供一種治療患有本發明中描述之疾病或病況之個體的方法，該方法進一步包含向個體投與PD-L1抑制劑、PD-1抑制劑、IDO抑制劑、單株抗體或FLT3激酶抑制劑。

【0165】 化合物I可消耗微神經膠質細胞，其可抑制tau傳播。胞外體抑制劑停止tau傳播。在一些實施例中，治療患有本發明中描述之疾病或病況之個體的方法包含向個體投與治療有效量的本發明之組合物中之任一者以及治療有效量的胞外體抑制劑，其中疾病或病況藉由Tau傳播調節。藉由Tau傳播調節之疾病或病況之非限制性實例包括阿茲海默式疾病、帕金森式疾病及癡呆症。

【0166】 在一些實施例中，本發明提供一種治療患有本發明中描述之疾病或病況之個體的方法，該方法包含向個體投與治療有效量的本發明之組合物中之任一者以及c-Kit蛋白激酶抑制劑或突變型c-Kit蛋白激酶抑制劑。在另一實施例中，突變型c-Kit蛋白激酶抑制劑選自：(2-苯基-1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-(3-吡啶基)甲醇、(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-(3-吡啶基)甲酮、N-(3-胺甲醯基苯基)-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺、2-苯基-N-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺、4-溴-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺、3-[(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)胺甲醯基胺基]丙酸乙酯、3,4-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺、4-甲基-3-苯基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺、3-環丙基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺、5-氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)嘧啶-4-甲醯胺、3-氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-甲醯胺、3,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)異噁唑-4-甲醯胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩-3-甲醯胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2H-三唑-4-甲醯胺、3-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-甲醯胺、4,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)異噁唑-3-甲醯胺或N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-磺胺。

【0167】 在另一實施例中，化合物I形式C與本發明中描述之突變型c-Kit突變型抑制劑中之任一者組合，以用於治療GIST，該GIST包括(但不限於)第一線路、第二線路及新佐劑GIST。

【0168】 在一些實施例中，本發明提供藉由與治療癌症中有效的一或多個其他療法或醫學程序組合向個體投與有效量的本發明之組合物來治療有需要個體中之癌症的方法。其他療法或醫學程序包括適合抗癌療法(例如，藥物療法、疫苗療法、基因療法、光動力療法)或醫學程序(例

如，手術、輻射治療、高溫加熱、骨髓或幹細胞移植)。在一個實施例中，一或多個適合抗癌療法或醫學程序選自：用化學治療劑(例如，化學療法藥物)處理、輻射處理(例如X射線、 γ 射線或電子、質子、中子或 α 粒子束)、高溫加熱(例如，微波、超音波、射頻消融)、疫苗療法(例如，AFP基因肝細胞癌疫苗、AFP腺病毒載體疫苗、AG-858、同種異體GM-CSF分泌乳癌疫苗、樹突狀細胞肽疫苗)、基因療法(例如，Ad5CMV-p53載體、編碼MDA7之腺病毒載體、腺病毒5腫瘤壞死因子 α)、光動力療法(例如，胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鎢)、溶瘤病毒或細菌療法、手術或骨髓及幹細胞移植。在某些實施例中，本發明提供一種藉由單獨地或同時向個體投與有效量的如本文中所描述之組合物且應用如本文中所描述之輻射處理來治療有需要個體中之癌症的方法。在一個實施例中，本發明提供一種藉由向個體投與有效量的如本文中所描述之組合物隨後輻射處理(例如，X射線、 γ 射線、或電子、質子、中子或 α 粒子束)來治療有需要個體中之癌症的方法。在另一實施例中，本發明提供一種藉由將輻射處理(例如，X射線、 γ 射線、或電子、質子、中子或 α 粒子束)應用於個體隨後向個體投與有效量的如本文中所描述之組合物來治療有需要個體中之癌症的方法。在又一實施例中，本發明提供一種藉由向個體同時投與如本文中所描述之組合物及放射療法(例如，X射線、 γ 射線、或電子、質子、中子或 α 粒子束)來治療有需要個體中之癌症的方法。

【0169】 在一些實施例中，本發明提供一種治療個體中之具有KIT突變之黑素瘤或轉移性黑素瘤的方法，其包含向個體投與治療有效量的本發明中之組合物中之任一者。

【0170】 在一些實施例中，用本發明之組合物中之任一者治療患有

黑素瘤或處於黑素瘤風險下之個體的方法進一步包含向個體投與治療有效量的帕博利珠單抗。

【0171】

激酶活性分析

對激酶活性之數個不同分析可用於分析活性調節子及/或測定特定激酶或激酶組之調節子之特異性，諸如描述於美國專利公開案第2014/0037617中之彼等，其以全文引用之方式併入本文中。一般熟習此項技術者可易於鑑別可利用之其他分析且可修改特定應用之分析。舉例而言，關於激酶之眾多論文描述可使用之分析。

【0172】 額外替代分析可採用結合測定。舉例而言，此種分析可藉由改變連接至抗生蛋白鏈菌素或磷光體特異性抗體之供體及受體試劑在螢光共振能量轉移(FRET)型式中或使用AlphaScreen (接近均質分析之經放大發光)型式經格式化。

【0173】

定義

除非另外明確指示，否則如本文所用之以下定義應適用。

【0174】 除非相反地清楚地指示，否則在本文中所描述之式內(在提供之結構內或在與結構相關之變量之定義內)指定之所有原子意欲包括其同位素。應瞭解對於任何給定原子，同位素可基本上以根據其天然出現率之比率存在，或可使用熟習此項技術者已知之合成方法使一或多種特定原子相對於一或多種同位素增強。因此，氫包括例如 ^1H 、 ^2H 、 ^3H ；碳包括例如 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C ；氧包括例如 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O ；氮包括例如 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N ；硫包括例如 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{37}S 、 ^{38}S ；氟包括例如

^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{19}F ；氯包括例如 ^{35}Cl 、 ^{36}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{38}Cl 、 ^{39}Cl ；及類似者。

【0175】術語「結晶形式」係指多晶型以及溶劑合物、水合物等。術語「多晶型物」係指具有特定物理特性(諸如X射線繞射、熔點以及類似物)的特定晶體結構。「結晶形式」意謂存在於組合物中之大於50%；或大於55%；或大於60%；或大於65%；或大於70%；或大於75%；或大於80%；或大於85%；或大於90%；或大於95%化合物呈晶形。

【0176】如本文中所使用，術語「治療(treat/treating)」、「療法(therapy/therapies)」及類似術語係指以有效地預防、緩解或改善疾病或病況之一或多種症狀(亦即適應症)及/或延長經治療個體之存活期的量投與材料，例如，如本文中所描述之任何一或多種化合物。

【0177】化合物I (亦稱為PLX3397或派西尼布)為Fms、Kit及Flt3蛋白激酶之抑制劑。可量測此等標靶之 IC_{50} 值的激酶分析描述於美國公開案第US 2007/0032519號、第US 2009/0076046號及第US 2011/0112127號中。化合物I對於此等三個激酶標靶中之每一者具有小於 $0.05\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 值。

【0178】如本文所使用，術語「Fms及/或Kit及/或Flt3蛋白激酶介導之疾病或病況」係指其中Fms蛋白激酶(包括其任何突變)、Kit蛋白激酶(包括其任何突變)、Flt3蛋白激酶(包括其任何突變)或Fms及Kit蛋白激酶兩者(包括其任何突變)之生物功能影響疾病或病況之發展、病程及/或症狀及/或其中Fms及/或Kit及/或Flt3蛋白激酶之調節改變疾病或病況之發展、病程及/或症狀的疾病或病況。Fms及/或Kit及/或Flt3蛋白激酶介導之疾病或病狀包括對於其調節提供治療效益(例如其中用Fms及/或Kit及/或Flt3蛋白激酶抑制劑(包括本發明中描述之組合物中之任一者)治療)，且視情況

與如本文中所描述之另一種治療劑或療法組合為患有該疾病或病況或處於該疾病或病況風險下之個體提供治療效益的疾病或病況。

【0179】如本文所用，術語「Fms蛋白激酶介導之疾病或病況」或「c-Fms介導之疾病或病況」以及類似物係指其中Fms蛋白激酶(包括其任何突變)之生物功能影響疾病或病況之發展、病程及/或症狀及/或其中Fms蛋白激酶之調節改變疾病或病況之發展、病程及/或症狀的疾病或病況。Fms蛋白激酶介導之疾病或病況包括對於其Fms抑制提供治療效益(例如其中用Fms抑制劑(包括本發明之該組合物中之任一者)治療)，且視情況與如本文中所描述之另一種治療劑或療法組合為患有該疾病或病況或處於該疾病或病況風險下之個體提供治療效益的疾病或病況。

【0180】如本文中所使用，術語「Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀」或「c-Kit介導之疾病或病況」以及類似物係指其中Kit蛋白激酶(包括其任何突變)之生物功能影響疾病或病況之發展、病程及/或症狀及/或其中Kit蛋白激酶之調節改變疾病或病況之發展、病程及/或症狀的疾病或病況。Kit蛋白激酶介導之疾病或病狀包括對於其Kit抑制提供治療效益(例如其中用Kit抑制劑(包括本發明之組合物中之任一者)治療)，且視情況與如本文中所描述之另一種治療劑或療法組合為患有該疾病或病況或處於該疾病或病況風險下之個體提供治療效益的疾病或病況。

【0181】如本文所使用，術語「組合物」(在本文中亦被稱作醫藥組合物)係指出於治療目的適用於投與至預期個體的醫藥製劑，其含有至少一種醫藥活性化合物，包括其任何固體形式。組合物可包括至少一種醫藥學上可接受之組分以提供化合物之經改良調配物，諸如適合的增溶劑或賦形劑。

【0182】如本文所使用，術語「膠囊調配物」係指本發明中之組合物中之任一者之膠囊。膠囊調配物之非限制性實例包括如本發明中所描述之調配物AA、調配物AB、調配物AC、調配物AD、調配物AE及調配物AF。

