

CSF-1R 抑制剂药物组合物，其制备方法和在药学上的应用

技术领域

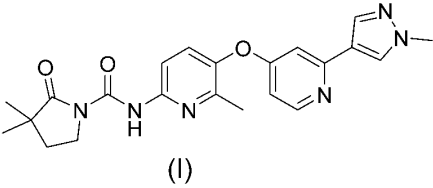
5 本发明属于药物开发领域，具体涉及 CSF-1R 抑制剂药物组合物，其制备方法和在药学上的应用。

背景技术

CSF-1R(cFMS)全称是细胞集落刺激因子-1 受体。CSF-1R 与 cKIT，FLT3，
10 PDGFR-a&b 同属于三类生长激素受体家族。该受体为膜蛋白，表达于巨噬细胞和单核细胞的表面，其胞外段能够与巨噬细胞集落刺激因子结合，胞内段酪氨酸激酶可激活巨噬细胞及单核细胞下游细胞生长繁殖信号通路，包括 MAPK，PI3K 等。因此，CSF-1R 信号通路对巨噬、单核细胞发育和分化，以及肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophage, TAM)的生理功能有重要影响。

15 随着近年来肿瘤免疫治疗的进展，肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和骨髓源性抑制细胞(MDSC)被认为与肿瘤内部免疫抑制微环境的形成和支持肿瘤生长的血管生成有直接关系。同时，临床研究表明，TAM 的含量与肿瘤病人预后呈负相关。而在小鼠体内的药效实验证明，抑制 CSF-1R 信号通路，能够显著降低肿瘤内部对免疫系统有抑制性的巨噬细胞数量，并提高 CD8 阳性的 T 细胞含量。这些实验结果表明，CSF-1R 小分子抑制剂
20 可能会逆转肿瘤内部的免疫抑制环境，促进免疫系统的活化，并延长肿瘤患者的生命。

上海和誉生物医药科技有限公司(Abbisko Therapeutics Co., Ltd)在长期的研究过程中发明了一种具有 CSF-1R 抑制效果的小分子化合物 (WO2018214867 A1, 国际公布日：2018 年 11 月 29 日)，其代表性化合物如下：



25 中文名称为：3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酰胺(称式(I)化合物，或称式(I)化合物游离碱)，该化合物能显著提高 CSF-1R 靶点的抑制作用和对于其他激酶受体的选择性，提高治疗窗口，降低临床毒副作用，能够用于对肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、黑色素瘤、胰腺癌、头颈癌、神经胶质瘤以及腱鞘巨细胞瘤等肿瘤的靶向治疗。

30 但是，在后期药学研究过程中发现，式(I)化合物游离碱流动性差，堆密度小，无法满足 GMP 生产的要求，在灌装胶囊时会出现装量差异较大的风险，不能满足胶囊灌装的要求。因此，迫切需要开发一种药物组合物及制剂工艺以克服上述技术缺陷，以满足

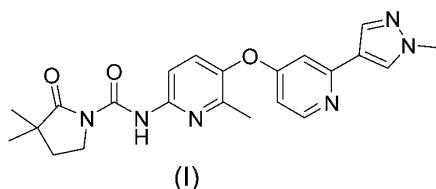
式(I)化合物临床研究以及药物上市的需求。

发明内容

本发明的目的在于提供 CSF-1R 抑制剂药物组合物以解决药物可及性问题，满足式(I)化合物临床研究以及药物上市的需求。

为了解决现有技术存在的问题，发明人通过采用合适稀释剂，优化助流剂、润滑剂和崩解剂等药物载体类型及比例，通过调整药物制剂的处方成分来改善原料药粉末流动性和颜色均一性，并研究开发出符合临床需要溶出效果的处方，各项物化性能均符合临床要求，进一步获得具有较好出料和/或胶囊填充均匀度的处方，该处方及其制备工艺适合工业化生产，可以满足式(I)化合物临床研究以及药物上市的需求。

本发明第一方面提供一种药物组合物，所述药物组合物包含如下式(I)化合物游离碱或其酸式盐作为活性成分、药学上可接受的稀释剂、以及其它药学上可接受载体，所述其它药学上可接受载体为助流剂、润滑剂和崩解剂中的一种或多种，



作为优选的方案，所述式(I)化合物酸式盐选自盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐、醋酸盐、二氯醋酸盐、三氯醋酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、4-氯苯磺酸盐、1,5-萘二磺酸盐、萘-2-磺酸盐、乙烷-1,2-二磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯甲酸盐、癸酸盐、己酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己烷氨基磺酸盐、樟脑磺酸盐、天门冬氨酸盐、樟脑酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、异抗坏血酸盐、乳酸盐、天门冬氨酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、焦谷氨酸盐、酒石酸盐、十二烷基硫酸盐、二苯甲酰酒石酸盐、蚁酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐、龙胆酸盐、乙酰氧肟酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、戊二酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、2-酮戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、羟乙基磺酸盐、乳糖酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、月桂酸盐、樟脑酸盐、马来酸盐、烟酸盐、油酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、丙酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、4-氨基苯甲酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、硬脂酸盐、硫氰酸盐、十一碳烯酸盐或琥珀酸盐。

作为进一步优选的方案，所述式(I)化合物酸式盐选自盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、富马酸盐或酒石酸盐。

作为优选的方案，所述活性成分还为式(I)化合物游离碱或其酸式盐的无水物、水合物或溶剂合物。

作为进一步优选的方案，所述活性成分为式(I)化合物游离碱或其酸式盐的溶剂合物，所述溶剂选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、

酰胺类、亚砷类有机溶剂或其混合物，或其水溶液。

作为更进一步优选的方案，所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙腈、丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、2-甲氧基乙醚或其混合物，或其水溶液。

5 作为更进一步优选的方案，所述活性成分为游离碱或其酸式盐的水合物，所述水合物每个分子中包含1~3个水分子。

作为进一步优选的方案，所述活性成分为游离碱或其酸式盐的无水物或水合物。

作为更进一步优选的方案，所述活性成分为游离碱或其酸式盐的无水物。

10 作为更进一步优选的方案，所述活性成分为游离碱或其酸式盐的水合物，所述水合物每个分子中包含1个水分子。

作为优选的方案，所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计，所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~60.0% W/W 的活性成分。

作为进一步优选的方案，所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计，所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 1.0%~40.0% W/W 的活性成分。

15 作为更进一步优选的方案，所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计，所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 3.0%~32.0% W/W 的活性成分。

作为优选的方案，所述稀释剂为乳糖、乳糖水合物和微晶纤维素中的一种或多种。

作为进一步优选的方案，所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 40.0%~99.9% W/W 的稀释剂。

20 作为更进一步优选的方案，所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 50.0%~94.0% W/W 的稀释剂。

作为再更进一步优选的方案，所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 60.0%~92.0% W/W 的稀释剂。

25 作为进一步优选的方案，所述稀释剂为一水乳糖和微晶纤维素的混合物，所述一水乳糖和微晶纤维素的 W/W 质量比为 1:5~5:1。

作为更进一步优选的方案，所述一水乳糖和微晶纤维素的 W/W 质量比为 1:3~3:1。

作为再更进一步优选的方案，所述一水乳糖和微晶纤维素的 W/W 质量比为 1:1~3:1。

作为进一步优选的方案，所述一水乳糖为一水乳糖 T80 或一水乳糖 316；所述微晶纤维素为微晶纤维素 PH102 或微晶纤维素 PH101。

30 作为更进一步优选的方案，所述稀释剂为一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102 的混合物，所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:5~5:1。

作为再更进一步优选的方案，所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:3~3:1。

35 作为再更进一步优选的方案，所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:1~3:1；更优选地为 2:1 或 3:1。

作为更进一步优选的方案，所述稀释剂为一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH101 的混

合物, 所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:5~5:1。

作为再更进一步优选的方案, 所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:3~3:1。

5 作为再更进一步优选的方案, 所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:1~3:1; 更优选地为 2:1 或 3:1。