【0183】如本文所使用，術語「錠劑調配物」係指本發明中之組合物中之任一者之錠劑。膠囊調配物之非限制性實例包括如本發明中所描述之調配物AA、調配物AB、調配物AC、調配物AD、調配物AE及調配物AF。

【0184】如本文中所使用，術語「個體」係指用如本文中所描述之化合物治療之活生物體，包括(但不限於)任何哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)或寵物(諸如犬及貓)。

【0185】如本文中所使用，在定量量測之情形下使用之術語「約」意謂所指示之量 $\pm 10\%$ 。舉例而言，「約2:8」將意謂1.8-2.2:7.2-8.8。在一些實施例中，術語「約」係指 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ 。

【0186】如本文中所使用，在醫藥學上或生物活性化合物(例如，化合物I)之情形中，術語「穩定」係指化合物在某些指定條件下保留其活性或保留某些物理或化學特性的能力。在一些實施例中，若在指定時段結束時活性為指定時段開始時化合物活性之至少50%；或至少60%；或至少70%；或至少75%；或至少80%；或至少85%；或至少90%；或至少95%；或至少98%，則活性化合物為「穩定的」。在一些實施例中，若至少50%；或至少60%；或至少70%；或至少75%；或至少80%；或至少85%；或至少90%；或至少95%；或至少98%化合物在指定時段結束時保

持呈結晶形式，則呈結晶形式之化合物為穩定的。在另外的實施例中，若結晶化合物在XRPD概況中在指定時段期間形成可偵測結晶峰，則該結晶化合物為穩定的。

【0187】如本文中所使用，應用於至DSC熱分析圖時片語「大體上如圖中所示」意謂包括 $\pm$ 攝氏3度之變化且應用於熱解重量分析(TGA)時意謂包括體重減輕 $\pm 2\%$ 之變化。

【0188】如本文中所使用，XRPD圖中之片語「主峰」係指全部所觀測峰清單之子集。主峰藉由鑑別具有較強強度之較佳不重疊、低角度峰而選自所觀測峰值。

【0189】在作為或可為調節子之化合物之使用、測試或篩檢之情形中，術語「接觸」意謂使得該等化合物足夠接近特定分子、複合物、細胞、組織、生物或潛在結合交互作用之其他指定材料及/或可進行化合物與其他指定材料之間的化學反應。

【0190】如本文中所使用，術語「大體上結晶」材料涵蓋具有大於約80%結晶度之材料。在另一實施例中，「大體上結晶」材料涵蓋具有大於約90%結晶度之材料。在另一實施例中，大體上結晶涵蓋具有大於約98%結晶度之材料。

【0191】術語「醫藥學上可接受」指示在考慮欲治療之疾病或病況及各別投藥途徑的情況下，所指示之材料不具有將使相當謹慎之醫學從業者避免向患者投與該材料之特性。舉例而言，通常需要此類物材料基本上無菌，例如用於可注射劑。

【0192】在本文之情形下，術語「治療有效」或「有效量」指示材料或材料之量有效預防、緩解或改善疾病或醫學病狀之一或多種症況及/

或延長所治療個體之存活期。在某些實施例中，「治療有效量」之化合物I係指此時段之此類給藥及/或投藥為抑制CSF1R及c-Kit所必需。此外，治療有效量可為整體治療上有利效果勝過毒性或非所要副作用的量。治療有效量之化合物I可根據經治療之個體之疾病狀態、年齡及重量變化。因此，給藥方案通常以各特例調節個體需求且在此項技術內。在某些實施例中，用於向成人投與化合物I的合適日劑量可為約100 mg至約3200 mg；或約250 mg至約2000mg，但可在指定時超過上限。化合物I之日劑量可作為單次劑量、以分次劑量或針對非經腸投藥投與，其可在皮下注射時給定。

【0193】 在本文之情形中，術語「協同有效」或「協同作用」指示治療上有效的兩種或更多種化合物在組合使用時提供大於基於各化合物單獨使用之效果預期的累加效果的經改良治療效果。

【0194】 如本文所用，術語「調節」係指改變生物活性之效果，尤其與特定生物分子(諸如蛋白激酶)相關之生物活性。舉例而言，特定生物分子之促效劑或拮抗劑藉由增加(例如，促效劑、活化子)或減小(例如，拮抗劑、抑制劑)生物分子(諸如酶)之活性來調節生物分子(例如，酶)之活性。此類活性通常以抑制劑或活化子之化合物分別相對於例如酶之抑制性濃度(IC₅₀)或激發濃度(EC₅₀)指示。

【0195】 如本文所使用，術語「混合」或「摻合」係可互換且意謂組合兩種或更多種物質。

【0196】 如本文中所使用之縮寫具有如下各別含義：

D	天數
DMSO	二甲亞砜
DSC	差示掃描熱量測定
DVS	動態蒸氣吸附
EtOAc	乙酸乙酯

EtOH	乙醇
HPLC	高壓液相層析
IPA	異丙醇
IR	紅外線光譜
kV	千伏
mA	毫安培
MeOH	甲醇
Pks	峰
RH	相對濕度
RT	室溫
TGA	熱解重量分析
μL	微升
μm	微米
μM	微莫耳
v/v	體積比體積
W/W	重量比重量
XRPD	X射線粉末繞射

【0197】

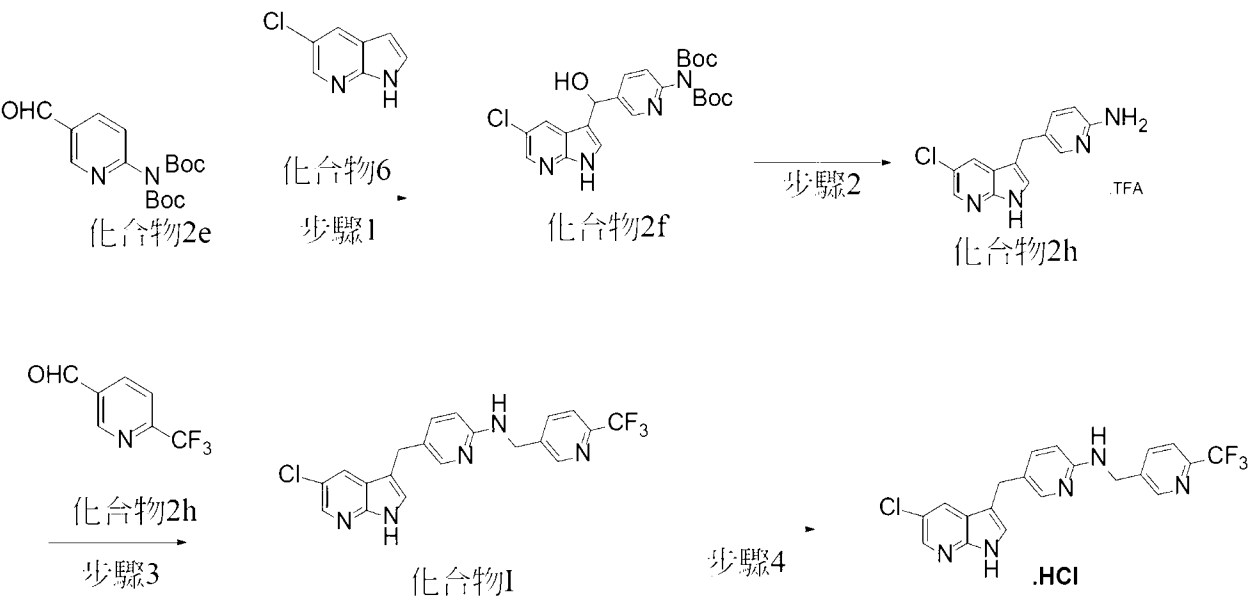
實例

下文描述與本發明相關之實例。在大多數情況下，可使用替代技術。該等實例意欲為說明性的且並非限制或限定本發明之範疇。

【0198】

實例1：化合物I

化合物I係根據以下合成程序合成：



【0199】**步驟1：化合物2e至化合物2f之轉化**

將市售可得之(5-甲醯基吡啶-2-基)亞胺基二碳酸二第三丁酯(化合物2e)、市售可得之(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶) (化合物6)、四丁基硫酸氫銨及無水異丙醇添加至覆蓋有氮氣之乾燥反應器。在攪拌下或直至固體溶解將反應混合物冷卻至10℃至20℃之溫度約3小時。添加第三戊醇鉀(25%於甲苯中)，同時維持10℃至20℃之內部溫度。在20℃至25℃下攪拌反應混合物最少20小時。藉由HPLC分析反應混合物來監測反應進展。當化合物2f不低於80.0%時，將反應混合物冷卻至-5℃至5℃之內部溫度最少2小時。固體藉由過濾分離，用經冷卻異丙醇洗滌，接著在真空下乾燥最少12小時直至殘餘異丙醇含量小於或等於12% w/w。

【0200】**步驟2：化合物2f至化合物2h之轉化**

在氮氣下將化合物2f及乙腈饋入覆蓋有氮氣之乾燥反應器中且在攪拌下將所得混合物冷卻至0℃至10℃。依序添加三乙基矽烷及三氟乙酸，同時維持0℃至10℃之內部溫度，且將反應混合物緩慢加熱至55℃至65℃並維持在此溫度下約20小時。藉由HPLC分析反應混合物來監測反應進展。藉由濃縮體積、添加純化水且再次濃縮來沈澱產物。懸浮液在45℃至60℃下攪拌1至3小時，冷卻至0℃至10℃，經過濾，且所得固體用純化水洗滌。固體接著用正庚烷洗滌，且在真空下乾燥約12小時，以得到化合物2h。

【0201】**步驟3：化合物2h至化合物I之轉化**

將化合物2h、市售可得之化合物F及乙腈饋入覆蓋有氮氣之乾燥反應器且在約30℃之溫度下攪拌所得混合物。依序添加三氟乙酸及三乙基矽烷，同時維持小於或等於30℃之溫度，且將反應混合物加熱至回流並維持在此溫度下約24小時。藉由HPLC分析反應混合物來監測反應進展。藉由濃縮體積、添加純化水且再次濃縮來使反應混合物繼續反應。接著添加乙酸乙酯，隨後25%氫氧化鈉溶液，以將混合物之pH提昇於8與10之間。丟棄下部水層且用純化水洗滌上部有機層。藉由濃縮體積且添加正庚烷來沈澱產物，且所得固體經過濾且用正庚烷洗滌。將乙酸乙酯及純化水添加至固體且在加熱下攪拌混合物直至完全溶解。化合物I藉由濃縮體積且添加正庚烷來結晶。固體經過濾，用正庚烷洗滌，且在真空下乾燥最少12小時直至體重減輕不超過1%。

【0202】

步驟4：化合物I (游離鹼)至化合物I (HCl鹽)之轉化

將化合物I (游離鹼)及甲醇饋入覆蓋有氮氣之乾燥反應器且攪拌所得混合物。添加濃鹽酸，同時維持小於30℃之溫度，且在20℃至30℃下攪拌混合物直至觀測到澄清溶液。溶液經由串聯過濾器過濾，隨後進行甲醇沖洗。將純化水添加至溶液中，同時維持28℃與32℃之間的溫度。添加晶種且在28℃至32℃下攪拌混合物1至3小時。將純化水添加至所得懸浮液中，同時維持25℃至32℃之溫度。接著將混合物冷卻至0至7℃約2小時。所得固體藉由過濾分離且用冷藏甲醇及甲基第三丁基醚混合物洗滌，隨後進行冷藏甲基第三丁基醚沖洗。固體接著再懸浮於甲基第三丁基醚及純化水之混合物中，在攪拌下加熱至回流約6小時，且固體藉由過濾分離，用甲基第三丁基醚洗滌，且在真空下乾燥最少12小時。經乾燥固體接

著使用篩檢研磨機篩分以打碎大結塊，以得到所需產物(化合物I之HCl鹽)。

【0203】

實例2：多晶形式C

針對化合物I之HCl鹽鑑別出四種結晶形式：形式A (非溶劑合物)、形式B (水合混合物)、形式C (非溶劑合物)及形式D (甲醇溶劑合物)。在此等形式中，形式C為最頻繁觀測到的且為物理上最穩定的形式。形式C為大體上結晶形式。

【0204】 化合物I形式C藉由自選自以下之溶劑再結晶化合物I形式A來製備：丙酮、1,4-二噁烷、乙醇、甲醇及異丙醇及水之混合物。在另一實施例中，化合物I形式C藉由自乙醇再結晶化合物I形式A來製備。化合物I形式A藉由自甲醇及水之混合物再結晶化合物I之HCl鹽來製備。

【0205】 化合物I形式C之特徵在於包含7.3、23.3及28.2 °2 θ 處之峰($\pm 0.2^\circ$)的X射線粉末繞射圖，如使用Cu-K α 輻射在繞射儀上所測定。繞射圖包含16.6及20.9 °2 θ 處之額外峰($\pm 0.2^\circ$)。形式C之特徵亦在於其完整X射線粉末繞射圖，如圖1中大體上展示。XRPD圖中之主峰展示於以下表1中。在一個實施例中，本發明提供包含列於下表1中之兩個或更多個峰($\pm 0.2^\circ$)的化合物I形式C，如使用Cu-K α 輻射在繞射儀上所測定。

【0206】 使用PANalytical X'Pert Pro繞射儀收集XRPD資料。使用利用Optix長細焦光源產生之Cu輻射來分析標本。使用橢圓級別的多層鏡使光源之Cu K α X射線聚焦穿過標本並至偵測器上。將標本包夾於3微米厚之膜之間，以透射幾何分析，且使其旋轉以使定向統計最佳化。光束截捕器(beam-stop)用於最小化由空氣散射產生之背景。索勒狹縫(Soller

slit)用於入射及繞射光束以最小化軸向發散。使用位於距標本240 mm處之掃描位置敏感的偵測器(X'Celerator)收集繞射圖案。在分析之前，分析矽標本(NIST SRM 640c)以驗證Si 111峰之位置。

表1.針對化合物I形式C之XRPD圖中之主峰

2θ ($\pm 0.2^\circ$)	d-空間 [Å]
7.3	12.176 ± 0.335
8.5	10.422 ± 0.245
13.8	6.427 ± 0.093
14.4	6.127 ± 0.084
15.2	5.820 ± 0.076
16.6	5.321 ± 0.063
16.9	5.240 ± 0.062
20.3	4.372 ± 0.043
20.9	4.239 ± 0.040
21.3	4.159 ± 0.039
22.4	3.968 ± 0.035
23.3	3.816 ± 0.032
26.7	3.331 ± 0.024
28.2	3.160 ± 0.022

【0207】 在一些實施例中，形式C之特徵亦在於其包含吸熱線之差示掃描熱量測定(DSC)曲線，該吸熱線包含在約234℃下最大之信號，其中起始溫度為約227℃。在另一實施例中，DSC曲線大體上如圖2中所展示。

【0208】 在一些實施例中，形式C之特徵亦在於包含大體上如圖3中所展示之熱分析圖的熱解重量分析(TGA)。

【0209】 在一些實施例中，形式C之特徵亦在於大體上如圖4中所展示之動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0210】 除形式C以外的化合物I之HCl鹽之結晶形式(形式A、B及D)亦涵蓋本發明之組合物及調配物。此類形式描述於WO 2016/179415中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0211】

實例3：膠囊調配物AA-AF

若干膠囊調配物如(表2)中所展示製得。最初，研發兩種僅在膠囊外殼之色彩上不同的100 mg膠囊調配物(調配物AA及AB)。隨後，研發初始200 mg調配物(調配物AC)以提供更高劑量強度。針對100 mg (調配物AA及AB)及200 mg (調配物AC)兩者的最初調配物係基於相同摻合組合物。

【0212】 接著針對臨床試驗用途研發兩種更簡單的200 mg膠囊調配物，調配物AD (硬明膠膠囊外殼)及調配物AE (羥丙甲纖維素膠囊外殼)。此等調配物係基於相同主要摻合組合物(化合物I HCl及泊洛沙姆407)，如同100 mg調配物(調配物AA及AB)但不包括額外賦形劑。

【0213】 研發經最佳化200 mg膠囊調配物(調配物AF)。與AA及AB調配物相反，無微晶纖維素包括於摻合物中。調配物AF具有出人意料地比調配物AE更佳地溶解概況。此AF調配物之發展亦為必要的，以便改良200 mg強度膠囊之可製造性。

表2.化合物I形式C膠囊調配物

調配物編號		AA ^a , AB		AC		AD ^b , AE		AF	
劑量強度		100 mg		200 mg		200 mg		200 mg	
膠囊		硬明膠		硬明膠		AD. 硬明膠 AE. 羥丙甲纖維素		羥丙甲纖維素	
組分	功能	% w/w	mg/ 膠囊	% w/w	mg/ 膠囊	% w/w	mg/ 膠囊	% w/w	mg/ 膠囊
化合物I形式C	活性成分	43.50	108.75	43.50	217.5	65.0	217.1	51.2	217.5
泊洛沙姆407	增溶劑	23.42	58.55	23.42	117.1	35.0	116.9	27.6	117.1
微晶纖維素	賦形劑	21.98	54.95	21.98	109.9	--	--	--	--
甘露醇	賦形劑	7.60	19.0	7.60	38.0	--	--	16.8	71.3
交聯聚維酮	崩解劑	3.00	7.5	3.00	15.0	--	--	3.0	12.8
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.50	1.25	0.50	2.5	--	--	1.5	6.4
總填充重量		100	250 mg	100	500 mg	100	334 mg	100	425 mg

^a 調配物為相同的，除膠囊之色彩以外(調配物AA使用瑞典橙色大小

1膠囊且調配物AB使用藍色不透光大小0膠囊)。

^b 調配物為相同的，除調配物AD使用硬明膠膠囊(不透光硬明膠白色大小0)且調配物AE使用Vcaps[®] Plus膠囊(不透光羥丙甲纖維素白色大小0)以外。

【0214】

實例4：製造調配物AA、AB及AC之方法

1. 將化合物I形式C及泊洛沙姆407添加至摻合器且進行摻合。
2. 摻合材料經輥壓摻混以獲得所需帶稠度。記錄螺旋速度、螺旋安培、輥轉速、輥安培、輥壓力及厚度[mm]。
3. 使用篩網將經輥壓帶自細粒分離。視需要經由經輥壓製程處理細粒。
4. 使帶穿過配備有合適篩網之研磨機。
5. 將研磨材料饋入摻合器且進行摻合。
6. 視需要將摻合材料儲存在經恰當標記(例如，顆粒狀材料)之雙內襯聚乙烯袋容器中。
7. 調配物(AA)及(AB) 100 mg膠囊：
 - a. 將顆粒狀材料添加至摻合器。
 - b. 微晶纖維素、甘露醇及交聯聚維酮各自經單獨地篩選且饋入摻合器。
 - c. 將剩餘顆粒狀材料饋入摻合器且進行摻合。
 - d. 硬脂酸鎂經篩選，饋入摻合器且進行摻合。
8. 調配物(AC) 200 mg膠囊：
 - a. 遵循步驟7(a)-7(d)，但對於200 mg膠囊使用兩倍量之起始材

料。

- 9. 針對摻合物均一性測定獲得樣本。
- 10. 膠囊填充重量係基於平均摻合物均一性結果而測定。
- 11. 使用劑量器囊封器填充膠囊。
- 12. 膠囊經除塵且檢查金屬污染(此步驟可在囊封期間或囊封後進行)。
- 13. 經由自動重量分類器處理所有可接受的膠囊。

【0215】 用於製造化合物I膠囊之結晶形式C的代表性裝備之清單提供於表3中。根據按比例放大及審批後變化(SUPAC)，可使用具有相同操作原理之任何等效裝備。 <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm346049.pdf>

【0216】 所有其他裝備具有標準醫藥學設計(例如，不鏽鋼容器、大小標度等)。

表3.代表性裝備清單

單元操作/操作原理	類別/子類別	代表性裝備 ^a
摻合及混合/擴散摻合	擴散摻合器/V-摻合器或箱式摻合器	V-摻合器、箱式摻合器
乾式造粒	乾式製粒機/輥壓	Vector Freund輥壓機(例如，TF-156、WP120)
粒徑減少/篩檢	剪切研磨機	Fitzmill
單元給藥/囊封	囊封器/劑量器	Planeta MG2, Incap