作为更进一步优选的方案, 所述稀释剂为一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH102 的混合物, 所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:5~5:1。

作为再更进一步优选的方案, 所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:3~3:1。

10 作为再更进一步优选的方案, 所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:1~3:1; 更优选地为 2:1 或 3:1。

作为更进一步优选的方案, 所述稀释剂为一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101 的混合物, 所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:5~5:1。

15 作为再更进一步优选的方案, 所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:3~3:1。

作为再更进一步优选的方案, 所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:1~3:1; 更优选地为 2:1 或 3:1。

作为优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅、沉淀二氧化硅和滑石粉中的一种或多种。

20 作为进一步优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅。

作为更进一步优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅 200。

作为优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅、沉淀二氧化硅和滑石粉中的一种或多种, 所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~10.0% W/W 的助流剂。

25 作为进一步优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅, 包含相对于组合物总重量的 0.5%~5.0% W/W 的助流剂。

作为更进一步优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅, 包含相对于组合物总重量的 1.0%~3.0% W/W 的助流剂。

作为再更进一步优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅, 包含相对于组合物总重量的 1.0%~2.0% W/W 的助流剂。

30 作为优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅 200, 所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~10.0% W/W 的助流剂。

作为进一步优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅 200, 所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.5%~5.0% W/W 的助流剂。

35 作为更进一步优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅 200, 所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 1.0%~3.0% W/W 的助流剂。

作为再更进一步优选的方案, 所述助流剂为胶态二氧化硅 200, 所述药物组合物包

含相对于组合物总重量的 1.0%~2.0% W/W 的助流剂。

作为优选的方案,所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酰反丁烯二酸钠、甘油二山嵛酸酯、胶态二氧化硅、滑石、其他氢化植物油和三酸甘油酯中的一种或多种,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~5.0% W/W 的润滑剂。

- 5 作为进一步优选的方案,所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酰反丁烯二酸钠、甘油二山嵛酸酯中的一种或多种,包含相对于组合物总重量的 0.5%~2.0% W/W 的润滑剂。

作为优选的方案,所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂酰反丁烯二酸钠,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~5.0% W/W 的润滑剂。

- 10 作为进一步优选的方案,所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂酰反丁烯二酸钠,包含相对于组合物总重量的 0.5%~2.0% W/W 的润滑剂。

作为更进一步优选的方案,所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂酰反丁烯二酸钠,包含相对于组合物总重量的 0.5%~1.5% W/W 的润滑剂。

作为优选的方案,所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠、交联聚乙烯吡咯酮和羟基乙酸淀粉钠及其类似物中的一种或多种。

- 15 作为进一步优选的方案,所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠。

作为优选的方案,所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠、交联聚乙烯吡咯酮和羟基乙酸淀粉钠及其类似物中的一种或多种,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~10.0% W/W 的崩解剂。

- 20 作为优选的方案,所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~10.0% W/W 的崩解剂。

作为进一步优选的方案,所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.5%~5.0% W/W 的崩解剂。

作为更进一步优选的方案,所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 1.0%~5.0% W/W 的崩解剂。

- 25 作为优选的方案,所述药物组合物包含活性成分和稀释剂,其 W/W 质量比为(1.0~50.0): (50.0~94.0),所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计;所述的稀释剂为一水乳糖和微晶纤维素,其 W/W 质量比为 1:1~3:1。

- 30 作为优选的方案,所述药物组合物包含活性成分和稀释剂,其 W/W 质量比为(1.0~50.0): (60.0~92.0),所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计;所述的稀释剂为一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102,其 W/W 质量比为 1:1~3:1。

作为优选的方案,所述药物组合物包含活性成分和稀释剂,其 W/W 质量比为(1.0~50.0): (60.0~92.0),所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计;所述的稀释剂为一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH101,其 W/W 质量比为 1:1~3:1。

- 35 作为优选的方案,所述药物组合物包含活性成分和稀释剂,其 W/W 质量比为(1.0~50.0): (60.0~92.0),所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计;所述的稀释剂为一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH102,其 W/W 质量比为 1:1~3:1。

作为优选的方案,所述药物组合物包含活性成分和稀释剂,其 W/W 质量比为(1.0~50.0):(60.0~92.0),所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计;所述的稀释剂为一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101,其 W/W 质量比为 1:1~3:1。

作为进一步优选的方案,所述药物组合物还包含胶态二氧化硅作为助流剂,其含量为相对于组合物总重量的 0.5%~5.0%W/W。

作为更进一步优选的方案,助流剂的含量为相对于组合物总重量的 1.0%~3.0%W/W。

作为再更进一步优选的方案,助流剂的含量为相对于组合物总重量的 1.0%~2.0%W/W。

作为进一步优选的方案,所述药物组合物还包含硬脂酸镁或硬脂酰反丁烯二酸钠作为润滑剂,其含量为相对于组合物总重量的 0.5%~2.0% W/W。

作为更进一步优选的方案,润滑剂的含量为相对于组合物总重量的 0.5%~1.5%W/W。

作为进一步优选的方案,所述药物组合物还包含交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂,其含量为相对于组合物总重量的 0.5%~5.0% W/W。

作为更进一步优选的方案,崩解剂的含量为相对于组合物总重量的 1.0%~5.0% W/W。

作为优选的方案,所述药物组合物中各组分的含量之和为 100wt%。作为进一步优选的方案,所述活性成分、稀释剂、助流剂、润滑剂、崩解剂的含量之和为 100wt%。

作为进一步优选的方案,活性成分、稀释剂、助流剂、润滑剂、崩解剂如前所述。

作为进一步优选的方案,所述的药物组合物中,所述活性成分为式(I)化合物盐酸盐一水合物,稀释剂为微晶纤维素 PH102 和一水乳糖 T80,助流剂为胶态二氧化硅 200,润滑剂为硬脂酸镁,和崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

作为进一步优选的方案,所述的药物组合物中,所述活性成分为式(I)化合物盐酸盐一水合物,稀释剂为微晶纤维素 PH101 和一水乳糖 316,助流剂为胶态二氧化硅 200,润滑剂为硬脂酸镁,和崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

作为优选的方案,所述药物组合物为胶囊剂。

作为进一步优选的方案,所述胶囊剂的单位剂型包含 1mg~500mg 活性成分,所述活性成分的含量以式(I)化合物游离碱计。

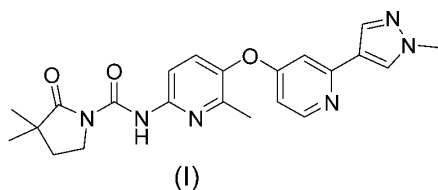
作为更进一步优选的方案,所述胶囊剂的单位剂型包含 1mg~200mg 活性成分,所述活性成分的含量以式(I)化合物游离碱计。

作为再更进一步优选的方案,所述胶囊剂的单位剂型包含 1mg、5mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg 或 200mg 活性成分,所述活性成分的含量以式(I)化合物游离碱计。

本发明第二方面提供一种药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

步骤 A: 将式(I)化合物游离碱或其酸式盐和助流剂各自独立地或混合后过筛预处理;

稀释剂、崩解剂和润滑剂各自独立地或混合后过筛预处理；



步骤 B: 将步骤 A 制备得到的式(I)化合物游离碱或其酸式盐和助流剂混合物料, 与经预处理的稀释剂和崩解剂混合均匀, 置于料斗混合机中进行混合;

5 步骤 C: 将步骤 B 制备得到的混合物料和经预处理的润滑剂混合均匀, 置于总混桶中进行混合。

作为优选的方案, 所述制备方法还包括步骤 D: 对上述步骤 C 制备得到的总混粉进行胶囊填充。

作为优选的方案, 所述制备方法为, 将式(I)化合物游离碱或其酸式盐和助流剂混合后过 50-80 目筛预处理; 和/或, 稀释剂独立地过 30-80 目筛预处理; 和/或, 崩解剂独立地过 30-50 目筛预处理; 和/或, 润滑剂独立地过 20-40 目筛预处理。