【0217】

製程對照調配物AA、AB及AC

製程對照物概括於表4中。

表4. 製程對照物

步驟	測試	樣本間隔	接受準則/描述
步驟9	摻合物均一性	來自頂部、中間、底部之約1g	90-110%標記強度

【0218】**實例5：用於製造調配物AD及AE之方法**

1. 將化合物I形式C及泊洛沙姆407添加至摻合器且進行摻合。
2. 摻合材料經輥壓且視需要經調節以獲得帶稠度。記錄螺旋速度、螺旋安培、輥轉速、輥安培、輥壓力及厚度[mm]。
3. 使用篩網將經輥壓帶自細粒分離。視需要經由經輥壓製程處理細粒。
4. 使帶穿過配備有合適篩網之研磨機。
5. 將研磨材料饋入摻合器且進行摻合。
6. 視需要將摻合材料儲存在經恰當標記(例如，顆粒狀材料)之雙內襯聚乙烯袋容器中。
7. 將顆粒狀材料饋入摻合器且進行摻合。
8. 針對摻合物均一性測定獲得樣本。
9. 目標膠囊填充重量係基於平均摻合物均一性結果而測定。
10. 使用劑量器封裝器填充膠囊。
11. 膠囊經除塵且檢查金屬污染(此步驟可在囊封期間或囊封後進行)。
12. 經由自動重量分類器處理所有可接受的膠囊。

【0219】 用於製造調配物AD及AE之裝備與用於方法1中之調配物AF之裝備相同(表6)。根據SUPAC，可使用具有相同操作原理之任何等效裝備。所有其他裝備具有標準醫藥學設計(例如，不鏽鋼容器、大小標度等)。

【0220】

製程對照調配物AE

用於製造調配物AE之製程對照物概括於表5中。

表5.製程對照調配物AE

測試	接受準則/描述
摻合物均一性	90-110%標記強度
填充重量	95-105%目標

【0221】

實例6：用於製造調配物AF之方法

【0222】

用於製造調配物AF之方法1

已針對調配物AF施用兩個製造方法(方法1或方法2)。此等在第一混合步驟中之化合物I HCl及泊洛沙姆407之混合方法中不同。此等製造方法之細節如下描述：

1. 混合製程：化合物I形式C及泊洛沙姆407使用擴散混合器混合。
2. 輥壓製程：經摻合粉末使用乾式製粒機(輥壓機)壓縮以提供帶。
3. 研磨製程：輥壓帶穿過具有合適篩網之剪切研磨機以提供恰當大小之顆粒。
4. 摻合製程-I：研磨顆粒、甘露醇及交聯聚維酮使用擴散混合器摻合。
5. 摻合製程-II：在摻合製程-I中獲得之摻合物使用擴散混合器與硬脂酸鎂摻合。
6. 囊封製程：使用囊封器將最終摻合物填充至羥丙甲纖維素膠囊中。
7. 拋光製程：膠囊穿過拋光機。重量檢查製程：膠囊穿過自動重量分類器。

8. 封裝製程：膠囊可視情況封裝於具有螺旋頂部聚丙烯防止兒童開啟頂蓋及熱活化誘導密封件的高密度聚乙烯瓶中。

【0223】

用於製造調配物AF之方法2

1. 混合製程：化合物I形式C及泊洛沙姆407使用對流混合器(豎直高強度混合器)混合。

2. 篩檢製程：混合物使用篩網篩檢(此製程視情況進行)。

3. 輥壓製程：經摻合粉末使用乾式製粒機(輥壓機)壓縮以提供帶。

4. 研磨製程：輥壓帶穿過具有合適篩網及葉輪旋轉速度之篩檢研磨機以提供恰當地大小之顆粒。

5. 摻合製程-I：研磨顆粒、甘露醇及交聯聚維酮使用擴散混合器摻合。

6. 摻合製程-II：在摻合製程-I中獲得之摻合物使用擴散混合器與硬脂酸鎂摻合。

7. 囊封製程：最終摻合物使用囊封器填充。

8. 拋光製程：使膠囊穿過拋光機(此製程視情況進行)。

9. 重量檢查製程：膠囊可穿過自動重量分類器。

10. 封裝製程：膠囊可視情況封裝於具有螺旋頂部聚丙烯防止兒童開啟頂蓋及熱活化誘導密封件的高密度聚乙烯瓶中。

【0224】 用於方法1及2之製造化合物I形式C膠囊、調配物AF中的代表性裝備清單提供於表6中。可使用具有相同操作原理之任何等效裝備。所有其他裝備具有標準醫藥學設計(例如，不鏽鋼容器、大小標度等)。

表6.代表性裝備清單-調配物AF

製造步驟	類別/子類別	
	方法1	方法2
混合	擴散混合器(Tumble)/V-摻合器或箱式摻合機	對流混合器/豎直高強度混合器
輥壓	乾式製粒機/輥壓	乾式製粒機/輥壓
研磨	剪切研磨機	篩檢研磨機/轉動葉輪
摻合	擴散混合器(Tumble)/V-摻合器或箱式摻合機	擴散混合器(Tumble)/V-摻合器或箱式摻合機
囊封	囊封器/劑量器	囊封器/劑量器

【0225】

製程對照物-調配物AF

用於製造化合物I形式C膠囊、調配物AF之製程對照物概括於表7及表8中。

【0226】 AF膠囊之製造製程在方法2中經最佳化。方法2與方法1之間的差異為：(i)混合製程之裝備類別；(i)研磨製程；及(iii)在混合製程後，視情況選用之篩檢製程之添加。此等修改減少溶解概況中觀測到之批次-至-批次變化。

表7.製程對照物-方法1

步驟	測試	樣本間隔	接受準則/描述
步驟4、 步驟5	摻合物均一性	來自頂部、中間、底部之 約0.425-1.275 g	90-110%標記強度
步驟6	平均膠囊重量 (N=10)	囊封開始及在囊封期間	平均膠囊重量：平均目標 ±5%
步驟7	膠囊長度	囊封開始及在囊封期間	大小0通止規
步驟8	個別重量	重量分選	個別膠囊重量：目標±7%

表8.製程對照物-方法2

步驟	測試	樣本間隔	接受準則/描述
步驟7	平均膠囊重量 (N=10)	囊封開始及在囊封期間	平均膠囊重量：平均目標 ±5%
	膠囊長度	囊封開始及在囊封期間	大小0通止規
步驟9	個別重量	重量分選	個別膠囊重量：目標±7%

【0227】

針對調配物AA-AF之溶解概況實例

在展示於表9中之條件下進行溶解測試。

【0228】 以下調配物AA-AF之溶解概況證實藉由方法1製得之調配物AF具有出乎意料地比調配物AA、Ab、AC、AD或AE更佳地溶解概況，且藉由方法2製得之調配物AF具有比藉由方法1製得之調配物AF更佳地溶解概況。

【0229】

實例7：調配物AB (100 mg劑量強度)及調配物AD (200 mg劑量強度)之溶解概況比較

五個批量之AB調配物(100 mg)及3個批量之AD調配物(200 mg)之活體外溶解概況之比較證實此兩種調配物具有類似的溶解特性(20分鐘內>80%溶解)。此等溶解概況展示於圖5中。

【0230】

實例8：調配物AD及AE之溶解概況比較

進行硬明膠膠囊(調配物AD)中之化合物I形式C與HPMC膠囊(調配物AE)中之化合物I形式C之溶解評估比較。將調配物AD及AE之組合物手動填充至硬明膠及HPMC膠囊中。溶解參數概括於表9中。對於此溶解評估，使用標準圓底溶解容器。結果概括於表10中。結果指示硬明膠及HPMC膠囊之溶解概況相似。HPMC概況中之最初延遲(10及20分鐘處)如所預期且與藉由HPMC膠囊製造商Capsugel報導之概況變化一致。

表9.溶解參數實驗總結

裝置	具有沈降片之USP裝置2 (槳葉)
容器	圓底容器或PEAK容器
溶解介質	0.01 N鹽酸
溶解介質體積	900 mL
溫度	37°C
速度	75 rpm

表10.使用圓底溶解容器的硬明膠(調配物AD)及HPMC (調配物AE)膠囊中之化合物I形式C之溶解比較

時間	溶解百分比(N=3)	
	硬明膠膠囊(調配物AD)	HPMC膠囊 ^a (調配物AE)
10分鐘		
平均值	73.2	22.6
範圍	63.9-78.9	22.4-23.0
20分鐘		
平均值	94.6	79.3
範圍	91.9-96.6	66.9-87.6
30分鐘		
平均值	99.5	94.5
範圍	97.3-101.0	87.1-99.2
45分鐘		
平均值	99.8	98.0
範圍	97.5-101.3	97.0-99.7
60分鐘		
平均值	99.9	98.9
範圍	97.5-101.4	98.0-100.0
90分鐘		
平均值	99.8	98.9
範圍	97.5-101.4	98.0-99.9

^a Vcaps[®] Plus膠囊。

【0231】

實例9：與調配物AA、AB、AC、AD及AE之溶解概況相比較的藉由方法1製得之調配物AF之溶解概況

將由方法1製造之調配物AF之溶解概況與調配物AE之溶解概況進行比較。兩個批量之AE調配物及一個批量之AF調配物之活體外溶解概況之比較提供於表11及圖6中。使用10-30分鐘資料，比較調配物AF至調配物AE，f₂值分別為42及34。因此，調配物AF具有出人意料地比調配物AE更佳地溶解概況。

表11. 200 mg調配物AE及調配物AF之比較

時間(分鐘)	調配物AE (N=6)	調配物AE (N=6)	調配物AF (N=6)
0	0	0	0
10	17.8	11.5	26.2

時間(分鐘)	調配物AE (N=6)	調配物AE (N=6)	調配物AF (N=6)
20	58.9	50.2	79.6
30	81.8	79.1	92.5
45	95.3	96.6	97.4
60	97.4	99.4	98.9

【0232】 出於陳述於本文中之原因，調配物AA、AB、AC及AD具有與調配物AE大約相同的溶解概況，且其重複於以下：

- 1. 調配物AE具有與AD大約相同的溶解概況(參看實例8及表10)。
- 2. 調配物AD具有與調配物AB大約相同的溶解概況(參看實例7及圖5)。
- 3. 調配物AB、AA及AC具有呈多種硬明膠膠囊形式的相同組合物。此等三種調配物之間的差異不在組成中但在(1) AA調配物(橙色)與AB調配物(藍色)之間的膠囊色彩；及(2)調配物AC (200 mg)及調配物AA及AB (100 mg)中之組合物量(參看實例3及表2)。

【0233】

實例10：與藉由方法2製得之調配物AF之溶解概況相比較的藉由方法1製得之調配物AF之溶解概況

在藉由方法1製造之調配物AF之溶解概況中觀測到批次與批次之間的變化，如表12及圖7中所展示。

表12.藉由方法1製造之三種AF調配物(A、B及C)之溶解概況

	A	B	C
混合規模(g)	430	70	70
時間(分鐘)	溶解百分比		
0	0	0	0
10	7.7	9.9	2.3
20	52.9	72.0	57.4
30	76.5	93.6	89.3
45	90.6	97.7	98.3
60	93.9	98.4	99.6

【0234】 藉由方法2製造之調配物AF展示與混合規模無關的恆定溶

解概況，如表13及圖8中所展示。

表13.藉由方法2製造之AF調配物(E、F及G)之溶解概況

	E	F	G
混合規模(kg)	42.5	10	0.4
時間(分鐘)	溶解百分比		
0	0	0	0
10	10.3	10.3	7.1
20	65.0	62.9	66.4
30	85.0	87.9	84.7
45	95.3	98.2	96.4
60	98.8	100.3	100.1

【0235】 此等結果證實對流混合器為比擴散混合器更合適的用於混合化合物I HCl及泊洛沙姆407之裝備。

【0236】 本說明書中引用之所有專利及其他參考文獻指示熟習本發明所涉及之技術者的技能水準，且以全文引用的方式以相同程度併入，包括任何表及圖，如同各參考文獻個別地以全文引用的方式併入本文中一般。

【0237】 熟習此項技術者應易於瞭解，本發明完全適合於獲得所提及之目的及優點以及其中固有之目的及優點。本文中作為較佳實施例之本發明代表所述之方法、變化及組合物為例示性的且不欲限制本發明之範疇。熟習此項技術者將想到涵蓋在本發明之精神內且由申請專利範圍之範疇界定之其中之變化及其他用途。

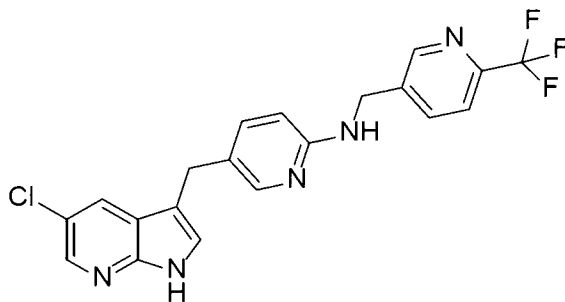
【0238】 另外，若本發明之特徵或態樣係關於馬庫西群組(Markush group)或替代方案之其他群組描述，則熟習此項技術者應認識到本發明由此亦係關於馬庫西群組或其他群組之任何個別成員或成員之亞群描述。

【0239】 因此，其他實施例屬於本發明之範疇及以下申請專利範圍內。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種組合物，其包含40%至60% W/W之具有以下結構之化合物I之結晶之HCl鹽：



化合物I，

其中該化合物I之結晶之HCl鹽之特徵在於包含使用Cu-K α 輻射在繞射儀上所測定在7.3、23.3及28.2°2 θ 處之峰($\pm 0.2^\circ$)的X射線粉末繞射圖；

20%至35% W/W之泊洛沙姆407；10%至22% W/W之甘露醇；1%至5% W/W之交聯聚維酮(crospovidone)；以及0.5%至3% W/W之硬脂酸鎂。

【第2項】

如請求項1之組合物，其包含45%至55% W/W之該化合物I之結晶之HCl鹽；24%至32% W/W之泊洛沙姆407；14%至20% W/W之甘露醇；2%至4% W/W之交聯聚維酮(crospovidone)；以及1.0%至2.5% W/W之硬脂酸鎂。

【第3項】

如請求項1之組合物，其包含48%至53% W/W之該化合物I之結晶之HCl鹽；26%至29% W/W之泊洛沙姆407；15%至18% W/W之甘露醇；2.5%至3.5% W/W之交聯聚維酮(crospovidone)；以及1.2%至1.8% W/W

之硬脂酸鎂。

【第4項】

如請求項1之組合物，其包含51.2% W/W($\pm 3\%$)之該化合物I之結晶之HCl鹽；27.6% W/W($\pm 3\%$)之泊洛沙姆407；16.8% W/W($\pm 3\%$)之甘露醇；3% W/W($\pm 1\%$)之交聯聚維酮(crospovidone)；以及1.5% W/W($\pm 1\%$)之硬脂酸鎂。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之組合物，其中該組合物呈適用於經口給藥之膠囊形式。

【第6項】

如請求項5之組合物，其中該膠囊包含硬明膠或羥丙甲纖維素(hypromellose)。

【第7項】

如請求項6之組合物，其中該膠囊包含羥丙甲纖維素。

【第8項】

一種用於製備如請求項1至7中任一項之組合物的方法，其包含在對流混合器中將該化合物I之結晶之HCl鹽與泊洛沙姆407混合。

【第9項】

如請求項8之方法，其中該對流混合器為豎直高強度混合器。

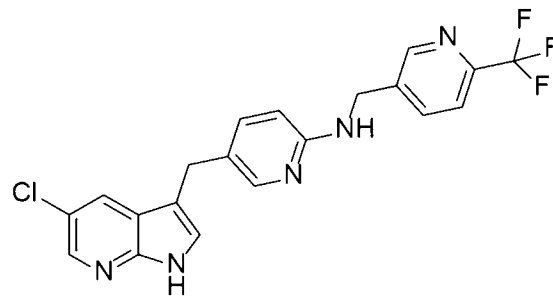
【第10項】

一種組合物，其係藉由如請求項8或9之方法製備。

【第11項】

一種用於製備如請求項1之組合物之方法，其包含(1)將該化合物I之

結晶之HCl鹽、



化合物I

與泊洛沙姆407混合，以提供混合物；(2)輥壓來自(1)之所得混合物，以提供經輥壓帶；(3)研磨來自(2)之該等經輥壓帶，以提供顆粒；(4)摻合來自(3)之該等顆粒、甘露醇及交聯聚維酮(croscopovidone)；以及(5)摻合來自(4)之混合物及硬脂酸鎂，以提供最終摻合物。

【第12項】

如請求項11之方法，其中(1)中之該混合採用對流混合器；(2)中之該輥壓採用乾式製粒機，以提供經輥壓帶；(3)中之該研磨採用篩檢研磨機或剪切研磨機；(4)中之該摻合採用擴散混合器；以及(5)中之該摻合採用擴散混合器。

【第13項】

一種組合物，其係藉由如請求項11或12之方法製備。

【第14項】

一種如請求項1至7、10及13中任一項之組合物的用途，其係用於製造用於治療由選自c-fms、c-kit、Flt3或其組合之蛋白激酶及/或巨噬細胞或微神經膠質細胞介導之疾病或病況的藥劑，其中該疾病或病況係選自骨質疏鬆、神經纖維瘤、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、癲癇症、創傷性腦損傷、tau蛋白病、非小細胞肺癌、前眼疾病、後眼疾病、溶酶體

貯積病、多發性硬化症、複雜區域疼痛症候群、神經炎症、神經發炎性病
症、HIV、賓斯韋格型癡呆症(Binswager type dementia)、路易體癡呆
(dementia with Lewy bodies)、腦性麻痺、進展性核上麻痺、青光眼、血
管型癡呆、多梗死性癡呆、額顳葉型癡呆、假性癡呆症、膀胱癌、急性骨
髓白血病、慢性淋巴球性白血病、乳癌、膽管癌、結腸癌、子宮內膜癌、
食道癌、神經膠瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤
(Hodgkin lymphoma)、白血病、肺癌、黑素瘤、間皮瘤、胰臟癌、腎
癌、單核球性白血病、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、叢狀神經纖維
瘤、唾液腺腫瘤、唾液腺之黏液表皮樣癌瘤、唾液腺之腺泡細胞癌瘤、腸
胃基質腫瘤(GIST)、巨細胞腫瘤(GCT)、骨骼之GCT、色素沉著絨毛結節
性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨細胞瘤(TGCT)、肌腱鞘之TCGT (TGCT-TS)、
精神分裂症、緊張症、慢性創傷性腦病、心肌炎症、色素性視網膜炎或大
腦鈣化，或異常或以其他方式表現Fms、CSF1R、CSF1或IL-34之疾病或
病況，或前述任一者之活化突變或易位。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該藥劑係與PD-L1抑制劑、PD-1抑制劑、
IDO抑制劑、單株抗體或FLT3激酶抑制劑合併使用。