作为优选的方案, 所述制备方法步骤 A 中式(I)化合物游离碱或其酸式盐是经过粉碎的。

本发明第三方面涉及上述药物组合物在制备 CSF-1R 抑制剂药物中的用途。

15 本发明第四方面涉及上述药物组合物在制备治疗与 CSF1-R 相关的肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病药物中的应用。

作为优选的方案, 所述肿瘤为癌症。

作为优选的方案, 所述与 CSF1-R 相关的肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病为卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖性疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物。

本发明第五方面涉及上述药物组合物, 其用于治疗与 CSF1-R 相关的肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物。

本发明还提供一种抑制 CSF-1R 活性的方法, 所述方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量上述药物组合物。

30 本发明还提供一种治疗与 CSF1-R 相关的卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖

疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量上述药物组合物。

5

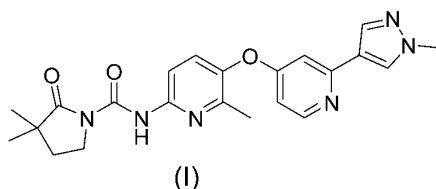
具体实施方式

1. 具体定义

详细说明：除非有相反陈述或特别说明，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

10 “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的晶型、盐型或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

术语“式(I)化合物游离碱”是指如下式(I)化合物，



15 术语“活性成分”是指式(I)化合物游离碱或其酸式盐；所述活性成分优选为式(I)化合物游离碱或其酸式盐的无水物、水合物或溶剂合物；所述溶剂是指有机溶剂，选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、酰胺类、亚砷类有机溶剂或其混合物，或其水溶液。优选的，所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙腈、丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、乙

20 酸异丙酯、甲基叔丁基醚、2-甲氧基乙醚或其混合物，或其水溶液。

本发明药物组合物可包括一种或多种药学上可接受的载体，这些载体包括但不限于：稀释剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、黏合剂、稳定剂、缓冲剂、佐剂、载剂、乳化剂、粘度调节剂、表面活性剂、防腐剂、调味剂或着色剂等。医学上可接受的赋形剂可参见 R.C.罗 P.J.舍斯基《药用辅料手册》的实例描述。

25 如本文所用，术语“稀释剂”是指添加至组合物中以增加容积的任何医药学上可接受的物质或组合物。适合稀释剂包括(但不限于)乳糖(如一水乳糖、无水乳糖或无定型乳糖等)、微晶纤维素(如 PH101、PH102、PH301、PH302、PH200、Ceolus KG-802、Ceolus KG-1000、Ceolus UF-711、Ceolus UF-702、Prosolv SMCC 50 或 SMCC90 等)、硅化微晶纤维素、甘露糖醇及磷酸二钙。

30 如本文所用，术语“助流剂”是指添加至组合物中以增加流动性的任何医药学上可接受的物质或组合物。适合助流剂包括(但不限于)胶态二氧化硅、沉淀二氧化硅和/或滑石粉。

如本文所用，术语“润滑剂”是指添加至组合物中以降低表面摩擦、润滑颗粒表面、

降低静电累积的趋势和/或降低颗粒易脆性的任何医药学上可接受的试剂。因此，润滑剂可充当抗聚结剂。常规润滑剂包括硬脂酸及相关化合物，诸如硬脂酸镁及硬脂酰反丁烯二酸钠。可替代润滑剂包括甘油二山嵛酸酯、胶态二氧化硅、滑石、其他氢化植物油或三酸甘油酯。适合可替代润滑剂的实例包括(但不限于)甘油二山嵛酸酯。

5 如本文所用，术语“崩解剂”是指添加至组合物中以帮助其分裂(崩解)且释放药剂的物质。崩解剂的实例包括(但不限于)非糖水溶性聚合物，诸如交联聚乙烯吡咯酮。亦可使用的其他崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠及其类似物，例如参见 Khattab(1992)J.Pharm.Pharmacol.45: 687-691。

10 术语“一水乳糖 T80”、“一水乳糖 316”是由一水乳糖粉未经制粒得到的块状颗粒，该规格表明粗糙，比表面积大。

 术语“一水乳糖 FLOWLAC®100”是由乳糖水溶液喷雾干燥得到的球形颗粒，表面具有多孔结构。

15 术语“硅化微晶纤维素”英文名称为 Silicified microcrystalline cellulose，是指微晶纤维素和胶态二氧化硅在水中共混干燥制备而得，按干燥品重量计算，一般含微晶纤维素为 94.0~100%。

2. 实验仪器及材料

2.1 仪器及设备

名称	型号	厂家
料斗混合机	HSD50	浙江迦南科技股份有限公司
溶出仪	708-DS	安捷伦科技有限公司
小型粉碎机	ZN-04AL	北京兴时利和科技发展有限公司
胶囊填充机	NJP-200C-2	山东新马制药装备有限公司

2.2 物料信息

物料名称	供应商
原料药/API (式(I)化合物盐酸盐一水合物)	上海和誉(Abbisko)
一水乳糖316	KERRY, USP
一水乳糖 T80	MEGGLE, Germany
一水乳糖 FLOWLAC®100	MEGGLE, Germany
微晶纤维素 PH102	FMC, USA
微晶纤维素 PH101	FMC, USA

交联羧甲基纤维素钠	JRS, Germany
胶态二氧化硅200	Evonik, Germany
硬脂酸镁	Mallinkrodt, USA
明胶空心胶囊，3#不透明富黄色	苏州胶囊有限公司
口服固体药用高密度聚乙烯瓶， 75 mL	塞纳医药包装材料（昆山）有限公司
口服固体药用儿童安全盖	

为了客观评价原料药与所使用的辅料相容性问题，本发明选用口服固体制剂常用辅料与原料药以不同比例混合，放置不同条件，分别于不同时间点取出后以外观、吸湿增重、含量及有关物质为指标，判断原辅料相容性。根据辅料手册，所用辅料均为口服固体制剂的常用辅料，且均已收载入中国药典现行版，各辅料性质稳定。本试验对原料与

5 各辅料进行了相容性试验，原辅料比例根据《化学药物制剂研究基本技术指导原则》，设定用量较大的辅料（如微晶纤维素），按照原料药：稀释剂=1:5 的重量比例混合；用量较小的辅料（如硬脂酸镁），按照原料药：润滑剂=5:1 的重量比例混合。将样品放置于高温（60℃，40℃）、高湿（25℃/92.5%RH）、加速（40℃/75%RH）、光照（可见光 4500 Lux±500 Lux，近紫外光 85 μw/cm²）的实验条件下，在 0 天，第 10 天，第 30

10 天，第 6 个月取样考察。提交样品进行相关指标检测（检测项包括外观、吸湿增重、含量及有关物质），测定结果与对照样品原料药进行比较。

经原辅料相容性试验结果表明：在高温 60℃，高湿 25℃/92.5%RH、加速 40℃/75%RH、光照条件下，原料药与一水乳糖 T80、一水乳糖 316、微晶纤维素 PH101、微晶纤维素 PH102、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅 200、硬脂酸镁、明胶空心胶囊的相容性

15 良好。

3. 溶出测定方法

溶出装置	中国药典2020年版，0931，第一法 篮法
溶出介质	0.1 mol/L盐酸溶液
介质pH	pH 1.2
介质体积	900 mL
介质温度	37 ± 0.5 °C
旋转速度	50 rpm

取样时间点	45 min（溶出度）
	5 min、15 min、30 min、45 min、60 min （溶出曲线）
取样体积	5 mL
过滤	0.45 μm PES过滤器，弃去至少3 mL

4. 含量均匀度测定方法

取本申请实施例7制备的胶囊剂数粒，分别测定每粒以标示量为100%的相对含量，计算其均值和标准差（SD%）以及标示量与均值之差的绝对值（A），由 $CP=A+2.2S$ 计算本申请药物组合物的含量均匀度 CP($CP\leq15.0$ 满足中国药典要求)。

- 5
- 色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Waters XBridge® C18，4.6×150 mm，3.5 μm 色谱柱）；以 0.1 vol%的三氟乙酸水溶液为流动相 A，以 0.1 vol%的三氟乙酸乙腈溶液为流动相 B，以流动相 A-流动相 B（60:40）进行等度洗脱，检测波长为 245 nm，流速为每分钟 1.0 mL，柱温为 40°C，进样量为 10 μL，运行时间 7 分钟。

5. 有关物质测定方法

- 10
- 色谱条件：以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Waters CORTECS® C18+，2.1 × 100 mm，2.7 μm 色谱柱），以 0.05 vol%的三氟乙酸水溶液（用三乙胺调节 pH 值至 3.0）为流动相 A，以乙腈为流动相 B，检测波长为 245 nm，流速为每分钟 0.4 mL，柱温 25°C，进样量为 2 μL。按下表进行梯度洗脱，运行时间 24.1 分钟，后运行时间 5 分钟。

时间（分钟）	0.0	3.0	7.0	10.0	17.0	19.0	24.0	24.1
流动相A（%）	95	95	80	70	70	10	10	95
流动相B（%）	5	5	20	30	30	90	90	5

- 15
- 本发明实施例中的试剂是已知的并且可以在市场上买到，所用试剂为市售工业级或分析级试剂，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成，特别地，式(I)化合物游离碱根据专利申请 WO2018214867A1 制备得到。本发明未具体描述的测试方法均按本技术领域常规技术或方法进行，在此不一一列明。

- 20
- 以下实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，其仅用于阐明本发明的特定实施方案，而不应被解读为以任何方式限制本发明的范围。

实施例 1

(药物组合物流动性评估)

1.存在的技术问题

在药学研究过程中，本申请发明人发现原料药的流动性差，堆密度小，无法满足 GMP 生产的要求，在灌装胶囊时会出现装量差异较大的风险，不能满足胶囊灌装的要求。

5 2. 流动性考察方案

根据现有技术存在的问题，本申请发明人设计了 3 种规格(5 mg、25 mg 及 100 mg) 的药物组合物，通过考察其堆密度，卡尔指数和休止角等参数，来评估药物组合物的流动性。

发明人按照下表中记载的组分及含量，将原料药和胶态二氧化硅 200 混合后过筛；
10 加入过筛处理的一水乳糖 FLOWLAC®100 或一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102，以及交联羧甲基纤维素钠，使用料斗混合机混合均匀，以 20rpm 的转速混合 15-45min；随后加入过筛处理的硬脂酸镁混合均匀，置于总混桶中，以 20rpm 的转速混合 3-6min。

经过初步的工艺筛选，最终确定了采用粉末直灌工艺，考察了处方的粉体性质，并以溶出度为产品指标。

15 3. 药物组成及含量

组分 \ 含量	5 mg		25 mg		100 mg	
	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	5.65	3.53	28.24	17.65	112.96	31.38
一水乳糖 FLOWLAC®100	/	/	/	/	221.84	61.62
一水乳糖 T80	97.57	60.98	82.51	51.57	/	/
微晶纤维素 PH102	48.78	30.49	41.25	25.78	/	/
交联羧甲基纤维素钠	4.80	3.00	4.80	3.00	10.80	3.00
胶态二氧化硅 200	1.60	1.00	1.60	1.00	10.80	3.00
硬脂酸镁	1.60	1.00	1.60	1.00	3.60	1.00
总计	160.00	100.00	160.00	100.00	360.00	100.00

备注：本申请中制剂规格以式(I)化合物游离碱计，实际使用“原料药”为式(I)化合物盐酸盐一水合物，分子量为474.95，其游离碱分子量为420.47，换算系数为1.1296，以下

实施例除非特别注明，所用原料药或API与实施例1相同。

4. 粉体学特性数据

规格	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	卡尔指数 (%)	休止角 (°)
原料药	0.241	0.596	59.56	44.63
5 mg	0.499	0.688	27.47	39.77
25 mg	0.502	0.717	29.99	39.46
100 mg	0.509	0.746	31.77	38.15

由以上数据可知，虽然原料药流动性差，堆密度小，但制备成药物组合物后粉末堆密度有显著改善，休止角和卡尔指数明显减小，可降低灌装胶囊时出现装量差异较大的风险，能够满足胶囊灌装的要求，从而易于实现粉末直灌工艺。

实施例 2
(稀释剂的影响评估)

1. 混合均匀度考察

1.1 药物组分及含量

发明人按照如下表中记载的药物组分及含量，参照实施例 1 的方法制备获得药物组合物 2-1~2-4。

试验编号	2-1		2-2		2-3		2-4	
组分及含量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	112.96	31.38	112.96	28.24	112.96	31.38	28.24	17.65
一水乳糖 FLOWLAC®100	221.84	61.62	/	/	/	/	/	/
一水乳糖 T80	/	/	259.04	64.76	110.92	30.81	/	/
一水乳糖 316	/	/	/	/	/	/	82.51	51.57
微晶纤维素 PH101	/	/	/	/	/	/	41.25	25.78
微晶纤维素 PH102	/	/	/	/	110.92	30.81	/	/
交联羧甲基纤维素钠	10.80	3.00	12.00	3.00	10.80	3.00	4.80	3.00
胶态二氧化硅 200	10.80	3.00	12.00	3.00	10.80	3.00	1.60	1.00
硬脂酸镁	3.60	1.00	4.00	1.00	3.60	1.00	1.60	1.00

总计	360.00	100.00	400.00	100.00	360.00	100.00	160.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

1.2 粉体学特性数据

试验编号	堆密度（g/ml）	振实密度（g/ml）	卡尔指数（%）	休止角（°）
2-1	0.509	0.746	31.77	38.15
2-2	0.543	0.809	32.88	38.69
2-3	0.434	0.663	34.54	41.35
2-4	0.500	0.720	30.56	37.20

由上表实验结果可知，一水乳糖FLOWLAC®100、一水乳糖 T80以及一水乳糖 T80与微晶纤维素 PH102或一水乳糖 316与微晶纤维素 PH101等构成的复合稀释剂的药物组合物均具有可接受的粉末流动性，但试验过程中发现稀释剂为一水乳糖 FLOWLAC®100的5 药物组合物粉末混合物颜色不均一，有色差，存在粉末混合不均匀及分层的风险，而包含一水乳糖 T80、一水乳糖 316和/或微晶纤维素 PH101、微晶纤维素 PH102作为稀释剂的药物组合物粉末混合物颜色均一，不存在分层等风险。

2. 流动性和溶出效果考察

2.1 药物组分及含量

10 发明人按照如下表中记载的组分及含量，参照实施例 1 的方法制备获得药物组合物 2-5～2-9。

试验编号	2-5		2-6		2-7	
组分及含量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	112.96	28.24	112.96	31.38	112.96	31.38
一水乳糖 T80	259.04	64.76	147.89	41.08	110.92	30.81
微晶纤维素 PH102	/	/	73.95	20.54	110.92	30.81
交联羧甲基纤维素钠	12.00	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00
胶态二氧化硅 200	12.00	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00
硬脂酸镁	4.00	1.00	3.60	1.00	3.60	1.00
总计	400.00	100.00	360.00	100.00	360.00	100.00

试验编号	2-8		2-9	
组分及含量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	28.24	17.65	28.24	17.65
一水乳糖 316	61.88	38.68	92.82	58.01
微晶纤维素 PH101	61.88	38.67	30.94	19.34
交联羧甲基纤维素钠	4.80	3.00	4.80	3.00
胶态二氧化硅 200	1.60	1.00	1.60	1.00
硬脂酸镁	1.60	1.00	1.60	1.00
总计	160.00	100.00	160.00	100.00

2.2 粉体学特性数据

试验编号	堆密度（g/ml）	振实密度（g/ml）	卡尔指数（%）	休止角（°）
2-5	0.543	0.809	32.88	38.69
2-6	0.463	0.703	34.14	42.23
2-7	0.434	0.663	34.54	41.35
2-8	0.480	0.690	30.43	38.3
2-9	0.550	0.780	29.49	35.3