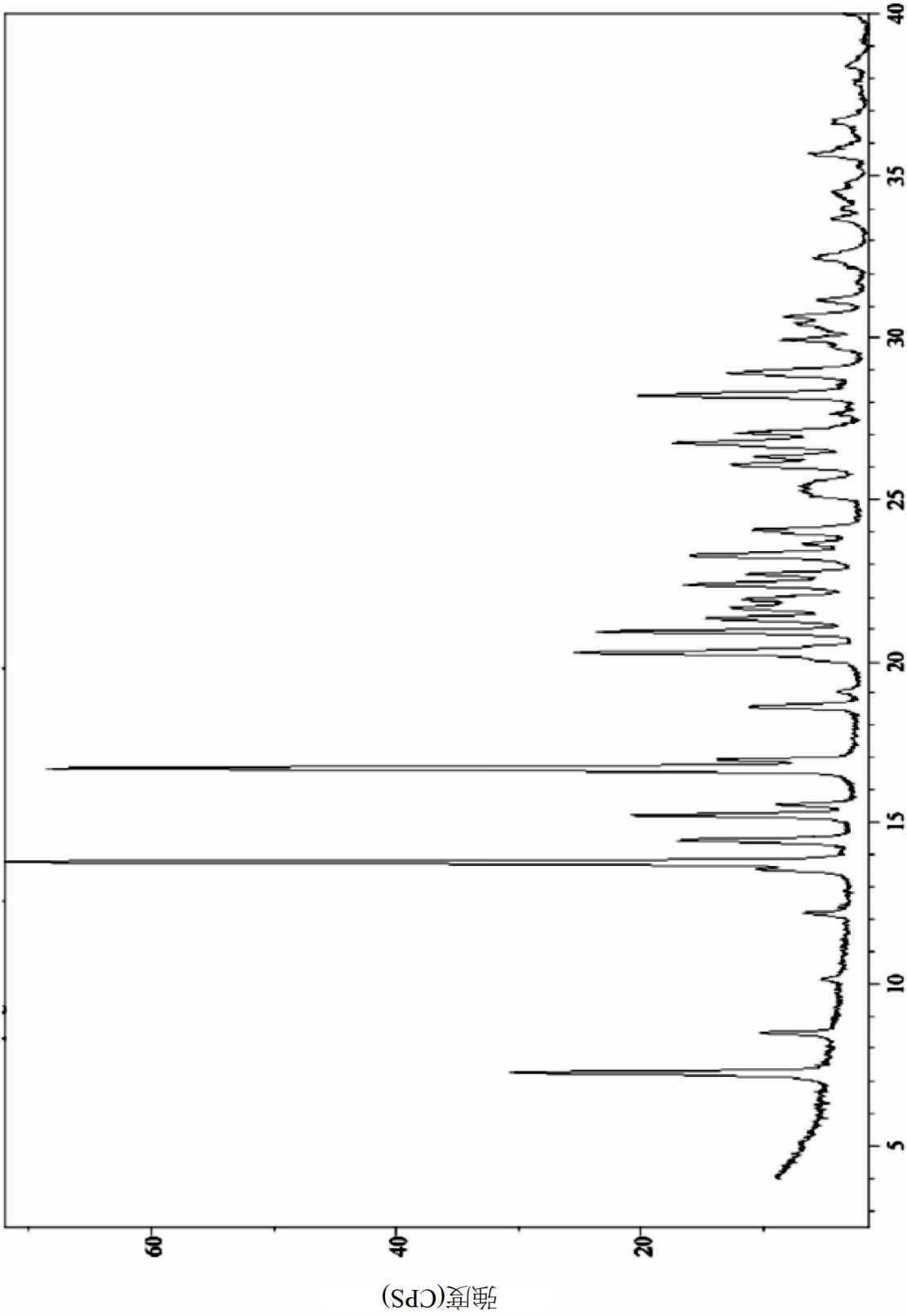
【第16項】

如請求項14之用途，其中該疾病或病況係腱鞘巨細胞瘤。

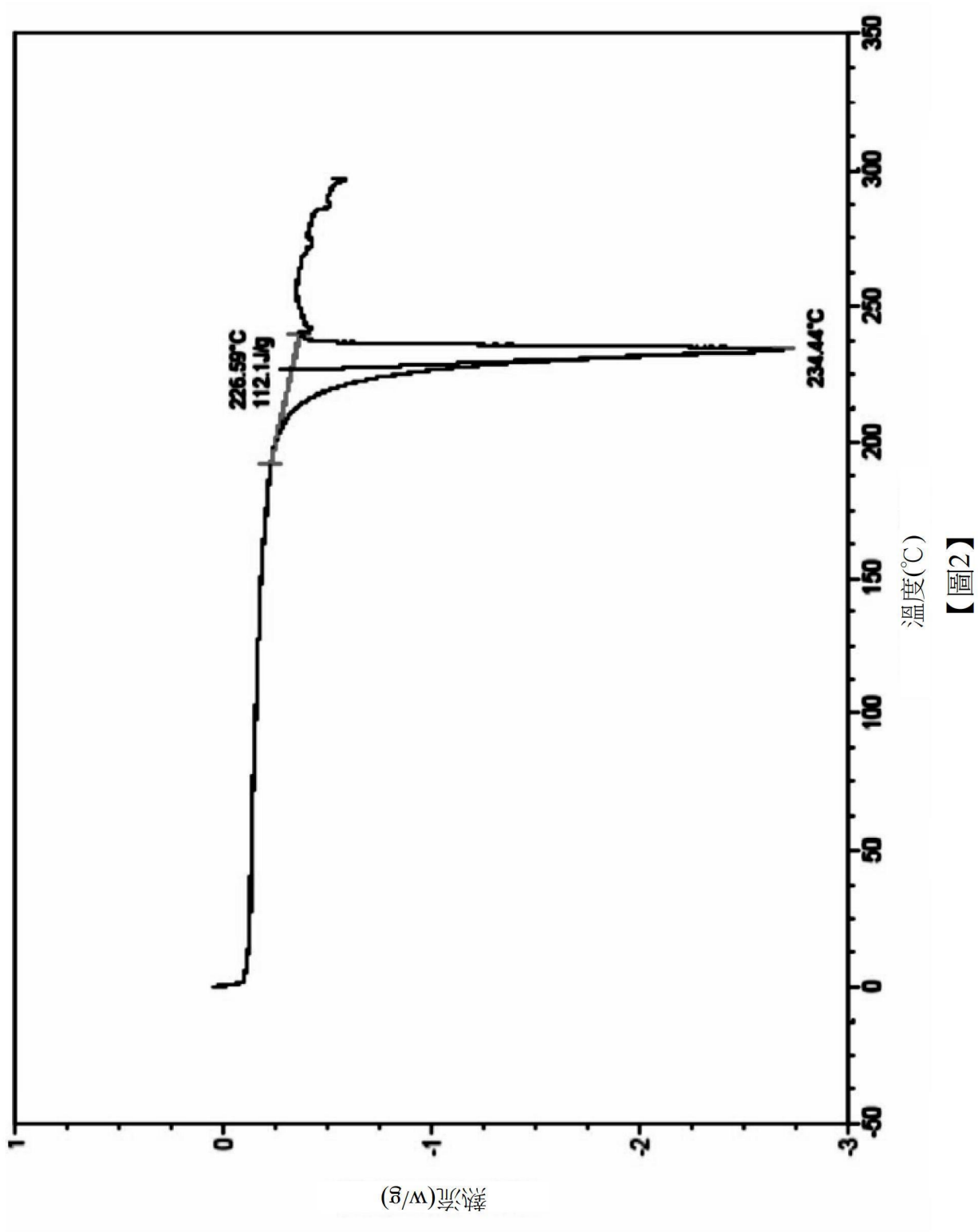
【第17項】

如請求項14之用途，其中該疾病或病況係阿茲海默氏病。