由上述实验结果可知，包含一水乳糖 T80或一水乳糖316和/或微晶纤维素PH102或微晶纤维素PH101的不同药物组合物均具有可接受的粉末流动性。

5 2.3 药物的溶出结果

试验编号	溶出度项	溶出度（%）（n=3）			
		5 min	15 min	30 min	45 min
2-4	Mean	91.6	99.2	100.1	100.3
	RSD%	3.0	2.1	2.0	2.0

2-5	Mean	33	83	96	97
	RSD%	7.9	7.3	1.1	1.0
2-6	Mean	52	92	99	100
	RSD%	15.4	6.1	1.0	1.5
2-7	Mean	56	93	100	101
	RSD%	12.2	0.7	0.9	0.7
2-8	Mean	92.2	101.8	102.6	102.6
	RSD%	5.6	1.1	2.1	2.0
2-9	Mean	93.6	98.5	99.2	99.4
	RSD%	3.7	4.2	4.4	4.4
备注	“Mean”是指三次平均值；“RSD”是指相对标准偏差，以下实施例如涉及“Mean”和“RSD”意义与本实施例相同。				

由上述实验结果可知，包含一水乳糖 T80、一水乳糖316和/或微晶纤维素PH101、微晶纤维素PH102的不同药物组合物均具有良好的溶出行为。以一水乳糖 T80和微晶纤维素PH102或一水乳糖 316和微晶纤维素PH101的混合物作为稀释剂的药物组合物具有更好的溶出行为，尤其当一水乳糖 316和微晶纤维素PH101的混合物作为稀释剂的药物组合物，在5min时即具有90%以上的溶出度，可以快速起效。

特别地，当一水乳糖 T80：微晶纤维素 PH102比例为2：1或一水乳糖 316：微晶纤维素 PH101比例为2：1或3：1时，不仅具有更好的溶出行为，还具有更大的堆密度及振实密度，更易于灌装。

实施例 3

(助流剂的影响评估)

1. 药物组分及含量

发明人按照如下表中记载的组分及含量，参照实施例 1 的方法进行制备获得药物组合物 3-1～3-6，对助流剂用量的进行了考察。

试验编号	3-1		3-2		3-3	
组分及用量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	112.96	31.38	112.96	31.38	112.96	31.38

一水乳糖 T80	152.69	42.41	150.30	41.75	147.89	41.08
微晶纤维素 PH102	76.35	21.21	75.14	20.87	73.95	20.54
交联羧甲基纤维素钠	10.80	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00
胶态二氧化硅 200	3.60	1.00	7.20	2.00	10.80	3.00
硬脂酸镁	3.60	1.00	3.60	1.00	3.60	1.00
总计	360.00	100.00	360.00	100.00	360.00	100.00
试验编号	3-4		3-5		3-6	
组分及用量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	28.24	17.65	28.24	17.65	28.24	17.65
一水乳糖 316	82.51	51.57	82.51	51.57	82.51	51.57
微晶纤维素 PH101	42.05	26.28	41.25	25.78	39.65	24.78
交联羧甲基纤维素钠	4.80	3.00	4.80	3.00	4.80	3.00
胶态二氧化硅 200	0.80	0.50	1.60	1.00	3.20	2.00
硬脂酸镁	1.60	1.00	1.60	1.00	1.60	1.00
总计	160.00	100.00	160.00	100.00	160.00	100.00

2. 粉体学特性数据

试验编号	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	卡尔指数 (%)	休止角 (°)
3-1	0.488	0.742	34.23	40.36
3-2	0.459	0.705	34.89	40.62
3-3	0.463	0.703	34.14	42.23
3-4	0.50	0.71	29.58	35.7
3-5	0.50	0.72	30.56	37.2
3-6	0.48	0.69	30.43	37.5

3.药物的溶出结果

试验编号	溶出度项	溶出度（%）（n=3）			
		5 min	15 min	30 min	45 min
3-4	Mean	93.9	98.3	98.8	99.1
	RSD%	3.1	1.8	1.9	1.8
3-5	Mean	91.6	99.2	100.1	100.3
	RSD%	3.0	2.1	2.0	2.0
3-6	Mean	93.9	100.2	100.8	100.9
	RSD%	2.2	2.1	2.1	2.1

由上述实验结果可知，当助流剂用量为0.5%时即可起到良好的助流效果，随着用量的增加休止角随之提高，其在3%时较为明显，表明助流剂用量过多会影响粉末流动性，因此胶态二氧化硅的用量为1%~2%时，效果较佳。由药物的溶出结果可知，胶态二氧化硅在0.5%~2.0%的范围内的三个药物组合物在pH 1.2的溶出介质(0.1 mol/L盐酸溶液)中均具有较快的溶出速度及良好的溶出一致性。

实施例 4

(润滑剂的影响评估)

1. 药物组分及含量

发明人按照如下表中记载的组分及含量，参照实施例 1 的方法制备获得药物组合物 4-1~4-6，对润滑剂用量进行了考察。

试验编号	4-1		4-2		4-3	
组分及含量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	112.96	31.38	112.96	31.38	112.96	31.38
一水乳糖 T80	153.89	42.75	152.69	42.41	151.49	42.08
微晶纤维素 PH102	76.95	21.37	76.35	21.21	75.75	21.04
交联羧甲基纤维素钠	10.80	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00
胶态二氧化硅 200	3.60	1.00	3.60	1.00	3.60	1.00
硬脂酸镁	1.80	0.50	3.60	1.00	5.40	1.50
总计	360.00	100.00	360.00	100.00	360.00	100.00

试验编号	4-4		4-5		4-6	
组分及含量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	28.24	17.65	28.24	17.65	28.24	17.65
一水乳糖 316	82.51	51.57	82.51	51.57	82.51	51.57
微晶纤维素 PH101	42.05	26.28	41.25	25.78	40.45	25.28
交联羧甲基纤维素钠	4.80	3.00	4.80	3.00	4.80	3.00
胶态二氧化硅 200	1.60	1.00	1.60	1.00	1.60	1.00
硬脂酸镁	0.80	0.50	1.60	1.00	2.40	1.50
总计	160.00	100.00	160.00	100.00	160.00	100.00

2. 粉体学特性数据

试验编号	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	卡尔指数 (%)	休止角 (°)
4-1	0.499	0.753	33.73	41.05
4-2	0.488	0.742	34.23	40.35
4-3	0.496	0.756	34.39	40.28
4-4	0.490	0.720	31.94	38.0
4-5	0.500	0.720	30.56	37.2
4-6	0.510	0.720	29.17	36.4

3.药物的溶出结果

试验编号	溶出度项	溶出度 (%) (n=3)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
4-1	Mean	55	85	96	98
	RSD%	23.4	7.5	3.8	1.9
4-2	Mean	56	88	99	100
	RSD%	2.3	3.3	2.7	1.2

4-3	Mean	54	92	98	99
	RSD%	9.5	2.4	0.9	0.5
4-4	Mean	98.8	103.0	103.4	103.4
	RSD%	1.8	1.8	1.7	1.8
4-5	Mean	91.6	99.2	100.1	100.3
	RSD%	3.0	2.1	2.0	2.0
4-6	Mean	93.3	98.3	98.9	99.1
	RSD%	5.2	1.1	1.4	1.3

由粉体学特性数据可知，润滑剂不同用量的三个药物组合物均具有良好粉末流动性，随着润滑剂用量的提升，粉末流动性有变好的趋势。由药物的溶出结果可知，硬脂酸镁在0.5%~1.5%的范围内的三个药物组合物在pH1.2的溶出介质(0.1 mol/L盐酸溶液)中均具有较快的溶出速度及良好的溶出一致性。

5

实施例 5
(崩解剂的影响评估)

1. 药物组分及含量

按照如下表中记载的组分及含量，参照实施例 1 的方法制备获得药物组合物 5-1~5-6，对崩解剂用量进行了考察。

试验编号	5-1		5-2		5-3	
组分及含量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	112.96	31.38	112.96	31.38	112.96	31.38
一水乳糖 T80	157.49	43.75	152.69	42.41	147.89	41.08
微晶纤维素 PH102	78.75	21.87	76.35	21.21	73.95	20.54
交联羧甲基纤维素钠	3.60	1.00	10.80	3.00	18.00	5.00
胶态二氧化硅 200	3.60	1.00	3.60	1.00	3.60	1.00
硬脂酸镁	3.60	1.00	3.60	1.00	3.60	1.00
总计	360.00	100.00	360.00	100.00	360.00	100.00

试验编号	5-4		5-5		5-6	
组分及含量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	28.24	17.65	28.24	17.65	28.24	17.65
一水乳糖 316	82.51	51.57	82.51	51.57	82.51	51.57
微晶纤维素 PH101	44.45	27.78	41.25	25.78	38.05	23.78
交联羧甲基纤维素钠	1.60	1.00	4.80	3.00	8.00	5.00
胶态二氧化硅 200	1.60	1.00	1.60	1.00	1.60	1.00
硬脂酸镁	1.60	1.00	1.60	1.00	1.60	1.00
总计	160.00	100.00	160.00	100.00	160.00	100.00

2. 粉体学特性数据

试验编号	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	卡尔指数 (%)	休止角 (°)
5-4	0.48	0.71	32.39	36.5
5-5	0.50	0.72	30.56	37.2
5-6	0.50	0.73	31.51	36.5

3. 药物的溶出结果

试验编号	溶出度项	溶出度 (%) (n=3)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
5-1	Mean	42	90	98	99
	RSD%	7.0	2.1	0.6	0.4
5-2	Mean	56	88	99	100
	RSD%	2.3	3.3	2.7	1.2
5-3	Mean	53	92	99	100
	RSD%	28.8	5.1	2.3	1.1
5-4	Mean	85.8	99.6	100.2	100.5

	RSD%	9.8	2.7	2.5	2.4
5-5	Mean	91.6	99.2	100.1	100.3
	RSD%	3.0	2.1	2.0	2.0
5-6	Mean	96.3	100.0	100.7	101.0
	RSD%	1.3	1.5	1.4	1.4

由上述实验结果可知，交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂在1%~5%的范围内，粉末流动性均较好，不同药物组合物在pH 1.2的溶出介质 (0.1 mol/L盐酸溶液)中均具有较快的溶出速度及良好的溶出一致性。

实施例6

(小规格制剂的开发)

1. 药物组分及含量

发明人基于实施例 5 的药物组合物 5-2 的 100 mg 规格处方组成比例和试验结果，制备 5 mg 和 25 mg 制剂规格药物组合物 6-1 及 6-2，并且在助流剂及润滑剂比例不变的情况下，调整稀释剂用量至装量，工艺过程与实施例 5 一致。

试验编号	6-1		6-2	
制剂规格	5 mg		25 mg	
成分及含量	用量 mg	百分比 %	用量 mg	百分比 %
原料药	5.65	3.53	28.24	17.65
一水乳糖 T80	97.57	60.98	82.51	51.57
微晶纤维素 PH102	48.78	30.49	41.25	25.78
交联羧甲基纤维素钠	4.80	3.00	4.80	3.00
胶态二氧化硅 200	1.60	1.00	1.60	1.00
硬脂酸镁	1.60	1.00	1.60	1.00
总计	160.00	100.00	160.00	100.00

2. 药物的溶出效果

制剂规格	溶出度项	溶出度（%）（n=3）
------	------	-------------

		5 min	15 min	30 min	45 min
5 mg	Mean	63	92	99	99
	RSD%	4.5	3.3	0.6	1.0
25 mg	Mean	74	101	102	102
	RSD%	7.1	2.7	2.0	2.2

由以上试验结果可知，使用该出发制备的5mg和25mg小规格制剂的药物组合物也具有很好的溶出行为，进一步说明处方设计合理，符合临床研究及药物上市的要求。

实施例 7

(处方开发及结果)

5 1. 处方组成

本发明提供一种 CSF-1R 抑制剂药物组合物，制备成 5 mg、25 mg 和 100 mg 三个规格的胶囊剂，其中三个规格处方中所使用的辅料种类及比例均有所不同，所使用辅料包括一水乳糖 T80/一水乳糖 316、微晶纤维素 PH101/微晶纤维素 PH102、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅 200、硬脂酸镁和明胶空心胶囊，其各组分的用量见下表：

试验编号	7-1		7-2		7-3		7-4	
处方成分	5 mg 规格		25 mg 规格		100 mg 规格		25 mg 规格	
	mg/粒	比例%	mg/粒	比例%	mg/粒	比例%	mg/粒	比例%
胶囊内容物								
原料药	5.65	3.53	28.24	17.65	112.96	31.38	28.24	17.65
一水乳糖 T80	97.57	60.98	82.51	51.57	152.69	42.41	/	/
一水乳糖 316	/	/	/	/	/	/	82.51	51.57
微晶纤维素 PH102	48.78	30.49	41.25	25.78	76.35	21.21	/	/
微晶纤维素 PH101	/	/	/	/	/	/	41.25	25.78
交联羧甲基纤维素钠	4.80	3.00	4.80	3.00	10.80	3.00	4.80	3.00

胶态二氧化硅 200	1.60	1.00	1.60	1.00	3.60	1.00	1.60	1.00
硬脂酸镁	1.60	1.00	1.60	1.00	3.60	1.00	1.60	1.00
总计	160.00	100.00	160.00	100.00	360.00	100.00	160.00	100.00
胶囊壳								
明胶空心胶囊	3#不透明富黄色		3#不透明白色		0#不透明白色		3#不透明白色	
备注	“/”是指未加入。							

2. 制备工艺

1) 称量：根据处方量称取原料药（5mg 规格需提前粉碎，60s）、一水乳糖 316(或一水乳糖 T80)、微晶纤维素 PH101(或微晶纤维素 PH102)、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅 200、硬脂酸镁。

5 2) 原辅料过筛处理：原料药与胶态二氧化硅 200 共同过 60 目筛备用，微晶纤维素 PH101(或微晶纤维素 PH102)过 60 目筛备用，一水乳糖 316(或一水乳糖 T80)和交联羧甲基纤维素钠分别过 40 目筛备用，硬脂酸镁过 30 目筛备用。

3)主混：将除硬脂酸镁外的原辅料置于料斗混合机中混合 20 min，混合转速 20 rpm，得主混粉。

10 4) 总混：将硬脂酸镁加入到主混粉中，混合 5 min，混合转速 20 rpm，得总混粉。

5) 出料：将总混粉取出放置于 LDPE 袋中。

6) 胶囊填充：将总混粉置于胶囊机中，填充于不透明富黄色 3#或 0#胶囊中。

3. 制剂分析

试验编号		7-1	7-2	7-3
关键质量数据	含量均匀度（A+2.2S）	3.2	N/A	N/A
	有关物质（总杂，%）	0.20	0.16	0.17
	溶出度（30 min，%）	101.00	103.15	99.74
备注	“N/A”是指未检测。			

备注：取胶囊剂10粒进行含量均匀度测定。

15 4. 含量均匀度研究

本发明申请人重点研究了药物组合物7-2和7-4在总混、出料和胶囊填充过程中的含量均匀度情况。具体含量均匀度测定样品的取样时间和方法为，1)总混后取样11次检测，2)对出料过程的前中后三个阶段进行取样检测，3)胶囊填充过程中，至少每5分钟取样2～3粒进行检测。具体测定结果如下：

5 4.1 总混含量均匀度测定

试验 编号	7-2			7-4		
取样 次数	含量 (%)	平均值 (%)	RSD (%)	含量 (%)	平均值 (%)	RSD (%)
1	100.2	99.8	0.9	100.2	100.3	0.4
2	100.0			101.4		
3	100.0			100.3		
4	101.3			100.2		
5	98.4			100.3		
6	100.5			99.9		
7	100.1			100.3		
8	99.8			100.3		
9	98.1			99.6		
10	99.4			100.1		
11	100.3			100.4		