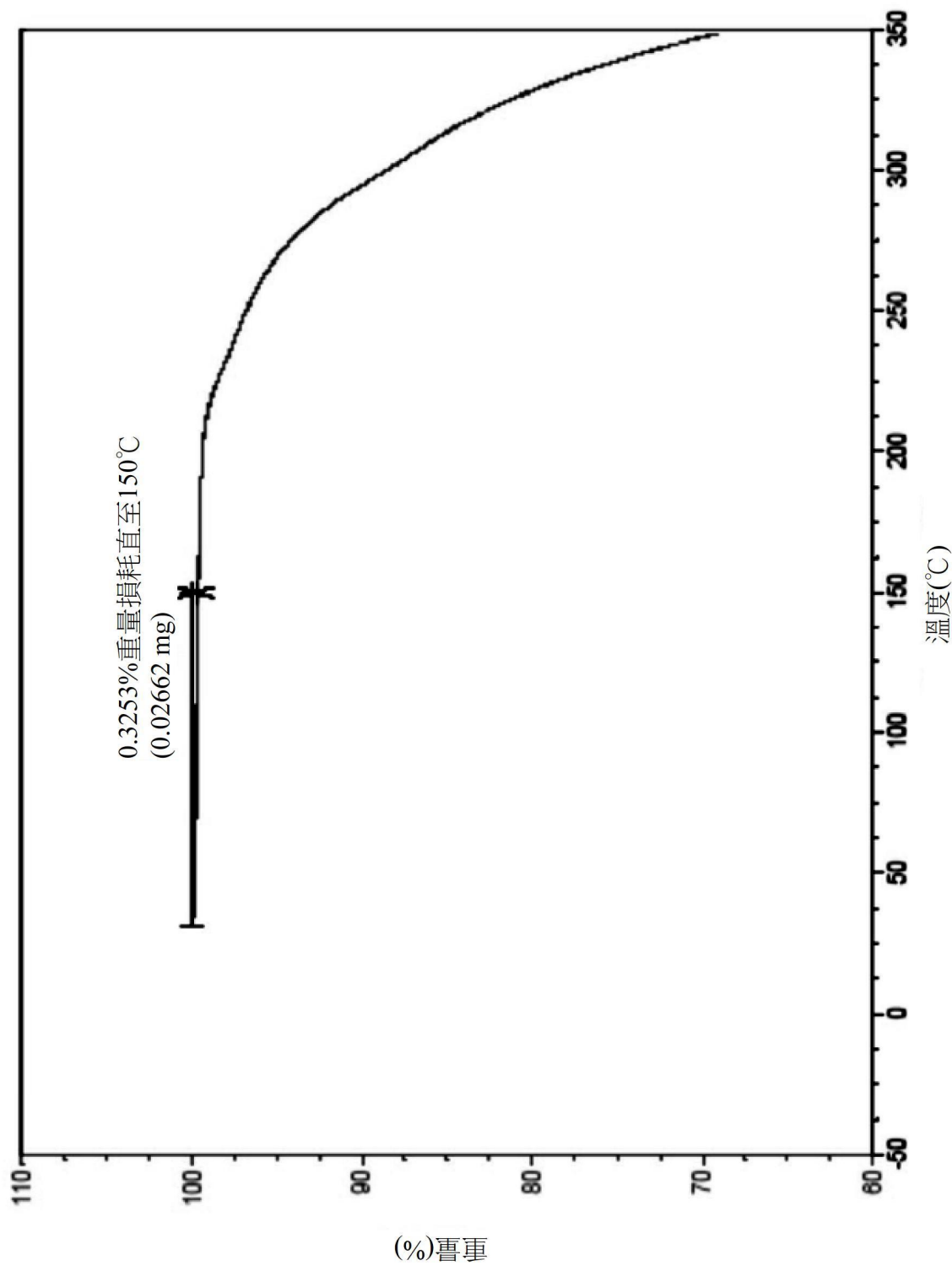
【發明圖式】



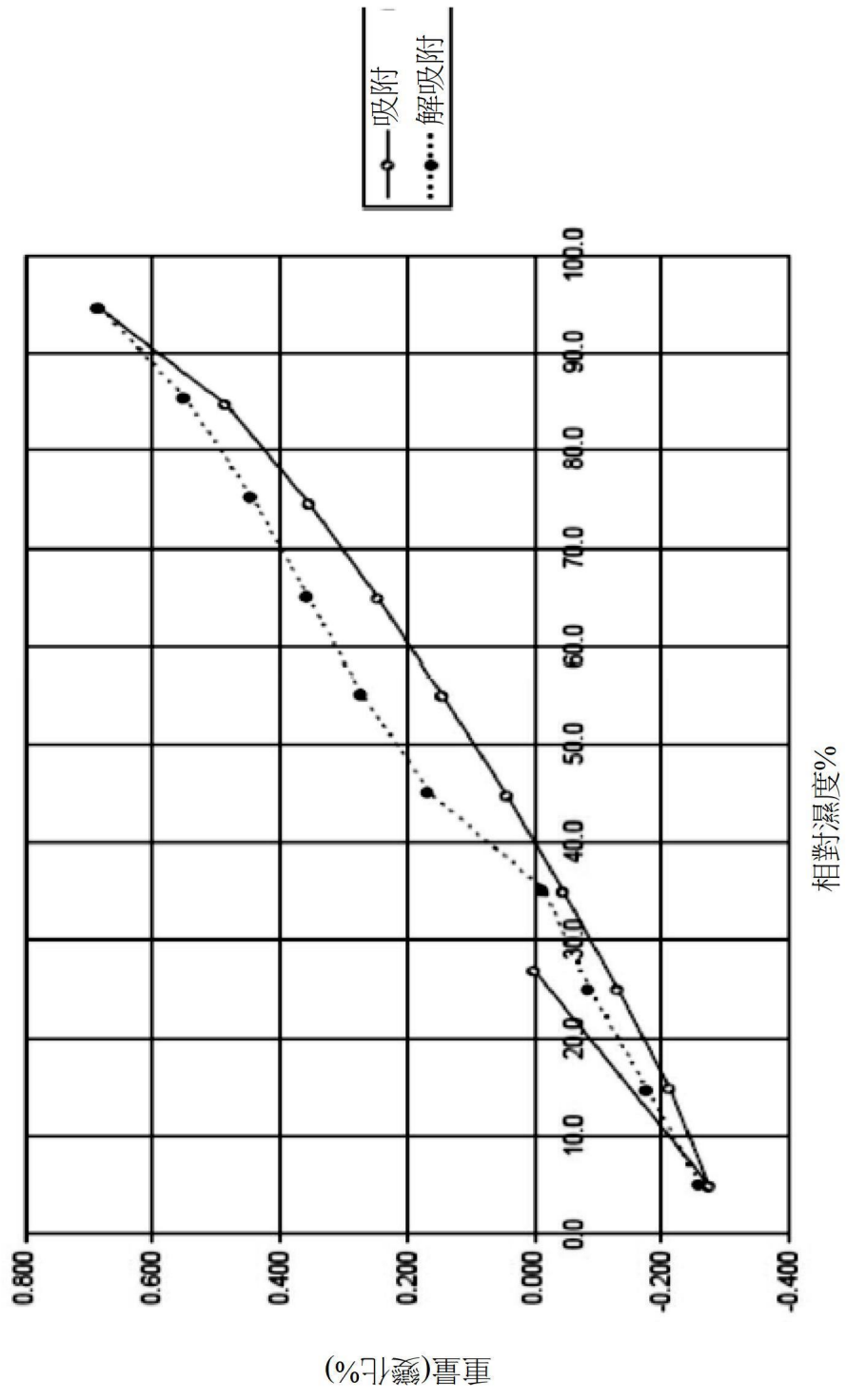
【圖1】



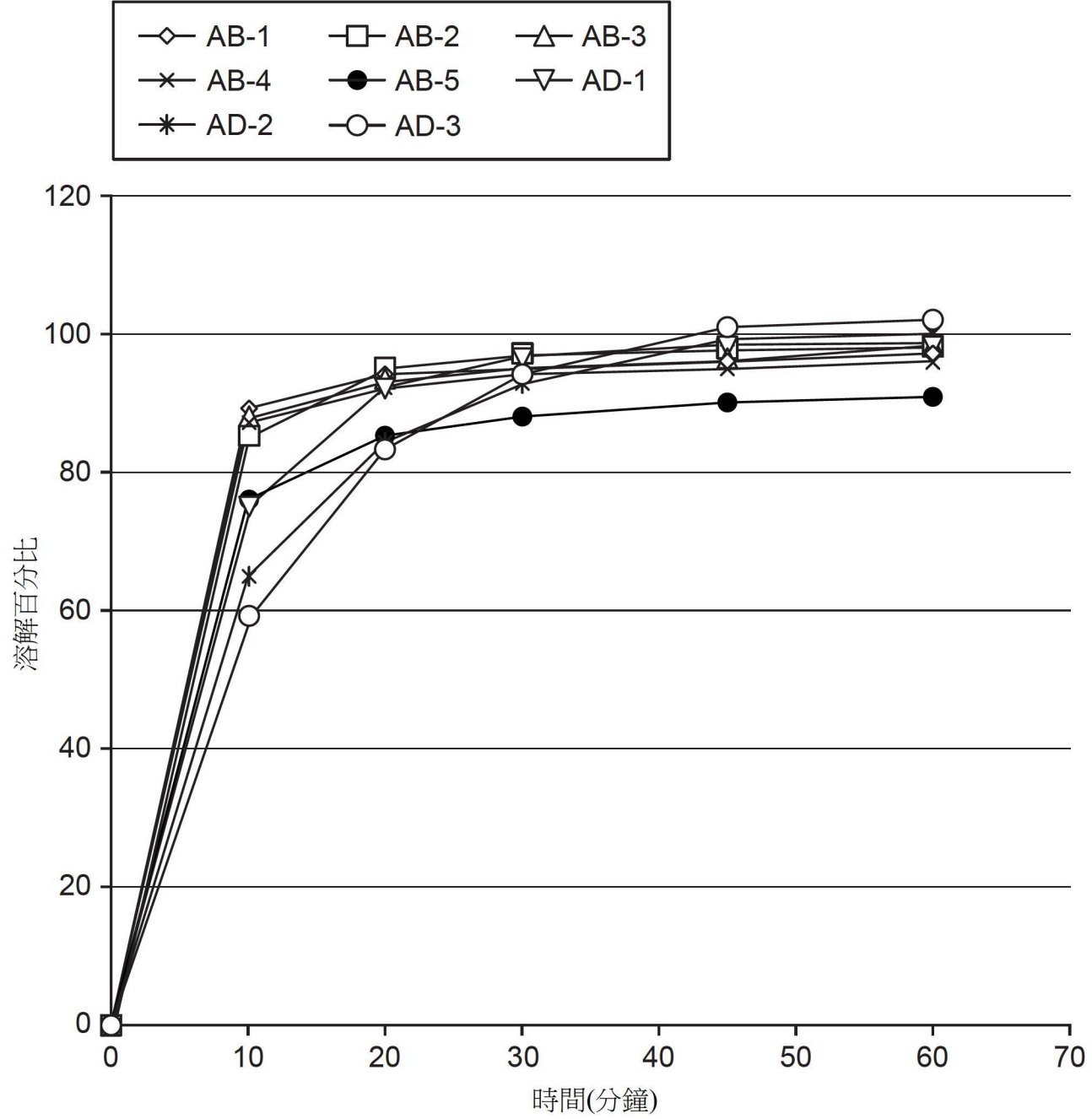
【圖2】