4.2 出料过程中含量均匀度测定

试验 编号	7-2			7-4		
取样 阶段	含量 (%)	平均值 (%)	RSD (%)	含量 (%)	平均值 (%)	RSD (%)
出料 前期	103.7	100.6	3.3	100.7	100.6	0.71
	102.9			100.3		
出料 中期	95.5			101.5		
	102.2			101.3		

出料 后期	97.6			99.8		
	101.5			99.9		

4.3 胶囊填充过程含量均匀度测定

试验编号	7-2		7-4	
测定结果	平均值（%）	RSD（%）	平均值（%）	RSD（%）
	103.3	6.8	100.4	1.1

上述实验结果显示，药物组合物7-2和7-4的总混混合均匀度良好；出料过程中，药物组合物7-4含量均匀性较好，药物组合物7-2有发生分层的趋势；胶囊填充过程中，药物组合物7-4含量均匀性较好，药物组合物7-2含量波动略大，明显发生了分层。

5 5. 稳定性研究

为考察胶囊制剂处方的合理性及稳定性，对药物组合物 7-1～7-4 进行了初步的影响因素和稳定性研究。

5.1 稳定性样品

试验 编号	7-1	7-2	7-3	7-4
数量 规格	25 粒/瓶	25 粒/瓶	25 粒/瓶	35 粒/瓶
样品 包装	口服固体药用高密度聚乙烯瓶， 45 mL	口服固体药用高密度聚乙烯瓶， 45 mL	口服固体药用高密度聚乙烯瓶， 75 mL	口服固体药用高密度聚乙烯瓶， 75 mL
	口服固体药用儿童安全盖	口服固体药用儿童安全盖	口服固体药用儿童安全盖	口服固体药用儿童安全盖

5.2 样品放置条件

放置条件	10 天	30 天	6 个月
光照（开口）	1 瓶	N/A	N/A
60℃（开口）	1 瓶	1 瓶	N/A
75%RH（开口）	1 瓶	1 瓶	N/A
40℃/75%RH（开口）	1 瓶	1 瓶	N/A

40°C/75%RH（闭口）	N/A	1 瓶	N/A
30°C/65%RH（闭口）	N/A	1 瓶	1 瓶
备注：	“N/A”是指未放样。		

5.3 稳定性数据

试验编号	放置条件	溶出度（%）（n=3）				
		溶出度项	5 min	15 min	30 min	45 min
7-1	0 天	Mean	95	101	101	101
		RSD%	2.9	0.5	0.6	0.8
	10 天 40°C/75% RH （开口）	Mean	94	98	99	99
		RSD%	2.1	1.4	0.7	0.6
	30 天 40°C/75% RH （开口）	Mean	84	98	98	98
		RSD%	4.0	1.7	1.5	1.8
	30 天 40°C/75% RH （闭口）	Mean	90	99	100	99
		RSD%	5.0	1.6	1.3	1.3
7-2	0 天	Mean	94	102	103	103
		RSD%	4.3	1.5	1.6	1.7
	10 天 40°C/75% RH （开口）	Mean	82	98	100	100
		RSD%	13.8	1.2	2.1	2.1
	30 天 40°C/75% RH （开口）	Mean	85	94	95	96
		RSD%	6.0	2.4	1.8	1.6
	30 天 40°C/75% RH （闭口）	Mean	76	95	98	99
		RSD%	34.3	7.9	3.2	1.7
7-3	0 天	Mean	52	96	100	100
		RSD%	23.1	2.1	1.2	1.1
	10 天 40°C/75% RH （开口）	Mean	46	90	96	98
		RSD%	11.5	6.8	1.9	0.9

	30 天 40°C/75% RH (开口)	Mean	53	83	91	95
		RSD%	7.2	5.6	2.8	1.3
	30 天 40°C/75% RH (闭口)	Mean	49	88	98	100
		RSD%	19.8	2.9	0.7	0.2
7-4	0 天 (n=6)	Mean	86.4	99.4	101.0	101.3
		RSD%	10.8	1.3	1.0	1.0
	6 个月 30°C/65% RH (闭口)	Mean	88.7	100.4	101.4	101.6
		RSD%	4.5	1.0	0.7	0.7

由以上数据可知，加速条件（40°C/75%RH 或 30°C/65% RH）对各个规格胶囊的溶出均无影响。

5.4 有关物质(%)

放置 条件 试验 编号	0 天	10 天				30 天			
		光照 (开口)	60℃ (开 口)	75%RH (开 口)	40℃/75 %RH(开口)	60℃ (开 口)	75%RH (开 口)	40℃/75 %RH(开 口)	40℃/75% RH(闭口)
7-1	0.20	0.23	0.22	0.21	0.21	0.22	0.21	0.18	0.20
7-2	0.16	0.20	0.19	0.17	0.19	0.19	0.18	0.19	0.17
7-3	0.17	0.19	0.21	0.20	0.20	0.18	0.18	0.18	0.19
7-4	<0.0 5%	<0.05 %	<0.0 5%	<0.05 %	/	<0.0 5%	<0.05 %	/	<0.05%
原料药	0.21	/							
备注	“/”是指未检测。								

由以上数据可知，各规格胶囊在多种不同条件下有关物质均未出现增长，性质稳定。

5 5.5 试验结论

本发明开发出了 CSF-1R 抑制剂的速释胶囊，可以使用粉末直接灌装工艺，所用辅料均为药学上可接受的常用辅料。本发明生产的 5mg、25mg 及 100mg 规格产品，关键质量属性均符合放行标准。稳定性研究表明，该产品在加速条件下(40°C/75%RH 及 60°C)

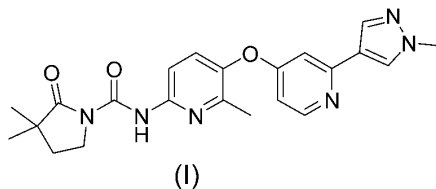
贮存 30 天，甚至 6 个月后，其物理性质（溶出度）及化学性质均比较稳定，符合临床药用标准。良好的稳定性可支持其在室温条件下进行贮存。

5 本发明对产品进行了全面系统的研究，不仅考察了功能性辅料类型与用量，还考察了关键工艺可行性与参数耐受范围。本发明采用的粉末直接灌装工艺，具有生产工序少、时间和人工成本低等优点，且简单易于放大，进而可生产出均一、稳定、释放性能良好的制剂产品。

10 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述公开内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含如下式(I)化合物游离碱或其酸式盐作为活性成分、药学上可接受的稀释剂、以及其它药学上可接受载体，所述其它药学上可接受载体为助流剂、润滑剂和崩解剂中的一种或多种，



2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征于,所述式(I)化合物酸式盐选自盐
酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐、醋酸盐、二氯醋酸盐、三氯
10 醋酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、4-氯苯磺酸盐、1,5-萘二磺酸盐、萘-2-
磺酸盐、乙烷-1,2-二磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯甲酸盐、癸酸盐、己酸盐、辛酸
盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己烷氨基磺酸盐、樟脑磺酸盐、天门冬氨酸盐、樟脑酸盐、
葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、异抗坏血酸盐、乳酸盐、天门冬氨酸盐、苹果酸
盐、扁桃酸盐、焦谷氨酸盐、酒石酸盐、十二烷基硫酸盐、二苯甲酰酒石酸盐、蚁酸盐、
15 富马酸盐、半乳糖酸盐、龙胆酸盐、乙酰氧肟酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、戊二酸盐、
己二酸盐、癸二酸盐、2-酮戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、羟乙基磺酸盐、乳糖酸盐、
抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、月桂酸盐、樟脑酸盐、马来酸盐、烟酸盐、油酸盐、乳清酸
盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、丙酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、4-氨基苯甲酸盐、
水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、硬脂酸盐、硫
20 氰酸盐、十一碳烯酸盐或琥珀酸盐;

优选地,所述式(I)化合物酸式盐选自盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、富马酸盐或酒石酸盐。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物, 其特征在于, 所述活性成分为式(I)化合物
25 游离碱或其酸式盐的无水物、水合物或溶剂合物;