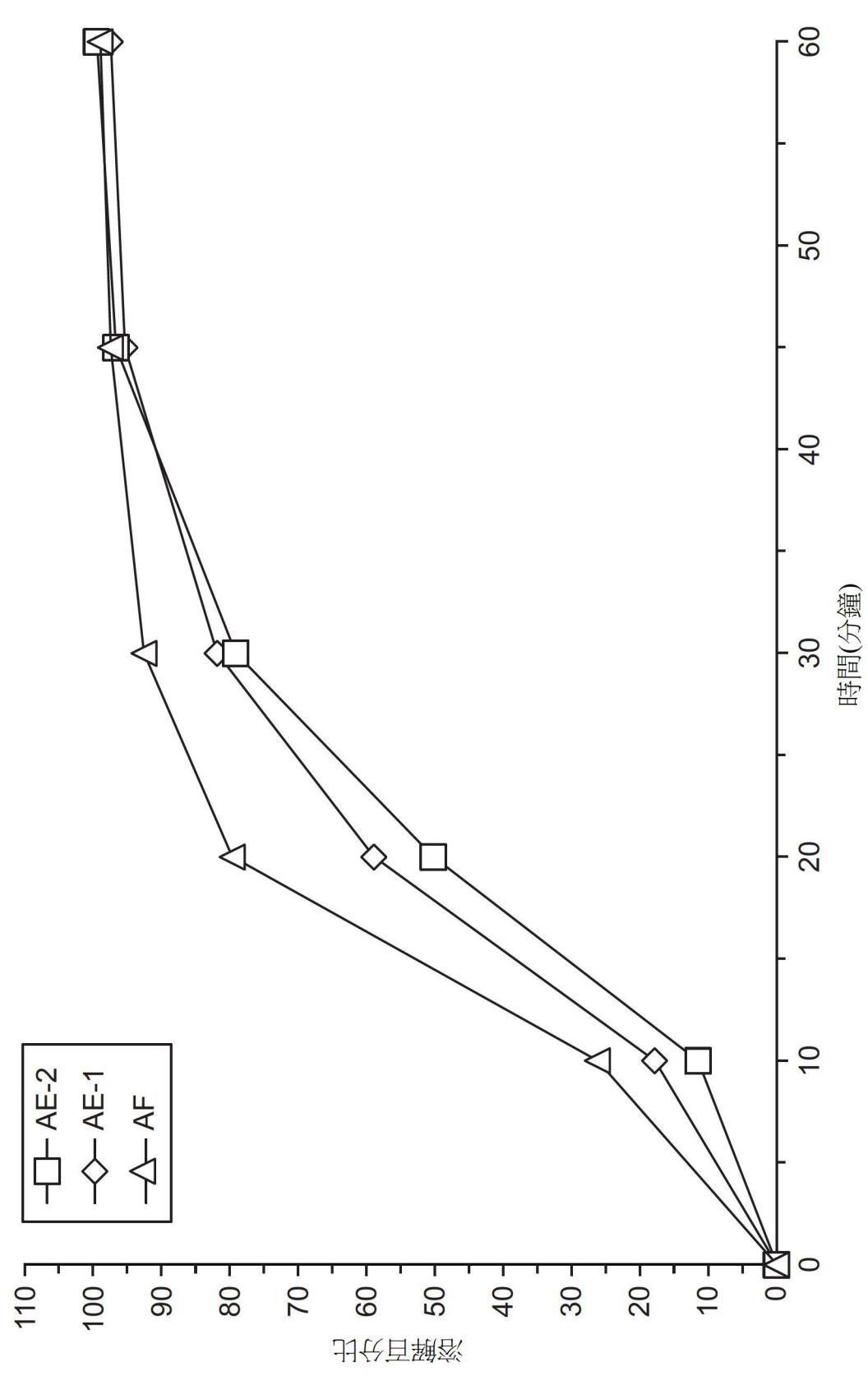
【圖3】



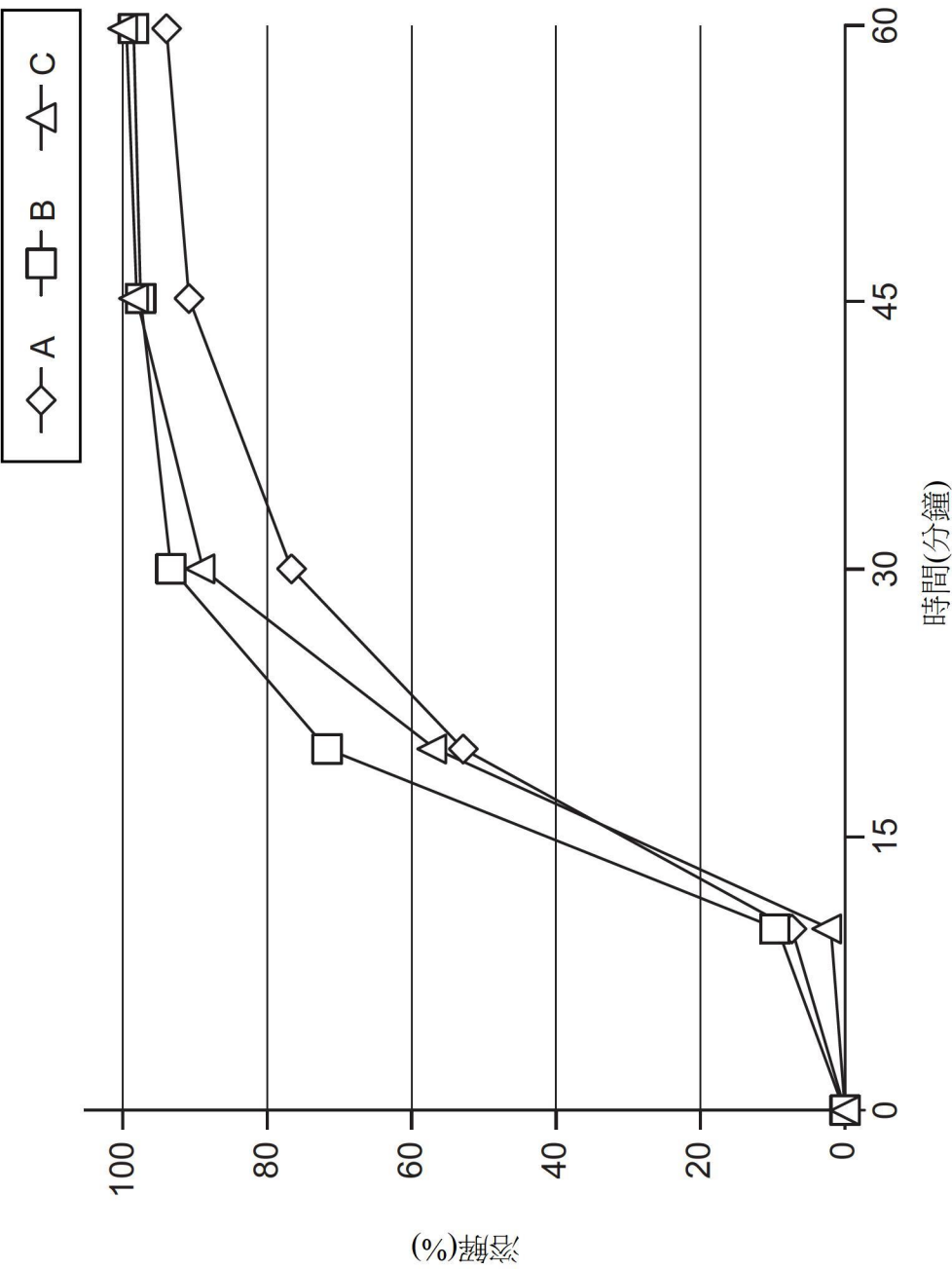
【圖4】



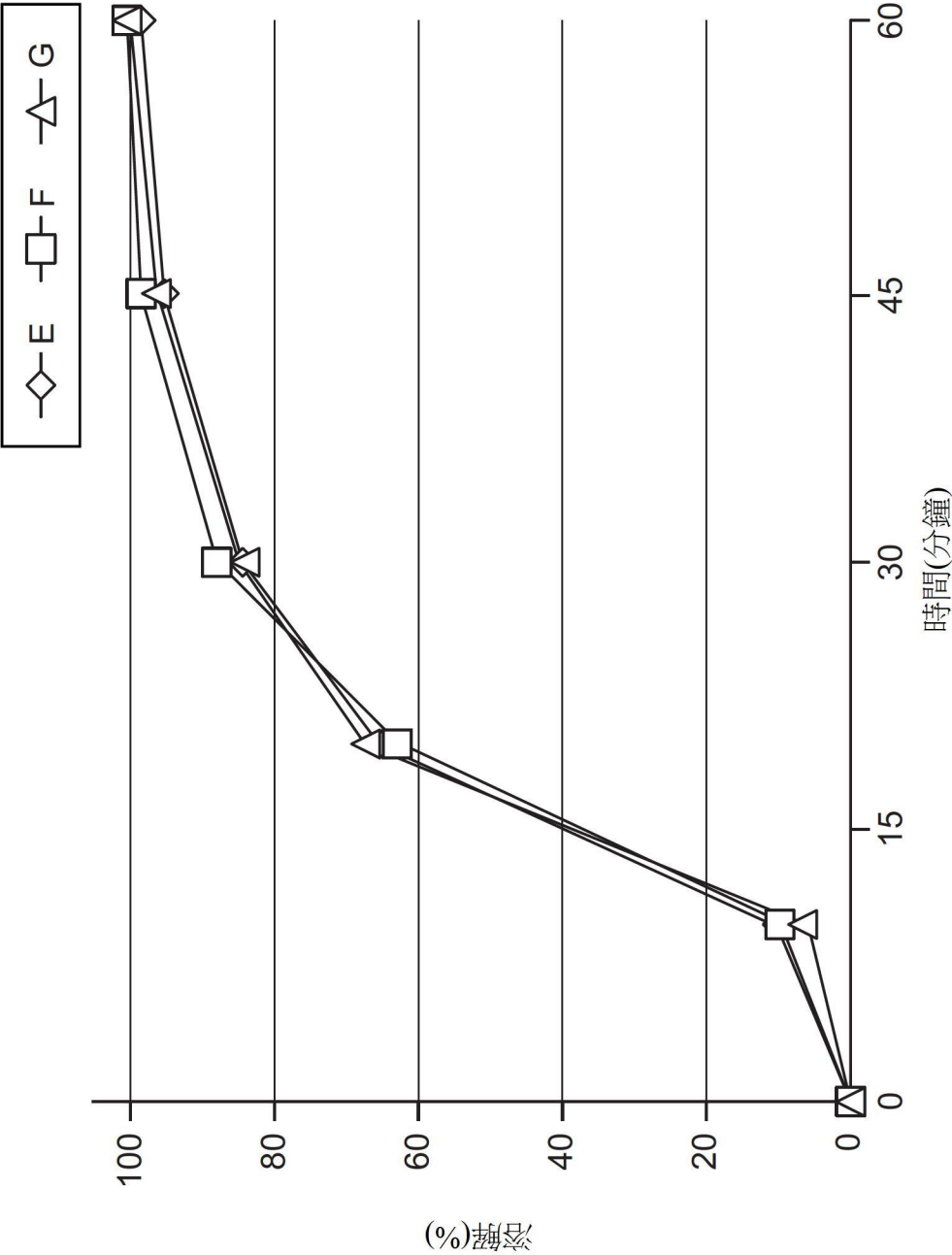
【圖5】



【圖6】



【圖7】



【圖8】