优选地,所述活性成分为式(I)化合物游离碱或其酸式盐的溶剂合物,所述溶剂选自醇类、氯代烷烃、酮类、醚类、环醚类、酯类、烷烃类、环烷烃类、苯类、酰胺类、亚砷类有机溶剂或其混合物,或其水溶液;

更优选地，所述活性成分为式(I)化合物游离碱或其酸式盐的溶剂合物，所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙腈、丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、2-甲氧基乙醚或其混合物，或其水溶液；

优选地，所述活性成分为游离碱或其酸式盐的无水物或水合物；

更优选地，所述活性成分为游离碱或其酸式盐的无水物；

更优选地，所述活性成分为游离碱或其酸式盐的水合物，所述水合物每个分子中包含1~3个水分子；

5 更优选地，所述活性成分为游离碱或其酸式盐的水合物，所述水合物每个分子中包含1个水分子。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计，所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~60.0%
10 W/W 的活性成分；

优选地，包含相对于组合物总重量的 1.0%~40.0% W/W 的活性成分；

更优选地，包含相对于组合物总重量的 3.0%~32.0% W/W 的活性成分。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述稀释剂为乳糖、乳糖水合物和微晶纤维素中的一种或多种；
15

特别地，所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 40.0%~99.9% W/W 的稀释剂；

优选地，包含相对于组合物总重量的 50.0%~94.0% W/W 的稀释剂；

更优选地，包含相对于组合物总重量的 60.0%~92.0% W/W 的稀释剂。
20

6. 根据权利要求5所述的药物组合物，其特征在于，所述稀释剂为一水乳糖和微晶纤维素的混合物，所述一水乳糖和微晶纤维素的 W/W 质量比为 1:5~5:1；优选地，所述一水乳糖和微晶纤维素的 W/W 质量比为 1:3~3:1；更优选地，所述一水乳糖和微晶纤维素的 W/W 质量比为 1:1~3:1。
25

7. 根据权利要求6所述的药物组合物，其特征在于，所述一水乳糖为一水乳糖 T80 或一水乳糖 316；所述微晶纤维素为微晶纤维素 PH102 或微晶纤维素 PH101。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物，其特征在于，所述稀释剂为一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102 的混合物，所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:5~5:1；优选地，所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:3~3:1；更优选地，所述一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102 的 W/W 质量比为 1:1~3:1。
30

9. 根据权利要求7所述的药物组合物，其特征在于，所述稀释剂为一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101 的混合物，所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:5~5:1；优选地，所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:3~3:1；更优选地，所述一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101 的 W/W 质量比为 1:1~3:1。
35

10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述助流剂为胶态二氧化硅、沉淀二氧化硅和滑石粉中的一种或多种;

优选地,所述助流剂为胶态二氧化硅;

5 更优选地,所述助流剂为胶态二氧化硅 200;

特别地,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~10.0% W/W 的助流剂;

优选地,包含相对于组合物总重量的 0.5%~5.0% W/W 的助流剂;

更优选地,包含相对于组合物总重量的 1.0%~3.0% W/W 的助流剂。

10 11. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酰反丁烯二酸钠、甘油二山嵛酸酯、胶态二氧化硅、滑石、其他氢化植物油和三酸甘油酯中的一种或多种;

优选地,所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酰反丁烯二酸钠、甘油二山嵛酸酯中的一种或多种;

15 更优选地,所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂酰反丁烯二酸钠;

特别地,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~5.0% W/W 的润滑剂;

优选地,包含相对于组合物总重量的 0.5%~2.0% W/W 的润滑剂;

更优选地,包含相对于组合物总重量的 0.5%~1.5% W/W 的润滑剂。

20 12. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和羟基乙酸淀粉钠及其类似物中的一种或多种;

优选地,所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠;

特别地,所述药物组合物包含相对于组合物总重量的 0.1%~10.0% W/W 的崩解剂;

优选地,包含相对于组合物总重量的 0.5%~5.0% W/W 的崩解剂;

25 更优选地,包含相对于组合物总重量的 1.0%~5.0% W/W 的崩解剂。

13. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含活性成分和稀释剂,其 W/W 质量比为(1.0~50.0): (50.0~94.0),所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计;所述的稀释剂为一水乳糖和微晶纤维素,其 W/W 质量比为
30 1:1~3:1。

14. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含活性成分和稀释剂,其 W/W 质量比为(1.0~50.0): (60.0~92.0),所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计;所述的稀释剂为一水乳糖 T80 和微晶纤维素 PH102,其 W/W
35 质量比为 1:1~3:1。

15. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含活性成

分和稀释剂，其 W/W 质量比为(1.0~50.0)：(60.0~92.0)，所述活性成分的含量以式(I)化合物盐酸盐一水合物计；所述的稀释剂为一水乳糖 316 和微晶纤维素 PH101，其 W/W 质量比为 1:1~3:1。

- 5 16. 根据权利要求 13-15 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包含胶态二氧化硅作为助流剂，其含量为相对于组合物总重量的 0.5%~5.0%W/W；优选为 1.0%~3.0%W/W；和/或，

所述药物组合物还包含硬脂酸镁或硬脂酰反丁烯二酸钠作为润滑剂，其含量为相对于组合物总重量的 0.5%~2.0% W/W；优选为 0.5%~1.5%W/W；和/或，

- 10 所述药物组合物还包含交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂，其含量为相对于组合物总重量的 0.5%~5.0% W/W；优选为 1.0%~5.0% W/W。

17. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为胶囊剂。

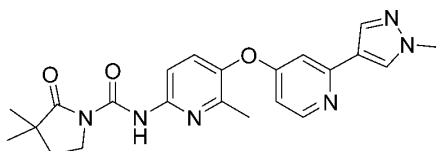
- 15 18. 根据权利要求 17 所述的药物组合物，其特征在于，所述胶囊剂的单位剂型包含 1mg~500mg 活性成分，所述活性成分的含量以式(I)化合物游离碱计；

优选地，单位剂型包含 1mg~200mg 活性成分，所述活性成分的含量以式(I)化合物游离碱计；

- 20 更优选地，单位剂型包含 1mg、5mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg 或 200mg 活性成分，所述活性成分的含量以式(I)化合物游离碱计。

19. 一种如权利要求 1 所述的药物组合物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

步骤 A：将式(I)化合物游离碱或其酸式盐和助流剂各自独立地或混合后过筛预处理；稀释剂、崩解剂和润滑剂各自独立地或混合后过筛预处理；



25

(I)

步骤 B：将步骤 A 制备得到的式(I)化合物游离碱或其酸式盐和助流剂混合物料，与经预处理的稀释剂和崩解剂混合均匀，置于料斗混合机中进行混合；

步骤 C：将步骤 B 制备得到的混合物料和经预处理的润滑剂混合均匀，置于总混桶中进行混合；

- 30 任选地，步骤 D：对上述步骤 C 制备得到的总混粉进行胶囊填充。

20. 根据权利要求 19 所述的制备方法，其特征在于，将式(I)化合物游离碱或其酸式盐和助流剂混合后过 50-80 目筛预处理；和/或，稀释剂独立地过 30-80 目筛预处理；和

/或，崩解剂独立地过 30-50 目筛预处理；和/或，润滑剂独立地过 20-40 目筛预处理。

21. 根据权利要求 19 所述的制备方法，其特征在于，步骤 A 中式(I)化合物游离碱或其酸式盐是经过粉碎的。

5

22. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物组合物在制备 CSF1-R 抑制剂药物中的用途。

23. 权利要求 1-18 任一项所述的药物组合物在制备治疗与 CSF1-R 相关的肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病药物中的应用；**优选地**，所述肿瘤为癌症。

10

24. 根据权利要求 23 的应用，其在特征在于，所述与 CSF1-R 相关的肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病为卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物。

15

20

25. 权利要求 1-18 任一项所述的药物组合物，其用作治疗与 CSF1-R 相关的肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物。